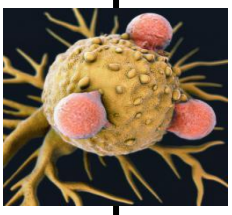
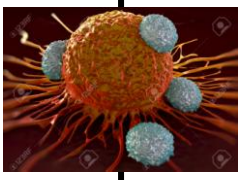
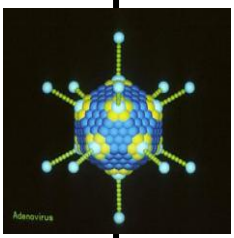
■■ الفصل الثامن

النانوتكنولوجي في علاج السرطان







عصر النانو، ذلك ما أطلقه العلماء علي هذا العصر الذي نعيشه، هذا المصطلح يعني التعامل مع حجم جزيئات النانو، ولتخيل هذا الحجم، عليك ان تتخيل أنك تقلصت في الحجم ١٥٠٠ مرة، ثم دخلت حجرة جلوسك، لن تري سوي جزيئات وذرات، وجزيئات بروتين وخلايا علي مدرج أو مقياس النانو **nanoscale** ، والنانو هو جزء من البليون، وهما وحدتان لقياس الحجم في عالم التصنيع الجزيئي والزمن بالتتابع، ولقياس الحجم فإن واحد من البليون من المتر يساوي $١٠^{-٩}$ من المتر، ولتقريب التصور فإن تقدير حجم شعرة في رأس الإنسان بأن قطرها يساوي ١٠ آلاف نانوميتر، كما أن الورقة العادية سمكها يساوي ١٠٠ ألف نانوميتر. إشتق مصطلح نانو **nano** من الكلمة اليونانية «نانوس **nanos**» والتي تعني قزم أو صغير، وفي العلوم تعني البادئة «نانو» جزءاً واحداً من بليون جزء من شيء ما مثلما نقول نانومتر أو نانوثانية، ويطلق المصطلح علي الأشياء بالغة الدقة أو الصغر، وقد تم الإتفاق بين العلماء علي أن

الجسيمات النانوية **nanoparticles** هي الأشياء التي يقدر حجمها بأقل من واحد ميكروميتر، وهذا وبالمقياس النانوي، تتراوح الجسيمات النانوية بين ١-١٠٠ نانوميتر. وبسبب ما يحدث من تجزيء ذري للمادة، عند تحولها لنانوية، ينتج عن ذلك إختلافات عن حالتها السابقة، فينتج تأثيرات السطح جراء التجزيء، حيث يحدث تدرج في النعومة وكذلك تزايد لعدد الذرات علي سطح الجسيمات النانوية، هذا ويحدث تأثير آخر، وهو ما يسمي بتأثير الكم، حيث تسلك الجسيمات النانوية بصورة متقطعة وغير متواصلة بسبب إزالة الإلكترونات من أماكنها، مما يستتبعه خصائص في نشاط وتفاعل المادة الكيميائي، فضلاً عن زيادة في الخصائص الفيزيائية ،البصرية والكهربية والمنغناطيسية والميكانيكية. وكما يقول العلماء فإن التكنولوجيا النانوية سوف تتيح تحكماً أفضل في الوحدات التي تبني منها الجزيئات وكذلك التحكم في كيفية تحركها وإندماجها كي تكون أجساماً أكثر تعقيداً منها، هذا وسوف يعطي التصنيع الجزيئي نواتج عبارة عن أشياء بدءاً من أسفل إلي أعلي، بادئة بأصغر وحدات البناء الممكنة.

للمواد والجسيمات النانوية مصادر عديدة، منها ما هو طبيعي، والتي تنتج من العمليات الفيزيائية في الطبيعة مثل التآكل أو التعرية أو الإحتراق، والتي قد يكون لها تأثيرات ضارة علي الحياة، أو حتي مدمرة، هذا وقد يقوم الإنسان بتصنيعها وإنتاجها، عن طريق العديد من الطرق والوسائل.

وإذا قمت بتجميع تلك الذرات ومن ثم تجميعها معاً بطرق جديدة ومبتكرة- التكنولوجيا النانوية-سوف ينتج عن ذلك خصائص جديدة لم تكن موجودة في المادة وهي في حالتها العادية، فيمكن أن ينتج عنها أدوية جديدة أو رقائق حاسوب وغيرها من منتجات تلك التكنولوجيا.

علاج السرطان بالمواد النانوية:

يعتمد العلاج النمطي للسرطان بواسطة التكنولوجيا النانوية- النانوتكنولوجي- علي حقائق معروفة، وهي أن الأمراض السرطانية تختلف عن

بعضها البعض، وكل نوع منها يتم تمييزه بعلاماته ومؤشراته الجزيئية الخاصة بـه، ومن ثم يمكن للأجهزة الجزيئيـة التعـرف عـلي الـدلائل أو المؤشـرات الجزيئيـة السرطانية، من أجل ذلك يتم تجهيز تلك الاجهزة الجزيئية كي تتعرف عـلي أنـواع معينة من الخلايا السرطانية من أجل تدميرها بمجرد تكوينها بالجسم.

تطالعنا يومياً المواقع الإلكترونية والمجلات العلميـة المتخصصـة في صـحة الإنسان وكذلك والامراض التي تصيب الإنسان خاصة مرض السرطان بالجديـد في علاج السرطان، وذلك لخطورة وإنتشار هذا المرض الخبيث، وما يـلي نمـاذج من تلك العلاجات الحديثة والتي تستخدم فيها تكنولوجيا النـانو، ومنهاإكتشـاف علاجات جديدة وغير تقليدية للسرطان بدأت في تسعينيات القرن الماضـي، عـلي سـبيل المثـال كانـت تلـك العلاجـات في صـورة مـواد تسـتهدف تثبـيط إنـزيم «كاينازinhibitor kinase» ذلك الإنزيم الذي يقوم بدور هـام في أيـض الخليـة، حيث ينزع مجموعة فوسفات من جزيء الطاقة **ATP** ويضيفها لجزيء آخر، لـذا فمن خلال تثبيط ذلك الإنزيم يمكن التحكم في بروتينات الخلية وفقدها لطاقتهـا، ومن ثم موتها، من ضمن تلك المواد والتي أثبتـت نجاحـاً، هـو «تيـروزين كاينـاز **tyrosine kinase**، والذي ظهر في العام ١٩٩٨، ولأن إنـزيم كاينـاز يقـوم بـدور يمكنه من أن يحرم فيه الخلية من الطاقة، لذا فإن تثبيطه ووقف نشاطه معناه إيقاف نشاط الخلية السرطانية، وكذلك فقدان الـتحكم في بعـض أنشـطتها ثـم موتهـا في النهايـة. لـذلك كـان السـعي الكبيـر مـن قبـل العلمـاء في كـل الجهـات البحثيـة المتخصصة في العالم، وخاصة الدول الغربية، لإيجاد طـرق جديـدة للتغلـب عـلي العقبات التي يواجهونها عند استخدام الطرق التقليدية، منها الإستراتيجيات التـي تستخدم جزيئات النانو في العلاج، كما يلي:

أولاً:استخدام النانوتكنولوجي في علاج السرطان:

منذ أن إكتشفت العديد من المواد التـي تقـوم بمقاومـة تكـوين أوعيـة دمويـة جديدة في النسيج السرطاني، ومن ثـم إسـتخدمها العلمـاء كيتقـوم بمنـع تمـددها

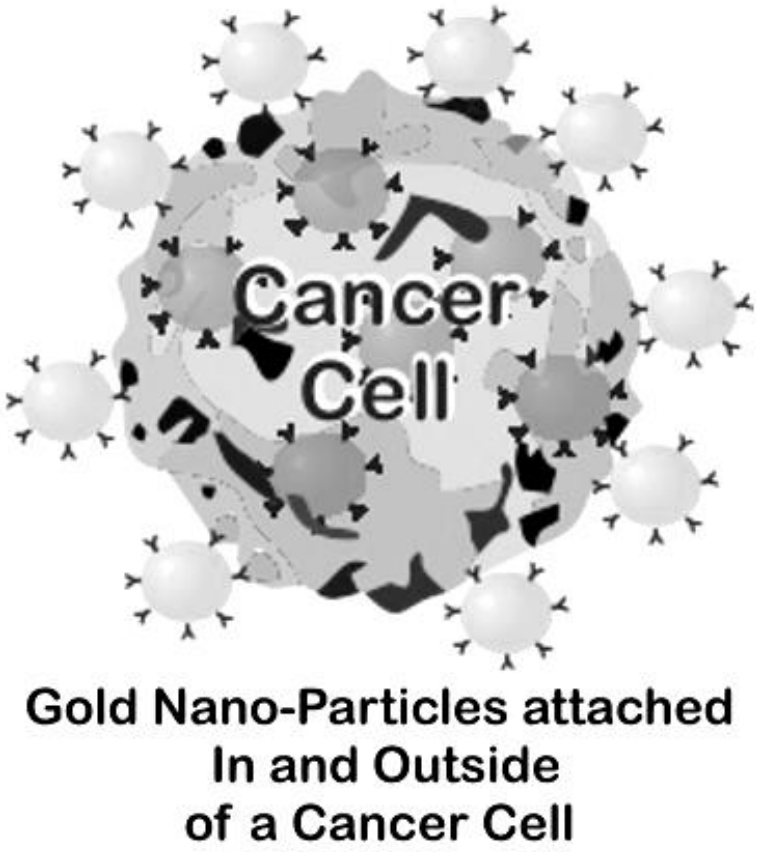
وإنتشارها، وكذلك العلاج الذي يستهدف فقط وبصورة إنتقائية الخلايا السرطانية مثل «هيرسيبتين **Herceptin** وهو عبارة عن أجسام مضادة تستهدف بروتينات موجودة علي سطح خلايا الثدي المصاب بالسرطان، وقد نجح ذلك العلاج بكفاءة في تحجيم الورم، وأبقي علي حياة المريض، بغض النظر عن الأعراض الجانبية الضئيلة التي تصاحب ذلك النوع من العلاج. إستخدمت تكنولوجيا النانو، والتي من خلالها يتم استخدام بعض المواد في حجم جزيئات نانو (واحد علي ألف مليون من المتر، وللتقريب فإن الورقة العادية سمكها حوالي ٧٥ ألف نانوميتر)، والتي من خلالها يتم توصيل بعض المواد العلاجية، أو قد تحيط بالخلايا السرطانية ثم يتم استخدام بعض انواع الاشعة لحرق او تبخير الخلايا السرطانية والقضاء عليها كما يحدث عند استخدام جزيئات الذهب النانومترية في علاج السرطان، تلك الجزيئات النانومترية يمكن استخدامها في صور عديدة لعلاج السرطان حسب نوعه. توجد العديد من الإستراتيجيات في علاج السرطان التي تستخدم جزيئات النانو، منها ما يلي:

١-العلاج بجزيئات الذهب النانومترية:

ذكرت مجلة «**BJR**» الخاصة بعلوم الإشعاع والسرطان في بحث نشرته خلال فبراير ٢٠١٢ عدد **85 (1010)** عن استخدام جزيئات نانو الذهب كمؤثر جديد **novel agents** وطريقة جديدة ومبتكرة لعلاج السرطان بجزيئات نانوالذهب، وتعتبر جزيئات النانو (جزء علي واحد من ألف مليون من المتر)، أي أنه بالإمكان وضع ألف جزيء منها لتساوي تقريبا سمك شعرة رأس واحدة، يتم إعدادها من معدن الذهب بطرق عديدة حسب الغرض منها، ومن ثم تكتسب صفات جديدة يستغلها العلماء في علاج السرطان.

يُذكر العلماء أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب في الفئران المصابة بالسرطان، فعند دخولها الخلايا السرطانية تعمل كحصان طروادة، حيث تتجمع بشكل إنتقائي حول الخلايا السرطانية في صورة **clusters** ، وبعد ذلك وحينما يقوم

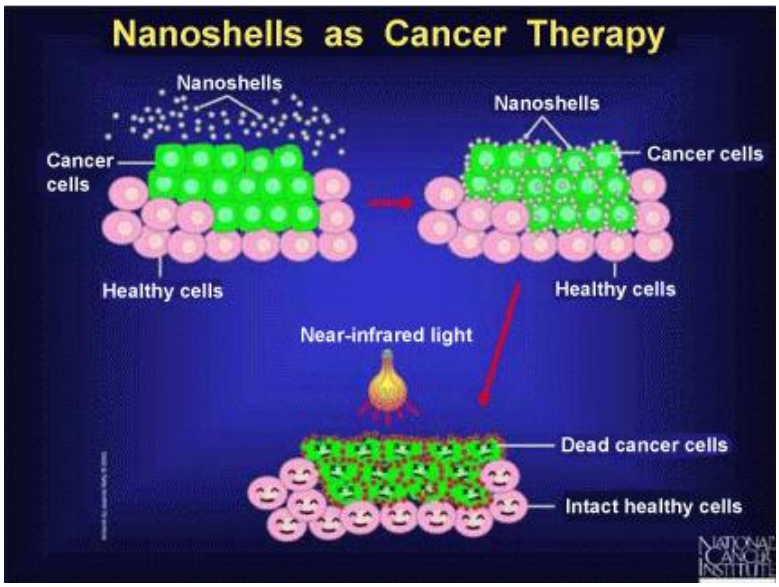
المعالج باستخدام أشعة الليزر تحت الحمراء **infrared laser** والتي لها قدرة علي إختراق الأنسجة لعدة سنتيمترات، لذا فعند وصولها لجزيئات نانو الذهب التي تتجمع حول خلايا السرطان، فتعمل علي تسخينها مما يعقبه تبخير السائل الموجود في الخلايا السرطانية ومن ثم يجعلها تتمدد في صورة فقاعات نانومترية وبمزيد من التمدد تنفجر تلك الخلايا وتتحطم **collapse** (شكل ٥٨).



