

## الفصل الثالث

# التطبيقات الطبية

سلاح ثانوي للكشف وعلاج السرطان

o b e i k a n d i . c o m

## الفصل الثالث

# التطبيقات الطبية

سلاح نانوي للكشف وعلاج السرطان

### 1- مقدمة

عبر فاينمان في محاضراته الشهيرة التي أشرنا إليها سابقاً عن فكرة تصميم جهاز نانوي الحجم يمكن إدخاله في جسم الإنسان ليجول فيه، ويفحص مختلف أطرافه وأعضائه، فيكشف عن مواقع المرض، ويقوم باستئصال الداء إن دعت الحاجة إلى ذلك! لو تحقق ذلك أصبحنا قادرين على إجراء عمليات جراحية بدقة الخلية الواحدة! تبدو الفكرة خيلاً جامعاً. فالكشف عن مرض السرطان مثلاً يتطلب اليوم إجراء تحاليل مختلفة واستخدام تقنيات متطورة تعتمد على أجهزة ضخمة تملأ غرفاً في المستشفيات، مثل التصوير بالأشعة السينية والرنين المغناطيسي. تشير الإحصائيات إلى أن ما يزيد على 10 ملايين

شخص حاملين لمرض السرطان يتم الكشف عنهم في العالم كل سنة، ويتوقع أن يبلغ هذا العدد 15 مليون شخص بحدود سنة 2020. ويبلغ عدد الوفيات من مرض السرطان نسبة 193 حالة من كل مئة ألف حالة وفاة. اللافت للانتباه أن هذه النسبة بقيت دون تغيير يذكر منذ سنة 1950.

يستوجب علاج السرطان في أغلب الحالات تناول المريض لأدوية كثيرة وعلاجات إشعاعية خلال شهور أو إجراء عمليات جراحية غير مضمونة النجاح. لا شك أن تقدم الطب يعتمد أساساً على المعرفة الدقيقة بأسرار جسم الإنسان ومختلف أعضائه، بل بأسرار كل نوع من أنواع الخلايا فيه. وقد أنجز علماء البيولوجيا كثيراً في هذا المجال؛ فلم نعد ننظر إلى الخلية على أنها مجرد جسيم يحوي سائلاً متجانساً، حيث تتم جميع التفاعلات الكيميائية كما عرفها فرانز هوفميستر Franz Hofmeister في بداية القرن العشرين. لقد اكتشف العلماء أن الخلية على صغر حجمها (عادة ما تبلغ أبعاد الخلايا بضعة مايكرومترات) هي في الواقع مصنع حقيقي يتم فيه كثير من العمليات التي تتوقف عليها حياة الإنسان. وتقوم بهذه العمليات جزيئات نانوية الحجم لإنتاج ما تحتاج إليه الخلية والجسم من البروتينات والطاقة الضرورية لاستمرار الحياة وإصلاح ما حدث من خلل. يمكن للقارئ المهتم أن يستعين بشبكة الإنترنت، ففيها كثير من المواقع الجيدة التي تصف مكونات الخلية ووظائفها بأسلوب ميسر للغاية ومستعينة بصور متحركة.

من العوامل التي تؤثر سلباً على فاعلية طرق العلاج المستخدمة حتى الآن، هي ما يسمى (التوافر الحيوي للدواء drug bioavailability) أي توافر الدواء في المكان المناسب عند الحاجة إليه. يعني ذلك أن تطوير علاج فعال يتطلب



تطوير طرق لتوصيل الدواء drug delivery إلى الخلية المصابة التي تحتاج إليه وفي اللحظة المطلوبة. ولإدراك حجم المشكلة يكفي أن نشير إلى أن الخبراء يقدرّون الخسارة التي تنتج عن ضعف التوافر الحيوي للأدوية بما يزيد على 65 مليار دولار أمريكي في كل سنة.

تتجلى مشكلة توصيل الدواء بوضوح في العلاج الكيميائي لمرض السرطان. فالأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي اليوم لا تستهدف الخلايا المصابة بالمرض فقط، بل السليمة كذلك، وهو ما يستوجب زيادة جرعة الدواء، ما يتسبب في ظهور آثار جانبية تزيد من معاناة المريض، وقد تهدد حياته في كثير من الحالات. وقد عبر عن هذه المعاناة بمرارة كبيرة أحد الباحثين في مجال النانوتكنولوجيا بالولايات المتحدة الأمريكية، وهو الأستاذ ستودارت Stoddart الذي فقد زوجته بسبب مرض سرطان الثدي بعد علاج كيميائي فاشل. كان ذلك في محاضرة ألقاها في المؤتمر العلمي عن النانوتكنولوجيا ICONN08 الذي انعقد بمدينة جدة، بالمملكة العربية السعودية، في صيف 2008 حيث قال: (نشأت في بيئة قروية في أسكوتلاندا Scotland ولم أشاهد قط في حياتي حيوانات عانت ما عانته زوجتي خلال محاولة علاجها الفاشلة). وكانت هذه المأساة من الأسباب التي دفعته إلى تركيز اهتماماته البحثية على استخدام النانوتكنولوجيا لتطوير طرق جديدة لعلاج السرطان تمثل محور اهتمامنا في هذا الفصل.

ولا يشكل توصيل الدواء إلى الخلايا المصابة التحدي الوحيد الذي يواجه الأطباء، فالكشف المبكر عن المرض لا يقل أهمية عن طريقة توصيل الدواء. فنحن نعرف أن كثيراً من المرضى يشخص مرضهم بعد فوات الأوان. لنأخذ

مرة أخرى مثال السرطان، وهو مرض العصر العضال. هناك تقنيات طورت للكشف المبكر عن الأورام أهمها تقنية التصوير بالرنين المغناطيسي magnetic resonance imaging MRI التي لا يخلو منها مستشفى اليوم.

