



جامعة الكويت
مركز البحوث والدراسات والنشر



ISBN: 978-9922-726-72-4

تطبيقات تقنية النانو في التقنيات الصحية والطبية

تأليف

الدكتور محمد زيدان خلف
خبير واستشاري / جامعة الكويت

الدكتورة لمى حمكت كريم
أستاذ مساعد / جامعة الكويت

2026

منشورات

مركز البحوث والدراسات والنشر
جامعة الكوت



٦٢٠ / ٥

ك ٤٩٨ كريم ، لى حكمت .

تطبيقات تقنية النانو في التقنيات الصحية والطبية / لى حكمت كريم،

محمد زيدان خلف . - ط١. - بغداد: مطبعة جامعة الكوت، ٢٠٢٦ .

٣٣٦ ص ؛ ٢٤ سم .

١- تكنولوجيا النانو- أ - خلف ، محمد زيدان (م.م)

رقم الايداع

٢٠٢٦ / ١٧٣١

المكتبة الوطنية/الفهرسة اثناء النشر

رقم الايداع في دار الكتب والوثائق ببغداد

١٧٣١ لسنة ٢٠٢٦ م

ISBN: 978-9922-726-72-4

ملاحظة

مركز البحوث والدراسات والنشر في كلية الكوت الجامعة
غير مسؤول عن الافكار والرؤى التي يتضمنها الكتاب
والمسؤول عن ذلك الكاتب او الباحث فقط.



المحتويات

| | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 11 | مقدمة |
| 13 | الفصل الاول |
| 13 | تقنية النانو Nanotechnology |
| 14 | 1-2 تاريخ تطور تقنية النانو History of nanotechnology development ... |
| 16 | 1-3 تطبيقات تقنية النانو في مجال التقنيات الصحية والطبية |
| 20 | 1-4 الحاجة إلى تكنولوجيا النانو في المجال الطبي |
| 21 | 1-5 استخدام أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية في المجال الطبي |
| 23 | 1-6 فئات وتصنيف المواد المعتمدة على تكنولوجيا النانو في المجال الطبي |
| 26 | 1-7 السمات والخصائص المرتبطة بتقنية النانو في المجال الطبي |
| 39 | 1-9 النطاق المستقبلي |
| 40 | 1-10 القيود |
| 41 | 1-11 الخاتمة |
| 42 | المصادر |
| 45 | الفصل الثاني |
| 45 | المواد النانوية المبتكرة لتشخيص السرطان والتصوير والعلاج |
| 45 | 2-1 مقدمة |
| 49 | 2-2 الجسيمات النانوية في أنظمة توصيل الدواء |
| 49 | 2-3 استهداف الورم بالجسيمات النانوية |
| 50 | 2-4 تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الثدي |
| 51 | 2-5 تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الدماغ |
| 51 | 2-6 تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الرئة |
| 52 | 2-7 المخاوف السمية |

| | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|
| 52 | 2-8. الآفاق والأعمال المستقبلية..... |
| 52 | 2-9. الخاتمة..... |
| 53 | المصادر |
| 57 | الفصل الثالث |
| 57 | المواد النانوية للتطبيقات التشخيصية والعلاجية المعتمدة على الصور |
| 57 | 3-1. المقدمة..... |
| 60 | 3-3. المواد النانوية شائعة الاستخدام للتطبيقات الطبية المحفزة بالصور |
| 65 | 4- 3. أنابيب الكربون النانوية..... |
| 66 | 4-3. المحسسات الضوئية غير العضوية..... |
| 67 | 5-3. ناقلات نانوية بوليمرية لتغليف المحسس الضوئي / الصبغ |
| 68 | 6-3. المتشعبات |
| 72 | 7-3. التشخيص الناتج عن الصور باستخدام الناقلات النانوية..... |
| 76 | 8- 3. العلاج المحفز بالصور باستخدام الناقلات النانوية..... |
| 81 | 9-3. الناقلات النانوية العلاجية التي يتم تشغيلها بالصور |
| 86 | 10- 3. التطبيقات الطبية للجسيمات النانوية العلاجية القائمة على الصور..... |
| 90 | 11- 3. الخاتمة والنظرة المستقبلية |
| 92 | المصادر |
| 97 | الفصل الرابع..... |
| 97 | التطبيقات الناشئة لتقنية النانو في الرعاية الصحية والطبية |
| 97 | 4-1. مقدمة..... |
| 100 | 2-4. بعض مجالات تطبيقات تقنية النانو في المجال الطبي..... |

| | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 | 4-2-1. تطبيقات تقنية النانو في التشخيص..... |
| 102 | 4-2-2. تقنية النانو وتقنية المختبر - على - الشريحة |
| 103 | 4-2-3. تطبيقات تقنية النانو في العلوم الصيدلانية..... |
| 104 | 4-3. علم النانو ومواصفات جرعات الأدوية..... |
| 106 | 4-4. تكنولوجيا النانو وتقنيات توصيل الأدوية..... |
| 107 | 4-5. تقنية النانو للحمض النووي ونظام توصيل الأدوية..... |
| 108 | 4-6. التقنية الحيوية النانوية والعلاج الجيني..... |
| 110 | 4-7. مناهج العلاج الجيني عبر الخلايا المذيبة Polyplex Micelles |
| 111 | 4-8. تجميعات توصيل الأدوية المعتمدة على تقنية النانو الخضراء..... |
| 112 | 4-9. تقنية النانو - تطبيقات مضادة للفيروسات والبكتيريا..... |
| 113 | 4-9. الحواجز المرتبطة بكفاءة التوصيل القائمة على الجسيمات النانوية والترجمة السريرية..... |
| 115 | المصادر..... |
| 121 | الفصل الخامس..... |
| 121 | تطبيقات تقنية النانو في العلوم الطبية التجديدية..... |
| 121 | 5-1. تقنية النانو وتقنية تجديد العظام..... |
| 122 | 5-2. تقنية النانو والطب التجديدي..... |
| 123 | 5-3. تطبيقات تقنية النانو في الجراحة..... |
| 124 | 5-3-1. الروبوتات النانوية الجراحية والطب النانوي الحيوي الكهربائي..... |
| 125 | 5-3-2. مولدات نانوية طبية قابلة للزرع..... |
| 127 | 5-3-3. تقنية النانو وتحفيز التخدير..... |

| | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 128 | 5-3-4. تطبيقات تقنية النانو في طب الأسنان..... |
| 129 | 5-3-5. تكنولوجيا النانو وإصلاح الأسنان وعلاج فرط الحساسية..... |
| 130 | 5-3-6. إعادة تموضع الأسنان وتطبيعها..... |
| 130 | 5-3-7. تقنية النانو ومتانة الأسنان..... |
| 132 | المصادر..... |
| 135 | الفصل السادس..... |
| 135 | تطبيقات تقنية النانو في مجال الأورام..... |
| 135 | 6-1. تقنية النانو واستراتيجيات علاج السرطان..... |
| 137 | 6-2. تقنية النانو في تشخيص السرطان..... |
| | 6-3. العلاج المضاد للسرطان متعدد الوظائف، متعدد الوسائط، القائم على التشخيص |
| 139 | العلاجي..... |
| 140 | 6-4. تقنية توصيل الأدوية النانوية المستهدفة لعلاج السرطان..... |
| 141 | 6-5. تقنية توصيل الأدوية المغناطيسية القائمة على تقنية النانو وعلاج السرطان..... |
| 143 | المصادر..... |
| 145 | الفصل السابع..... |
| 145 | تطبيقات أخرى لتقنية النانو في المجال الطبي..... |
| 145 | 7-1. تطبيقات تقنية النانو في الآلات الطبية..... |
| 146 | 7-3. تكنولوجيا النانو والطب البيطري..... |
| 147 | 7-3. أجهزة الاستشعار النانوية، والميكروبات النانوية، وتكنولوجيا الحرب الكيميائية.... |
| 148 | 7-4. الطب النانوي وكوفيد-19..... |
| 152 | المصادر..... |

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 155 | الفصل الثامن |
| 155 | تحليلات السموم والسلامة لتقنيات النانو |
| 157 | 8-1. الآفاق المستقبلية لتطبيقات الطب النانوي |
| 158 | الخاتمة |
| 159 | المصادر |
| 161 | الفصل التاسع |
| 161 | تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية ومخاطرها على السلامة والبيئة |
| 161 | 9-1. مقدمة |
| 162 | 9-2. فئات وتصنيفات مواد تكنولوجيا النانو |
| 166 | 9-4. المواد النانوية غير العضوية |
| 168 | 9-5. المواد النانوية الكربونية |
| 171 | 9-7. تطبيقات تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية |
| 172 | 9-8. التشخيص الطبي |
| 173 | 9-8-1. التصوير بالرنين المغناطيسي |
| 175 | 9-8-2. التصوير المقطعي المحوسب |
| 177 | 9-8-3. التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني |
| 181 | 9-9. هندسة الأنسجة |
| 182 | 9-10. هندسة الأنسجة العصبية |
| 183 | 9-11. هندسة أنسجة الأسنان |
| 186 | 9-12. هندسة الأنسجة العظمية |
| 189 | 9-13. هندسة أنسجة الجلد |

| | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|
| 192 | 9-14 . توصيل الادوية |
| 193 | 9-15 . تحسين النقل النشط والسليبي |
| 198 | 9-16 . اختراق الحواجز البيولوجية |
| 201 | 9-17 . توصيل الجينات |
| 207 | 9-18 . علاج السرطان |
| 217 | 9-20 . التطبيقات المضادة للميكروبات والفيروسات |
| 225 | 9-21 . الاتجاهات المستقبلية في تكنولوجيا النانو لتطبيقات الرعاية الصحية |
| 230 | 9-22 . الترجمة السريرية والتسويق التجاري لتكنولوجيا النانو |
| 235 | 9-24 . المخاطر الصحية داخل الجسم الحي..... |
| 238 | 9-25 . آليات النقل عبر الخلايا |
| 241 | 9-26 . آلية النقل بين الخلايا |
| 243 | 9-27 . التداخل الفيزيائي..... |
| 245 | 9-28 . الإجهاد التأكسدي والتفاعلية العالية |
| 248 | 9-29 . سمية المواد النانوية النموذجية |
| 248 | 9-30 . السمية الجهازية |
| 251 | 9-30 . السمية الموضوعية |
| 253 | 9-32 . السرطنة |
| 256 | 9-32 . اعتبارات خاصة |
| 258 | 9-33 . المخاطر البيئية |
| 261 | 9-34 . اعتبارات تحليل مخاطر السلامة |
| 263 | 9-35 . السياسات التنظيمية الحالية حول العالم |

| | |
|-----|------------------------------------------------------------------------|
| 270 | الخاتمة والتوقعات 9-36 |
| 272 | المصادر |
| 287 | الفصل العاشر |
| 287 | تكنولوجيا النانو وتطبيقاتها في التشخيص الطبي |
| 287 | 10-1 مقدمة |
| 288 | 10-2 مصفوفات/رقائق البروتين الدقيقة |
| 290 | 10-3 المستشعرات الحيوية النانوية |
| 292 | 10-4 تطبيق الجسيمات النانوية لاكتشاف المؤشرات الحيوية |
| 293 | الجسيمات النانوية كحاملات في التطبيقات الطبية |
| 293 | 10-5 تحضير الجسيمات النانوية واستخدامها في تجديد الأنسجة |
| 294 | 10-6 المواد النانوية واستخداماتها في تجديد الأنسجة |
| 297 | 10-7 مفاهيم وآليات تجديد الأنسجة الظهارية |
| 300 | 10-8 الجزيئات الحيوية في عمليات تجديد الأنسجة |
| 304 | 10-9 الجسيمات النانوية كحاملات في تجديد الأنسجة |
| 310 | المصادر |
| 313 | الفصل الحادي عشر |
| 313 | تخليق الجسيمات النانوية |
| 313 | 11-1 نظرة عامة على تخليق الجسيمات النانوية المعدنية والبوليميرية |
| 313 | 11-1-1 الطرق الفيزيائية |
| 314 | 11-1-2 الطرق البيولوجية |
| 315 | 11-1-3 الطرق الكيميائية |

| | |
|-----|--------------------------------------------------------|
| 316 |تخليق الجسيمات النانوية البوليمرية عديمة الترابط. |
| 321 | تخليق الجسيمات النانوية المعدنية |
| 323 | طريقة بوروهيدريد الصوديوم |
| 325 | طريقة سترات الصوديوم |
| 326 | وظائف الجسيمات النانوية المعدنية |
| 328 | تفاعلات الببتيد مع الجسيمات النانوية |
| 331 | الأعمال والفرص المستقبلية |
| 335 | المصادر |

مقدمة

تستخدم تقنية النانو في الرعاية الصحية، أو الطب النانوي، مواد على مقياس النانو (1-100 نانومتر) لإحداث ثورة في تشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها، وتمكين توصيل الأدوية المستهدفة (مثل علاجات السرطان)، والتصوير الطبي المتقدم (التصوير بالرنين المغناطيسي، النقاط الكمومية)، وأجهزة الاستشعار الحيوية السريعة للكشف المبكر، والطب التجديدي (هندسة الأنسجة)، والمضادات الحيوية الجديدة، والطب الشخصي، مما يوفر حلول رعاية صحية أكثر دقة وفعالية وأقل تدخلًا من خلال العمل على النطاق البيولوجي الطبيعي للجسم، أحدثت تقنية النانو ثورةً في مجالات الطب والرعاية الصحية من خلال إتاحة تطبيقات رائدة تُحسّن التشخيص والعلاج ورعاية المرضى. ومن خلال معالجة المواد على المستوى النانوي.

يهدف الطب النانوي إلى الطب الشخصي، حيث يتم تصميم العلاجات وفقًا للملفات الجينية الفردية، ما يؤدي إلى نتائج أفضل وتكاليف أقل وعصر جديد من الرعاية الصحية الدقيقة، على الرغم من أن التحديات مثل قابلية التوسع والسلامة والتنظيم لا تزال قائمة.

يُعد هذا الكتاب مرجعًا في مجال التقنيات الصحية والطبية، ويهدف إلى تسليط الضوء على الثورة الرقمية التي تعيد تشكيل القطاع الصحي والطبي، بما يخدم أهداف الصحة العامة. يأتي هذا العمل استجابة للتحديات المتصاعدة التي تواجه القطاع الصحي، ويستعرض الحلول الذكية التي تقدّمها التكنولوجيا الحديثة في مجال الرعاية الصحية. تضمن الكتاب في صفحاته الـ 317 اثنا عشر فصلاً تطرقت إلى المجالات التالية:

- تقنية النانو Nanotechnology.
- المواد النانوية المبتكرة لتشخيص السرطان والتصوير والعلاج.

- المواد النانوية للتطبيقات التشخيصية والعلاجية المعتمدة على الصور.
- التطبيقات الناشئة لتقنية النانو في الرعاية الصحية والطبية.
- تطبيقات تقنية النانو في العلوم الطبية التجديدية.
- تطبيقات تقنية النانو في مجال الأورام.
- تحليلات السموم والسلامة لتقنيات النانو.
- تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية ومخاطرها على السلامة والبيئة.
- تكنولوجيا النانو وتطبيقاتها في التشخيص الطبي.
- الجسيمات النانوية كحاملات في التطبيقات الطبية.
- تخليق الجسيمات النانوية.

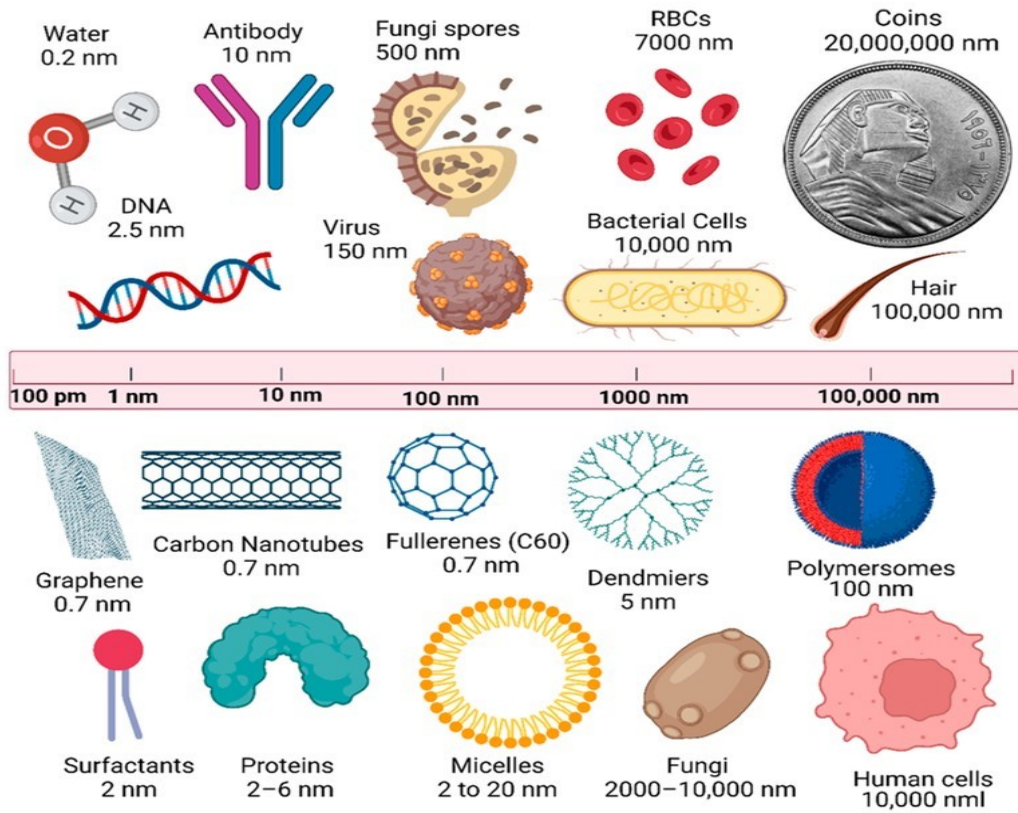
وفي الختام، يتوجّه المؤلفان بخالص الشكر والتقدير إلى جامعة الكوت، ممثلة برئيس مجلس إدارتها الدكتور طالب زيدان الموسوي، على توجيهاته الحكيمة ودعمه المستمر في نشر هذا الكتاب الذي يسعى إلى خدمة المختصين في القطاع الصحي والطبي في العراق ووطننا العربي. إن توجيهاته كانت حافزا رئيسي لهذا العمل الذي يهدف إلى تعزيز استخدام التقنيات الحديثة في القطاع الصحي والطبي العربي. كما يتقدم المؤلفان بخالص الشكر والامتنان لكادر مركز البحوث والدراسات والنشر في الجامعة على جهودهم المخلصة في إخراج هذا الكتاب بحلة فريدة ومميزة، والتي كانت بمثابة الركيزة الأساسية لإتمام هذا العمل وتحقيق رؤيته.