شكل (٥٨) يبين كيفية عمل جزيئات الذهب النانومترية في قتل الخلايا السرطانية

لكن وبالرغم من الدور الهام الذي تلعبه جزيئات نانو الذهب في هذا النوع من

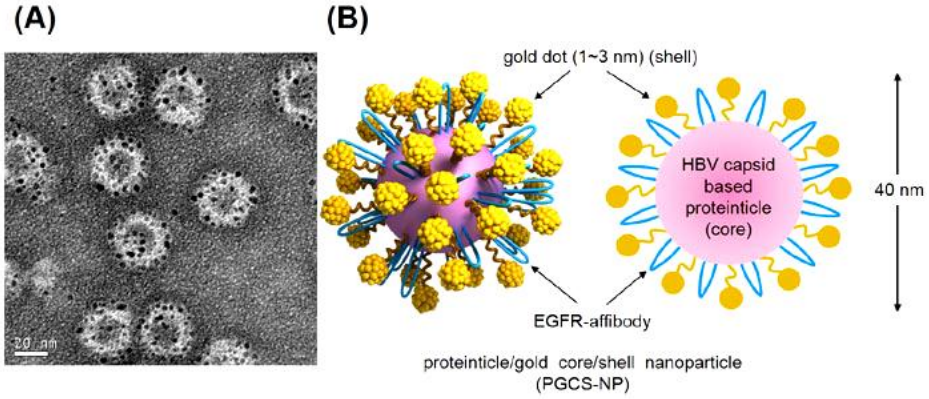
العلاج فإن مجلة ساينس الأمريكية **Science** قد ذكرت في تقرير كتبه مراسلها «روبرت سيرفيس» في ١٥ فبراير ٢٠١٦ لخص فيه مميزات وكذلك المشاكل التي سوف تواجه الذي سوف يُعالجون بتلك الطريق وذلك من خلال آراء المختصين ومنهم دكتور «ديمتري لابوتكو» المتخصص في علم الليزر والعلاج باستخدام تكنولوجيا النانو ويعمل بشركة «تكنولوجيا النانو للعلاج الطبي» ماسيمو في إيرفن بكاليفورنيا، والذي ذكر أن مشكلة العلاج بجزيئات نانو الذهب تتلخص في أن تلك الجزيئات وبعد حقنها بالجسم لا تُفرق بين الخلايا السرطانية والخلايا العادية، بعد ذلك وعند البدء باستخدام الأشعة تحت الحمراء-بطول موجي ٧٨٢نانوميتر-فإنها تطال أيضاً الأنسجة السليمة القريبة من الخلايا السرطانية ومن ثم تتأثر الخلايا السليمة سلباً مع طول الفترة الزمية التي يستخدمها العلماء أثناء العلاج، خاصة الأنسجة الحيوية والحساسة مثل الأعصاب وجدر الأوعية الدموية مثل الشرايين (شكل ٥٩).



شكل (٥٩) يبين عمل جزيئات نانو في قتل الخلايا السرطانية

بالإضافة للمميزات العديدة لعلاج السرطان بجزيئات نانو الذهب، ذكرت

موسوعة «ويكيبيديا **Wikipedia**» أن بعض المشاكل والأضرار قد ظهرت علي الفئران التي تم علاجها بتلك الطريقة في العلاج، منها أنه وعند حقن الحيوان في الوريد بجزيئات نانو الذهب التي حجمها ١٣ نانوميتر فإن تلك الجزيئات تسير مع تيار الدم ومن ثم تتجمع في بعض أعضاء الجسم الهامة مثل الطحال والكبد مسببة تسمم كبير والإضرار بها، لأنها تظل فيها مدة طويلة، ونظراً لصغرها الهائل فإنها وحسب رأي بعض العلماء أيضاً تصل لأنوية الخلايا مرتبطة بجزيئات «دي إن إيه» بها متداخلة مع وظائفه وأيضاً قد تسبب طفرات بها مما ينجم عنها طفرات وأمراض وراثية لا نعرف الي أي مدي سوف يتأثر بها الأجيال اللاحقة الجديدة، هذا بالإضافة الي أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب ذات الحجم من ٨-٣٧ نانوميتر في الفئران فإنها سببت لها أعراض مرضية غريبة وغير مألوفة **abnormal** وتسببت في موتها حيث قد نتج عنها مخاطر علي الكبد والطحال والرئة (شكل ٦٠).



شكل (٦٠) يبين عمل تغطية جزيء فيروس الكبد بي بجزيئات نانو الذهب

٢-جزيئات النانو لتوصيل العلاج الذي يحطم خلايا السرطان:

دراسات مختلفة في استخدام مواد نانو لتوصيل المواد العلاجية إلي الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات الجديدة في هذا الإتجاه ما يلي:

أ-في دراسة حديثة أجراها باحثون من مركز فريد هوتشينسون لأبحاث السرطان **Fred Hutchinson Cancer Research Center**، أعلن من خلالها عن طريقة جديدة لعلاج السرطان من خلال جزيئات النانو والتي تقوم بإعادة برمجة الخلايا المناعية التائية **T cells** لتصبح لديها القدرة علي مواجهة وقتل خلايا السرطان بصورة إنتقائية، أوضحت نتائج تلك الدراسة عن أن تلك الطريقة واعدة في علاج سرطان الدم «لوكيميا» في الفئران، حيث إضافة إلي أنها وفرت الوقت والجهد الذي كان يبذله الباحثون من قبل في الحصول علي الخلايا التائية من المرضي، ثم يقومون بتعديلها بالهندسة الوراثية ثم ينمي وتهيأ قبل حقنها في وسط غذائي مناسب لذلك ومن ثم يعيدون حقنها مرة ثانية في المريض، بينما تلك الطريقة والتي تقوم من خلالها جزيئات النانو بجعل الجسم كمعمل هندسة وراثية-أي تتم إعادة برمجة الخلايا التائية داخل الجسم. قام الفريق البحثي بتطوير جزيئات نانو بشكل يجعلها تحمل الجينات التي سوف تشفر للأنتيجينات التي سوف تستقبل والتي سميت **CARs** ، بحيث تبدو تتكون علي سطح الخلايا التائية كنتوءات، تلك المستقبلات لها قابلية لأن تستقبل جزيئات النانو المزودة وتلتهما ومن ثم تدفعها إلي داخلها، والتي تقوم بتوصيلها للنواة، حيث تقوم بدورها في إعادة برمجة الخلية، كي تجعلها تهاجم وتقتل بالخصوص الخلايا السرطانية، كما أضاف الباحثون أنهم قاموا بتصميم جزيئات النانو بحيث تذوب بعد قيامها بدورها ولا تبقي عائق للخلية، جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة **Nature Nanotechnology**[٢] في عددها يوم ١٧ إبريل ٢٠١٧.