لكن قدرة هذه التقنية المتطورة على كشف الأورام الصغيرة لا تزال محدودة جداً. فهي لا تكشف إلا عن الأورام حين تقارب أبعادها المليمتر... لا شك أن الحال سوف يتغير جذرياً لو استطعنا أن نحسن من قدرتنا على كشف الأورام في بداية تكوينها... حلم الأطباء أن يصبحوا قادرين على كشف المرض بمجرد أن تتكون الخلايا السرطانية الأولى، وربما يذهبون إلى أبعد من ذلك ليتعرفوا على المؤشرات التي تسبق تكوين الخلايا السرطانية الأولى وتكاثرها غير المتحكم فيه. ولكن محور البحوث في هذه الأيام، وكذلك موضوع حديثنا هنا هو عن البحوث الجارية لتطوير تقنيات جديدة قادرة على الكشف عن الخلايا المصابة واستهدافها بالدواء دون غيرها من خلايا الجسم. نعرض فيما يأتي أمثلة من البحوث التي أعطت نتائج واعدة في مجال الكشف عن الأورام السرطانية وتطوير طرق توصيل الدواء إليها.

تعتمد معظم هذه الطرق على استخدام الجسيمات النانوية لتصوير الخلايا المصابة والقضاء عليها. ترى ما الخواص التي تؤهل الجسيمات النانوية أو ما يسمى أحياناً (نقاط الكم quantum dots) لتكون سلاح الغد ضد مرض السرطان؟

كثير من الأمراض تتعلق بما يجري داخل الخلية ونواتها. فالنواة تحوي الحمض النووي DNA الذي يحمل المعلومات الوراثية، وهي محل كثير من

العمليات الحيوية مثل استنساخ الحمض النووي وإصلاحه DNA replication and repair. وعليه، فإن النواة الصغيرة الحجم هي في الواقع كبيرة الشأن، ومهم جداً أن نتمكن من تتبع ما يجري فيها من عمليات. ومن هنا ندرك أهمية إدخال (مجس PROBE) إلى نواة الخلية يسمح بتوفير معلومات كافية لتشخيص الخلل فيها، إن وجد، ثم توصيل جزيء الدواء لعلاجها في مرحلة لاحقة. لكن بلوغ النواة ليس بالأمر السهل، فهي محصنة بغشاوة مزدوجة تكاد تكون حاجزاً لا يخترق لوقايتها من أي (عدوان خارجي) باستثناء بعض الثغرات التي يبلغ قطرها عدة عشرات النانومترات. تعد هذه الثغرات بمنزلة نوافذ يمكن للحبيبات النانوية أن تمر من خلالها بفضل حجمها الصغير. ولكن هناك أعضاء في جسم الإنسان مثل المخ تعد (مناطق محمية ذاتياً) حيث إنها محفوظة من أي غزو خارجي قد تقوم به جراثيم أو فيروسات. اكتشف هذه الحقيقة العالم الألماني بول إهرليك Paul Ehrlich وطالبه إدوين جولدمان Edwin Goldman في نهاية القرن التاسع عشر. فقد لاحظ أنه حين يحقن الجسم من خلال الشرايين بصبغ Dye، فإن الصبغ يتسرب إلى جميع أعضاء الجسم باستثناء المخ. فسمى ذلك بـ (الحاجز الدموي للمخ Blood Brain Barrier BBB). يتكون هذا الحاجز من الخلايا المكونة لجدار الشعيرات الدموية. وتبين أن هذه الخلايا تتصل ببعضها في شرايين المخ بطريقة مختلفة عما هي عليه في باقي الجسد، بحيث تسمح بمرور العناصر المهمة لنشاط المخ مثل الأكسوجين وجزيئات الجلوكوز دون الجزيئات الأخرى والبكتيريا والفيروسات التي تمثل خطراً قاتلاً على النظام العصبي! آية من آيات الله في مخلوقاته!

هذا نظام رائع بالنسبة إلى وقاية المخ من الأخطار المحيطة به، ولكنه في الوقت نفسه يصبح مشكلة كبيرة إذا أردنا أن نوصل جزيئات الدواء للمخ المصاب بمرض كالسرطان مثلاً! لكن التجارب الحديثة بينت أن الجسيمات النانوية يمكنها أن تخترق هذه العقبة.

وعليه، تصبح أهمية استخدام الجسيمات النانوية واضحة. فهي تمتاز بحجم نانوي قد يمكنها من اختراق الحاجز الدموي للمخ والوصول إلى نواة الخلية من خلال الثغرات الصغيرة التي توجد في غشائها المزوج. يبدو هذا واضحاً ومثيراً، ولكن ربما تتساءل عن جدوى وصول جسيمات نانوية إلى الخلايا، فالمطلوب إيصال جزيء الدواء وليس الجسيم النانوي الذي قد يشكل مادة سامة للجسم يجب التخلص منها في أسرع وقت! هذا صحيح والتساؤل في محله، والجواب سهل.

لنتصور مثلاً أننا استطعنا أن نلصق جزيء الدواء بالجسيم النانوي. فيكون الجسيم مجرد وسيلة لتوصيل الدواء... ولكن كيف يمكن أن نجعل الجسيمات النانوية (ذكية) بحيث تستهدف الخلايا المريضة فقط؟ هذه مشكلة لا يزال كثير من الباحثين عاكفين على حلها.

يمكننا أن نفرق بين نوعين من التطبيقات الطبية للجسيمات النانوية التي يسعى العلماء إلى تطويرها.

أول نوع يتعلق بالتصوير الطبي Medical imaging للكشف عن المرض.

وأما الثاني فهو يخص توصيل الدواء إلى الخلايا المريضة بأكثر دقة ممكنة من أجل تحسين فعالية العلاج. نعرض فيما يأتي أمثلة من هذه البحوث.

## 2 - حبيبات نانوية للكشف عن الخلايا السرطانية

فكرة استخدام جسيمات صغيرة للكشف عن مواقع المرض سهلة من حيث المبدأ، وظهرت في السبعينيات من القرن العشرين. ما يهنا هنا هو عرض بعض التطورات الحديثة التي تبعث آمالا كبيرة عند الباحثين وقد تحدث نقلة نوعية غير مسبوقة في الكشف عن مرض السرطان وعلاجه. وتعتمد هذه البحوث على تحضير جسيمات نانوية من مواد مختلفة تستطيع أن تستهدف الخلايا السرطانية دون غيرها. وقد تُحمَّل هذه الجسيمات بجزيئات الدواء لإدخالها في الخلية بعد الالتصاق بها، فيتم علاج المرض خلية بعد خلية! وقد تستخدم الجسيمات ذاتها للقضاء على الخلية المريضة كما سنبينه في الفقرة الآتية.