الفصل الاول

تقنية النانو Nanotechnology

1-1. تعريف تقنية النانو

عُرف مصطلح "تقنية النانو" لأول مرة عام 1974 من قبل نوريو تانيغوتشي من جامعة طوكيو للعلوم (Taniguchi, *et al.* 1974). النانو Nano أو جزء من مليار Billionth (10^{-9}) من المتر هو مُعامل القياس الذي يتراوح بين 1 - 100 نانومتر، ويُستخدم لقياس أبعاد الجسيمات على المستوى الجزيئي، بما في ذلك الذرات وغيرها. تقنية النانو هي فرع من فروع الهندسة يُعنى بمعالجة أبعاد الذرات والجزيئات الفردية خاصة التي يقل طولها عن 100 نانومتر. تتراوح أطوال روابط الكربون - كربون النموذجية، أو المسافة بين هذه الذرات في الجزيء بين 0.12 - 0.15 نانومتر، ويبلغ قطر حلزون الحمض النووي المزدوج حوالي 2 نانومتر. وبالمثل، يبلغ طول أصغر أشكال الحياة الخلوية، وهي بكتيريا جنس الميكوبلازما، حوالي 200 نانومتر (شكل 1-1). تتعدد استخدامات وفوائد تقنية النانو في مجالات متنوعة، مثل الصناعات الدوائية والإلكترونيات، فضلا عن إلى الزراعة، مثل المغذيات والمبيدات الحشرية [Wakeil, *et al.* 2017]. كما أنها أساسية في مجالات علمية أخرى، مثل الكيمياء والأحياء والفيزياء وعلوم المواد والهندسة.

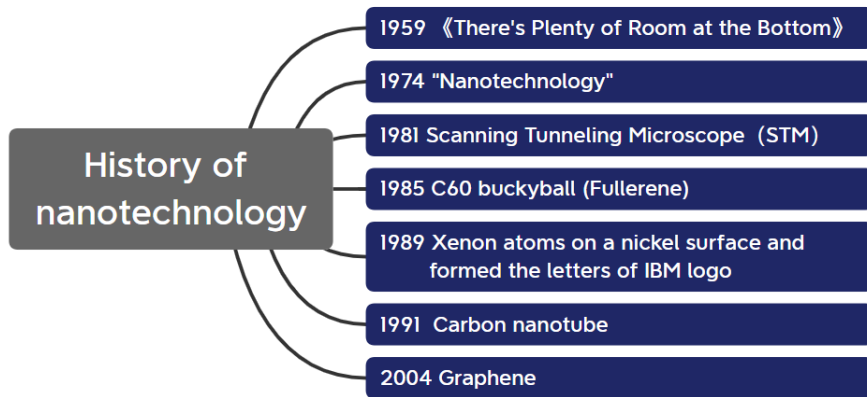


شكل 1-1. نماذج لأبعاد بعض المواد النانوية ومقارنتها بالمواد الطبيعية

1-2. تاريخ تطور تقنية النانو History of nanotechnology development

في عام 1959، ألقى العالم Feynman خطابه التنبؤي "هناك مساحة واسعة في القاع" في الحفل السنوي للجمعية الفيزيائية الأمريكية، والذي يُعدّ بداية تاريخ تقنية النانو. أشار Feynman إلى إمكانية التصغير على المستوى الذري، بالإضافة إلى مناهج تنازلية وتصاعدية لتركيب المواد النانوية. بعد خمسة عشر عامًا، في عام 1974، استخدم العالم الياباني Norio Taniguchi مصطلح "تقنية النانو" لأول مرة لوصف الآلات الدقيقة في ورقة بحثية تناولت

مفهوم تقنية النانو. في عام 1981، اخترع أحد علماء شركة آي بي إم (IBM) مجهر المسح النفقي (STM Scanning Tunneling Microscope)، والذي مثل إنجازاً بالغ الأهمية في تطوير تقنية النانو وعلومها. بعد بضع سنوات، في عام 1989، تمكن فريق علمي آخر من شركة IBM من محاذاة 35 ذرة زينون على شكل أحرف IBM. بالإضافة إلى ذلك، خلال الفترة من 1985 إلى 1991، اكتشف العلماء كرة البايك C60 (الفوليرين وهو جزيء كروي مجوف يتكون من 60 ذرة كربون مرتبة بشكل كرة قدم Buck ball) وأنايبب الكربون النانوية، والتي تُستخدم الآن على نطاق واسع في مواد المعلومات الإلكترونية، ومواد تخزين الطاقة، والطب، وغيرها من المجالات. في العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، بعد اكتشاف العلماء لمادة للجرافين عام 2004، أصبحت المواد القائمة على عمود الكربون الفقري backbone لمعظم مجالات العلوم والهندسة. يوضح (شكل 2-1) تاريخ تقنية النانو.



شكل 2-1. تاريخ تقنية النانو. عن [Yangru, 2024]

3-1. تطبيقات تقنية النانو في مجال التقنيات الصحية والطبية: السمات

والخصائص

Nanotechnology Applications in the field of Health and medical Technologies

مقدمة

بعض الجسيمات النانوية لها تطبيقات محتملة في أدوات التشخيص الجديدة، والصور والمنهجيات، والمنتجات الطبية المستهدفة، والمنتجات الصيدلانية، والمزروعات الطبية الحيوية، وهندسة الأنسجة.

يمكن تقديم علاجات عالية السمية مع تحسين السلامة باستخدام تكنولوجيا النانو، مثل أدوية السرطان العلاجية الكيميائية. فضلا عن ذلك، يمكن للأدوات القابلة للارتداء اكتشاف التغيرات الحاسمة في العلامات الحيوية، وحالات الخلايا السرطانية، والالتهابات التي تحدث بالفعل في الجسم. نتوقع أن توفر هذه التقنيات للأطباء والمختصين في مجال التقنيات الطبية إمكانية وصول مباشرة أفضل بكثير من البيانات المهمة حول أسباب التغيرات في علامات الحياة أو المرض بسبب الوجود التكنولوجي في مصدر المشكلة. يمكن استخدام الطب الحيوي في العلاجات باستخدام التحليلات التنبؤية والذكاء الاصطناعي أيضا.

تكنولوجيا النانو هو مصطلح يستخدم لتحديد مجالات العلوم والهندسة التي تستخدم فيها الظواهر التي تحدث بأبعاد النانو في تصميم وتوصيف وتصنيع وتطبيقات المواد والهياكل والأجهزة والأنظمة. تم تقديم مفهوم تقنية النانو لأول مرة في عام 1959 عندما قدم الفيزيائي ريتشارد فاينمان عرضاً تقديمياً حول صنع الأشياء على

المستويين الذري والجزيئي. تعد تقنية النانو الآن من أكثر التقنيات الواعدة في القرن الحادي والعشرين، وقد قام الباحثون بالتحقيق فيها باعتبارها تقنية جديدة في الأبحاث الطبية. ستبشر تكنولوجيا النانو بعصر جديد من الإنتاجية والازدهار، كما يتضح من زيادة التمويل العام للبحث والتطوير في مجال تكنولوجيا النانو على مدى العقد الماضي. يمكن لتكنولوجيا النانو تحفيز النمو الاقتصادي وتعزيز القدرات والجودة في القطاعات الصناعية. وقد ساهمت بشكل كبير في رفاهية المجتمع وشكلت طبيعة الحياة الحديثة. هذه التكنولوجيا لديها القدرة على تغيير الديناميكيات المجتمعية والظروف الاقتصادية وحياة الإنسان بشكل كبير.

لقد كان الإنسان يبحث عن علاجات معجزة لتخفيف آلام المرض والإصابات منذ مئات السنين. ويرى العديد من الأكاديميين أن تطبيقات تكنولوجيا النانو في الطب يمكن أن تكون ضرورية لتحقيق ذلك. تشمل هذه التطبيقات: المراقبة الشاملة، والتحكم، والإنشاء، والإصلاح، والدفاع عن جميع الأنظمة البشرية البيولوجية، وذلك باستخدام أجهزة نانوية مصممة وهياكل نانوية تعمل على المستوى الجزيئي. يمكن لتقنية النانو أن تحول الأبحاث الطبية بشكل جذري وتخلق قطاعًا جديدًا لتحسين صحة الإنسان [Moshed, et al. 2017]. هناك خط جيد لتطبيقات تكنولوجيا النانو التشخيصية والعلاجية والوقائية. يمكن لهذه التكنولوجيا تعديل الجسم عمدًا، من بين العديد من المشاكل. لقد أثبتت أدوية النانو المستخدمة أن التوافر البيولوجي [Bioavailability] يتم تعزيزه، ويتم التخلص من الآثار الجانبية، ويتم امتصاص الدواء العلاجي [Therapeutic medicine] بشكل أكثر فعالية. ان وجود ودخول أي جزيء احادي [Single molecule] في الدماغ يعمل بشكل أساسي حاجزًا غشائيًا انتقائيًا للغاية يمكنه من نفاذ للجزيئات ذات معامل التقسيم العالي. تم مؤخرًا

استخدام الجسيمات النانوية في هذا الغشاء كنظام حامل للأدوية [Medication carrier system]. على وجه الخصوص حيث يتم استنشاق الجسيمات النانوية عبر أغشية الدماغ. غالبًا ما تتمتع العلاجات النموذجية والتقليدية لتجلط الدم الوعائي [Vascular thrombosis] بمزايا محدودة نسبيًا بسبب قصر عمر النصف في البلازما، والعديد من الآثار الضارة، وغسل الدواء السريع. لتحسين استقرار الدواء المغلف وحتى نصف عمره، فإن تثبيت كمية محددة من العامل في نظام توصيل الدواء قد يتغلب على هذا القيد. التوافق الحيوي [Biocompatibility] وقابلية التحلل الحيوي [Biodegradability] يصنعان جسيمات نانوية بوليمرية [Polymeric nanoparticles]، وغالبًا ما تستخدم الناقلات النانوية الدهنية [Liposomal Nanocarriers] [Hu, et al. 2021].

تم استخدام العلوم والتكنولوجيا لتشخيص الأمراض وعلاج الصدمات والوقاية منها وتخفيف الآلام والحفاظ على صحة الإنسان وتعزيزها من خلال الأدوات الجزيئية والفهم الجزيئي لجسم الإنسان. تهدف معظم الاستخدامات التجارية الحالية باستخدام تقنيات النانو في مجال الطب إلى توفير الأدوية. ويمكن إدخال طرائق عمل جديدة، كما يتم استهداف المركبات الطبية الموجودة بشكل أفضل وتوافرها بيولوجيًا بشكل أكبر. إن المسبار النانوي [Nanoprobes]، والأنظمة الإلكترونية النانوية الحسية المتكاملة [Integrated Sensory Nanoelectronic Systems]، والهياكل الكيميائية متعددة الوظائف [Multifunctional Chemical Structures] لتوصيل الأدوية واستهداف الأمراض هي تطبيقات قادمة في مجال تكنولوجيا النانو. لقد تم بالفعل تحقيق نجاح كبير في تعزيز توصيل الأدوية باستخدام تقنية النانو. قد تعمل مركبات محددة على تحسين توجيه الدواء وإدخاله إلى الخلية وتحسين التصوير والاستهداف

داخل الخلايا والإفراج المتحكم فيه عن الجينات العلاجية. ولذلك، يمكن للأطباء اكتشاف وتحسين تأثيرها على الخلايا المريضة والأورام لتحسين جرعات العلاج. بالاشتراك مع أشكال أخرى من العلاج الشخصي، يمكن تخصيص القياس النانوي [Nanometric] للتركيز على مريض واحد يتكون من خلايا مريضة فقط، مما يقلل من الآثار الضارة وتلف الأنسجة. لقد حقق العلماء بالفعل بعض التقدم الذي يعزز نمو الخلايا لعلاج تلف الحبل الشوكي [Spinal Cord Damage]. الجسيمات النانوية المغناطيسية والأجزاء النانوية الحساسة للإنزيمات التي تستهدف أورام المخ هي عينات جسيمات نانوية ذكية لتوصيل المنتجات الدوائية داخل الخلايا وتصوير التعبير الجيني، نقاط كمومية للاكتشاف وقياس سرطان الدماغ البشري [Quantify Human Brain Cancer] [Occhiutto, et al. 2020].

وفي مجال الرعاية الصحية، تفتح تكنولوجيا النانو مجالات جديدة في صناعة علوم الحياة. تتمتع تقنية النانو بوعود كبيرة في التعامل مع الأشياء على المستوى الذري لتغيير أجزاء كثيرة من العلاج الطبي، مثل التشخيص، ومراقبة الأمراض، وتشغيل المعدات، والطب التجديدي، وتطوير اللقاحات، وتوصيل الأدوية. كما أنه يفتح الطريق من خلال أدوات بحثية متطورة لتطوير الأدوية لتحسين علاجات الأمراض المختلفة. يمكن استخدام تقنية النانو لعلاج خلايا معينة في الجسم، وبالتالي تقليل مخاطر الفشل والرفض. لقد حددت أربعة أهداف بحثية أساسية حول تطبيقات تكنولوجيا النانو في مجال التقنيات الصحية والطبية وعلى النحو التالي:

- 1- تحديد أنواع تقنية النانو والجسيمات النانوية، مع استخداماتها في المجال الطبي.
- 2- فئات وتصنيف المواد المعتمدة على تقنية النانو في المجال الطبي.
- 3- السمات والخصائص المرتبطة بتكنولوجيا النانو في المجال الطبي.

4- التعرف على تطبيقات تكنولوجيا النانو المعاصرة والمستقبلية في المجال الطبي.

4- 1. الحاجة إلى تكنولوجيا النانو في المجال الطبي

Need for nanotechnology in the medical field

إن اكتشافات تكنولوجيا النانو وأدوية النانو واسعة النطاق وأخضعت الطب النانوي لتعديلات مثيرة الاهتمام، مما دفع الدواء إلى مستوى جديد مع نتائج هامة في مجال الرعاية الصحية. هناك حاجة لدراسة القدرات الكبيرة لتكنولوجيا النانو في مجال الرعاية الصحية. في الطب، تجري أبحاث مكثفة حول أفضل الممارسات والمنهجيات لتكنولوجيا النانو، بما في ذلك أمراض الكلى والجينات العلاجية لأمراض القلب والأوعية الدموية وعلاج السرطان. هناك تطور كبير في العلاج التقليدي، كما تحسنت جودة الجسيمات النانوية وتكنولوجيا النانو وأظهرت نتائج مشجعة [Vishwakarma, et al. 2013] كما استفاد العلاج الجيني من أدوية النانو. ركزت العديد من التحقيقات على تطبيقات النواقل الفيروسية [Viral Vectors] التي يُعتقد أنها أنظمة لتوصيل الأدوية.

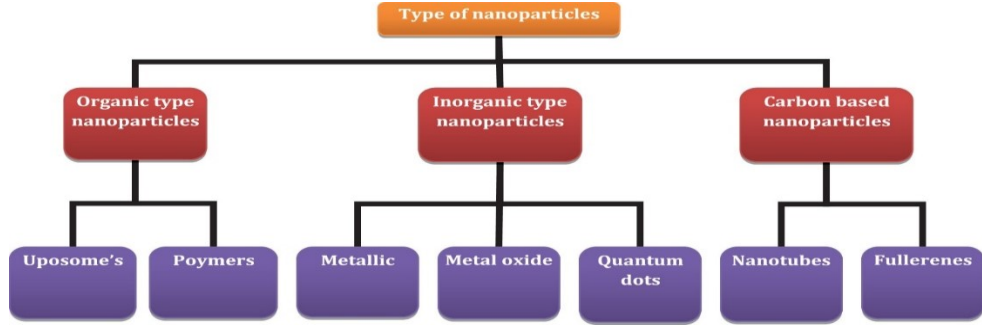
تقوم الروبوتات النانوية، التي تستهدف خلايا سرطانية محددة عبر الأجهزة اللوحية الذكية، بإرسال البيانات إلى الباحثين لضمان حصول المرضى على علاجهم بشكل صحيح. توفر تكنولوجيا النانو إمكانية التشخيص في المختبر عن طريق استبدال الإجراءات الحالية ببدائل أكثر اقتصادا وأسهل في الاستخدام. يمكن للجسيمات النانوية أن تعمل كعوامل تصوير جزيئي داخل تلك الأجهزة وتدخل التغيرات الجينية المرتبطة بالسرطان والميزات الوظيفية للخلايا السرطانية. علاوة على ذلك، تشمل الطلاءات الوظيفية المعتمدة على تقنية النانو [Nanotechnology-based Coatings Frequently] في كثير من الأحيان على المواد النانوية التالية، اعتمادًا على الوظيفة المطلوبة: ثاني أكسيد التيتانيوم [Titanium Dioxide]، وثاني أكسيد السيليكون

[Silicon Dioxide]، وأسود الكربون، [Carbon Clack] وأكسيد الحديد، Iron [Oxide] وأكسيد الزنك [Zinc Oxide]، والفضة [Silver]. تعمل هذه الأدوات والإجراءات على تعزيز تقييمات التوصيف الفيزيائي والكيميائي والسلامة وفعالية المواد النانوية والأسطح النانوية المدمجة في هندسة الأجهزة الطبية. يلعب العلماء دورًا حاسمًا في إنشاء منتجات تشمل مواد جديدة وأجهزة استشعار وأنظمة تخزين الطاقة.