ب-في دراسة أخري تم خلالها ولأول مرة ربط جزيئات نانو الذهب بكرات الدم البيضاء، ومن ثم توصيل المادة العلاجية خلال الأوعية الدموية، كي تحطم

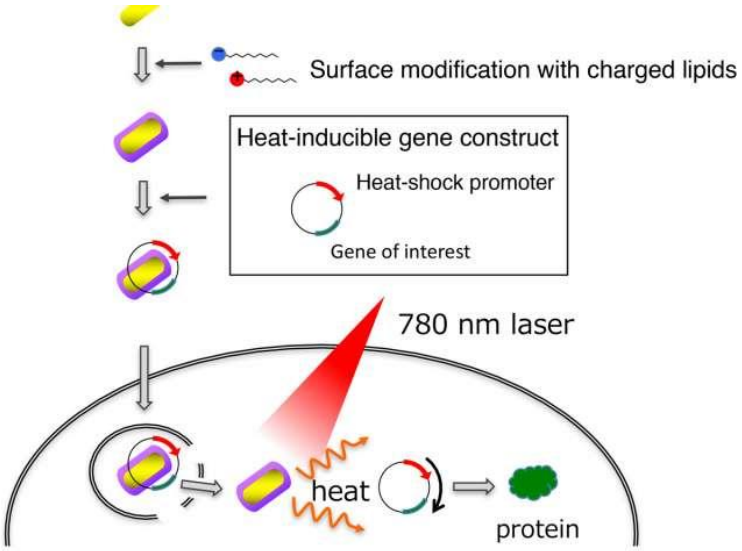
أو تمنع تكوين الأورام السرطانية. في تلك الدراسة التي نشرت في مجلة «**Advanced Materials**» في مايو ٢٠١٧، وأجراها باحثون من جامعة ولاية واشنطن **Washington State University**، حيث قاموا بحقن الفئران بورم سرطاني كنموذج مشابه لما يحدث في الإنسان، بعد ذلك تم تسليط ضوء يقترب من الأشعة تحت الحمراء **near-infrared light**، والذي ينجم عنه إلتهاب **inflamation**، فيؤدي إلي تحرر لبروتينات والتي تنجذب مباشرة وترتبط بكرات الدم البيضاء المتعادلة **neutrophils** الموجودة بالورم السرطاني، وعند حقن الفئران بجزيئات نانو الذهب **gold nanoparticles** قد تم ربطها بأجسام مضادة كوسيط أو حلقة وصل بين جزيئات نانو الذهب وخلايا كرات الدم البيضاء المتعادلة **neutrophils**، وعندما يتعرض الورم السرطاني للأشعة تحت الحمراء، تكتسب جزيئات نانو الذهب حرارة ومن ثم تقوم بتسخين خلايا الورم السرطاني وتبخير مكوناتها وموتها، ويأمل فريق البحث بربط جزيئات النانو بمواد مضادة للسرطان مثل **doxorubicin**، بحيث تقوم جزيئات النانو بتوصيلها أو علاجات أخري مباشرة للخلايا السرطانية، دون المساس بالأنسجة السليمة.

ج-دراسة جديدة أخري قام بها الدكتور أسير أونشيتي بروشيتا وعلماء أخرون من جامعة أدنبرة في أسكتلندا ونشرت في أغسطس ٢٠١٧، شملت تلك الدراسة استخدام جزيئات نانو الذهب لما له من خصائص فريدة لم تكن -علي حد قول الباحثون- معروفة قبل ذلك، ثم تغطية جزيئات نانو الذهب بمادة كيميائية من أجل توصيل عقاقير-أدوية-تقتل الأورام السرطانية وذلك دون المساس بالانسجة السليمة، ومن ثم التقليل من الآثار الجانبية التي تصاحب تطبيق العلاج الكيماوي، هذا وتلك الطريقة الجديدة تستهدف فقط الخلايا السرطانية.

ثانياً: النانوتكنولوجي لتوصيل جينات قاتلة:

دراسات عديدة عن استخدام النانوتكنولوجي في توصيل مركبات أو أجزاء جينية تستهدف الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات ما يلي:

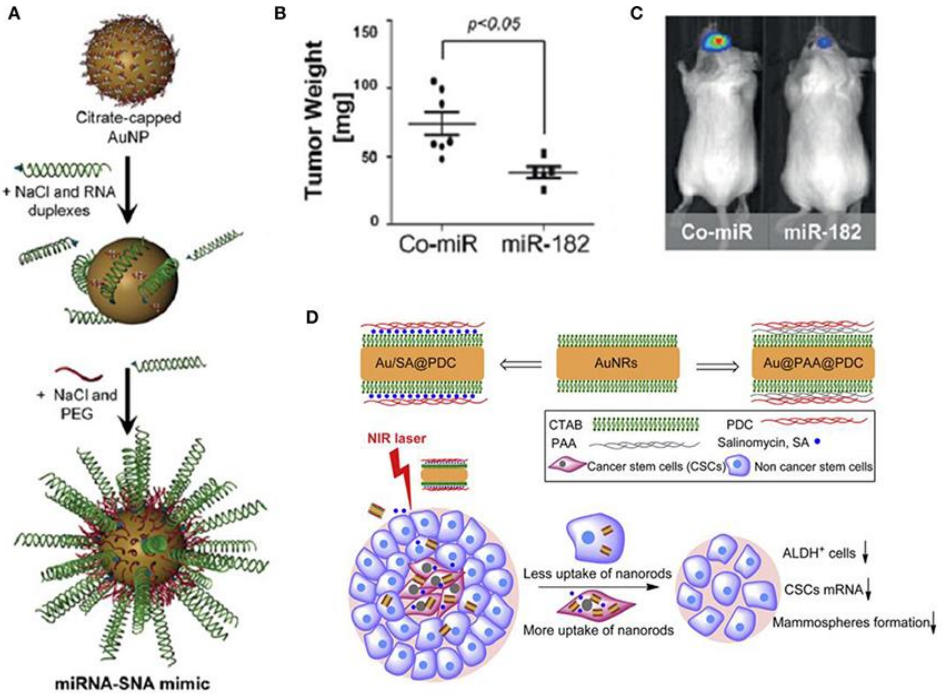
١-قام باحثون يابانيون من جامعة كيوتو، معهد **Institute for integrated Cell-Material Science (iCeMS)** بتعديل سطح عصيات نانوية **nanorods**، لتكون أكثر قدرة وكفاءة في توصيل الجينات القاتلة للخلايا السرطانية، وذلك عن طريق تغليف العصيات النانوية بالذهب ودهون **lipids oleate** و**DOTAP**، تلك المكونات تحفز وتزيد من قدرة العصيات النانوية علي التفاعل وإختراق الخلايا. في تلك الدراسة، قام فريق البحث بتطوير الناقل الجيني **vector**، وهو بلازميد، والذي يحمل أيضاً بروتين حساس للحرارة فينشط إستجابة عند التسخين، حيث قام الباحثون في البداية بإدخال جين فيالناقل-البلازميد-هذا الجين معلم **labeled** ببروتين فلورسنتي أخضر يسمي **enhanced green fluorescent protein (EGFP)**، ثم إدخال البلازميد في خلايا مأخوذة من الثدييات **mammalian cells**، وذلك عن طريق العصيات النانوية المغلفة بالذهب والدهون، وعند تعريض الخلايا إلي أشعة ليزر لمدة ١٠ ثوان، يتم تسخين عصيات الذهب النانوية، والتي تقوم بدورها بتشغيل جين**EGFP** في الخلايا الورمية السرطانية، ويترك الخلايا السليمة الغير مستهدفة، بعد ذلك يضاف بروتين آخر للبلازميد ويسمي **TRAIL** والذي يقوم بدفع الخلايا السرطانية نحو الموت والهلاك (شكل ٦١)، نشرت نتائج هذا البحث في مجلة **Scientific Reports** في يوليو ٢٠١٧.