هناك عقبات أساسية حاول الباحثون التغلب عليها ولا يزالون: أولها تطوير تقنية تمكن من إعطاء الجسيمات القدرة على التفريق بين الخلايا المريضة وغيرها والثانية تخص تقنية المشاهدة، أي كيف نكشف عن الجسيمات المتصلة بالخلايا المريضة لتتأكد أنها فعلاً لا تستهدف غيرها.

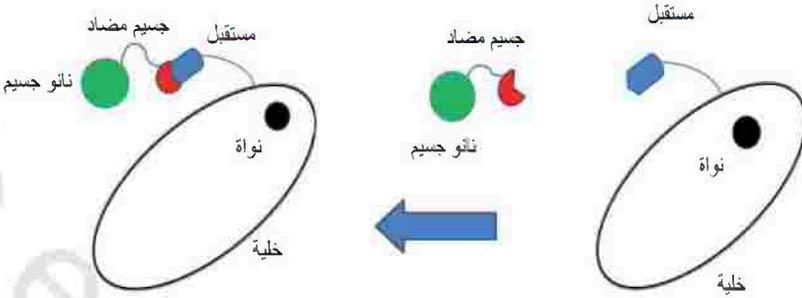
وأخيراً لا بد من التأكد من أن هذه الجسيمات ليست مضرّة بالجسم، فنحن نعرف مما سبق أن الجسيمات النانوية قد تخترق الحواجز المختلفة الموجودة في جسم الإنسان، وتتمكن من التسرب إلى مواضع حساسة مثل المخ، فتلحق به أضراراً لا علاج لها أو تحدث تسمماً غير مرغوب فيه.

اكتشف العلماء أن الخلايا تملك على سطحها عدداً من المستقبلات receptors، التي تسمح للخلية بالاتصال بالوسط الخارجي. وهي جزيئات بروتينية protein molecules مصممة لاستقبال إشارات مختلفة صادرة عن

خلايا أخرى في الجسم. وكل جزيء استقبال مصمم ليستقبل أنواعاً محددة من الجزيئات قد تكون هرمونات hormones تنتجها خلايا أخرى، وقد تكون (رُسلًا عصبية neurotransmitters) التي تنتجها خلايا الجهاز العصبي، وقد تكون جزيئات دواء أو غير ذلك. من بين المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا ما يسمى بـ (مستقبل عامل نمو البشرة epidermal growth factor receptor EGFR) الذي تتلقى من خلاله الخلايا الإشارات المتعلقة بعملية التكاثر وإنتاج الحمض النووي DNA. وقد بينت الدراسات أن بعض التحولات الجينية التي تتسبب في أنواع من السرطانات مثل سرطان الرئة وأخطر أورام المخ المعروف بـ (Glioblastoma multiforme GBM) تؤدي إلى تكاثر ملحوظ للمستقبل EGFR على سطح الخلايا السرطانية. وعليه إذا تمكنا من تحميل جسيمات نانوية بجزيئات تلتصق بهذا النوع من المستقبلات، وأدخلناها في الجسم، فتتوقع أن تتجمع هذه الحبيبات على سطح الخلايا السرطانية لكثرة المستقبلات عليها دون غيرها. (انظر الشكل 3.1).

يوجد هناك عدد من الأبحاث التي نشرت حول هذا الموضوع في السنوات الأخيرة، ولا يتسع المقام لذكرها كلها، ولكن يمكن للقارئ المهتم أن يطلع على بعضها في المراجع الآتية (14-6).

من أبرز هذه البحوث تلك التي قام بها الباحث سوكولوف K. Sokolov وفريقه بجامعة أوستين تيكساس University Texas Austin سنة 2003. استخدم الفريق جسيمات نانوية من الذهب يبلغ قطرها 12 نانومتر تقريباً، وثبت على سطحها جزيئات لأجسام مضادة لـ (معامل نمو البشرة EGFR) بحيث تتمكن من الالتصاق بالخلايا السرطانية. ونجح الفريق في تصوير الخلايا السرطانية.



(الشكل 3.1) استهداف الجسيمات النانوية للخلايا السرطانية.

يحمل الجسيم النانوي بجسيم مضاد يسمح بالتصاق الجسيم النانوي بسطح الخلية السرطانية.

ومن الباحثين الذين أسهموا في تطوير تقنية استخدام حبيبات الذهب للكشف عن الخلايا السرطانية الباحث د. مصطفى السيد وفريقه بجامعة فلوريدا الأمريكية University of Florida. د. السيد من أصل مصري درس في جامعة عين الشمس قبل السفر إلى أمريكا، ونال بفضل هذه البحوث جائزة الملك فيصل سنة 1990. قام فريق د. السيد بتثبيت جزيئات من جسم مضاد لـ (مستقبل معاملة نمو البشرة anti-EGFR Antibody) على سطح جسيمات نانوية من الذهب يبلغ قطرها 35 نانومتر تقريباً. ووضعت الجسيمات وسط خلايا جلدية سليمة وأخرى سرطانية. وقد بينت الصور الملتقطة بمجهر ضوئي عادي أن الجسيمات الذهبية تخترق غشاوة الخلايا السرطانية، وتتراكم داخلها، بينما تتوزع الجسيمات بصفة متجانسة في الوسط الذي يحوي الخلايا السليمة (الشكل 3.2).

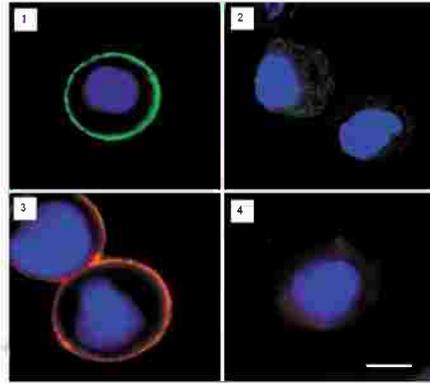
هناك ميزات عدة لاستخدام الحبيبات الذهبية في هذه البحوث: أولاًها استقرار سطحها من الناحية الكيميائية والسهولة النسبية لعملية إصاق الجزيئات المختلفة به. والميزة الثانية كونها غير سامة (على الأقل فيما يعرف

حتى الآن) كغيرها مثل حبيبات CdSe التي سبق الحديث عنها والتي تحمل عنصر الكاديوم السام. والميزة الثالثة تتمثل في إمكانية استخدامها للقضاء على الخلايا السرطانية، كما سنبينه في الفقرة الآتية:



(الشكل 3.2) صور بالمجهر الضوئي لخلايا نمت وسط جسيمات نانوية من الذهب حاملة على سطحها جزيئات مضادة لمستقبل عامل نمو البشرة EGFR. الصورة 1 لخلايا سليمة والصورتان 2 و3 لخلايا سرطانية من نوعين مختلفين. المرجع 7. بترخيص دون مقابل من American Chemical Society

ولكن قبل ذلك لا بد من الإشارة إلى أن حبيبات الذهب ليست وحدها التي استخدمت للكشف عن خلايا السرطان. وهناك عدد من الجسيمات النانوية يطلق عليها مصطلح (نقاط الكم Quantum dots QD) تم توظيفها بفاعلية كبيرة للكشف عن الخلايا السرطانية. والفكرة في الحقيقة لا تختلف في جوهرها عما شرحناه أعلاه. الفرق الأساسي يكمن في تقنية مشاهدة الخلايا السرطانية بعد أن تلتصق بها الجسيمات النانوية. فقد ذكرنا أن هذه الجسيمات النانوية إذا ما تعرضت لضوء فوق بنفسجي، فإنها تتألق بألوان مختلفة قد تتغير من الأزرق إلى الأحمر حسب حجم الحبيبات. يبين الشكل 3.3 خلايا لسرطان الثدي محاطة باللون الأخضر في (الصورة 1) واللون الأحمر في الصورة 3. وهي ألوان ناتجة عن حبيبات نانوية ذات حجم مختلف ملتصقة بسطح الخلايا السرطانية. أما الصورتان 4 و2 فإنها لخلايا سليمة؛ ولذلك لا ترى لونها محيطة بها؛ لأنها لا تحمل حبيبات على أغشيتها الخارجية.



(الشكل 3.3) خلايا لسرطان الثدي محاطة بحبيبات نانوية شبه موصلة تبعث ضوءاً أخضر (الصورة 1) وأحمر (الصورة 3). أما الصورتان 2 و4 فهما لخلايا سليمة ولذلك لا تتعرف عليها الحبيبات النانوية. أما اللون الأزرق داخل الخلايا فهو ناتج عن تقنية تحضير الخلايا للملاحظة بالمجهر. لمزيد من التفاصيل انظر المرجع 9 . بترخيص دون مقابل من الناشر Nature Publishing Group

إلى جانب جسيمات الذهب والجسيمات شبه الموصلة المتألقة بألوان الطيف، هناك من الباحثين من استخدم جسيمات ذات خواص مغناطيسية تتكون من أكسيد الحديد أساساً أو عناصر مغناطيسية أخرى مثل (المانغنيز Manganese). وقد بينت هذه البحوث أن هذه الجسيمات المغناطيسية تحسن كثيراً القدرة على كشف الخلايا السرطانية بواسطة تقنية التصوير بالرنين المغناطيسي.

تبين هذه الأمثلة بوضوح أنه من الممكن الكشف عن الخلايا المريضة باستخدام جسيمات نانوية مختلفة تملك القدرة على الالتصاق بغشاوة هذه الخلايا أو على اختراقها والتراكم داخلها.

لم يتوقف الباحثون عند هذا الحد، بل ذهبوا إلى أبعد من ذلك، حيث تمكنوا من إدخال جسيمات نانوية إلى نواة الخلايا ذاتها. فقد استطاع

الباحثان ف. شين ود. جيريون F. Chen and D. Gerion من جامعة بيركلي Berkeley الأمريكية سنة 2004 أن يدخل جسيمات نانوية إلى نواة خلايا حية باستخدام جسيمات من نوع CdSe التي سبق الحديث عنها في الفصل السابق. تم تغليف الجسيمات بمركب كبريت الزنك ZnS بحيث يصبح قطرها يتراوح بين 8 و10 نانومترات. ولكن كيف يمكن توجيه الجسيم النانوي إلى النواة بعد دخوله الخلية؟ الفكرة نفسها التي سمحت بتوجيه الجسيمات إلى الخلايا السرطانية يمكن تطبيقها هنا. المشكلة تكمن في إيجاد الجزيء البروتيني المناسب! نجح الباحثان في حل المشكلة بالاستعانة بما تفعله الفيروسات عندما تهاجم الخلايا. من المعروف أن الفيروسات تستهدف نواة الخلايا باستخدام جزيئات من نوع (بيبتايد peptides). ولذلك قام الباحثان بربط جزيء (بيبتايد) من نوع خاص بجسيمات CdSe/ZnS وتمكنا من إدخالها في خلايا بشرية حية. وقد بين الفحص المجهرى أن الجسيمات النانوية تنتقل في اتجاه النواة، وتتراكم حول محيطها. يأمل الباحثون من وراء إدخال الجسيمات المحملة بمختلف الجزيئات إلى قلب الخلية ذاتها التمكن من (التجسس) على ما يجري داخلها من عمليات لعل ذلك يسمح لهم بالكشف عن بعض أسرار الحياة.

هذه أمثلة قليلة من بحوث كثيرة تجري حالياً في عدد من المختبرات العالمية. ويتسابق الباحثون في هذه المختبرات من أجل تطوير تقنيات تسمح بالكشف عن مرض السرطان، وهو لا يزال في أطواره الأولى؛ لأن ذلك يزيد من احتمال نجاح العلاج. ولا ينحصر استخدام الجسيمات النانوية في الكشف عن الخلايا المريضة فحسب، بل وظفها الباحثون للقضاء على الخلايا المريضة بدقة غير مسبوقة، كما سنبينه في الفقرة الآتية.

### 3 - استخدام الجسيمات النانوية في تشخيص السرطان وعلاجه

أصبحت الجسيمات النانوية ذات أهمية كبيرة بعد أن نجح الباحثون في توظيفها لاستهداف الخلايا المريضة. وتزايدت في السنوات الأخيرة البحوث المنشورة حول استخدام جسيمات مختلفة لتطوير إستراتيجيات جديدة لمحاربة السرطان. من بين هذه الإستراتيجيات استخدام تقنية (العلاج الضوئي الحراري Photothermal therapy) التي تعتمد على حقن جسم المريض بجسيمات نانوية بعد إجراء عملية (التوظيف functionalization) عليها بحيث تصبح قادرة على أن تلتصق بالخلايا السرطانية بصفة انتقائية. يتم بعد ذلك تسخين هذه الجسيمات إلى درجة حرارة كافية للقضاء على الخلايا الملتصقة بها. قد يتم هذا التسخين بطرق مختلفة. في حالة استخدام الجسيمات الذهبية مثلاً، يكفي أن يسقط على المنطقة المصابة التي تراكمت فيها الجسيمات أشعة تحت الحمراء لترتفع درجة حرارتها نتيجة امتصاصها للأشعة.