5-1. استخدام أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية في المجال الطبي

Different types of nanoparticles are being used in the medical field

تتمتع الجسيمات النانوية بنسبة كبيرة من مساحة السطح إلى الحجم نظرًا لحجمها النانوي، ما يسمح لها بامتصاص كميات هائلة من الأدوية والتحرك بسرعة عبر مجرى الدم. تمنحها أن مساحة سطحها المتزايدة تمنحها قدرات متميزة، حيث تزيد من صفاتها الميكانيكية والمغناطيسية والبصرية والتحفيزية، مما يسمح باستخدامها في المزيد من التطبيقات الصيدلانية. يتم تصنيف الجسيمات النانوية إلى ثلاثة مجالات بناءً على تركيبها الكيميائي: العضوية، وغير العضوية، والقائمة على الكربون. [Poliza, et al. 2006] ويوضح الشكل [3-1] بعض التصنيفات الأولية للجسيمات النانوية. يتم تصنيع البروتينات والكربوهيدرات والدهون والجزيئات العضوية الأخرى في جسيمات نانوية عضوية ذات بعد محدد، مثل نصف قطر أقل من 100 نانومتر.



شكل 3-1. تصنيف الجسيمات النانوية المستخدمة في مجال التقنيات الصحية والطبية، عن [Poliza, *et al.* 2006].

الجسيمات النانوية غير العضوية غير سامة، محبة للماء، متوافقة حيويًا، ومستقرة للغاية مقارنة بالمواد العضوية. وتشمل الجسيمات النانوية غير العضوية المعادن الأولية، وأكاسيد المعادن، والأملاح المعدنية، من بين أشياء أخرى. تعد الفوليرينين [Fullerenes] وأنابيب الكربون النانوية [Carbon Nanotubes] والجرافين ومشتقاته أمثلة على المواد النانوية المعتمدة على الكربون. وقد أثارت هذه المواد اهتمام مختلف المجالات، بما في ذلك التطبيقات الطبية الحيوية، بسبب أبعادها الهيكلية غير العادية وخصائصها الميكانيكية والكهربائية والحرارية والبصرية والكيميائية الاستثنائية. تحتفظ الجسيمات النانوية بشكل عام بالخصائص الكيميائية لموادها السائبة، والتي يمكن أن تكون مفيدة عند اختيار الجسيمات النانوية لمختلف التطبيقات [Zarezardini, *et al.* 2015].

تستجيب الجسيمات النانوية للضوء عن طريق تسخينها بدرجة كافية لتدمير الخلايا السرطانية. ويعتقد الباحثون أن الجسيمات النانوية يمكن أن تنتشر مباشرة وتتحول إلى أورام سرطانية في المستقبل. الحبوب الذكية هي عبارة عن إطلاقات دوائية مزودة بأجهزة استشعار قابلة للهضم ويمكن إدارتها لاسلكيًا وتعديلها للتحكم

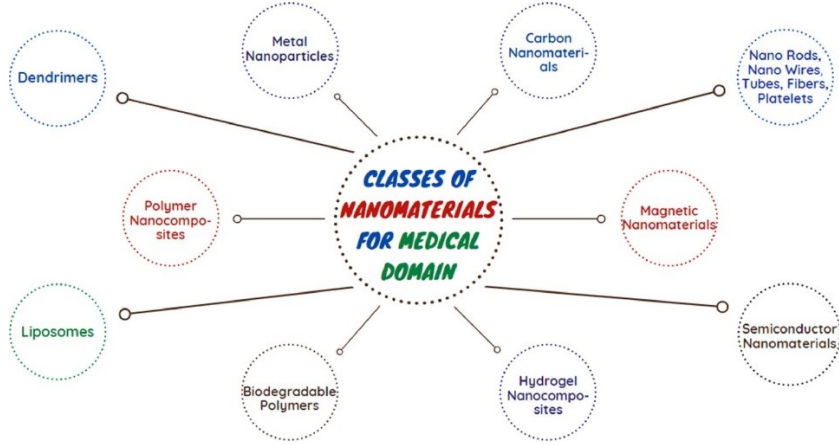
في جرعة الدواء اعتمادًا على البيانات التي يتم جمعها في جميع أنحاء الجسم. يواجه طب النانو عقبات متأصلة مثل كل التقنيات المبتكرة والثورية. بشكل أساسي، تم استخدامها على نطاق واسع في التطبيقات السريرية. يتراكم التأثير البيئي لتكنولوجيا النانو في الأنسجة والأعضاء الحية ويمكن جعله في المتناول على نطاق واسع. تمثل الروبوتات النانوية [Nanobots] تقدمًا كبيرًا في طب النانو.

6-1. فئات وتصنيف المواد المعتمدة على تكنولوجيا النانو في المجال

الطبي

Classes and taxonomy of nanotechnology-based-materials for medical sphere

يوضح الشكل [4-1] الفئات والتصنيفات المختلفة للمواد المختلفة القائمة على تكنولوجيا النانو والتي لها تطبيقات وأدوات مساعدة خاصة في مجال الطب. وقد تم الكشف عن عدة فئات في الأدبيات المتاحة، وهي؛ الجسيمات النانوية المعدنية Metal Nanoparticles ، والتشعبات Dendrimers ، والجسيمات الدهنية Liposomes ، والبوليمرات القابلة للتحلل الحيوي Biodegradable Polymers ، والمواد النانوية القائمة على الكربون Carbon-based Nanomaterials ، والمركبات النانوية الهيدروجينية Hydrogel Nanocomposites ، وغيرها الكثير التي تدعم وتقدم الخدمات في المجال الطبي من خلال مفهوم تكنولوجيا النانو.



شكل 4-1. الأنواع المختلفة للمواد القائمة على جسيمات النانو التي يمكن ان تستخدم في مجال التقنيات الطبية.

وقد تم استخدام ألياف النانو Nanofibers في تضميد الجروح، والمنسوجات الجراحية والمزروعات، وتكنولوجيا الأنسجة، ومكونات الأعضاء الاصطناعية. يقوم العلماء بصنع ضمادات ذكية Intelligent Bandages يتم امتصاصها في الأنسجة عندما يلتئم الجرح. هذه الضمادات الذكية، قد تشمل الألياف النانوية المدمجة على عوامل تخثر Coagulation، ومضادات حيوية، وحتى أجهزة استشعار للكشف عن الأعراض المعدية، [Javaid, et al. 2022]. يضمن الطب النانوي حياة أطول وسيساعد الأشخاص الذين يعيشون لمدة أطول ويدعمهم بطريقة جيدة للبقاء على سطح الأرض. قد يكون هناك نهج آخر لتكنولوجيا النانو من خلال الآلات النانوية للتحضير لاستعمار الفضاء من خلال بناء الهياكل وإنشاء النظم البيئية للكواكب الأخرى. يبحث الباحثون أيضاً عن طرق لتعديل فسيولوجيا الإنسان للتكيف بشكل أفضل مع الظروف الجوية في مدن العالم الأخرى.

في تطبيقات الرعاية الصحية، يستخدم الطب النانوي تكنولوجيا النانو، مثل علاج وتشخيص الأمراض المختلفة، باستخدام الجسيمات النانوية، وأجهزة الاستشعار

الحيوية للإلكترونيات النانوية، وتكنولوجيا النانو الجزيئية. فهو يوفر القدرة على تقييم جسم الشخص، والأدوية، والمعدات الطبية إلى مستوى النانو، ما يضمن أن الدواء في النهاية سيعمل بشكل أكثر دقة. إن التقدم السريع في تكنولوجيا النانو يعني أن التشخيصات والعلاجات الجديدة تتطور بمعدلات نجاح أفضل. حالياً، يتم استخدام الطب النانوي لتطوير الأدوية الذكية وعلاج السرطان.

وفي السنوات الأخيرة، تم استخدام هذه التكنولوجيا لإنتاج جسيمات نانوية جديدة، وتغيرت الصناعات بشكل كبير. يتضمن التطبيق الطبي لتقنية النانو تطوير أجهزة ميكانيكية حيوية مجهرية، مثل الآلات النانوية والروبوتات النانوية. وكثيراً ما تكون المنتجات المعتمدة على تكنولوجيا النانو باهظة الثمن، ما يعيق إنتاجها على نطاق واسع. وستساعد هذه المنتجات على نشر هذه التكنولوجيا على نطاق واسع من خلال تقديم خيارات إنتاج ميسورة التكلفة. قد تزيد الجسيمات النانوية نسبة الكلوكوز بشكل معقول وتتفاعل مع إطلاق الأنسولين، مما يلغي الحاجة إلى المراقبة الذاتية للأنسولين والسيطرة الذاتية. يمكن للجسيمات النانوية المزروعة في الدورة الدموية البشرية أن تحدد الأمراض بشكل استباقي عن طريق الكشف عن إنزيمات معينة تشير إلى نمو الورم.

إذا طبقت هذه التقنية في مجال الرعاية الصحية، فيمكنها أن تحقق تقدماً كبيراً في تشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها، وهذا أدى إلى تزايد اهتمام المبتكرين بالاستخدامات الصحية المحتملة لتكنولوجيا النانو، وقد تقود صناعة هذه التكنولوجيا إلى عصر جديد من النمو. التشخيص والعلاج الآن يعتمد على الخبرة السريرية وتفسير البيانات البيومترية الخارجية، ومن المتوقع أن يتم التركيز على الأبحاث المستقبلية بشكل مباشر من بيانات تكنولوجيا النانو في موقع المرض. ومن خلال السماح

لأجسامنا باستخدام الآليات الاصطناعية، فستساعد هذه التكنولوجيا الجميع من الداخل إلى الخارج على تحديد الأدوية الاستباقية والوقائية والشخصية. يعد استخدام المواد النانوية أحد الحالات الأكثر ذكرًا. يوفر التلاعب بالأجهزة والأنظمة على نطاق نانومتر فرصًا عدة لتشخيص وعلاج الأمراض وإجراء اختبارات أكثر دقة [Keller, 2007].

تُستخدم المواد النانوية في صناعة الرعاية الصحية للتشخيص والعلاج والسيطرة والوقاية من الأمراض، إن تطوير أدوية أفضل وأكثر أمانًا، والأنشطة التي تركز على الأنسجة، والأدوية النانوية الشخصية هو الدافع وراء الجسيمات النانوية. تُستخدم هذه التقنية، على سبيل المثال، لتطهير معدات الحماية السطحية والشخصية أثناء جائحة فيروس كورونا 2019. قد تنقل الجسيمات النانوية الأدوية إلى المكان المحدد المطلوب، ما يؤدي إلى تحسين فعاليتها بشكل كبير وتقييد السمية على الأنسجة الأخرى في الجسم. لتوصيل الدواء إلى الدماغ للأمراض التي يصعب علاجها، يمكن أيضًا تطوير الجسيمات النانوية للتغلب على حاجز الدم في الدماغ.

7-1. السمات والخصائص المرتبطة بتقنية النانو في المجال الطبي

Associated features and characteristics of nanotechnology for the medical domain

تشمل السمات والخصائص الكلاسيكية المرتبطة بتكنولوجيا النانو في المجال الطبي:

- 1- علاج الجروح.
- 2- العلاجات المضادة للبكتيريا.
- 3- تقليل تلف الخلايا السليمة.
- 4- تقنية تشخيص الطب النانوي.

إن استخدامات الحويصلات النانوية، والجسيمات النانوية، وأنابيب الكربون النانوية، وما إلى ذلك، جعلت تطبيقات المبادئ القائمة على تكنولوجيا النانو أكثر فعالية وإنتاجية في الطب حيث تكون الدقة مع الذكاء أمرًا ضروريًا في الموقع الأوسع. بالنسبة للطرائق الطبية الوقائية، تعد تقنيات النانو جيدة مثل التقنيات التفاعلية. قد يتم تصميم الشاشات القابلة للارتداء لنقل البيانات إلى أنظمة المستشفيات، ما يبسط رعاية المرضى المسنين، الأمر الذي يتطلب غالبًا الاهتمام في الأماكن النائية. وبالمثل، فإن المواد النانوية التي طالما اعتبرت أسلافًا للأورام الخبيثة النقيية **Progenitors of Metastatic Malignancies**، يمكن جعلها ممكنة للتحكم في الخلايا السرطانية المنتشرة. تستخدم الصناعة التكنولوجية الذرات والجزيئات الفردية، وخاصة علم النانو، مع آثار مستقبلية على العلوم والهندسة والتكنولوجيا. يمكن أن يكون له تأثير وتأثير ملحوظ في تطوير وتوصيف وتنفيذ ذرات وجزيئات معينة. فالطب، والطاقة، وإنتاج الغذاء، والمواد الكيميائية الأساسية، ومستحضرات التجميل، والزراعة، والمعدات، والتكنولوجيا الحيوية، والمنسوجات، من بين أشياء أخرى، تتغير بشكل جذري.

1- علاج الجروح Wound Treatment

يمكن لخلايا الشخص أن تنتج أنسجة وأعضاء من الكأس المقدسة للجراحة الترميمية **A holy Grail for Reconstructive** وجراحة زرع الأعضاء للمرضى الذين ربما فقدوها بسبب المرض والضرر. و بناء أنسجة تكون وظيفتها وبنيتها مماثلة لتلك الموجودة طبيعيًا في الكائن الحي. المولدات النانوية، والجسيمات النانوية البوليمرية، والحلول الدقيقة يمكن أن تساعد في علاج جروح الأشخاص بشكل أفضل وأسرع. لا يمكن ربط الجسيمات النانوية إلا بالصور وتوجيه الروابط إلى الخلايا أو

الأنسجة وهذا يسمح للجراحين ومصوري الأشعة بتمييز الأنسجة المريضة عن الأنسجة السليمة بشكل أكثر فعالية وتحسين علاج المرض وتقليل خطر إيذاء الأنسجة السليمة. لقد أثرت تقنية النانو بشكل كبير على سرعة وخصوصية تقييمات المؤشرات الحيوية في سوائل الجسم [Inveinizzi and Foladori, 2005].

تستخدم تقنية النانو الخصائص التي تم إنشاؤها على مقياس النانومتر، والتي تختلف عن نفس المادة على نطاق أوسع في الفيزياء أو الكيمياء أو علم الأحياء. علاوة على ذلك، يتضمن الحجم النانومتري أيضاً العديد من الآليات البيولوجية لجسم الإنسان التي تسمح بعبور الحواجز الطبيعية للوصول إلى مواقع توصيل جديدة والتفاعل مع الحمض النووي أو البروتينات الصغيرة على مستويات مختلفة في الدم أو داخل أنسجة أو خلايا الجسم. يعتبر علم النانو أكثر تقدماً، حيث يوفر إمكانيات لأدوية متخصصة وموجهات ذات آثار ضارة أقل وأسهل في الاستخدام. يتم التحكم في المادة ذات الحجم النانوي بدقة نانومترية ومعالجتها عبر تقنية النانو. يمكن أن تشمل: الذرات أو الجزيئات أو الهياكل البيولوجية الرئيسية.

2- العلاجات المضادة للبكتيريا Antibacterial Treatments

يمتد الطب النانوي ليشمل مختلف التخصصات، بما في ذلك توصيل الأدوية، وأدوات التشخيص والتصوير، ومنصات الفحص عالية الأداء، وتطوير اللقاحات، ومضادات الميكروبات، والأجهزة القابلة للارتداء، وما إلى ذلك. استخدمت هذه التقنية جسيمات الذهب النانوية والنقاط الكمومية، واستخدام ضوء الأشعة تحت الحمراء، وجميع الأدوات للعلاجات المضادة للبكتيريا. إن تقنية النانو متفائلة بشكل متزايد بشأن تحقيق تقدم كبير في اكتشاف الأمراض وعلاجها كما هو مطبق في الطب. من المتوقع أن توفر الأدوية والتشخيص وعلاج الخلايا وتصنيع المواد المتوافقة حيوياً تقدماً في مجال

الرعاية الصحية. يشمل استخدام تكنولوجيا النانو في علاجات الطب النانوي وتطوير عوامل النانو لعلاج الأمراض المختلفة. تعالج تقنية النانو عنصرًا ما لإنتاج مركبات ذات خصائص متنوعة وفريدة من نوعها على المستوى الذري والجزيئي.

3- التقليل من تلف الخلايا السليمة Minimize Damage of Healthy Cells

يعمل مبتكرو تكنولوجيا النانو الطبية على تصميم طرائق لتوصيل الأدوية بشكل أكثر كفاءة، مثل استهداف الخلايا السرطانية مباشرة من خلال العلاج. تتحسن نتائج المرضى، ويتم الإبلاغ عن الحد الأدنى من الضرر للخلايا السليمة الذي يحصل أثناء العلاج الكيميائي باستخدام الجسيمات النانوية التي تحدد موقع الخلايا السرطانية وتدمرها. يمكن للأطباء أيضًا توفير المعالجة الحرارية بدقة أكبر من خلال استخدام تقنية النانو إلى جانب العلاج الكيميائي. تمتص الأنايبب النانوية المرتبطة بالأجسام المضادة التي تنجذب للورم مثل ضوء الليزر الذي قد يتسبب في حرق الورم في مثل هذا العلاج. يمكن استخدام المواد البيولوجية، أو غير البيولوجية، أو المحاكاة الحيوية، أو الهجينة على نطاق واسع أيضًا في الطب النانوي.

4- تقنية التشخيص في طب النانو Nanomedicine Diagnostic Technique

إن تطبيقات تكنولوجيا النانو للتشخيص، والتي تشمل استخدام أنابيب الكربون النانوية، وتطبيق جزيئات الذهب النانوية، والاكتشافات السريعة وغير المكلفة، جعلت تحديد المرض ممكنًا في مرحلة مبكرة. تستخدم هذه التقنية أدوات بأحجام أقل من الميكرومتر لتشخيص الأمراض والوقاية منها وعلاجها بشكل أفضل وأكثر فعالية

وتحسين نوعية حياة المرضى بشكل عام. لقد تم تسريع تطوير الأدوية التجديدية بشكل كبير بفضل تكنولوجيا النانو وتتيح الأساليب الجديدة الى استخدام الجلد الاصطناعي أو العظام أو الغضاريف أو الأنسجة الأخرى في المرضى الذين يعانون من قصور في الأعضاء أو إصابات خطيرة. يؤدي استخدام تقنية النانو إلى تغيير الوظيفة الخلوية بشكل أكثر فعالية في تأثيرات الأنسجة والأعضاء الطبيعية.