شكل (٦١) يبين استخدام الليزر لعملية النقل الجيني في علاج السرطان

٢-في دراسة أخري قام بها باحثون من قسم الأعصاب في **Ken and Ruth Davee**، ومن كلية الطب في **Feinberg Northwestern University**، ونشرت نتائجها في مجلة **Genes and Development**، في إبريل ٢٠١٥، في تلك الدراسة، إستخدم الباحثون أجزاء من أحماض نووية كروية نانوية **nanostructure spherical nucleic acids (SNAs)**، وهي مكونة من خيوط **DNA** أو **RNA**، تلتف بكثافة حول مركز جزيئات النانو، وذلك بغرض توصيل جزيء صغير من **RNA** يسمي **microRNA (miR-182)**، هذا الجزيء أثبتت النتائج أنه يثبط الجينات المسببة لسرطان المخ **glioblastoma multiform (GBM)**، حيث تستطيع جزيئات**SNAs** توصيل **miR-182** بآمان لخلايا الورمية بالمخ، دون أضرار بخلايا المخ الأخري الحساسة، تستهدف أيضاً**miR-182**العديد من الجينات بشكل مباشر في وقت واحد، مما يزيد من فرصة قتل

الخلايا السرطانية بالمخ، وكـذلك تقليـل نموهـا وإنتشـارها. في تلـك الدراسـة، إكتشف الباحثون أن **miR-182** يثبط جين يسمي **BcI2L12**، وهو جين سـرطاني يمنح الخلايا السرطانية مقاومة للعلاج الكيماوي أو الإشاعي، حيث يقوم بتعطيل **miR-182** مفعول هذا الجين، إضافة إلي أن**miR-182** يؤثر علي جينات سرطانية **oncogenes** اخري تسمي **HIF2A** و**c-Met**، شكل (٦٢).



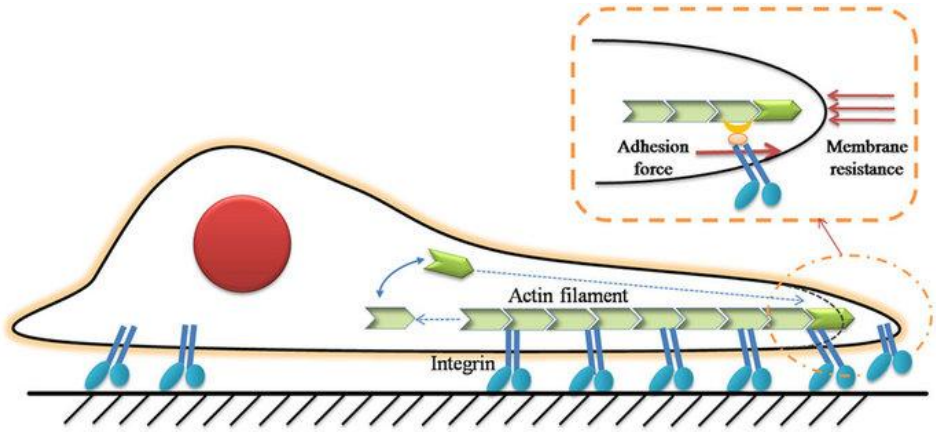
شكل (٦٢) علاج سرطان المخ عن طريق الجينات

ثالثاً: استخدام جزيئات نانو الذهب لمنع إنتشار السرطان:

في بحث جديد رأس فريقه العالم المصري البروفيسور مصطفي السيد، أستاذ الكيمياء والكيمياء الحيوية في **Georgia Tech.s School in Atlanta. GA** بالولايات المتحدة الأمريكية، وذلك من أجل إيجاد طريقة للتحكم من خلالها ومنع إنتشار وهجرة خلايا السرطان لأماكن أخري بالجسم، وذلك عن طريق- علي حد وصف الباحثون-قطع أرجل خلايا السرطان، حيث أنه من المعروف أن خلايا السرطان مزودة بكمية كثيفة من بروزات رفيعة **thin protrusions** تسمي «فيلوبوديا **filopodia** » تلك الزوائد تساعد خلايا السرطان علي الحركة، وهي إمتداد لمجموعة من البروزات التي تشبه الأليلف تسمي «لاميلليبوديا **lamellipodia** » الموجودة حول حواف الخلايا وتمثل أرجل صغيرة جدا تساعد الخلايا السليمة علي الحركة داخل النسيج، لكنها تكثر بغزارة في خلايا السرطان. في تلك الدراسة إستخدم الباحثون عصيات نانوية **nanorods** ، مصنوعة من جزيئات نانو لكي تقوم بإعاقة وإيقاف عمل تلك الأرجل الدقيقة في خلايا السرطان **filopodialamellipodia&** (شكل ٦٣).

وباستخدام تكنولوجيا النانو، إستطاع الباحثون من تحضير عصيات نانوية **nanorods**، من الذهب ثم تغطيتها بجزيئات عبارة عن ببتيدات تسمي **RGD** ، تلك الببتيدات تساعد وتجعل العصيات النانوية تمسك ببروتين خاص يسمي «إنتيجرين **integrin**» موجود بخلايا السرطان، لذا ساعدت في إيقاف خلايا السرطان ومنعها من الإنتشار، بينما لا تؤثر تلك العصيات النانوية علي حركة الخلايا السليمة، مما يجعل هذه الطريقة في الوقاية من إنتشار السرطان تتميز بدرجة امان كبيرة، كما أنها ينتج عنها تسمم خلوي أو تحطيم للخلايا السليمة، كما هو الحال عند استخدام العلاج الكيميائي. المرحلة الثانية من التجربة، تمت باستخدام أشعة الليزر من اجل تسخين جزيئات جزيئات نانو الذهب، والتي تزيدها كفاءة في عملها لمنع إنتشار خلايا السرطان في الفئران. ويأمل فريق البحث

بتطبيق هذه الطريقة لعلاج السرطان ومنع إنتشاره، خاصة سرطان الرقبة والرأس، وسرطان الجلد، عن طريق حقن العصيات النانوية **nanorods** مباشرة في النسيج، وبعد ذلك تزويدها بطاقة **low power** تقترب من أشعة الليزر **infrared laser**، حيث تستطيع أشعة الليزر تحريك العصيات النانوية من الذهب مسافة ٤-٥ سم، في عمق النسيج السرطاني، ومن ثم يمكنها علاج الأورام السرطانية الداخلية لأعماق كبيرة **deeper**، تصلها عصيات الذهب النانوية. نشرت نتائج هذا البحث في مجلة **PNAS** في يونيو ٢٠١٧.