ربما تتساءل عن الفرق بين هذه الطريقة والعلاج بالأشعة السينية radiotherapy المستخدم منذ زمن طويل؟ الأشعة السينية تحمل طاقة تزيد آلاف أضعاف الأشعة تحت الحمراء، ولذلك فهي تقتل الخلايا التي تسقط عليها مريضة كانت أو سليمة. وأما الجسيمات النانوية فإنه يمكن تصميمها بحجم يسمح لها بأن تمتص الأشعة القريبة من الأشعة فوق الحمراء Near Infra red فقط. ومعروف أن هذه الأشعة لا تشكل خطراً على الخلايا السليمة، لقلة امتصاصها في هذا المجال. وبذلك نستطيع أن نرفع درجة حرارة الجسيمات الذهبية بواسطة الأشعة تحت الحمراء والقضاء على الخلايا الملتصقة بها دون إيذاء الخلايا السليمة المجاورة لها.

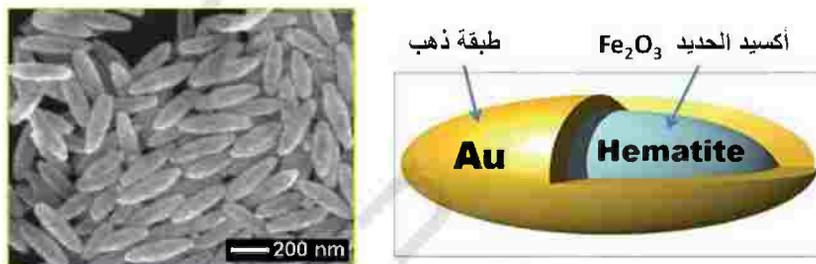
أغلب البحوث المنشورة ركزت على استخدام الجسيمات الذهبية لسهولة تحضيرها وربط أنواع مختلفة من الجزيئات التي تمكن من استهداف مستقبلات معينة على سطح الخلايا المريضة. ولكن هناك من الباحثين من استخدم كذلك جسيمات لها خواص مغناطيسية مثل أكسيد الحديد  $Fe_2O_3$ . في هذه الحالة، يتم تسخين الجسيمات النانوية بتطبيق مجال مغناطيسي خارجي متغير، ويطلق على التقنية اسم (العلاج بالمجال المغناطيسي المتردد)، (العلاج المغناطو ديناميكي Magnetodynamic therapy).

ومن بين الأفكار التي تسمى بعض البحوث التي تعنى بالكشف عن السرطان إلى تحقيقها استخدام جسيمات نانوية مغناطيسية لتحسين صور الرنين المغناطيسي. يتم ربط الجسيمات المضادة المناسبة على سطحها، كما تم شرحه أعلاه لتمكينها من استهداف الخلايا المريضة فقط. وبعد حقنها في جسم المريض، يتم التقاط صور بتقنية الرنين المغناطيسي. وبعد التحقق من تراكم الجسيمات على سطح الخلايا المريضة يقوم الطبيب بالزيادة في شدة المجال المغناطيسي المتناوب المطبق على المنطقة المفحوصة، فيؤدي ذلك إلى تزايد درجة حرارة الجسيمات نتيجة امتصاصها للطاقة المغناطيسية وقتل الخلايا السرطانية.

هناك دراسة حديثة في هذا المجال تمت في جامعة رايس الأمريكية Rice University. نشرت الدراسة خلال النصف الأول من سنة 2006. واستطاع فريق الباحثين أن يحضر حبيبات من أكسيد الحديد  $Fe_2O_3$  بشكل حبة الأرز وبأبعاد نانومترية. ثم تم تغليفها بطبقة ذهبية رقيقة تسمح بإجراء عملية توظيف الحبيبات (الشكل 3.4). الميزة الأساسية لهذه الحبيبات مقارنة بالحبيبات الذهبية الكروية التي تناولتها الدراسات الماضية تكمن في شكلها الذي يحوي

طرفين حادين. بينت الحسابات التي تعتمد على المحاكاة بواسطة الكمبيوتر أن شكل حبة الأرز يمتاز بحساسية أكبر من الشكل الكروي، ولذلك يتوقع أن تزداد بذلك فاعلية عملية حرق الخلايا بواسطة هذه الحبيبات.

وأخيراً هناك من الباحثين من نجح في تحميل الجسيمات بجزيء الدواء، إضافة إلى الجزيء الذي يسمح باستهداف الخلايا المريضة. في هذه الحالة، يستخدم الجسيم النانوي لتوصيل الدواء إلى موقع الداء فقط.



(الشكل 3.4) حبيبات أكسيد الحديد في شكل حبات أرز ذات أبعاد نانوية مغلظة بطبقة ذهبية رقيقة 31.

بترخيص دون مقابل من الناشر (Copyrights American Chemical Society 2010)

من أحدث التجارب التي نشرت في هذا المجال ما قام به باحثان في مركز طبي بجامعة تكساس الأمريكية في شهر نوفمبر 2006. تمكن الفريق من جمع مادة عضوية من نوع بوليمر (polymer)، وجزيء له القدرة على التعرف والالتصاق بالخلايا المصابة بالسرطان. وقام الباحثان بإلصاقهما بحبيبات حديدية يبلغ قطرها ثمانية نانومترات. ثم حملا الحبيبات النانوية بجزيئات من مادة دوكسوروبيسين doxorubicin المضادة للسرطان، وأدخلها في وسط من خلايا إنسانية مصابة بالسرطان. واستطاع الباحثان أن يلاحظا تراكم الحبيبات المحملة بالدواء داخل الخلايا المصابة بالسرطان باستخدام تقنية

التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) Magnetic Imaging. أهمية هذا الإنجاز تكمن في اختيار جزيء البوليمر الذي يسمح بالتعرف والالتصاق بالخلايا المريضة ونقل الحبيبات إلى داخلها. لكن دور البوليمر لا يتوقف عند هذا الحد، حيث إنه بعد دخول الحبيبات النانوية إلى الخلايا المصابة يسمح البوليمر بتحرير جزيئات الدوكسوروبسين المضادة للسرطان بسبب الوسط الحمضي الموجود داخل الخلايا المريضة.