5- المجالات الهامة المستقبلية لتطبيقات تكنولوجيا النانو في المجال الطبي

Significant upcoming areas for nanotechnology applications in the medical field

تعمل تقنية النانو على تسريع العمل في مجال التقنيات الطبية باستخدام جهاز محمول صغير الحجم يأخذ عينات صغيرة ويتيح معالجتها وتحليلها بشكل فوري تقريبًا. وسوف تستمر الاختبارات التشخيصية في المختبر في زيادة حجم العينات وأجهزة الاستشعار الحيوية. تركيبات الجسيمات النانوية عند استخدامها لأكاسيد الحديد والبوليمرات المتخصصة ستزيد من قدرتها على التصوير باستخدام جرعات أقل وأكثر فعالية من المركبات التشخيصية التقليدية، مما يسمح بالكشف المبكر عن التشوهات الجينية والأورام ومجموعة كاملة من الحالات المرضية. لقد كان الطب النانوي مثل التكنولوجيا الحيوية مصدر قلق في مجالات معينة، لا سيما فيما يتعلق بالسلامة والخصوصية. تعتبر المقاييس المناعية تطبيقات مناسبة بسبب الاتصال القوي بين الأجسام المضادة والمستضدات ما يؤدي إلى حساسيات ممتازة. تمثل أجهزة الاستشعار المناعية المتجددة تحديًا جديدًا مثيرًا للاهتمام يسمح بتكرار الصلابة الإحصائية والمراقبة شبه المستمرة. يعد طب النانو موضوعًا غير ناضج جدًا في علاج السرطان

بسبب الحاجة إلى تحديد التأثير المحتمل [Jurj, et al. 2017]. ومن الممكن ان تكون الاتجاهات المستقبلية لتقنية النانو في المجالات التالية:

1- التشخيص Diagnostic

في العقد الأخير، أصبح التصوير أداة قوية في تشخيص المرض. إن التقدم في مجال الرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي بالكمبيوتر مثير للإعجاب. ومع ذلك، توفر تكنولوجيا النانو أدوات للتشخيص في المختبر وفي الجسم الحي وهي أدوات حساسة ودقيقة للغاية، وتتجاوز قدرات المعدات الحديثة التقليدية. ومثل أي تقدم في التشخيص، فإن الهدف النهائي هو السماح للأطباء بتشخيص المرض في أقرب فرصة. من المتوقع أن تقوم تقنية النانو بإجراء تشخيصات خلوية وتشخيصات تحت خلوية محتملة.

2- هندسة الأنسجة ومعالجة الخلايا Tissue Engineering and Cell Treatment

يعد الطب التجديدي، وخاصة هندسة الأنسجة وعلاج الخلايا، من المجالات المحتملة الأخرى لطب النانو. توفر تقنية النانو الهيكلية الأساسية (Essential structural (scaffolding) لإنشاء هياكل وظيفية جديدة تشبه الأنسجة الطبيعية التي يمكن إدخال الخلايا الحية فيها وتشجيعها على التطور. تستفيد الأنسجة الجديدة من التوافق الحيوي للجسيمات النانوية والخلايا مع مصدر العينة. يمكن بعد ذلك تنظيم الأنسجة الناتجة، ويمكن للأطباء التأثير على عمليات تكوين الخلايا وتطويرها وإصلاحها.

3- تطوير العلاج Therapy Development

من المتوقع أن يتم تحقيق التأثير الأكثر أهمية لطب النانو في توصيل الدواء والعلاج عند اجراء العلاجات. تسمح الجسيمات النانوية للأطباء بتركيز الأدوية على المسبب المرضي، ما يعزز الكفاءة ويقلل الآثار الضارة. كما أنها توفر فرصًا جديدة لتنظيم الإطلاقات العلاجية. لقد اكتسب الطب النانوي فوائد هائلة في مجال الأجهزة والتوليف الصيدلاني مع عدة أنواع من أدوية النانو ونقل الأدوية والتطبيقات التشخيصية. ويجري تطوير مجال بحثي لإنتاج الجسيمات النانوية والعلاجات القائمة على تكنولوجيا النانو.

4- توصيل الادوية Drug Delivery

تشتمل أنظمة توصيل الأدوية المعتمدة على تقنية النانو في البداية على جسيمات نانوية تحتوي على واحد أو أكثر من الأدوية العلاجية التي يمكنها ربط أو تشتيت مصفوفات البوليمر الممتازة **Polymer Matrices**. في السنوات القليلة الماضية، حدث تطور كبير في إنتاج أدوية النانو باستخدام الصور والعلاجات والتشخيصات. تركز أنظمة الأدوية النانوية في المقام الأول على تحسين التوافر البيولوجي **Bioavailability** كي تصل الى أنسجة محددة، وإطالة عمر النصف للأدوية القابلة للحقن، وإعطاء المنتجات الطبية عن طريق الفم. يتم إعطاء أدوية النانو بمستويات أقل، مع تحسينات ملحوظة في تأثيراتها الدوائية وانخفاض خطرها على الصحة وآثارها الضارة.

5- الكشف عن المرض Disease Detection

الطب النانوي هو تطبيق مثير للاهتمام للوقاية من الأمراض واكتشافها وعلاجها ومراقبتها، بدءًا من الجسيمات النانوية المهندسة بيولوجيًا والتي تستهدف الخلايا وتقتلها وزرع الأنسجة المتوافقة حيويًا إلى أجهزة الاستشعار الحيوية المزروعة بحجم النانو. ومع ذلك، فإن تطبيقات الطب النانوي الأساسية مثل الأدوية المتخصصة والأدوات الطبية قد تم استخدامها بالفعل في الطب السائد لاستخدامات أكثر طموحًا، مثل الأجهزة الطبية النانوية متعددة الأجزاء، إلا أنه يمكن الاستفادة من الخصائص الفريدة للجسيمات النانوية على المستوى الجزيئي. هناك مساحة سطحية أكبر للالتصاق الكيميائي على هذا المقياس الصغير، مما يسهل التعامل مع الجزيئات إلى أجزاء دقيقة، وضبط سلوك الجزيئات. كما أن المواد النانوية صغيرة تمتاز بما يكفي لدخول الخلايا الحية.

6- الكشف عن نسبة الأوكسجين في الجسم Detection of Body Oxygen

يمكن لأجهزة الاستشعار النانوية اكتشاف تركيزات الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون في الجسم ووجود المواد الخطرة، يتيح اكتشاف أعضاء الجهاز الهضمي الخبيثة وحساسية الطعام أن يكون النظام الغذائي الفردي والبرامج الغذائية جزءًا من استخداماتها، يعد الضرر الذي يلحق بالخلايا السليمة مصدر قلق كبير أثناء العلاج بالعلاج الكيميائي والإشعاعي المتكرر، يتم استخدام أساليب طبية نانوية جديدة لعلاج سرطان الجلد، مما يسمح بتوفير إمدادات كافية لمواقع معينة من الأورام واستهداف الخلايا ذات الآثار الجانبية الضارة الأقل للأدوية والعلاجات النظرية الأخرى، يتم استخدام طريقة جديدة للتعرف على الخلايا السرطانية في الدورة الدموية، تسمى NanoFlares، مع طب النانو. NanoFlares عبارة عن جزيئات تهدف إلى

الارتباط بالأهداف الجينية للخلايا السرطانية وإصدار الضوء عند تحديد هذا الهدف الجيني المحدد.

7- الرعاية الصحية الاقتصادية Economical Healthcare

يشير الطب النانوي آمالاً كبيرة في توفير رعاية صحية أفضل، وأكثر كفاءة واقتصادية للملايين ويمكن أن يقدم إجابات جيدة للعديد من الأمراض. تؤثر تقنية النانو على جميع مجالات الطب الحالية تقريبًا، بدءًا من التشخيص وحتى مراقبة المرض عن طريق الجراحة أو العلاج الكيميائي أو الطب التجديدي، إن المزايا التي قد تجلبها تكنولوجيا النانو تفيد حاليًا العديد من قطاعات الرعاية الطبية، يعد التشخيص على المقياس النانوي مجالًا صاعدًا آخر من مجالات الطب النانوي. الهدف هو تشخيص المرض في أقرب وقت ممكن، يأمل العديد من المرضى الذين يعانون من قصور في الأعضاء أو إصابات خطيرة في إيجاد طرائق جديدة للطب التجديدي، ويشهد الجلد الاصطناعي والعظام والغضاريف تقدمًا، وهو متوفر جزئيًا في السوق اليوم.

8- تحسين كفاءة الدواء Improve the Efficiency of Medicine Drug

يعد توصيل الأدوية باستخدام المواد الذكية والجسيمات النانوية مجالًا بحثيًا واعدًا يمكن أن يساعد شركات الأدوية على تحسين كفاءة الأدوية الحالية والقضاء على بعض الآثار الجانبية المنهجية، يتم إنشاء أجهزة التصوير والأدوية لاستهداف الأنسجة المتضررة ومراقبة العملية في وقت واحد، وبعبارة أخرى، يجب تمييز المتطلبات الوظيفية المحددة في الخصائص الفيزيائية والكيميائية الضرورية وربطها بالسلوك البيولوجي.

9- إدارة المرض Management of Illness

توفر تقنية النانو أداة إضافية فعالة للوقاية من الأمراض وإدارتها مع زيادة مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية في جميع أنحاء العالم، يمكن أن تكون كفاءة الأغشية البكتيرية على المستوى النانوي أكثر كفاءة مع المركبات المضادة للميكروبات، مثل الفضة النانوية، يمكن لهذه الميزات تقليل الحاجة إلى المضادات الحيوية عند دمجها في المواد التقليدية مع حماية المريض من العدوى. تكنولوجيا النانو لديها القدرة على إحداث ثورة في علاج المرضى، لا تزال هذه التكنولوجيا في مجال البحث والتطوير في علوم الحياة وغيرها في طليعة الرعاية الصحية بعيدة كل البعد عن أن تصبح منتشرة في كل مكان، إن الوضع الاقتصادي الذي تكون فيه تكنولوجيا النانو في طليعة علاج الرعاية الصحية قد يصبح الآن صعبًا وخطيرًا للغاية بحيث لا يبرر الاستثمارات، نظرًا للتكلفة الطبية المتزايدة ونفقات البحث والتطوير في علوم الحياة. عادةً ما يكون علاج مسكنات الألم عن طريق الفم أسهل ويجعل المريض مرتاحًا بدرجة كافية.

10- مكافحة السرطان Fight Against Cancer

في المعركة الحالية ضد السرطان، تعد تكنولوجيا النانو واحدة من أكثر الإنجازات الواعدة في مجال توفير الأدوية، عادة، وليس عن طريق المستحضرات الصيدلانية، من المرجح أن تقوم الجسيمات النانوية بنقل أدوية السرطان القياسية إلى الأورام مع آثار ضارة أقل وتسمح بالقتل المستهدف للخلايا السرطانية في العلاجات غير التقليدية. مع السماح للجسيمات النانوية لإدارة العلاج الكيميائي، يمكن توصيل المزيد من الأدوية السامة للخلايا إلى الموقع المستهدف، وتقليل السمية والكفاءة بعيدًا عن الهدف.

11- المساعدة وأمراض القلب والأوعية الدموية Helpful for Cardiovascular Disease

في المجال الطبي، يستخدم الطب النانوي خبرة تكنولوجيا النانو للوقاية من الحالات الشديدة وعلاجها، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض القلب، ساعدت المواد النانوية، بما في ذلك الجسيمات النانوية المتوافقة حيويًا والروبوتات النانوية الطبية، الأطباء في التطورات الحديثة في تكنولوجيا النانو على فهم أهداف عمل الكائن الحي.

12- الروبوتات النانوية Nanobots

إن أهم إنجاز في طب النانو هو الروبوتات النانوية Nanobots. يمكن استخدام الروبوتات النانوية لإصلاح الخلايا التالفة واستبدال المكونات الكاملة داخل الخلايا، ويمكن أيضًا تكرارها لإصلاح خلل وراثي أو استبدال جزيء الحمض النووي للقضاء على المرض، يمكن للروبوتات النانوية في الطب أن توفر فرصًا مربحة للرعاية الصحية، مثل فتح الشرايين أو استبدال العضو تمامًا، على الرغم من أن الناقلات النانوية يمكنها توفير تركيزات الجرعة الدقيقة لمناطق معينة، إلا أن حجمها الصغير يؤدي إلى تسوية متناقضة بين الحجم والتصنيع، إن السلوك المنسق والتواصل عبر الذكاء الاصطناعي سيسمح للروبوتات النانوية بإنجاز مهامها بطريقة منهجية وفعالة، يمكن برمجة الروبوتات النانوية وتفتيشها ونشرها في اتجاهات مختلفة بشكل فردي، قد يتواصل الروبوت النانوي الفردي مع الآخرين وزملاء العمل، ولكل منهم إرشاداته المميزة، ليطلب منهم ربط طبقاتهم أو أحمالهم أو أحجامهم معًا لمراقبة وجود الأنسجة المريضة أو تشخيصها أو استهدافها بشكل أكثر كفاءة.

13- إجراء وقائي أفضل Better Preventive Procedure

الهدف الأساسي لطب النانو هو تحويل الرعاية الصحية إلى إجراء وقائي بالكامل، وقد يتم إصلاحه قبل أن يصل إلى المستوى الذي يحتاج فيه إلى العلاج عن طريق الكشف المبكر عن الشعور بالضيق، يهدف طب النانو إلى تحسين حياة الإنسان من خلال القضاء على التجاعيد والدهون الزائدة وتقوية العضلات والعظام واستعادة الشعر وتأهيل البصر، يمكن استخدام الجسيمات النانوية الموجودة في مواد التنظيف ومعدات الحماية الشخصية لمنع انتقال العدوى، يمكن استخدام طب النانو لتنظيم جهاز المناعة لتعزيز الاستجابات المناعية ضد العدوى.

14- علاج إشعاعي Radiation Therapy

في العلاج الإشعاعي، يمكن أن يتحسن باستخدام تكنولوجيا النانو أيضًا، قد تقوم الجسيمات النانوية الإشعاعية التي تجذب الورم بتركيز الإشعاع لزيادة كفاءة العلاج مع الحفاظ على الأنسجة السليمة، لا تقتصر تطبيقات تكنولوجيا النانو على علاج السرطان فحسب وإنما يمكن لأجهزة الاستشعار النانوية أيضًا اكتشاف النوبات القلبية والسكتات الدماغية لدى المريض، يمكن لجزيئات تكنولوجيا النانو مراقبة الدم بشكل مستمر للبحث عن الخلايا البطانية الموجودة قبل ظهور الأعراض. ومن خلال إعادة ضبط جهاز المناعة يمكن لتقنيات النانو أيضًا بالتوقف عن الاضرار بجسم المريض، يمتلك الطب النانوي القدرة على اكتشاف العديد من الأمراض والوقاية منها، بما في ذلك السرطان، في التجارب السريرية، يحتوي الطب النانوي حاليًا على مئات العناصر التي تعالج جميع الاضطرابات القلبية الوعائية والعصبية والعضلية الهيكلية والالتهابات [Patil, 2008] وهو مفيد في التصوير الطبي والتشخيص والمواد الحيوية، مما يسمح بالتطبيقات التكنولوجية في جميع أنحاء قطاع الرعاية الصحية،

من أجل جعل المستوى الاتي من الأدوية والعلاجات الجديدة وغير المعقولة متاحًا للأطباء والمرضى، هناك حاجة إلى تقدم حقيقي في الرعاية الصحية، وطب النانو كأداة حيوية للطب الشخصي والموجه والتجديدي، فهو يوفر أدوات جديدة أساسية لمعالجة المشكلة الرئيسة التي تواجه كبار السن ويُنظر إليه على أنه فعال في تحسين الرعاية الصحية والاقتصادية، ومن الأهمية بمكان جعل الأدوية والعلاجات في متناول الجميع.

8-1. الخاتمة Discussion

الطب النانوي هو مجال طبي قادم يستخدم خبرة تكنولوجيا النانو للوقاية من الحالات الشديدة وعلاجها، بما في ذلك السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية وغيرها من الأمراض فقد أتاحت أحدث التطورات في تكنولوجيا النانو للأطباء توعية أهداف العمل في الجسم الحي باستخدام مكونات النانو، بما في ذلك التوافق الحيوي للجسيمات النانوية والروبوتات النانوية، ويستخدم الباحثون أيضًا الطب النانوي لتحفيز العلاج المناعي. لقد حدثت تطورات واسعة النطاق في طب النانو في السنوات الأخيرة مما أدى إلى توسيع سوق طب النانو، توفر تطبيقات الطب النانوي تشخيص الآلات النانوية وقدرتها على مراقبة الكيمياء الداخلية للعضو والسماح بالوصول المباشر إلى المناطق المريضة، أظهرت العلاجات الطبية النانوية العديد من المزايا المهمة، بما في ذلك تحسين إمدادات المياه والنشاط البيولوجي الموسع من خلال حماية الحمولات من البيئات البيولوجية التي قد تكون مدمرة، يمكن استخدام الجسيمات النانوية لاختبار الجزيئات الحيوية كمؤشرات حيوية وعلامات للأورام، تتراوح منتجات النانو الطبية من العلاج الكيميائي إلى العوامل البيولوجية إلى العلاج المناعي والمزيد من ذلك. يمكن أيضًا استخدام تقنية النانو بواسطة الجزيئات التي تحدد المرض لتحسين التشخيص

الانتقائي، لقد حدث الاستخدام الواعد للطب النانوي في العلاج الكيميائي، إذ يمكن للقدرة الفريدة والخصائص المعقدة لأدوات التوصيل الحديثة هذه أن تعزز الكفاءة بشكل كبير مع تقليل الإمكانيات في نفس الوقت.

في مجال تكنولوجيا النانو المتنوع، تشهد جميع جوانب الصناعة تقريبًا، بدءًا من الأدوية وحتى الآلات، تطورات هائلة واستخدامه على نطاق واسع يعني أن نسبة الفائدة إلى المخاطرة أصبحت موضوع نقاش عالمي، لتقنية النانو آثار اجتماعية واقتصادية خطيرة، كما أن الوعي العام بتهديداتها قليل، تنغمس الصناعات وشركات الأدوية في هذه التكنولوجيا التي لها تأثيرات فورية وطويلة المدى للسلع المعتمدة على النانو، يمكن استخدام الروبوتات النانوية لمراقبة الأمراض والحركية الدوائية وتحسين كفاءة الرعاية الصحية وتوصيل الأدوية في علاج السرطان. تُستخدم الروبوتات النانوية أيضًا لصيانة الأنظمة المتقدمة وتجميعها. يؤدي الاستخدام المكثف للروبوتات النانوية أيضًا إلى ارتفاع إيرادات السوق في القطاع الطبي.