شكل (٦٣) إستهداف أرجل خلايا السرطان

رابعاً: علاج السرطان عن طريق تقنيات نانو متنوعة:

١-علاج السرطان باستخدام النانوبارسل Nanoparcel

لما كان لكل نوع من الورم السرطاني به مناطق فقيرة في محتواها من الأكسجين، ومن ثم لا يجدي معها علاجات خاصة تلك تعتمد علي الأكسجين النشط **reactive oxygen**، لذا حاول العلماء في دراسة حديثة تركزت علي

إكتشاف هجين **hybrid** من مواد نانو يتحرر منها شقائق حرة **free-radicals**، وذلك عند تعرضها للتنشيط الحراري، حيث تستخدم تلك الشقائق الحرة في علاج السرطان، لأنها تسطيع إختراق –بدقة محكمة–للورم السرطاني، وعند وصولها للورم السرطاني تقوم تلك الشقائق الحرة بتحطيم مكونات الخلية السرطانية، حتي لو كانت فقيرة في الأكسجين، أو تجعلها مضطرة للموت المبرمج **apoptosis** ، وكانت النتائج الهامة التي حصل عليها «يونان زيا **Younan Xia**» وفريق عمله بمعهد جورجيا للتكنولوجيا **Georgia Institute of Technology and Emory University. Atlanta USA**، تتلخص في أن خلايا سرطان الرئة التي كانت تحت الإختبار قد حدث لها تحطم عندما إستخدمت جزيئات النانو في العلاج عن طريق تكوين شقائق حرة أولية بدأت من خلالها الفعل القاتل لخلايا السرطان، الأمر الذي أدي إلي إنحسار وتقلص الورم السرطاني في الرئة المصابة بصورة ملحوظة، دون الإعتماد علي تركيز الأكسجين بها. نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة **Angewandte Chemie International** ٢٠١٧.

٢-قتل خلايا السرطان باستخدام جزيئات النانو المحملة بالكركم:

باحثون من مستشفي نيمورس للأطفال بالإشتراك مع باحثون من جامعة وسط فلوريدا، إكتشفوا طريقة جديدة قاموا خلاله بتحميل مركب الكركم **curcumin** –هو أحد التوابل الشائعة الاستخدام–علي جزيئات نانو في علاج سرطان الخلايا العصبية **neuroblastoma**، ذلك السرطان الذي يبدا بخلايا بلمخ العصبية ويمتد للخلايا المكونة للغدة الكظرية بالقرب من الكلي، هذا المرض يتم تشخيص حوالي ٧٠٠ مريض في أمريكا سنوياً، غالبيتهم من الأطفال أقل من خمس سنوات.

في تلك الدراسة، ونظراً لما للكركم من تطبيقات عديدة كمضاد للسرطان من خلال الدراسات العديدة السابقة، لذلك قام الباحثون بإستغلال تكنولوجيا النانو

لتوصيل الكركم إلي مكان الورم السرطاني، حيث تم تحميل جزيئات نـانو أكسـيد السيريم **cerium oxide** بالكركم وتغليفها بمادة الدكستران، والتي أثبتت نجـاح نجاح في قتل خلايا الورم السرطاني العصبية «نيروبلاسـتوما **neuroblastoma** » بأقل سمية علي الخلايا السليمة، هذا ويعد النجاح الكبير لتلك الطريقـة في دورهـا الكبير في قتل الخلايا السرطانية خاصة التي تقاوم العلاجـات الكيماويـة وتسـمي **MYCN-amplified cells**، نشرت نتائج تلك الدراسـة في مجلـة **Nanoscale**، في عددها الصادر في يوليو ٢٠١٧.

٣-علاج سرطان البنكرياس بالكركم المحمل علي جزيئات نانو :

العقبة الكبيرة في علاج سرطان البنكرياس، هـي مقاومـة العـلاج الكيمـاوي، وإعتمـاداً عـلي أبحـاث سـابقة تؤكـد عـلي أن الكـركمين **curcumin** المركـب الموجود بـالكركم **turmeric** يسـاعد في عـلاج السـرطان، وكـذلك في أغـراض علاجية اخري كمضاد للأكسدة ولحماية الأعصاب، ومضاد للإلتهاب. لذلك قام باحثون من بايلور سكوت ومعهد الأبـيض في دالاس، **TX**، عـلي رأسـهم **Ajay**، باستخدام الكركم مع العـلاج الكيمـاوي في عـلاج سـرطان البنكريـاس، وذلـك بغرض زيادة تأثير العلاج الكيماوي والتغلب عـلي مقاومـة سـرطان البنكريـاس، تلك المقاومة للعلاج الكيماوي شائعة خاصة في نوع سرطان البنكرياس ويسـمي **pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)**، وتلـك المقاومـة هـي السبب في إنتشار السرطان. أوضح الباحثون في تلك الدراسـة، أن الكـركم يعمـل علي تعطيل **block** لمقاومة خلايا سرطان**PDAC** وذلك إعتقاداً من ان ذلك يـتم عن طريق بروتين يسمي **CXCR2**، وهو بـروتين يوقـف الأورام السـرطانية مـن الإنتشار، وأحدث دليل يوضح ذلك هو ما يقوم به بـروتين يسـمي «بـولي كومـب **polycomb** » كعنصر محوري في حفظ الخلايا الجذعية، كما يعتبر بـروتين بـولي كومب هو المفتاح الذي يعمل علي تمايز الخلايا الجذعيـة، حيـث تقـع وحـدات **subunits** في هذا البروتين، وهي التي تقـوم بتنظـيم مقاومـة الخلايـا السـرطانية

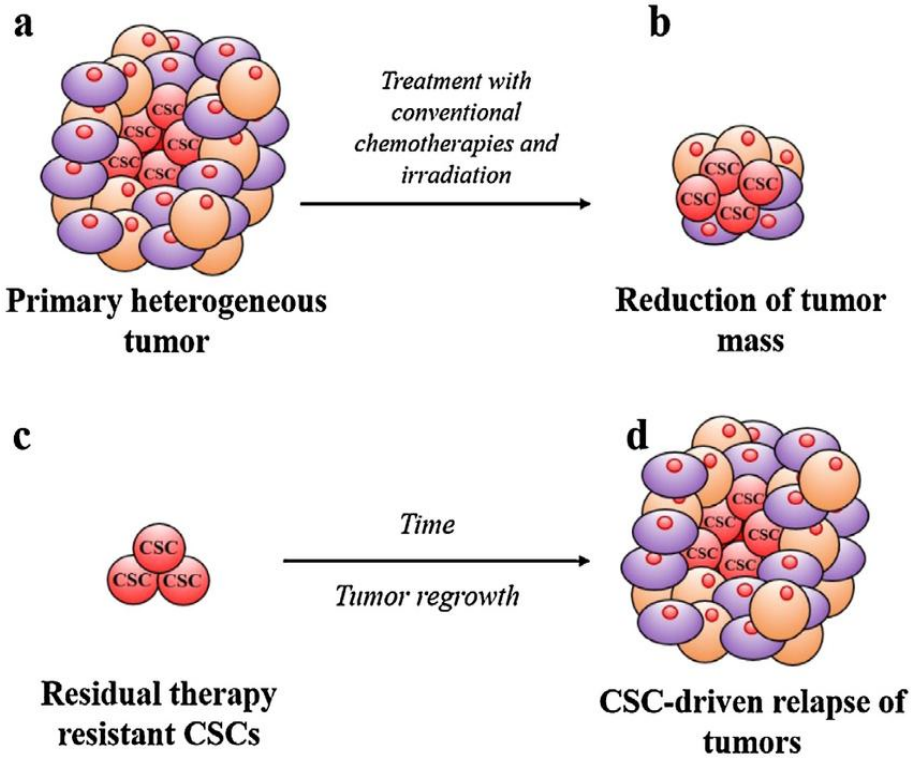
للعلاج الكيماوي، تلك الوحدات البروتينية تسمي محفز زيست هومولوج٢ «**Enhancer Zest Homolog2 (EZH2)**» وهي تعتبر كابح-تعطل عمل-للسرطان، كما تبين للباحثين أن الكركم يثبط عمل**EZH2** مما يجعل الخلايا أكثر خضوعاً للعلاج الكيماوي، ليس هذا فحسب، وإنما يعمل الكركم أيضاً علي تعطيل تكوين كريات صغيرة **spheroids** وهي سبب مقاومة الخلايا، هذا وإضافة لأن الكركم مركب طبيعي، أي أنه غير سام علي الخلايا كما هو الحال عند استخدام ادوية أخري، فهو أيضاً يمنع إعادة-إنتكاس-نمو خلايا السرطان **recurrence**. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Carcinogenesis**، في عددها أول أغسطس ٢٠١٧.