وفي أكتوبر 2006 نجح فريق من الباحثين في مختبر لورانس بركلي الوطني بكاليفورنيا، بالولايات المتحدة الأمريكية بالتعاون مع باحثين من مستشفى الأطفال بمعهد أوكلاند للأبحاث Children's Hospital of Oakland Research Institute CHORI في إيصال الدواء إلى خلايا المخ المصابة بالسرطان.

وفي دراسة حديثة قمنا بها مع فريق بحث ضم د.ع. السندي بجامعة الملك فهد للبترول والمعادن، ود.ع. سليم من كلية فيلاديلفيا للطب التقويمي بالولايات المتحدة الأمريكية، بينا أن حقن خلايا سرطانية بحبيبات نانوية من أكسيد الزنك يؤدي إلى القضاء على 97% منها بعد 5 أيام. وبينت النتائج أن حقن الخلايا السليمة بنفس الحقن من الحبيبات ليس له أثر يقاس. وتتوافق هذه النتائج مع الدراسات المنشورة حديثاً حول مفعول الحبيبات النانوية لبعض الأكاسيد مثل أكسيد التيتانيوم وأكسيد الحديد على الخلايا السرطانية. وما زالت هذه الدراسة جارية حتى كتابة هذه السطور.

تبين هذه الأمثلة أن العلماء طوروا تقنيات تسمح بجعل الحبيبات النانوية (ذكية) أي قادرة على التفريق بين الخلايا المريضة والخلايا السليمة وتحميلها بالدواء المناسب. هذه التطورات من شأنها أن تحدث ثورة حقيقية

في الطب ومكافحة السرطان. فقد يأتي اليوم الذي ينظر فيه الناس إلى بعض الطرق المتبعة الآن مثل العلاج الكيميائي Chemotherapy أو العلاج الإشعاعي Radiotherapy على أنها طرق بدائية ويبدو أن فجر هذا اليوم قد بدأ نوره يلوح في الأفق. ولكن الصورة ليست وردية من كل جوانبها؛ لأن الجسيمات النانوية ليست كلها خيراً للبشر، بل قد تشكل خطراً كبيراً على صحة الإنسان، كما سنبينه في الفقرة الأخيرة من هذا الفصل. لكننا قبل ذلك نريد ذكر استعمال آخر مفيد للجسيمات النانوية.

#### 4 - جسيمات نانوية لتطهير المياه الملوثة

استعمال بعض المواد لتطهير المياه الملوثة ليس جديداً، حيث عرف منذ زمن بعيد أن إضافة بعض الأكاسيد في شكل مساحيق دقيقة إلى ماء ملوث قد تساعد على التخلص من الجزيئات الملوثة، إضافة إلى استعمال الضوء بوصفه عاملاً محفزاً، وتسمى هذه العملية (التحفيز الضوئي Photocatalysis). ترى كيف يحصل هذا؟ للضوء في الكون فوائد تكاد لا تعد... فهو يسمح للنباتات بأن تنتج لنا الأكسجين الذي نستنشقه، ويبخر ماء البحر المالح لينزل مطراً عذباً يحيي الأرض بعد موتها، وقد يعيننا على حل أزمة الطاقة في المستقبل، كما سنبينه في الفصل المقبل.

ماذا يحدث خلال عملية التحفيز الضوئي؟ تمتص حبيبات المسحوق الضوء الساقط عليها، فيؤدي ذلك إلى تحرير إلكترونات من المدارات الخارجية للذرات. تنتقل هذه الشحنات الكهربائية المحررة إلى سطح الحبيبات لتسهم في إحداث تفاعلات كيميائية تؤدي إلى تحلل الجزيئات

المسببة للتلوث. وتكمن ميزة الحبيبات النانوية في صغر أبعادها، ما يزيد في نسبة مساحة سطحها إلى حجمها. لتتصور مثلاً أن لدينا مسحوقين من المادة نفسها: الأول يتكون من حبيبات يبلغ قطرها ميكرومتراً واحداً، والثاني يحتوي على حبيبات بقطر عشرة نانومترات أي 100 مرة أقل من قطر حبيبات المسحوق الأول. لتتساءل: لو أخذنا الكمية نفسها من المسحوقين، ما هي نسبة عدد الحبيبات في المسحوقين؟ لا شك أننا لا نحتاج إلى حسابات لندرك أن عدد الحبيبات في المسحوق الثاني أكبر... وإن أردنا أن نحسب بدقة نسبة الحبيبات في المسحوقين يكفي أن نلاحظ أن حجم الحبيب الواحد يتناسب مع مكعب قطره. وعليه، فإن عدد الحبيبات في المسحوق الثاني يساوي مليون مرة عددها في المسحوق الأول. ومن هنا يتبين لنا أن المساحة الخارجية الإجمالية للحبيبات التي يتم من خلالها انتقال الإلكترونات إلى الوسط الملوث هي أكبر في المسحوق الثاني. وإذا أردنا أن نحسب نسبة المساحتين في المسحوقين نجد أن مساحة الحبيبات في المسحوق الثاني تساوي مئة مرة مساحة مثلثتها في المسحوق الأول. يعني هذا أنه يمكننا أن نتوقع (نشاطاً) أكبر للمسحوق الثاني في مساعدة التفاعلات الكيميائية التي تحدث على سطح الحبيبات. وهذا تحديداً ما أثبتته التجارب في عدد من الحالات. من بين الأمثلة التي نشرت حديثاً دراسة تخص استخدام حبيبات أكسيد الزنك النانوية لتطهير ماء ملوث بجزيء المونولينرون Monolinuron.