9-1. النطاق المستقبلي Future Scope

بالنسبة للطب التشخيصي في المستقبل، سيكون لطب النانو بلا شك دور حاسم يلعبه، بدءًا من التنبؤ وحتى المراقبة، تعتبر المواد النانوية الأساس لأجهزة الاستشعار والمؤشرات الحيوية ذات الحساسية المتزايدة، والتي يمكن استخدامها لتحديد المزيد من الأمراض في مرحلة أولية بشكل متزامن ودقيق. يتيح الطب النانوي رسم خرائط دقيقة للغاية للمرض مع زيادة الاستهداف والحساسية الكيميائية، بعد تشخيص الحالة، يمكن استخدام الطب النانوي بشكل أكثر كفاءة لمهاجمة الخلايا مع تقليل الآثار الجانبية والضرر الذي يلحق بالخلايا السليمة وهناك العديد من المنتجات قيد الاستخدام بالفعل، بما في ذلك Nano-encapsulated Doxorubicin المغلف بالنانو

المذكور سابقًا. في جوهرها، تشمل التحديات المستقبلية والتقدم في تحميل الأدوية وإطلاقها، ومواصلة تطوير إمكانية تشخيص ومعالجة الجسيمات النانوية المعدنية. مثل كل التقنيات المتقدمة، يجب على الطب النانوي أن يوازن بين إمكانات الإغراء والأخطار في المستقبل، كما هو الحال مع أي جهاز طبي أو علاج، يجب التحكم في الطب النانوي بشكل صارم وتقييمه بدقة قبل علاج المرضى ذوي الإمكانيات الكاملة، ويجب تقييم السمية وإجراء دراسات سريرية متعددة المراحل، في المستقبل، يمكن لتقنية النانو اكتشاف المشكلات على أرض الواقع بدلاً من الاعتماد على مزيج من المدخلات من أجهزة الاستشعار الخارجية والخبرة الطبية وخوارزميات التشخيص الاحتمالية، يمكن أن يكون استخدام تكنولوجيا النانو من قبل الرياضيين أيضًا تطبيقًا إضافيًا لتقييم العضلات التي تتمتع بدورة دموية ممتازة وتطور حمض اللاكتيك بشكل أقل، مما يسمح للرياضيين بالتفاعل مع عضلاتهم الأقل فعالية عن طريق تغيير التردد والتدريب ويمكن لهذه ضبط كفاءتها وتعظيم إمكانات العضلات الأقل فعالية.

10-1. القيود Limitations

إن مشكلات كثيرة ومراقبة جودة المواد النانوية، وإنشاء قابلية التوسع وزيادة معدلات الإنتاج، والتعامل مع المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها للهندسة النانوية التي تمثل حواجز علمية وتكنولوجية كبيرة. ولا يزال سعرها مرتفعًا للغاية، في حين تظل الجسيمات النانوية غير معروفة من حيث عواقبها الصحية والبيئية، ولذلك، لا تزال العقبات الهيكلية أمام التنفيذ مستمرة ويظل المستثمرون حذرين، كما أن الاستثمارات العلاجية النانوية غير راجبة نسبيًا في الصناعات الدوائية، على الرغم من أن تكنولوجيا النانو لديها العديد من التطبيقات الجديدة المحتملة، إلا أن استخدامها في العلوم البيولوجية مقيد ببعض العوائق التي يجب إزالتها في كثير من الأحيان قبل

استخدامها، لا يزال تطبيق تكنولوجيا النانو في الجسم الحي يثير المخاوف بشأن تأثيرها على الجسم على المدى القصير والطويل، ونظرًا لقلّة عدد الجزيئات في العلاجات، ويمكن لهذه الجزيئات مراوغة الجهاز المناعي تمامًا، والتحايل على العوائق الطبيعية، والتجمع في أنسجة معينة، مما قد يؤدي أحيانًا إلى تكوين كتلة لا يستطيع الجسم رؤيتها بسهولة.

1-11. الخاتمة Conclusion

إن ثورة الرعاية الصحية مدفوعة بتكنولوجيا النانو التي تركز على الإدارة الوقائية لصحة السكان ستساعد على حل مشكلة إدارة العلاج المركزة، وتقلل من خطر الآثار الجانبية وتزيد من الفعالية العلاجية، هذه التكنولوجيا مناسبة للتعرف على السرطان وعلاجه بالجينات، الطب النانوي هو الاستخدام الواعد للروبوتات النانوية التي تغطي تطبيقاتها العديد من المجالات، مثل إنشاء اللقاحات، وتوصيل الأدوية، والمعدات القابلة للارتداء، ومعدات التشخيص والتصوير، والمنتجات المضادة للميكروبات، أدى ذلك إلى تطوير أدوية أكثر فعالية وإلى تحسين الأدوات، ومن المتوقع أن يؤدي الاكتشاف المبكر للأمراض المختلفة إلى ظهور طب النانو، إن الجمع بين الأدوية القياسية المضادة للسرطان والتقنيات النانوية يمكن أن يتم عبورها بشكل سليم وتعميمها داخل الدماغ، توفر هذه التكنولوجيا أسواقًا وفوائد هائلة محتملة، وفئات كاملة من الأدوية الحالية، يتم إنتاج الطب النانوي عن طريق مزيج حاسم من المنغنيز والسيترات باستخدام تقنيات تكنولوجيا النانو، من الممكن تطوير آليات مخصصة لإدارة الدواء، وطرق تشخيصية جديدة، وأجهزة طبية نانوية الحجم.

Haleem, P., Javaid, M., Singh, R., Rab, S. and Suman, R. 2023. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. Global Health Journal Volume 7 (2) : 70–77

Hu, H., W. Feng, X. Qian, L. Yu, Y. Chen and Y. Li. 2021. Emerging nanomedicine-enabled/enhanced nanodynamic therapies beyond traditional photodynamics

Invernizzi, N. and G. Foladori. 2005. Nanotechnology and the developing world: will nanotechnology overcome poverty or widen disparities? Nanotechnol Law Bus J, 2 (3) (2005), p. 11

Javaid, M., A. Haleem, R.P. Singh and R. Suman. 2022. 3D printing applications for healthcare research and development Glob Health J, 6 (4) (2022), pp. 217–226.

Jurj, A., C. Braicu, L.A. Pop, C. Tomuleasa, C.D. Gherman and Berindan-Neagoe I. 2017. The new era of nanotechnology, an alternative to change cancer treatment Drug Des Devel Ther, 11 (2017), p. 2871.

Keller, K.H. 2007. Nanotechnology and society. J Nanoparticle Res, 9 (1) (2007), pp. 5–10.

Moshed, A.M.A., M.K.I. Sarkar and M.A. Khaleque. 2017. The application of nanotechnology in medical sciences: new horizon of treatment Am J Biomed Sci, 9 (1) (2017), pp. 1–14

- Occhiutto, M.L., R.C. Maranhão, V.P. Costa and AG. Konstas. 2020. Nanotechnology for medical and surgical glaucoma therapy—a review
- Patil, M., D.S. Mehta and S. Guvva. 2008. Future impact of nanotechnology on medicine and dentistry *J Indian Soc Periodontol*, 12 (2) (2008), p. 34
- Polizu, S., O. Savadogo, P. Poulin and L.H. Yahia. 2006. Applications of carbon nanotubes–based biomaterials in biomedical nanotechnology *J Nanosci Nanotechnol*, 6 (7) (2006), pp. 1883–1904.
- Taniguchi, N., Arakawa, C. and Kobayashi, T. 1974. On the basic concept of 'nano–technology'. In *Proceedings of the International Conference on Production Engineering*. 1974; 8(2):18–23.
- Vishwakarma, K., OP Vishwakarma and M. Bhatele. 2013. A brief review on the role of nanotechnology in medical sciences V Kumar, M Bhatele (Eds.), *Proceedings of All India Seminar on Biomedical Engineering 2012 (AISOBE 2012): Lecture Notes in Bioengineering*, Springer, Bengaluru (2013).
- Yingru, Wen. 2024. A review of applications and future prospects of Nanotechnology. *Proceedings of the 4th International Conference on Materials Chemistry and Environmental Engineering*. DOI: 10.54254/2755–2721/56/20240640
- Zare–Zardini, H., A. Amiri, M. Shanbedi, et al. 2015. Nanotechnology and pediatric cancer: prevention, diagnosis and treatment *Iran J Ped Hematol Oncol*, 5 (4) (2015), pp. 233–248.

الفصل الثاني

المواد النانوية المبتكرة لتشخيص السرطان والتصوير والعلاج:

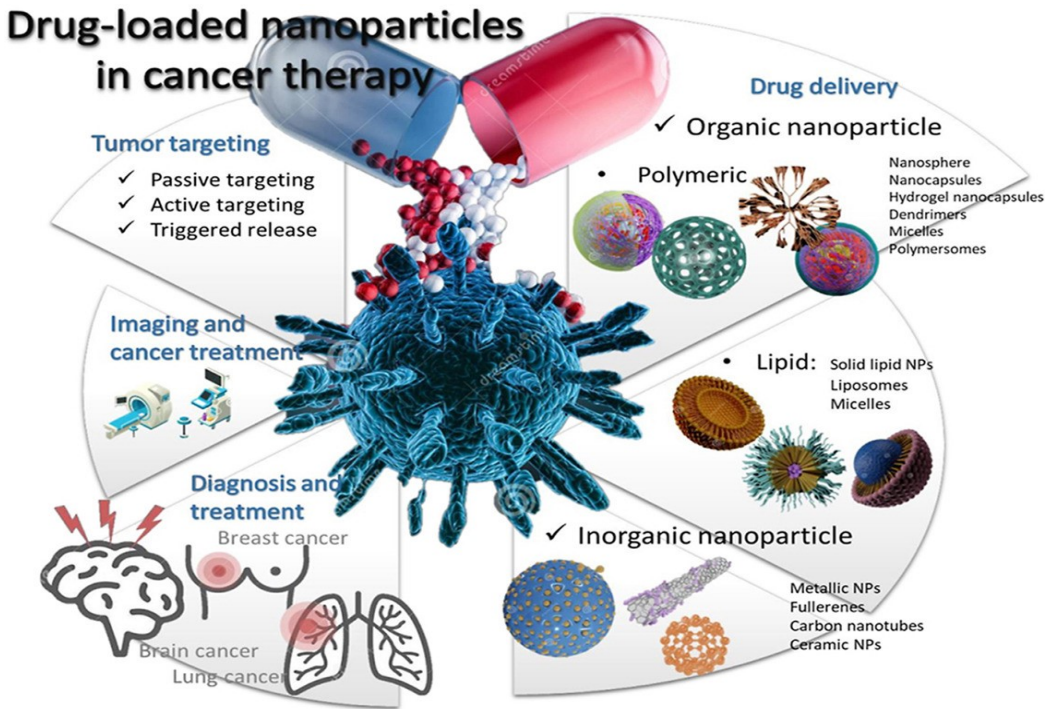
تطبيقات توصيل الأدوية

**Innovative nanomaterials for cancer diagnosis,
imaging, and therapy: Drug delivery applications**

1-2. مقدمة

إن ظهور أدوية الطب النانوي كانت نتيجة للتقدم السريع في تكنولوجيا النانو الذي وفر إمكانيات هائلة لتحسين استراتيجيات علاج السرطان، لقد فتح تطوير منتجات الطب النانوي الباب أمام إمكانية تحقيق التنوع وتكتيكات الاستهداف المتقدمة وهناك العديد من الاستخدامات للجسيمات النانوية (NPs) Nanoparticles في مجموعة واسعة من المجالات العلمية على مدى العقود الماضية، لذا أصبح لاهتمام المختصين الجسيمات النانوية لها دور محوري في الممارسة الطبية المعاصرة. إن ناقلات الأدوية، في نقل الجينات إلى الأورام الخبيثة الشكل (1-2)، وعوامل التباين للتصوير ليست سوى عدد قليل من الاستخدامات الطبية التي تمت دراستها بالتفصيل كما كان هناك العديد من الأنواع المختلفة من الهياكل النانوية المستخدمة في إنشاء علاجات جديدة للسرطان، بما في ذلك تلك التي تعتمد البوليمرات العضوية Organic وغير العضوية Inorganic والدهنية Lipid والكلايسينية Glycan-based والصناعية Synthetic polymers. من بين الأساليب العديدة لعلاج السرطان التي تشمل توصيل الأدوية [Eshaghi, et al. 2023].

أن الجسيمات النانوية NPs بسبب موصليتها الاستثنائية واستقرارها وخصائصها البصرية، تعد هذه الجسيمات خياراً ممتازاً للبحث في مجالات علم الأحياء وهندسة المواد. كما هي خيار فعال لمجموعة متنوعة من القطاعات، بما في ذلك الرعاية الصحية **healthcare** ، الصيدلة **pharmacology**، تجديد الأنسجة **tissue regeneration**، النظام البيئي **ecosystem**، الطاقة **energy**، الإلكترونيات **electronics**، الجزيئات الحيوية **biomolecules**، وتشخيص البروتين **protein diagnostics**، والتكنولوجيا الخلوية **cellular technology**. ويرجع ذلك إلى حقيقة أن الجسيمات النانوية NPs لديها مجموعة واسعة من التطبيقات في المجالات البصرية والبيولوجية والإلكترونية [Rajabzadeh, 2022].



شكل 1- 2. الجسيمات النانوية الناقلة لأدوية السرطان الى الاجزاء المستهدفة في الجسم.

تصنف الجسيمات النانوية إلى فئات متميزة اعتمادًا على ميزاتها وشكلها وأبعادها وهناك أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية كالفوليرين Fullerene والمعادن Metal والسيراميك Ceramic والبوليمر Polymer.

ركزت أحدث الأبحاث على إمكانية أن تعمل الجسيمات النانوية NPs كأنظمة توصيل الدواء كما يمكن تغيير الخصائص الدوائية للأدوية بواسطة الناقلات النانوية، والتي يمكن أن تزيد من فعالية الأدوية وتقلل من الآثار الضارة التي تسببها، وهناك العديد من أنواع المواد المختلفة التي يتم إعدادها على شكل جسيمات نانوية NPs لاستخدامها في تطبيق توصيل الأدوية ويمكن تصنيع الجسيمات النانوية NPs في مجموعة متنوعة من الأبعاد والتشكلات بفضل بنيتها الجزيئية المعقدة، في السنوات الأخيرة، شهدت صناعة الأدوية العالمية إدخال أنظمة توصيل الأدوية Drug DDS Delivery Systems ، والتي يعتمد معظمها على المواد النانوية، يوما بعد يوم يتم استخدام المزيد والمزيد من المنصات القائمة على الناقلات النانوية DDS في المجال الصحي والطبي، ويجب أن تركز التحقيقات الشاملة على العديد من أدوار الجسيمات النانوية NPs مثل توصيل الأدوية المخصصة Nanocarrier-based platforms والتصور المتزامن Concurrent visualization.

الدافع وراء تطوير أنظمة ناقلات الادوية النانوية DDS هو الحاجة إلى تعزيز القدرات الطبية والعلاجية لمختلف الأدوية وفي كثير من الحالات، تكون بمثابة مخزن للأدوية وتسمح هذه الطرق بتوصيل الدواء بدقة حيث يجب أن يكون ومتى يجب استلامه، ونتيجة لذلك، يكون لها تأثير على الحركة الدوائية وكذلك آليات توزيع الدواء التي تحدث داخل الجسم، هناك عدة استخدامات للجسيمات النانوية NPs في أنظمة ناقلات الادوية DDS منها هيكلتها لديه في بعض الصفات المحددة التي قد تعزز فعالية

المركبات الصيدلانية وتشمل هذه الميزات القدرة على تنظيم إطلاق الدواء في الجسم، وحماية الجزيئات الصيدلانية، ونقل الدواء إلى مواقع محددة في الجسم على الرغم من أنها أصغر من الخلايا، وزيادة استقرار الدواء في الدورة الدموية، وتوزيع الأدوية بدقة، ومتوافقة حيويًا [RAO, 2011] في العقود الماضية، كان هناك تقدم هائل في مجالات البوليمر والكيميائية والبيولوجية والميكانيكية والفيزيائية التي كان لها تأثير على تنوع الناقلات النانوية، ولهذا السبب، تم إدراج عدة أنواع من الناقلات، لكل منها مجموعة من الخصائص الخاصة بها، في مجال البحث الطبي، أن أنظمة التوصيل العضوية وغير العضوية هي الفئتان الأساسيتان اللتان يمكن من خلالها تصنيف حاملي الأدوية المشار إليهما الشكل (1-2). يمكن تقسيم كل فئة على عدة فئات فرعية مختلفة، تتألف الفئة الأولى من حاملات الأدوية التي تحتوي على جزيئات عضوية باعتبارها المكون الأساس لها، في حين تتكون المجموعة الثانية من حاملات الأدوية التي تحتوي على جزيئات معدنية في جوهرها، وتشتمل المواد الصلبة العضوية على مواد مثل الجسيمات الشحمية **Liposomes**، والنيوزومات **Niosomes**، والتشعبات **Dendrimers**، والمستحلبات **Emulsions**، والجسيمات الدهنية النانوية الصلبة **Solid lipid nanoparticles**، والعديد من الأنواع الأخرى من البوليمرات.

أن العلاجات المستهدفة هي العلاج القياسي الأكثر فعالية للسرطان لأنه ينتج عنها آثار جانبية أقل، غير مرغوب فيها، ويعقب هذه العواقب السلبية انخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة، والحاجة إلى جرعات أكبر، وزيادة الآثار الجانبية غير المرغوب فيها، وضعف المقاييس العلاجية، والمقاومة للأدوية المتعددة **Multidrug (MDR)** **Resistance**. أظهر أحد الأبحاث أن الجسيمات النانوية فضلا عن الأدوية وعوامل التصوير (التي لديها القدرة على التشخيص) والجينات، وهي تقدم فوائد مختلفة عندما

يتعلق الأمر بتشخيص الأورام الخبيثة وعلاجها، وذلك بسبب خصائصها المناسبة، استخدمت الجسيمات النانوية (NPs) في مجموعة واسعة من الإجراءات العلاجية المختلفة التي تم اختبارها في البيئات السريرية على مدى العقدين الماضيين، وسيتم تصنيف متنوع وشامل للغاية لمنصات توصيل الأدوية ذات الحجم النانوي وتقديم العديد من دراسات الحالة للتعريف بالعديد من الفئات الفرعية التي يمتلكها كل نوع من أنظمة توصيل الأدوية والأساليب المختلفة لاستخدام هذه الأنظمة في علاج السرطان وتشخيصه بعمق.