٤-جزيئات نانو لقتل الخلايا الجذعية للسرطان:

العديد من مرضي السرطان، من الذين خضعوا للعلاج، يعود السرطان إليهم **recurrence** في غضون سنوات قليلة من العلاج وبعد إعتقاد أؤلئك المرضي في الشفاء التام، يرجع ظهور وعودة السرطان وإنتشاره في جسم المريض ثانية، لوجود الخلايا الجذعية للسرطان **cancer stem cells (CSCs)** ، تلك الخلايا من الصعب قتلها بالعلاجات العادية أو التقليدية للسرطان، لذا فكر الباحثون في تصميم جزيئات نانو **nanoparticles**، تستهدف بصورة متخصصة خلايا السرطان الجذعية **CSCs**، وعند وصول جزيئات النانو لتلك الخلايا، تترك المادة العلاجية القاتلة لهذه الخلايا، تلك الطريقة في العلاج نشرت في مجلة **ASC Nano**، في يونيو ٢٠١٥.

يذكر أن العقاقير المضادة للسرطان، تسبب غالباً إنكماش للأورام السرطانية، لكنها لا تقتل الخلايا الجذعية السرطانية **CSCs**، برغم أن تلك الخلايا قليلة العدد في الورم السرطاني، لكن مقاومتها للعلاجات العادية تسمح لها بالبقاء حية بعيداً عن الإستهداف، وعندما تتحسن الظروف لنموها، تبدأ في الإنقسام المستمر ومن ثم يعود السرطان للظهور والإنتشار مرة أخري في جسم المريض، مكوناً

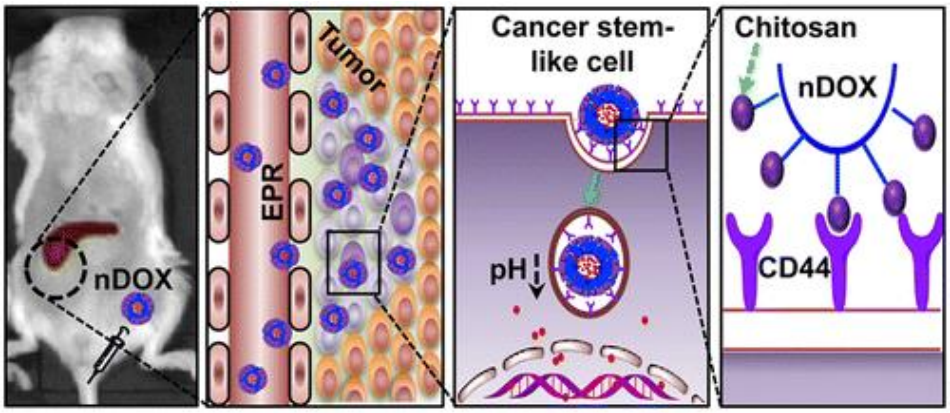
الورم السرطاني، شكل (٦٤).

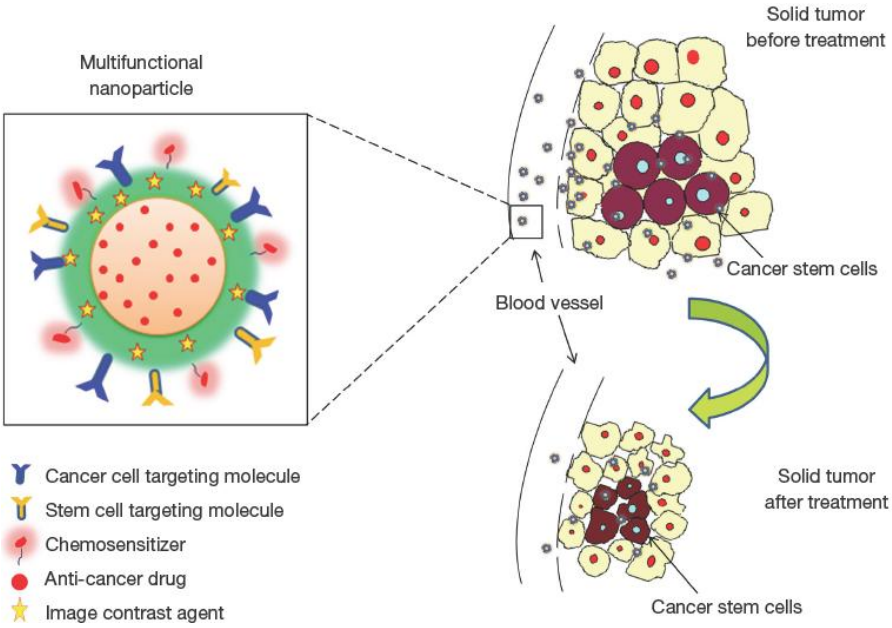


شكل (٦٤) استخدام جزيئات النانو في إستهداف الخلايا الجذعية السرطانية

في تلك الدراسة، أراد **Xiaoming** وزملاءه، تطوير مواد نانوية كي تتغلب علي، وأيضاً كسر مقاومة خلايا **CSCs** للعلاج، حيث إستطاعوا تحميل عقار قاتل للخلايا السرطانية وهو **doxorubicin** في جزيئات نانو مغلفة بمادة عديدة التسكر وهي **chitosan**، تلك المادة مبرمجة لإستهداف-بشكل متخصص-خلايا **CSCs** (شكل ٦٥)، حيث أنه وفي ظل الوسط الحامضي للأورام السرطانية،

تتجمع جزيئات النانو المحملة بالعقار، حول خلايا **CSCs**، محررة العقار والذي يحطمم تلك الخلايا الجذعية للسرطان، وهذا ما حدث في الفئران المصابة بالورم السرطاني والمحقونة بجزيئات النانو، حيث تقتل خلايا **CSCs** وذلك خلال يـوم واحد، دون آثار جانبية.