## 5. أخطار الجسيمات النانوية

عرضنا في هذا الفصل الوجه الجميل للمادة النانوية، فهي تعين على تشخيص الأمراض وعلاجها ومقاومة تلوث البيئة وتطوير تطبيقات جديدة في

مختلف المجالات. ولكن هناك وجهاً أقل جمالاً للمادة النانوية. لتصور لحظة واحدة الجو المحيط بنا ملوثاً بجسيمات نانوية لا ترى بالعين المجردة، يمكننا استنشاقها مع جزيئات الهواء. نعرف مما سبق عرضه أن هذه الجسيمات قد تتمكن من اختراق الحواجز الطبيعية التي تحفظ الأعضاء الحساسة في الجسم مثل المخ، فتصبح بذلك خطراً يهدد حياة الإنسان. وقد تصبح سلاحاً فتاكاً يستخدم في حروب المستقبل، وربما تلجأ إليه حكومات لحسم حرب كما حدث في الحرب العالمية الثانية عندما أقبلت الولايات المتحدة الأمريكية على إطلاق القنبلة الذرية على مدينتي يابانيتين. ولذلك، ظهر عدد من البحوث التي تحاول دراسة أخطار الجسيمات النانوية على صحة الإنسان، ولكنها ما زالت في بدايتها. تشير النتائج الأولية لهذه الدراسات إلى أن سمية toxicity الجسيمات النانوية لا تحددها طبيعتها الكيميائية فقط، ولكن تتعلق كذلك بعوامل عدة منها حجم الجسيمات وتركيبها الكيميائية وشكلها (كروي، أو أسطواني، أو غير ذلك).

الإشكالية تبدو معقدة، وتستوجب إجراء دراسات تشمل أنواعاً وأشكالاً مختلفة من الجسيمات قبل إصدار توصيات أو تحديد الإجراءات الوقائية المطلوبة لتجنب أخطارها على صحة البشر. وقد عقد أخيراً مؤتمر دولي في مدينة جرينوبل Grenoble الفرنسية خصص لعرض النتائج التي توصلت إليها البحوث الجارية عن الأخطار الصحية للجسيمات النانوية. عقد المؤتمر من 3 إلى 7 نوفمبر 2008 تحت عنوان نانوسيف Nanosafe 08. وفي انتظار ما تنتجه البحوث الجارية من نتائج وتوصيات، يتخذ بعض الباحثين العاملين في مجال تحضير الجسيمات النانوية بعض الإجراءات الوقائية، منها ارتداء ملابس خاصة تقيهم من استنشاق الجسيمات النانوية (انظر الشكل 3.5). إلى جانب

ذلك، طورت طرق لتجميع الجسيمات النانوية بعد تحضيرها في المختبرات تحول دون تسربها إلى الهواء المحيط. ويتم ذلك بخلط الجسيمات بسوائل كيميائية مختلفة قبل استخراجها من جهاز التحضير.



(الشكل 3.5) باحثان حول جهاز تحضير مواد نانوية في مختبر تابع لمركز الدراسات الذرية بفرنسا

من ف. شوستر F. Schuster، من المركز الفرنسي للدراسات الذرية (CEA)





## مراجع الفصل الثالث

- (1) "Nanoparticles of biodegradable polymers for new concept chemotherapy", Si-Shen Feng, Expert Rev., Medical Devices 1, (2004) 115.
- (2) <http://www.tvdsb.on.ca/WESTMIN/science/sbi3a1/Cells/cells.htm>
- (3) <http://en.wikipedia.org/wiki/Nanomedicine>
- (4) Fahrenkrog, B.; Aebi, U. Nature ReViews Molecular Cell Biology, 4 (2003) 757
- (5) Faulk, W. T., and Taylor G. An Immunocolloid Method for the Electron Microscope. Immunochemistry 8, 1081(1971) 1083-).
- (6) «Real Time Vital Optical Imaging of Precancer Using Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibodies Conjugated to Gold Nanoparticles» Sokolov, K. Follen, M. Aaron, J. Pavlova, I. Malpica, A. Lotan, R. Richards-Kortum, R. Cancer Res. 63, (2003), 1999–2004.]
- (7) "Surface Plasmon Resonance Scattering and Absorption of Anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles in Cancer Diagnostics: Applications in Oral Cancer" El-Sayed, I.H.; Huang, X.; El-Sayed, M.A., NanoLett. ,5 (2005) 829–834.
- (8) "Immunofluorescent Labeling of Cancer HER 2 and Other Cellular Targets with Semiconductor Quantum Dots", X. Wu , H. Liu , J. Liu , K. N. Haley, J.A.Treadway1, J. P. Larson , N. Ge , F. Peale , and M. P. Bruchez, Nature biotechnology, 21 (2003) 4146-
- (9) "Immunofluorescent Labeling of Cancer HER 2 and Other Cellular Targets with Semiconductor Quantum Dots", X. Wu, H. Liu, J. Liu, K. N. Haley, J.A.Treadway1, J. P. Larson, N. Ge, F. Peale, and M. P. Bruchez, Nature biotechnology, 21 (2003) 4146-

- (10) "Review of some surface plasmon resonance-enhanced properties of noble metal nanoparticles and their applications to biosystems," Prashant K. Jain, Xiaohua Huang, Ivan H. El-Sayed, Mostafa A. El-Sayed, Invited review, Plasmonics Special Issue on Advances in Metal-Molecular interactions, 2(3), (2007) 107118-,
- (11) "Surface Plasmon Resonance Scattering and Absorption of Anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles in Cancer Diagnostics: Applications in Oral Cancer" El-Sayed, I.H.; Huang, X.; El-Sayed, M.A., NanoLett., 5 (2005) 829–834.
- (12) "Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots " X. Wu , H. Liu, J. Liu, K. N. Haley, J. A. Treadway, J P. Larson, N. Ge , F. Peale and M.P. Bruchez, Nature Biotechnology 21, (2002) 41 - 46
- (13) "Plasmon coupling and its universal size scaling in nanostructures of complex geometry: Elongated particle pairs and nanosphere trimers,» Prashant K. Jain, Mostafa A. El-Sayed, Journal of Physical Chemistry C, 112(13), (2008). 49544960-,
- (14) "The Use of Nanocrystals in Biological Detection" Alivisatos, A.P., Nat. Biotechnol", 22,.(2004), 47–52.
- (15) «Ultrasmall c(RGDyK)-Coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles and Their Specific Targeting to Integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3-Rich Tumor Cells « Jin Xie , Kai Chen Ha-Young Lee, Chenjie Xu, Andrew R. Hsu, Sheng Peng, Xiaoyuan Chen, and Shouheng Sun, J Am Chem Soc. 2008 June 18; 130(24): 7542–7543.
- (16) "Size and Surface Effects on the MRI Relaxivity of Manganese Ferrite Nanoparticle Contrast Agents" U. I. Tromsdorf, N. C. Bigall, M. G. Kaul, O. T. Bruns, M. S. Nikolic, B. Mollwitz, R. A. Sperling, R. Reimer, H. Hohenberg, W. J. Parak, S. Fo1rster, U. Beisiegel, G. Adam, and H. Weller, NANO LETTERS Vol. 7, No. 8, (2007) 24222427-.