2-2. الجسيمات النانوية في أنظمة توصيل الدواء

Nanoparticles in Drug Delivery Systems

نظرًا لصغر حجمها، تعد الجسيمات النانوية مرشحة مناسبة جدًا لتوصيل الأدوية والحمولات العلاجية الأخرى إلى أجزاء معينة من الجسم، كما أن حجمها النانوي يتيح اختراق جدران الخلايا مما يمكن أن تساهم بشكل كبير في تقدم العلاج الجيني [Wilson, 2022]، ولعل السبب الرئيس وراء الاهتمام المتزايد باستخدام الجسيمات النانوية في توصيل الأدوية من بين مجالات أخرى هو المعدل السريع للتقدم في طرق التوصيف.

2-3. استهداف الورم بالجسيمات النانوية Tumor Targeting by

Nanoparticles

السرطان هو السبب الثاني الأكثر شيوعًا للوفاة في جميع أنحاء العالم، ويعد العلاج الكيميائي وسيلة تقليدية لتدمير الأورام الناجمة عن السرطان في العلاج الكيميائي، لا يقتصر الهدف على الخلايا السرطانية فحسب ولكنه يدمر أيضًا الخلايا النامية الأخرى.

الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي على الأعضاء المختلفة فتتعطل وظيفتها، على سبيل المثال، تساقط الشعر، ومشاكل في الجهاز الهضمي، وضعف العضلات والعظام، وما إلى ذلك [Samadi, 2021]. لذلك غالباً ما يتم استخدام مزيج من طرق العلاج للسرطان لذلك، للحصول على علاجات أكثر فعالية وتقليل الآثار الجانبية، وهناك حاجة إلى تصميم دقيق واستخدام طرق جديدة وتكامل التشخيص والعلاج لتصميم العلاجات وفقاً للاحتياجات الفردية.

4-2. تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الثدي

Applications of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer

أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء (30% من جميع أنواع السرطان) هو سرطان الثدي، كما هو الحال مع أنواع السرطان الأخرى، تشمل العلاجات التقليدية لمرض سرطان الثدي BC Breast Cancer العلاج الكيميائي والجراحة والعلاج الإشعاعي. بالنسبة لعلاج BC، تم بذل العديد من الجهود، واليوم تعد تكنولوجيا النانو من بين المرشحات المفضلة للباحثين والتي تم استخدامها لزيادة الفعالية وتقليل الآثار الجانبية للعلاجات التقليدية، من بين الأدوية الأولى لعلاج سرطان الثدي على أساس NPs هو Doxil.

2-5. تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الدماغ

Applications of nanoparticles in diagnosis and treatment of brain cancer

العلاج الدوائي والعمليات الجراحية والأساليب الفسيولوجية هي النهج الرئيس المستخدم لعلاج سرطان الدماغ، ولكل منها قيود ومن الضروري التغلب عليها، كان استخدام الجسيمات النانوية NPs في الطب والعلاج محل اهتمام الباحثين لسنوات عديدة. تعود المحاولة الأولى لاستخدام الجسيمات النانوية NPs لأورام المخ إلى استخدام NPs أحادية البلورة Fe_3O_4 monocrystal لجعلها أكثر استهدافاً [Ahmadi, 2002].

2-6. تطبيقات الجسيمات النانوية في تشخيص وعلاج سرطان الرئة

Applications of nanoparticles in diagnosis and treatment of lung cancer

سرطان الرئة شائع جدًا في الدول الصناعية، وهو لا يرتبط بالنساء أو الرجال فقط [Paul, 2020]. سرطان الرئة يشمل نوعين هما: سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة Small cell lung cancer (SCLC) وهو النوع الأكثر شيوعًا من سرطانات الرئة هو ذات الخلايا غير الصغيرة (NSCLCs) Non-small cell lung cancers، المستضد السرطاني المضغي Carcinoembryonic antigen هو أحد المؤشرات الحيوية الأولية لتشخيص LC. نظرًا للأداء الضعيف نسبيًا لهذا المؤشر الحيوي والحاجة إلى تشخيص دقيق مبكر، فإنه عادةً ما يتم دمجه مع مؤشرات حيوية أخرى، مثل السيتوكيراتين Cytokeratin.

7-2. المخاوف السمية Toxicological concerns

يتم استخدام الجسيمات النانوية للعلاج لغرضين وهما:

1- الجسيمات النانوية نفسها لها دور الدواء .

2- الجسيمات النانوية لها دور حامل الدواء .

كما ذكرنا من قبل، تتمتع الجسيمات النانوية بنسبة جيدة من السطح إلى المساحة، وهذه الميزة تجعلها مرشحة مناسبة لتحميل الفعال للأدوية، عندما تدخل الجسيمات النانوية إلى البيئة، فإنها تتفاعل بشكل أكبر مع الخلايا البيولوجية، ونتيجة للخاصية الإيجابية المذكورة، يمكن أن تسبب القلق ايضا [Mam and matar, 2022] .

8-2. الآفاق والأعمال المستقبلية Perspectives and future works

الى ما يقرب من خمسين عامًا مضت، كان من المستحيل حقن معلقات الدواء في الوريد بسبب الانسداد، اما في الوقت الحاضر، تم تطوير المعلقات التي تحتوي على جسيمات نانوية ذكية من خلال استهداف الأنسجة السرطانية، ويعد التداول الطويل للدواء، وتحميل الكمية الفعالة من الدواء والتشخيص والاستهداف الدقيق من التحديات التي تواجه أنظمة توصيل الدواء المعتمدة على الجسيمات النانوية، على الرغم من التقدم الكبير في مجال تصميم الجسيمات النانوية، إلا أن القليل منها وصل إلى هدفه في العالم الحقيقي.

9-2. الخاتمة Conclusion

تم تطوير الجسيمات النانوية (NPs) ذات الأشكال والأحجام المتنوعة نتيجة للتقدم في تكنولوجيا النانو وتكاملها مع مجالات الدراسة الأخرى، كل واحد منها يأتي مع

مجموعة فريدة من المزايا والعيوب، ومن ناحية أخرى، يُنظر إليها على أنها خطوة فعالة نحو زيادة وظائف الجسيمات، ضمن نظام نقل الادوية DDS، ويتم استخدام NPs المصنوعة من البوليمرات والدهون والمعادن والسيراميك كحاملات والعديد من المواد الأخرى في توصيل الأدوية لعلاج مجموعة متنوعة من الأدوية.

- Ahmadi, M. 2021. Ultra pH-sensitive nanocarrier based on Fe₂O₃/chitosan/montmorillonite for quercetin delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 223–245.
- Antonelli, A. 2022. SPIO nanoparticles and magnetic erythrocytes as contrast agents for biomedical and diagnostic applications.
- Chatterjee, S. 2022. Surface-functionalized gold and silver nanoparticles for colorimetric and fluorescent sensing of metal ions and biomolecules *Coord. Chem. Rev.* (2022)
- Eshaghi, M., Ostovar, S., Mohammadi, Z., Rahmani, E., Pandey, P., Rahdar, A. and Sadanand, H. 2023. Innovative nanomaterials for cancer diagnosis, imaging, and therapy: Drug delivery applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 82: 1– 12.
- J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 85–97
- Magn, J. and Mater, M. 2022. A comprehensive review of synthesis, structure, properties, and functionalization of MoS₂; emphasis on drug delivery, photothermal therapy, and tissue engineering applications. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*
- Menon, J., Jadeja, P., Tambe, P., Vu, K., Yuan, B. and Nguyen, K. 2013. Nanomaterials for Photo-Based Diagnostic and Therapeutic Applications. *Theranostics*. 3(3):152–166. doi: 10.7150/thno.5327
- Paul, W. 2020. Inorganic nanoparticles for targeted drug delivery *Biointegration of medical implant materials*: 87 – 98.

Pourmadadi, M. 2022. The synthesis and characterization of double nanoemulsion for targeted Co-Delivery of 5-fluorouracil and curcumin using pH-sensitive agarose/chitosan nanocarrier. J. Drug Deliv. Sci. Technol: 112– 120.

Rajabzadeh-Khosroshahi, M. 2022. Chitosan/agarose/graphitic carbon nitride nanocomposite as an efficient pH-sensitive drug delivery system for anticancer curcumin releasing. J. Drug Deliv. Sci. Technol: 241– 251

Rao, J. P. 2011. Polymer nanoparticles: preparation techniques and size-control parameters. Prog. Polym. Sci.: 89– 98.

Samadi, A. 2021. Ameliorating quercetin constraints in cancer therapy with pH-responsive agarose-polyvinylpyrrolidone -hydroxyapatite nanocomposite encapsulated in double nanoemulsion. Int. J. Biol. Macromol: 341–352.

Wilson, B. 2022. Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 28;74:103553. doi: [10.1016/j.jddst.2022.103553](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103553)

الفصل الثالث

المواد النانوية للتطبيقات التشخيصية والعلاجية المعتمدة على الصور

Nanomaterials for Photo-Based Diagnostic and Therapeutic Applications

1-3. المقدمة

تكتسب طرق التشخيص والعلاج المعتمدة على الصور أهمية كبيرة بسبب زيادة دقة التصوير المكاني، وطرائق التدخل الجراحي البسيط، فضلا عن العلاج الموضعي، في الآونة الأخيرة، تم تطوير الجسيمات النانوية (NPs) واستخدامها في التطبيقات العلاجية القائمة على الصور، كما أن بعض المواد النانوية تتمتع بقدرات تصوير عالية قائمة على الصور، وإن بعضها الآخر بما في ذلك الجسيمات النانوية NPs البوليمرية تعمل كحاملات نانوية لتوصيل مختلف الأصباغ الفلورية أو المحسسات الضوئية للتصوير الضوئي والتطبيقات العلاجية، يمكن أن تختلف هذه التطبيقات من التصوير بالرنين المغناطيسي **Magnetic Resonance Imaging (MRI)** والتصوير البصري **Optical imaging** إلى العلاج الحراري الضوئي (PTT) **Photothermal therapy** والعلاج الكيميائي، المواد المستخدمة عادة لتطوير الجسيمات النانوية NPs القائمة على الصور تتراوح من المعادن (الذهب والفضة والسيليكا) إلى البوليمر (الكيتوسان Chitosan، ديكستران Dextran، بولي إيثيلين جلايكول **Poly ethylene glycol (PEG)** وحمض الجليكوليك متعدد اللاكتيك **Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA)**). لقد مهدت الأبحاث الحديثة الطريق للحاملات النانوية متعددة الوسائط "علاجية" (مزيج من العلاج والتشخيص)

القدرة على الاستهداف النشط باستخدام روابط خاصة بالخلايا وتحمل عوامل علاجية وتصويرية متعددة للتشخيص الدقيق وتوصيل الأدوية الخاضعة للرقابة. سيتم التطرق في هذا الفصل الى المواد المختلفة المستخدمة اليوم لتجميع الجسيمات النانوية NPs المستندة إلى الصور وتطبيقاتها التشخيصية والعلاجية بالإضافة إلى التحديات الحالية التي تواجهها حاملات النانو الجديدة هذه إلى الممارسات السريرية [Ackrord, *et al.* 2001].

على الرغم من أن علاج الأمراض المختلفة باستخدام الضوء موجود منذ العصور القديمة، إلا أن الأبحاث المهمة حول الجراحة القائمة على الصور والتطبيقات الطبية الأخرى بدأت في أواخر القرن العشرين، وعلى وجه التحديد، ادى الرواد مثل Finsen و Raab و Von Tappeiner دورًا رئيسًا في الجمع بين العلاج الكيميائي و Chemotherapy والضوء لإدارة الدواء، مما أدى إلى استخدام العلاج الكيميائي القائم على الصورة Photo-based Chemotherapy لعلاج الأورام في أوائل القرن العشرين. الان يتم استخدام الكشف الضوئي Photodetection والعلاج الديناميكي الضوئي Photodynamic therapy في جميع أنحاء العالم لتشخيص وعلاج الأمراض المختلفة بدءاً من السرطان والالتهابات وحتى الجروح الجلدية، مع تزايد حالات الإصابة بالأمراض القاتلة مثل السرطان، اصبحت الحاجة متزايدة لزيادة فعالية العوامل العلاجية وطرق التشخيص الدقيقة، ونتيجة لذلك، يتجه الباحثون بشكل متزايد إلى الطب النانوي لتصوير الأمراض فضلا عن توصيل الأدوية الخاضعة للرقابة والمستهدفة، يشير مصطلح "طب النانو" Nanomedicine إلى استخدام تكنولوجيا النانو في التطبيقات الطبية لتوفير تشخيص وعلاج دقيق نسبياً للأمراض التي كانت تعد في السابق غير قابلة للشفاء، فقد أدت هذه الطفرة الأخيرة في أبحاث الطب النانوي

إلى اكتساب الطب النانوي القائم على الصور مكانة بارزة في علاج السرطان والأمراض الأخرى بسبب إطلاق الأدوية التي يمكن التحكم فيها مكانياً وزمانياً، والعلاج الموضعي وطبيعة العلاج طفيفة التوغل.

لقد تم تطوير العديد من المواد النانوية ودراستها من أجل الطب النانوي المعتمد على الصور، من بين جميع المواد النانوية المستخدمة في التطبيقات المعتمدة على الصور اليوم تعد الجسيمات النانوية المصنوعة من معادن نبيلة مثل الذهب والفضة لها أهمية بارزة نظراً لخصائصها البصرية المرغوبة للغاية والقابلة للضبط، هذه الخصائص تجعلها لا تقدر بثمن لمختلف مجالات الاستشعار البيولوجي **Biological Sensing** والتصوير والتطبيقات العلاجية. النقاط الكمومية (**Quantum Dots**) هي فئة أخرى من الجسيمات النانوية **NPs** القائمة على المعادن والتي يمكن استخدامها لارتفاع الحرارة في وجود الضوء، فضلا عن ذلك، يمكن استخدام الجسيمات النانوية **NPs** القائمة على البوليمر المتوافق حيويًا في التطبيقات العلاجية والتشخيصية القائمة على الصور. نظراً لأن معظم هذه المواد قد لا تتمتع بقدرات تصوير، فيمكنها تغليف المعادن المذكورة أعلاه فضلا عن أصباغ الفلورسنت للتصوير و/أو العلاج [**Rai, et al. 2010**]. الأصباغ التي يمكن دمجها في هذه الجسيمات النانوية **NPs** البوليمرية تشمل إدارة الغذاء والدواء (**Food Drug and Administration - FDA**) تمت الموافقة على اللون الأخضر الإندوسيانين **5 Indocyanine green (ICG)**، وفلورسنت منطقة الأشعة تحت الحمراء القريبة **Region fluorescent Cyanine7 (Cy7)** (**NIR**)، وثنائي ألكيل كربوسيانين الفلوروفور (**Dialkylcarbocyanine fluorophores (Dil, DiR)**).

في الآونة الأخيرة أدت الحاجة إلى طرق علاج فعالة ومتوافقة حيويًا يمكنها تقديم عوامل التصوير والعلاج في وقت واحد للتشخيص والعلاج المشترك إلى تطوير الجسيمات النانوية NPs العلاجية، يمكن استخدام هذه الجسيمات النانوية NPs متعددة الوظائف لتشخيص الأمراض وتطبيقات التصوير عبر عوامل التباين مع طرائق مثل التصوير المقطعي التوافقي البصري (Optical Coherence Tomography) والتصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging) والتصوير الفلوري. Fluorescence imaging. فضلا عن، يمكن إجراء العلاج باستخدام ارتفاع الحرارة المنشط بالضوء - Light- activated hyperthermia عن طريق تعديل معدلات إطلاق الدواء بناءً على التطبيق والبوليمر المختار [Rai, et al. 2010].

3-3. المواد النانوية شائعة الاستخدام للتطبيقات الطبية المحفزة

بالصور

Commonly used nanomaterials for photo-triggered medical applications

لقد فتح تصنيع المواد الحيوية والتقنيات المختلفة على مدى العقود العديدة الماضية الباب أمام إمكانيات جديدة للعلاج والتشخيص لمختلف الأمراض، في مجال أبحاث الطب الحيوي، يظل الاهتمام كبيرا بالمواد "الذكية" التي يمكن التحكم فيها باستخدام محفزات خارجية مثل الرقم الهيدروجيني (PH) ودرجة الحرارة والضوء، ومن بين هذه المحفزات الخارجية، يكتسب التحفيز المعتمد على الضوء شعبية سريعة في تطوير مواد حيوية جديدة وأنظمة توصيل الأدوية. تشمل الصفات الجذابة للمواد المستجيبة

للضوء استخدام نطاق الأشعة تحت الحمراء القريب من الضوء المرئي، والتحكم المكاني العالي والتركيز، يعد العلاج والتشخيص المعتمد على الضوء أكثر فائدة من الطرائق الحالية المستجيبة للمحفزات بسبب نهج عدم التواصل في العلاج، والملائمة الأكبر لضوء NIR للتطبيقات الطبية الحيوية، والتحكم الدقيق في معدل إطلاق العوامل المغلفة عبر الضوء الخارجي [Liu, *et al.* 2012]. ترجع استجابة المواد للضوء إلى خصائصها المحددة لامتصاص الضوء. ونتيجة لذلك، فإن معظم المواد المستجيبة للضوء تأتي من مركبات معدنية بلازمونية Plasmonic metal compounds تتمتع بقدرات بصرية عالية في المنطقة القريبة من الأشعة تحت الحمراء حيث يكون اختراق الأنسجة ممكناً.