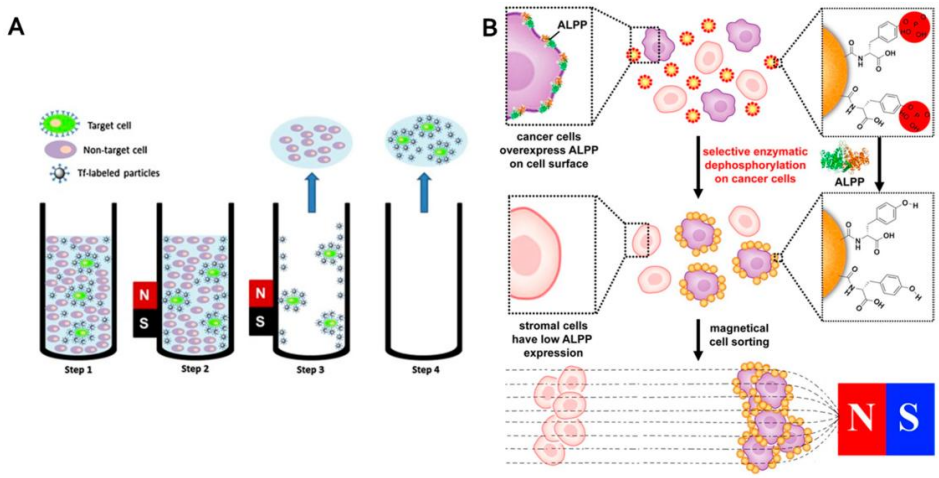


شكل (٦٥) أستهداف خلايا السرطان الجذعية بشكل متخصص

خامساً: جزيئات نانو تتحكم ذاتياً في تسخين نفسها لقتل السرطان:

إكتشف باحثون من جامعة **Surrey** في المملكة المتحدة وجامعة داليان **Dalian** للتكنولوجيا في الصين طريقة جديدة تسخدم فيها جزيئات نانو تتحكم في تسخين نفسها ذاتياً إلي درجة حرارة كافية لقتل السرطان (علاج حراري **hyperthermia**)، وفي نفس الوقت لا تؤذي الأنسجة السليمة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nanoscale**، في ٢٥ أكتوبر ٢٠١٧. إستطاع الباحثون خلال هذا البحث استخدام المواد علي مستوي الذرات والجزيئات والتي تقاس علي مدرج النانوميتر أو البليونوميتر **billionths of meters**، هذا المدرج يعمل خلال مقاييسه أغلب الوحدات البيولوجية، علي سبيل المثال يساوي خيط «دي إن إيه **DNA**» ٢ نانوميتر في السُمك. يعتبر العلاج الحراري أحد انواع العلاجات التي تستخدم في علاج السرطان، وهو ليس شائعاً في الاستخدام، ولكنه قد يستعان به مع علاجات اخري، مثل العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيماوي، وتعمل الحرارة المستخدمة في العلاج علي تحجيم أو تحطيم الأورام السرطانية، بشرط ألا تؤذي الأنسجة السليمة. منذ ثلاثون عاماً، بدا العلاج الحراري في الاستخدام، وقد تفاءل وتحمس الكثير بالتوسع في استخدامه ونتائجه، لكن واجهته العديد من المشاكل، منها صعوبة التحكم في الحرارة المستخدمة، والتي قد تؤي لأنسجة السليمة، هذا إضافة إلي صعوبة الوصول للخلايا المستهدفة للعلاج الحراري بدقة دونما أضرار علي الخلايا السليمة. الطريقة الجديدة التي إستخدمها الباحثون، تراوحت درجة الحرارة المستخدمة ما بين ٤٢-٤٥ درجة مئوية، تلك الحرارة كافية لقتل خلايا السرطان، ولا تضر الخلايا السليمة، ومن اجل أن يتم ذلك، إستخدم الباحثون الخواص المغناطيسية لجزيئات النانو المستخدمة، ولكي يتم ذلك قاموا بإضافة عنصر الكروميوم **chromium (Cr)** إلي جزيئات نانو الكوبالت الأكثر ثباتاً **cobalt-zinc (Co-Zn) ferrite**، وأصبحت كما يلي **Zn-**

Co-Cr ferrite nanoparticles، والتـي تحتـوي الخصـائص الصـحيحة والمطلوبة لإنجاز العلاج الحراي بها، فعندما تصل درجة الحرارة لجزيئات النانو إلي درجة ٤٥ درجة مئوية، تفقد جزيئات النانو الجديدة مغناطيسيتها، حتي لو ظل المجال المغناطيسي موجوداً، تلك الخاصية تسمي «درجة حرارة كوري **Curie temperature**» للمادة، تلك الحرارة تسقط مـن الحسـبان أثنـاء عنـد الوصـول للحرارة في العلاج الحراري، ومن ثم يعمل التنظيم الـذاتي للمـواد المسـتخدمة- جزيئات النانو-في العلاج علي التحكم وقيادة الامور وتنظيمها أثناء العـلاج، هـذا والتأثير السام لتلك الجزيئات ضئيل جداً علي الخلايـا السـليمة، بمـا يشـير إلي ان تلك الطريقة في علاج السرطان تعتبر فتح وتقدم في علاج السرطان (شكل ٦٦).



شكل (٦٦) يبين التأثير المغناطيس والحراري لجزيئات النانو في علاج السرطان

سادساً: جراحة نانوية للخلايا للقضاء علي الفيروسات:

لما كانت بعض الفيروسات عندما تصيب الخلايا تقوم بدمج جينومها بجينوم الخلية التي أصابتها، ومن ثم تظل كامنة وتتخفـي بعيـداً دون ان تكشـفها الخلايـا

المناعية، وتظل في تلك الحالة سنوات عديدة، بعدها قد يتمكن هذا الجينوم الفيروسي من النشاط ويبدأ في إحداث العدوي من جديد، والمثال علي ذلك فيروسات الهربس-القوباء-أو فيروس نقص المناعة المكتسب -الإيدز- وتلك الإصابات عندما تنشط تكون في الغالب مميتة وتؤدي للوفاة. فكر العلماء في استخدام النانوتكنولوجي في القضاء علي تلك الفيروسات، وذلك من خلال جراحات خلوية علي مستوي الجزيء، والتي سوف يتم خلالها استخدام أدوات صغيرة للغاية أو أجهزة كالحاسبات النانوية، بحيث يمكن إدخالها في خلية واحدة، وبشرط أن تكون تلك الأدوات أو الأجهزة النانوية قوية بصورة تمكنها من إصلاح العيوب الجزيئية بالخلية، أو في حالة علاج فيروس مثل فيروس الإيدز مثلاً، يمكن لتلك الأدوات أن تقوم بحذف جينوم الفيروس من جينوم الخلية دونما أدني ضرر أو إتلاف لجينوم الخلية، ثم تقوم بإعادة إلتحام طرفي جينوم الخلية، تتم تلك الطريقة في العلاج الفيروسي بعد التعرف علي التتابع الجيني لجينوم الفيروس، وما يعبر عنه من رسائل بالخلية، ومن ثم يقوم الباحثون ببرمجة جهاز جراحة جزيئي يتوجه مباشرة وبصورة متخصصة لتدمير جينوم الفيروس، وعودة الخلية-بعد إلتحام جينومها-لحالتها الطبيعية والسليمة.