- (17) "Antibody-Magnetite Nanoparticles: In Vitro Characterization of a Potential Tumor-Specific Contrast Agent for Magnetic Resonance imaging" Louis X. Tiefenauer, Guido Kuhne, and Roger Y. Andres, *Bioconjugate Chem.* 1993, 4, 347352-
- (18) "Dubertret B., Skourides P., Norris D.J., Noireaux V., Brivanlou A.H., Libchaber A., *Science*, 298 (2002) 17591762-.
- (19) "Fluorescent CdSe/ZnS Nanocrystal-Peptide Conjugates for Long-term, Nontoxic Imaging and Nuclear Targeting in Living Cells « F. Chen , and D. Gerion, *NANO LETTERS*, 4, 10 (2004) 18271832-
- (20) "Cancer Cell Imaging and Photothermal Therapy in the Near-Infrared Region by Using Gold Nanorods" Huang,X. El-Sayed,I.H. Qian,W. El-Sayed, M.A.. *J.Am.Chem.Soc.*2006,128,2115–2120.
- (21) "Selective Laser Photo-Thermal Therapy of Epithelial Carcinoma Using Anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles" El-Sayed,I.H.; Huang,X.;El-Sayed,M.A, *Cancer Lett.* (2006),239,129–135.14O'Neal,D.P .;Hirsch,L.R.; Halas,N.
- (22) "Gold nanoparticles and nanorods in medicine: From cancer diagnostics to photothermal therapy," Xiaohua Huang, Prashant K. Jain, Ivan H. El-Sayed, Mostafa A. El-Sayed, *Invited Review, Nanomedicine*, 2(5), (2007) 681.
- (23) Selective Photothermal Therapy for Mixed Cancer Cells Using Aptamer-Conjugated Nanorods Yu-Fen Huang, Kwame Sefah, Suwussa Bamrungsap, Huan-Tsung Chang, and Weihong Tan *Langmuir*, 2008, 24 (20), 11860 .
- (24) "Iron Oxide Nanoparticles for Sustained Delivery of Anticancer Agents" T.K. Jain, M. A. Morales, S. K. Sahoo, D. L. Leslie-Pelecky, and Vi. Labhasetwar, *Molecular Pharmaceutics* 2, (2005) 194.

- (25) "Modularly Assembled Magnetite Nanoparticles Enhance in Vivo Targeting for Magnetic Resonance Cancer Imaging « P.C. Wu, C.H. Su, F.Y. Cheng, J.C. Weng, J.H. Chen, T.L. Tsai, C. Yeh, W.C. Su, J. R. Hwu, Y. Tzeng, and D. B. Shieh, *Bioconjugate Chem.*, 19 (10), (2008) 1972.
- (26) "Methotrexate-Modified Superparamagnetic Nanoparticles and Their Intracellular Uptake into Human Cancer Cells" N. Kohler, C. Sun, J. Wang, and M. Zhang, *Langmuir*, 2005, 21 (19), 8858.
- (27) "Cellular Level Loading and Heating of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles" V. S. Kalambur, E. K. Longmire, and J.C. Bischof, *Langmuir*, , 23 (24), (2007) 12329.
- (28) "Targeting of Cancer Cells with Ferrimagnetic Ferritin Cage Nanoparticles" M. Uchida, M. L. Flenniken, M. Allen, D. A. Willits, B. E. Crowley, S. Brumfield, A. F. Willis, L. Jackiw, M. Jutila, M. J. Young, and T. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (51), (2006)16626.
- (29) "Folate-Conjugated Iron Oxide Nanoparticles for Solid Tumor Targeting as Potential Specific Magnetic Hyperthermia Mediators: Synthesis, Physicochemical Characterization, and in Vitro Experiments" Fabio Sonvico, Stphane Mornet, Sbastien Vasseur, Catherine Dubernet, Danielle Jaillard, Jeril Degrouard, Johan Hoebeke, Etienne Duguet, Paolo Colombo, and Patrick Couvreur *Bioconjugate Chem.*, 2005, 16 (5), 1181.
- (30) "Bifunctional Gold-Coated Magnetic Silica Spheres" V. Salgueirio-Maceira, M. A. Correa-Duarte, M.Farle, A. Lpez-Quintela, K. Sieradzki, and R. Diaz, *Chem. Mater.*, 2006, 18 (11), 2701.
- (31) "Nanorice: A Hybrid Plasmonic Nanostructure" Hui Wang, Daniel W. Brandl, Fei Le, Peter Nordlander, and Naomi J. Halas, *Nano Lett.*, , 6 (4), (2006) 827.
- (32) Jinming Gao, and David Boothman University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas



- (33) "Synthetic nano-low density lipoprotein as targeted drug delivery vehicle for glioblastoma multiforme" M. Nikanjam , E. A. Blakely , K. A. Bjornstad , X. Shuc, T. F. Budingera and T. M. Forte, International Journal of Pharmaceutics, 328, 1 (2007) 86.
- (34) "Photoluminescence and photodissociation properties of pure and In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> doped ZnO nanophases" N. Boulares , K. Guergouri , R. Zouaghi , N. Tabet , A. Lusson, F. Sibieude and C. Monty, Physica Stat. Solidi a. 201-2319 (2004) 10.

مواقع الإنترنت حول استخدام الجسيمات النانوية لعلاج السرطان

[http://nano.cancer.gov/resource\\_center/nanotech\\_nanoparticles.asp](http://nano.cancer.gov/resource_center/nanotech_nanoparticles.asp)  
(2007/12/16)

[http://nano.cancer.gov/news\\_center/2007/sept/nanotech\\_news\\_200726-09-a.asp](http://nano.cancer.gov/news_center/2007/sept/nanotech_news_200726-09-a.asp)  
(2007/12/16)

<http://www.rice.edu/sallyport/2006/summer/sallyport/nanoparticle.html>  
(2007/12/16)

<http://www.rice.edu/sallyport/2006/summer/sallyport/nanoparticle.html>  
(2007/12/16)