الجسيمات النانوية NPs القائمة على الذهب Gold-based NPs هي المادة الرئيسية المستخدمة في العلاج الحراري الضوئي (PTT) Photothermal Therapy وهي الذهب و المواد القائمة على الذهب، يتمتع الذهب بخصائص بصرية وفيزيائية فريدة جداً، والتي تأتي من رنين البلازمون السطحي (SPR) Surface Plasmon Resonance الذي يتم ملاحظته غالباً داخل الجسيمات النانوية NPs المعدنية النبيلة نظراً لارتفاع مساحة سطحها إلى نسبة الحجم. العوامل الأخرى التي تجعل الذهب مادة مثالية هي سهولة التوليف والسطح وتعديل الهيكل فضلاً عن تحويل الحرارة باستخدام الضوء. علاوة على ذلك، أن ناقلات الذهب النانوية متوافقة مع الخلايا ومستقرة أيضاً لأنها لا تخضع للتبييض الضوئي أو الوميض، على عكس النقاط الكمومية QDs و الفلوروفورات الأخرى Fluorophores نظراً لهذه المزايا، تم تطوير واختبار مجموعة واسعة من المواد الذهبية، بما في ذلك قضبان الذهب النانوية Gold Nanorods (GNRs)، والأقفاص النانوية Nanocages، والكرات

النانوية **Nanospheres**، وقشور الذهب النانوية المجوفة **Gold Nanoshells**، والجسيمات النانوية **NPs** لكبريتيد الذهب، من أجل علاجات محفزة ضوئياً.

من بين المواد المعتمدة على الذهب التي تحتوي على الجسيمات النانوية **GNRs** **Gold-based Nanomaterials** على نطاق امتصاص من تذبذبات **SPR** (**Surface Plasmon Resonance**) تسير في كلا الاتجاهين على طول هيكل القضيب، نظرًا لشكلها المحدد وهذا يؤدي إلى زيادة كفاءة الامتصاص والتشتت، مما يجعل جسيمات الذهب النانوية عوامل تباين ممتازة، ومن خلال ضبط بنية أنظمة النانو الذهبية، يتم أيضًا ضبط الخصائص البصرية للحصول على تأثيرات أفضل، على الرغم من مزاياها العديدة، فهناك مصدر للقلق الرئيس لاستخدام جسيمات الذهب النانوية في بيئة طبية هو إمكانية تسمم الخلايا بسبب استخدام بروميد سيتيل تريميثيل الأمونيوم **Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB)** كمادة خافضة للتوتر السطحي أثناء تخليقها [Choi, et al, 2011]. في الدراسة البحثية التي أجراها [Kuo, et al. 2010]، تم اقتران جسيمات الذهب النانوية **GNRs** مع بوليمرات ومحسسات ضوئية أخرى لإنشاء بولي ذهبي متوافق حيويًا (حمض الستايرين-ألت-ماليك) - أعواد نانوية خضراء الإندوسيانين (الذهب--**PSMA**) **gold- poly (styrene-*alt*-maleic acid) - indocyanine (ICG)** **green (gold-(PSMA)-ICG)** التي كانت بمثابة منصة للعلاج الديناميكي الضوئي وارتفاع الحرارة.

إلى جانب جسيمات الذهب النانوية، تُظهر الخلايا النانوية الذهبية **Gold Nanocages** أيضًا العديد من الخصائص الجذابة للتصوير المبني على الصور والاستراتيجيات العلاجية. تعد الخلايا النانوية الذهبية المجوفة والمسامية (**Hollow**

(and Porous Gold Nanocages) الخاملة حيويًا مع توفر دقة مكانية وزمانية متزايدة للتصوير البصري مع التغلب على عيوب التصوير بالموجات فوق الصوتية Ultrasonic imaging. قام [Yavuz, *et al.* 2009] بتغليف هذه الخلايا النانوية داخل بوليمر ذكي بولي-ن-إيزوبروبيل أكريلاميد (PNIPAAm) Polymer poly-N-isopropylacrylamide لإطلاق الدواء المتحكم فيه المعتمد على درجة الحرارة. وهناك إمكانية لامتناس ضوء NIR الساقط بواسطة الخلايا النانوية وتحويله إلى حرارة بواسطة التأثير الحراري الضوئي، مما يؤدي إلى انهيار سلاسل البوليمر وإطلاق لاحق للدوكسوروبيسين المغلف (DOX) Doxorubicin. أظهرت الدراسات المخبرية أن زيادة وقت تشييع NIR أدى إلى زيادة موت الخلايا السرطانية بسبب زيادة إطلاق (Encapsulated) DOX، أيضاً، دراسة حديثة بينت أن الخلايا النانوية الذهبية Gold Nanocages يمكن أن تكون محولات طاقة فعالة للضوء لعلاج السرطان من خلال إظهار تراكم الخلايا النانوية الذهبية في الأورام والتسبب في أضرار لا رجعة فيها للخلايا السرطانية، أظهرت هذه الجسيمات تألقاً أكبر من النقاط الكمية QDs عند التعرض إلى الليزر NIR وتراكمها بشكل انتقائي داخل الأورام في الجسم الحي عندما اقترنت بجسم مضاد أحادي السلسلة المتغير Single-chain variable fragment (ScFv) خاص بمستقبلات عامل نمو البشرة Epidermal growth factor التي تم التعبير عنها بشكل مفرط على الخلايا السرطانية [Qian, *et al.* 2008]، أن أول التقارير التجريبية في المختبر التي نشرت حول استخدام جسيمات الذهب النانوية في العلاج الحراري الضوئي بواسطة [Lapotko, *et al.* 2005] لاستهداف خلايا سرطان الدم وكذلك التحليل الحراري النانوي للخلايا عن طريق توليد الفقاعات الدقيقة حول مجموعات الجسيمات

النانوية عند التشعيع بالليزر، استخدم هذا المفهوم لاحقاً في "علاجات الخلية الواحدة"، إذ يمكن لجسيمات الذهب النانوية المترافقة مع الجسم المضاد لمستقبل عامل نمو البشرة **Epidermal growth factor receptor (EGFR) C225** أن يستهدف بشكل فعال خلايا سرطان الرئة، كما يمكن استخدام جسيمات الذهب النانوية لتوفير معلومات تشخيصية وكذلك لتوليد فقاعات نانوية بلازمونية عابرة (PNB) **Nanobubbles Plasmonic** أثناء التشعيع بالليزر، لإحداث ضرر ميكانيكي لأغشية الخلايا مما يؤدي إلى موت الخلايا، فضلاً عن ذلك، تم التحقق من أداء جسيمات الذهب النانوية في أجنة أسماك الحمار الوحشي المزروعة بخلايا سرطان البروستاتا البشرية، تم تصنيف هذه الخلايا سابقاً باستخدام جسيمات الذهب النانوية المترافقة مع **C225**، وقد لوحظ أنه يمكن اكتشاف الخلايا الفردية واستئصالها عن طريق توليد **PNBs** بواسطة جزيئات الذهب النانوية عند تعرضها لنبضات الليزر.

في الآونة الأخيرة، استخدم هذا المفهوم في التوصيل الموضعي للشحنات الجزيئية وكذلك عند التدمير الميكانيكي للخلايا عن طريق توليد **Plasmonic PNB Nanobubbles** عابر حول جسيمات الذهب النانوية بنبضة ليزر واحدة. يمكن لـ **PNBs** الصغيرة إنشاء ثقب عابر على غشاء الخلية "لحقن" المواد الجزيئية دون الإضرار بالخلايا السليمة، من ناحية أخرى، يمكن أن تسبب **PNBs** الكبيرة تدميرًا ميكانيكيًا للخلايا المستهدفة، وتشير الدراسات المختلفة التي أجريت في المختبر على ناقلات الذهب النانوية إلى أن اختيار المواد يعتمد على الغرض من التشخيص والعلاج، على سبيل المثال، تُفضل الهياكل السطحية الكبيرة لتطبيقات التصوير نظرًا لكفاءتها العالية في تشتيت الضوء بينما تُستخدم الهياكل الأصغر للتأثير الحراري الضوئي إذ سيتم تحويل معظم الضوء محليًا إلى حرارة لتدمير الأنسجة المريضة، على الرغم من

فوائدها المتعددة، فإن الناقلات النانوية المعتمدة على الذهب محدودة بإشاراتها الضوئية الأضعف المنبعثة مقارنة بالنقاط الكمومية QDs والفلوروفورات الأخرى، ويمكن تصحيح ذلك عن طريق استخدام ناقلات الذهب النانوية الممتصة للأشعة تحت الحمراء (NIR)، والتي تكون قادرة على تعزيز تباين الصورة عن طريق الامتصاص من طول موجي مختلف عن طول موجة كروماتوفورات الأنسجة Tissue Chromatophores .

4-3. أنابيب الكربون النانوية Carbon Nanotubes

يتم اختيار المواد المستخدمة في العلاج والتشخيص المعتمد على الصور أيضًا إلى العديد من الأنابيب النانوية الكربونية الجديدة Novel Carbon-based Nanotubes التي تشتمل على مواد غير عضوية، التي أظهرت نتائج واعدة كعوامل علاجية [Huang, *et al.* 2010]، والمثال الأكثر شهرة لهذه الفئة هو الأنابيب النانوية أحادية الجدار Single-Walled Nanotubes (SWNTs)، التي تتمتع بامتصاص قوي في نطاق NIR. يمكن استخدام هذه الهياكل النانوية الكربونية بشكل أكبر من أجل الامتصاص الانتقائي للخلايا مما يجعلها مادة مثالية للأغراض العلاجية، في دراسة حديثة أخرى، تبين أن الأنابيب النانوية الكربونية يمكن أيضًا أن تكون معززة بالأكسجين تساهمًا لتوفير صور أكثر وضوحًا نظرًا لامتصاصها الأقوى لطول موجة انبعاث NIR، وكما أظهرت الأنابيب النانوية الكربونية متعددة الجدران والأنابيب النانوية الكربونية المملوءة بالمعادن أداءً فريدًا أفضل حول الخصائص الفيزيائية والكيميائية والبصرية للأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNTs وهذا يكشف العديد من الجوانب الإيجابية لأنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران لتطبيقات علاج السرطان في المستقبل، في دراسة أخرى أظهرت الأنابيب النانوية الكربونية متعددة

الجدران انخفاضًا في قابلية بقاء خط خلايا سرطان البروستاتا البشرية (PC3) prostate cancer cell line وانخفاضًا في تعبير بروتين الصدمة الحرارية (HSP) Heat Shock Protein للأورام، وتشير نتائج هذه الدراسات إلى أن الأنابيب النانوية الكربونية متعددة الجدران لها خصائص تجعلها نظامًا فعالًا لنقل الأدوية. وعلى الرغم من هذه النتائج الإيجابية، إلا أنه لا بد من إجراء المزيد من الدراسات للتأكد من التوافق الحيوي لهذه المادة الكربونية النانوية، فضلًا عن الأنابيب النانوية الكربونية، يمكن أيضًا أن تكون الأنابيب النانوية الكربونية المملوءة بالمعادن بمثابة فئة هجينة جديدة من الهياكل النانوية القائمة على الكربون. نظرًا للخصائص الفيزيائية والكيميائية المحددة لأنابيب الكربون النانوية فإنها تصنع قوالب مثالية للمرفقات المعدنية، وتتمثل الجوانب المثيرة للاهتمام في هذه الأنابيب النانوية الكربونية المملوءة بالمعادن في الخصائص البصرية الفريدة التي تمتلكها كعوامل تشتت ضوء المجال المظلم لتطبيقات التصوير.

3-4. المحسسات الضوئية غير العضوية Inorganic photosensitizers

بعض الأمثلة على المواد غير العضوية المستخدمة في التطبيقات المعتمدة الصور هي الأنابيب النانوية لأكسيد التيتانيوم Titanium Oxide Nanotubes، وفوسفوسيليكات الكالسيوم Calcium phosphosilicate، والومضات النانوية Nanoscintillators، وسيلينيد النحاس Copper selenide NPs، والذهب المحتوي على السيليكا Silica-cored gold NPs NPs، وأوكسيد التيتانيوم هو مادة وظيفية للغاية، وأنابيبها النانوية متوافقة حيويًا وتلاحظ أنها تطبيقات توصيل الأدوية الخاصة إلى الأماكن المستهدفة، في الآونة الأخيرة، وجدت إمكانية استخدام

هذه الأنابيب النانوية لأوكسيد التيتانيوم في PTT لعلاج أنواع مختلفة من السرطان مثل سرطان الجلد والثدي والقولون، وقد استخدمت أنابيب ثنائي اوكسيد التيتانيوم TiO_2 النانوية كعامل اقتران حراري ذو تأثير حراري ضوئي عالي لضمان التدمير الموضوعي الدائم للخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا الطبيعية، ومن النتائج المهمة التي توصلت اليها الدراسات أن معدل موت الخلايا في المختبر كان يعتمد بشكل كبير على تركيز أنابيب TiO_2 النانوية المستخدمة، فضلا عن ذلك، كشفت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أنه يمكن تنظيم كفاءة العلاج باستخدام أنابيب TiO_2 النانوية وليزر NIR عن طريق تعديل شدة الليزر، والتعرض لليزر، وكمية أنابيب TiO_2 النانوية في العلاج

5-3. ناقلات نانوية بوليمرية لتغليف المحسس الضوئي / الصبغ

Polymeric nanocarriers for photosensitizer/dye encapsulation

يجري البحث عن العديد من المواد الحيوية ومجمعاتها لتغليف العوامل المستجيبة للضوء للعلاج والتصوير المحفز بالصور، وهذه المواد مفيدة لأنها تساعد في التغلب على المشكلات المتعلقة بالمحسسات الضوئية الموجودة مثل السمية والماء الزائد وتخليص الجسم منها، وتستخدم هذه المواد أيضًا لتسهيل توصيل الاصبغ المغلفة للأدوية الخاصة بالعلاج والتشخيص الخاضعة للرقابة للأدوية [Chen, *et al.* 2005]، فضلا عن ذلك، يمكن تصحيح القيود المفروضة على NPs القائمة على المعادن مثل النقاط الكمومية QDs والجسيمات الذهبية النانوية NPs من ناحية السمية الخلوية ونقص الخصوصية باستخدام طلاءات البوليمر المتوافقة حيويًا واستهداف الروابط من أجل الوصول الى الهدف والتحكم فيه، وتستخدم عمومًا

الجسيمات الشحمية، والتشعبات، والمذيلات، والمواد الموصلة، والبوليمرات NPs و الكبسولات ضمن هذه الفئة.

ومن الأمثلة على ذلك الدراسة التي أجراها [Montanari, *et al.* 2010] الذي قام بتصنيع الجسيمات الشحمية فائقة التشوه Ultra-deformable liposomes التي تحتوي على فثالوسيانين الزنك كمحسس ضوئي Zinc phthalocyanine لعلاج المراحل المبكرة من العدوى بواسطة الليشمانيا البرازيلية *Leishmania braziliensis*. فأظهرت الدراسات المختبرية أن تأثير مبيد الليشمانيات هو نتيجة للتفاعلات المناعية وليس التأثير الانتقائي عن طريق العلاج الديناميكي الضوئي Photodynamic therapy، وهذا يتطلب إجراء المزيد من الدراسات من أجل تأكيد التأثيرات العلاجية للخصائص الديناميكية الضوئية Photodynamic وغير الديناميكية الضوئية Non-photodynamic للجسيمات الشحمية فائقة التشوه. يمكن تحضير المزيد من البورفيسومات Porphysomes من اتحادات البورفيرين الدهنية Porphyrin-lipid التي لها خصائص جوهرية للتصوير الضوئي الصوتي والفلوري Photoacoustic and fluorescence imaging. في غضون يومين من إعطاء هذه البورفيزومات عن طريق الوريد في الفئران التي تحمل طعم خاص للورم KB، لوحظ وجود مضان قوي بسبب تراكمها في موقع الورم وأدى الحقن داخل الأدمة أيضًا إلى ظهور إشارات صوتية ضوئية قوية من البورفيزومات Porphysomes لتصوير الجهاز اللمفاوي.

.Visualization of the lymphatic system.

3-6. المتشعبات Dendrimers: هي فئة أخرى من الناقلات البوليمرية المستخدمة بسبب توافقها الحيوي العالي، وصغر حجمها، وسهولة التوليف، وبساطة التشغيل

السطحي، فأظهرت احدى الدراسات امكانية تحضير كبسولات نانوية بوليمرية شديدة الحساسية وقابلة للتحلل من 4، 4'-أزوبينزين ثنائي بنزويل كلوريد (ADC) **Azobenzene dibenzoyl chloride** ومونومر ثلاثي إيثانولامين **B₃-type monomer triethanolamine** من النوع (TEA) **B3** المطعمة بقوالب نانو سيليكات التي أنتجت بنية مجوفة، والعلاج الضوئي الديناميكي باستخدام المتشعبات ممكن عن طريق إضافة محسسات ضوئية إلى سطح هذه الهياكل المتشعبة، على الرغم من إمكاناتها الكبيرة كعوامل لتوصيل الأدوية، إلا أن بعض مشكلات السمية لا تزال قائمة، يمكن أن تتسبب المتشعبات ذات المجموعات السطحية المشحونة إيجابياً في موت الخلايا، وتعتمد سمية هذه الهياكل بشكل كبير على فترة توليدها.

إلى جانب المتشعبات **Dendrimers** أنشأت مذيلات جزيئية كبيرة أمفييلية **Amphiphilic Macromolecular Micelles** من خلال ربط المذيلات مع بولي سيلوكسان أمفييلي **Amphiphilic Polysiloxane** أو بوليمرات آزوبوليمرية قائمة على بولي (كلوروميثيل) **Poly(chloromethyl) Styrene-based Azopolymers**، ومن خلال كونها أمفييلية **Amphiphilic**، يتم تقليل الآثار الجانبية لهذه الهياكل المذيلة بشكل كبير و هناك أيضاً سهولة فحص الدواء واستقرار طويل الأمد للهياكل داخل المرضى مما يسمح بالتوصيل المستهدف والاطلاق المتحكم فيه للدواء، فضلاً عن ذلك، أنتجت حاملة نانوية **Micellar Nanocarriers** مُصنَّعة تحتوي على صبغة رباعي ميثيل رودامين **Tetramethyl Rhodamine Dye** حساسة للأس الهيدروجيني والتي تعطي زيادة في انبعاث الفلورسنت خلال 5 دقائق من تنشيط الأس الهيدروجيني، وذلك بسبب زيادة إطلاق الفلوروفور، ومن المثير للاهتمام أن المذيلات الغنية بالإلكترونات المستندة إلى PEG والتي تحتوي

على المحسس الضوئي **Tetrakis (meso-Hydroxyphenyl) Porphyrin** (mTHPP) يمكن توليد كميات متزايدة من O_2 من خلال عملية نقل الطاقة، وصولاً إلى التنافس مع إنتاج الاوكسجين في ظل ظروف نقص الأوكسجين، يؤدي هذا إلى زيادة التنشيط الضوئي، مما يؤدي إلى زيادة السمية الضوئية عند التعرض للخلايا السرطانية ناقصة الاوكسجين **Hypoxic Cancer Cells**.

لقد درست العديد من مواد البوليمر الأخرى مثل بولي أزو بنزين **Polyazobenzene**، **PEG**، **Dextran**، وبولي (حمض الجليكوليك اللاكتيك) (**PLGA**) **Poly(lactic-co-glycolic acid)** لتجميع عوامل تغليف الناقلات النانوية التي تتفاعل مع محفز الضوء الخارجي **External Light Stimulus**. ومن بين مواد البوليمر هذه، يتمتع البوليأزو بنزين **Polyazobenzene** بخصائص تحويل بيني فيزيائية وكيميائية فريدة من نوعها مستحثة بالضوء، مما يجعلها مفاتيح تشغيل ضوئية مثالية لأنظمة توصيل الدواء. تتضمن بوليمرات البوليأزو بنزين **Polyazobenzene Polymers** المستخدمة كمشتتات لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار وكانت هذه الأنابيب النانوية قابلة للضبط بشكل كبير من خلال التفاعلات بين الجزيئات داخل البوليمر، مما يدل على إمكانية استخدام أنظمة توصيل الأدوية البوليمرية القائمة على الأنابيب النانوية الكربونية للأغراض العلاجية، من بين البوليمرات شائعة الاستخدام لتوصيل الأدوية المحفزة بالضوء، يتم تطبيق **PEG** **Polyazobenzene** بشكل متكرر لتعديل السطح وتشكيل أنظمة الناقلات النانوية المعقدة. تعديل السطح المتحكم به باستخدام **PEG** يمكن أن يتغلب على المشكلات المتعلقة بالثبات والذوبان في الماء واستهداف الخلايا التي تظهر في جسيمات الذهب النانوية **NPs الذهبية** [Qian, *et al.* 2011]، فضلاً عن ذلك، أظهرت الدراسات

أن PEGylation للنقاط الكمومية ساعد في تحسين التوزيع الحيوي بعد تناوله، وصولاً إلى منع الإزالة السريعة لهذه الجزيئات من النظام. لقد استخدم PEG في تكوين نظام حراري ضوئي من خلال تطوير Endrimers PAMAM المرفقة بـ PEG والتي تغلف جسيمات النانو الذهبية، تم تعزيز الخواص الحرارية الضوئية بشكل كبير مقارنةً بـ الجسيمات النانوية الذهبية المستخدمة سابقاً. علاوة على ذلك، تشير النتائج إلى أن هذه الهياكل يمكن أن تكون أجهزة مفيدة لاستهداف خلايا محددة مع الحفاظ على تأثيرات PTT، هناك مادة أخرى مثيرة للاهتمام وهي N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide (HPMA) والتي يمكن استخدامها بمفردها أو كبوليمر مشترك لتغليف أو اقتران مجسات العلاج و التصوير وتوصيل الدواء. وقد تم استخدام N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide HPMA أيضاً في تركيب اتحادات البوليمر المشترك المسمى بعوامل التصوير مثل صبغة الأشعة تحت الحمراء CW800 لاستهداف وعلاج الالتهاب الناجم عن الجسيمات، وفي إحدى الدراسات تم استخدام نماذج فئران ويبستر سويسرية ذكورية مزروعة بجزيئات البولي إيثيلين ذات الوزن الجزيئي العالي للغاية (Ultra-High (UHMWPE) Molecular Weight Polyethylene لتوليد التهاب في الجسم الحي.

يمكن أن تختلف تطبيقات المواد البوليمرية من التصوير إلى استهداف الخلايا، ففي دراسة تم استخدام جسيمات نانوية NPs من أكسيد الحديد المطلي بالبوليمر ديكستران Dextran Polymer-coated Iron Oxide في الفحص المجهر الحراري فأشارت النتائج إلى زيادة الحساسية والدقة في التصوير، مما يشير إلى قدرات تصوير واعدة للعينات الحية. كما تم استخدام بوليمر PLGA بشكل كبير في أنظمة الناقلات النانوية المختلفة، في الآونة الأخيرة تم تحضير Fe_3O_4 و PLGA NPs المحملة

بالتاكسول QD والتي تم إرفاق QD-conjugated taxol-loaded GNRs بالناقلات النانوية PLGA NPs المغلفة بالبولي (ستيرين سلفونات) - poly(styrenesulfonate)-coated. يمكن استخدام هذه الجسيمات النانوية NPs متعددة الوظائف للعلاج الكيميائي والاستئصال الحراري الضوئي للخلايا السرطانية القائم على NIR. تشير نتائج الدراسات التي أجريت مختبرياً في الجسم الحي إلى أن الجمع بين العلاج الكيميائي والعلاجات الحرارية الضوئية عبر هذه الجسيمات النانوية NPs يوفر علاجاً أكثر فعالية ضد السرطان مقارنة بأي من هذه العلاجات وحدها، وتوضح هذه الدراسات إمكانية استخدام مواد مختلفة محفزة بالصور في أساليب العلاج التوليفي في علاج السرطان في المستقبل، ويتجه البحث الحالي نحو تخليق جسيمات نانوية NPs متعددة الوظائف التي يمكن استخدامها للتصوير والعلاج المتزامنين ويمكن أيضاً استخدام العديد من الأنواع الجديدة من البوليمرات والأنظمة المصنعة لإطلاق العديد من الأدوية والعلاجات الحرارية الضوئية بالإضافة إلى العديد من العلاجات الحرارية لوحدها.

7-3. التشخيص الناتج عن الصور باستخدام الناقلات النانوية

تُستخدم طرائق التشخيص المعتمدة الصور على نطاق واسع في العديد من التطبيقات بما في ذلك تصوير الجسم الحي، والكشف المستهدف عن الأورام، ومختلف الأغراض التشخيصية والعلاجية، وتشمل التقنيات المعتمدة الصور شائعة الاستخدام التصوير الجزيئي Molecular Imaging، والتصوير البصري Optical Imaging، والتصوير الفلوري Fluorescence Imaging، والتصوير متعدد الوسائط، Multimodal Imaging والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Positron Emission Tomography وما إلى ذلك، ويعد التصوير الجزيئي مجالاً سريع التطور فقد أدت البصرييات دوراً رئيساً فيه، وتوفر الطبيعة الطيفية وقدرات

التصوير عالية الدقة للضوء وسيلة لتوصيف التشكل البيولوجي والوظيفة على المستويين الجزيئي والخليوي [Boppart, et al. 2005]. لتحديد وتوصيف العمليات الأساسية المختلفة على مستوى الأعضاء والأنسجة والخلاوية والجزيئات، تم تصميم العديد من تصميمات الجسيمات النانوية NPs المختلفة باستخدام الضوء وتم تطوير عوامل تصوير جديدة حساسة، ويتكون التصوير البصري من الكشف عن فوتونات الضوء التي تنتقل عبر الأنسجة، وبعد إدارة الجسيمات المحملة بالدواء داخل الجسم، يعد التصوير البصري أداة تتبع أو يتتبع وسيلة التوصيل لتحديد ما إذا كان الدواء قد تم توصيله بشكل فعال إلى الأنسجة أو العضو المطلوب استهدافه، تؤدي المواد النانوية دوراً مهماً في التصوير البصري. يمكن استخدام الجسيمات النانوية NPs القائمة على المعادن مثل QDs والجسيمات النانوية الذهبية والسيليكا والناقلات النانوية المحتوية على محسس ضوئي بما في ذلك الجسيمات الشحمية وكذلك الجسيمات النانوية البوليمرية والسيراميكية في التصوير البصري.

من بين تقنيات التصوير المختلفة المتاحة، يتم استخدام OCT للحصول على صور مقطعية عالية الدقة (حوالي 10-15 ميكرومتر) في الوقت الحقيقي للأنسجة البيولوجية. يعمل Optical Coherence Tomography (OCT) على مبدأ اكتشاف انعكاسات مصدر ضوء منخفض التماسك والذي يستهدف الأنسجة لتحديد العمق الذي وصل إليه الانعكاس. وصولاً إلى ان OCT هي تقنية مثالية لفحص الهياكل المعقدة، تم استخدام الجسيمات النانوية لأوكسيد الذهب والحديد بشكل متكرر كعوامل تباين ل OCT، إلى جانب الجسيمات النانوية القائمة على المعادن مثل الذهب وغيره.

الى جانب OCT، يعد التحليل الطيفي الكمي **Quantitative spectroscopy** تقنية أخرى تعتمد الضوء قيد الاستخدام. على سبيل المثال، يمكن تتبع الجسيمات النانوية التي يتم توصيلها إلى الخلايا السرطانية الحية بمساعدة التحليل المجهرى الفلوري **Fluorescence Microspectroscopy**، ويشير التحول الطيفي في الطول الموجي إلى وصول الجسيمات النانوية إلى الخلايا السرطانية، ويمكن أيضًا تحديد الامتصاص الخلوي وتجميع الجزيئات عن طريق التحليل الطيفي، وغالبًا ما تستخدم الجسيمات النانوية البوليمرية المترافقة/المغلقة الفلورية في هذه التقنية، وعلى سبيل المثال، يتم استخدام الجسيمات النانوية البوليمرية **PLGA** لتغليف الأصباغ الفلورية المختلفة للتصوير الخلوي.

يمكن إجراء تصوير الخلايا بشكل أكبر عن طريق التصوير الضوئي الصوتي **Photoacoustic imaging**، وهو طريقة تصوير غير موسعة وغير مؤينة وهي عبارة عن مزيج من الحساسية العالية للطرق البصرية والدقة المتميزة للمنهجية الصوتية، يتم التصوير الضوئي الصوتي من خلال تقنيتين رئيسيتين: الفحص المجهرى الضوئي الصوتي **Photoacoustic microscopy** والتصوير المقطعي المحوسب الضوئي الصوتي **Photoacoustic Computed Tomography**. تم استخدام التصوير الضوئي الصوتي لتصوير الأوعية الدموية **Blood vessels** والأورام **Tumors** وأكسجة الهيموكلوبين **Hemoglobin oxygenation** وتولد الأوعية الدموية للورم **Tumor Angiogenesis**. بالنسبة للتصوير الضوئي الصوتي، ويتم استخدام قذائف نانوية ذهبية ذات قلب من السيليكا و **Gold Nanoshells GNRs** **with a Silica core and GNRs** بشكل متكرر، أظهر التصوير الحي للأوعية الدموية القشرية في دماغ الفئران زيادة كبيرة في امتصاص الأوعية الدموية بأصداف

الذهب النانوية، مما يدل على تطبيقه الناجح كعامل تباين ضوئي صوتي NIR (بالقرب من الأشعة تحت الحمراء)، تُستخدم المواد النانوية الذهبية بشكل شائع في التصوير المقطعي المحوسب الضوئي الصوتي أيضًا، لقد اكتسبت الاهتمام بسبب خصائصها البلازمية التي تعتمد على الحجم والشكل ويمكنها امتصاص الضوء في المنطقة المرئية من NIR.

أن التصوير متعدد الوسائط هو بحث متطور تم تطويره وتطبيقه بسبب المشكلات التي تواجهها التكنولوجيا الطبية الحيوية اليوم، بما في ذلك عدم تجانس المرض والمرضى، قد تكون العلاجات الشخصية أكثر فعالية لأن تقدم المرض يختلف من مريض لآخر، اعتمادًا للعوامل الوراثية والعوامل البيئية وسمات المرض [Lee De, *et al.* 2012]، وصولاً إلى التصوير متعدد الوسائط له العديد من المزايا مقارنة بطرائق التصوير الفردية، مثل الحساسية العالية، والتصوير متعدد الألوان، لا حدود لاختراق الأنسجة وما إلى ذلك. للتغلب على القيود المفروضة على تقنية التصوير الفردية، قام الباحثون بدمج عاملي تباين مختلفين في جسيم نانوي واحد، والذي يمكن تصويره بشكل أكبر بواسطة طرق تصوير مختلفة، وعلى سبيل المثال، يعد الجمع بين التصوير بالرنين المغناطيسي من أجل الدقة التشريحية والتصوير البصري من أجل حساسيته إجراءً فعالاً للغاية لإيجاد وقياس حجم الورم أو النقائل التي لا يمكن اكتشافها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي وحده.

يُستخدم هذا التصوير متعدد الوسائط أيضًا لمراقبة نشاط الإنزيم وتصوير أورام المخ وكذلك للكشف عن موت الخلايا المبرمج وتصلب الشرايين. الجسيمات النانوية متعددة الوسائط تحتوي على جسيمات نانوية ذات تحويل أعلى باعتبارها النواة، وطبقة من جزيئات أكسيد الحديد كطبقة سطحية، والطبقة الخارجية، وتم تطوير معظم

طبقات الذهب واستخدامها في التصوير متعدد الوسائط للتحويل (UCL) **Upconversion luminescence**/الرنين المغناطيسي (MR) **Magnetic Resonance** والاستئصال الحراري الضوئي للاورام. الجسيمات النانوية المغناطيسية الفلورية ثنائية الوسائط عن طريق التغليف المشترك للبوليمر المترافق الانبعاثي للأحمر البعيد / القريب من الأشعة تحت الحمراء - **Far-red/near-infrared (FR/NIR)-emissive conjugated polymer** (PFVBT) وأكاسيد الحديد المطلية بالدهون في **PLGA-PEG** و **PLGA NPs** **Lipid coated iron-oxides into folate conjugated** المترافق مع حمض الفوليك هي عوامل أخرى أمثلة على المواد النانوية المستخدمة في نظام التصوير المزدوج، في مضان الجسم الحي والتصوير بالرنين المغناطيسي، للكشف عن الورم

8-3. العلاج المحفز بالصورة باستخدام الناقلات النانوية

Photo-triggered therapy using nanocarriers

فضلا عن تطبيقات التصوير والتشخيص، تم أيضًا تطوير المواد النانوية للعديد من الاستخدامات العلاجية القائمة على الضوء **Light-based therapeutic**، ويعد العلاج الديناميكي الضوئي (**PDT Photodynamic therapy**) نهجًا مهمًا يستخدم الأدوية المنشطة بالضوء لعلاج الأمراض المختلفة مثل السرطان، وتتضمن طريقة العلاج هذه ثلاث مكونات أساسية - الضوء **Light**، والمحسسات الضوئية **Photosensitizers**، والاكسجين **Oxygen**. تعمل المحسسات الضوئية على تحويل الطاقة الضوئية إلى تفاعل كيميائي من النوع الثاني. في الممارسة السريرية، تأتي المحسسات الضوئية بشكل أساسي من ثلاث عائلات من البورفيرينات

Porphyryns والكلوروفيل **Chlorophylls** والأصبغ **Dyes**، ومن بين المحسسات الضوئية المختلفة المستخدمة اليوم، اجتذب الفثالوسيانين المعدني **Metallo-phthalocyanine** اهتمامًا كبيرًا بسبب خصائصه الديناميكية الضوئية **Photodynamic (PD)** التي يمكن ضبطها بسهولة حسب نوع أيون المعدن المعني. على سبيل المثال، أسلاك الزنك-الفثالوسيانين النانوية **Zinc-phthalocyanine nanowires** التي تم تصنيعها أظهرت قدرات تحسس ضوئي ممتازة بالإضافة إلى تأثيرات **Photodynamic PD** مزدوجة وتأثيرات حرارية ضوئية **Photothermal (PT)** عالية الكفاءة عند تشعيع ليزر **NIR laser**، أظهرت دراسات أخرى ان استخدام الجسيمات النانوية لألبومين المصل البشري المصاحب للمحسس الضوئي **Photosensitizer-conjugated Human Serum Albumin NPs** محط اهتمام لتوصيل الأدوية الديناميكية الضوئية مع توافق حيوي جيد وقدرات على استهداف الورم.

PTT هو نوع آخر من العلاج الطبيعي القائم على الصور والذي اجتذب مؤخرًا الكثير من الاهتمام كطريقة علاج طفيفة التوغل وبديل لعلاجات السرطان المستخدمة حاليًا، يتضمن هذا العلاج تشعيع الورم بالإشعاع الكهرومغناطيسي (عبر **NIR**) **Electromagnetic Radiation (via NIR)**، والذي يتم امتصاصه بواسطة أجهزة امتصاص الضوء ويتم تحويله إلى حرارة، مما يؤدي بدوره إلى تلف حراري، ومن المهم جداً اختيار الطول الموجي المناسب حيث يكون امتصاص الأنسجة المريضة أكبر من الأنسجة المحيطة، وتم تطوير العديد من العوامل الحرارية الضوئية مثل **Photothermal Agents** والأصداف النانوية **Nanoshells** والأقفاص النانوية **Nanocages** وكذلك الأنابيب النانوية الكربونية **Carbon Nanotubes** لعلاج

السرطان PTT. كما اكتسبت النقاط الكمومية QDs مؤخرًا أهمية كبيرة بسبب مزاياها المعتمد على الحجم وأطياف الانبعاث الضيقة والاستقرار ضد التبييض الضوئي والتألق الأقوى، من الأصباغ شائعة الاستخدام CdSe، CdTe، QDs التي حولت الطاقة الضوئية بسرعة إلى حرارة عند حقنها في ورم سرطان الجلد في الفئران، وأظهرت النتائج انخفاضًا ملحوظًا في حجم الورم فضلًا عن النقاط الكمومية، تم أيضًا استخدام الأصباغ الممتصة للضوء لزيادة الضرر الحراري في الأورام المستهدفة، على سبيل المثال، تم تطوير الهياكل النانوية المكونة من ICG والفوسفوليبيد-بولي إيثيلين جلايكول (ICG-PL-PEG) من Phospholipid-polyethylene glycol (ICG-PL-PEG) من أجل تطوير PTT.

أشارت نتائج الدراسات إلى أن تعليق ICG-PL-PEG أظهر زيادة أكثر كفاءة تعتمد على درجة حرارة NIR مقارنة بأصباغ ICG وحدها dyes alone، علاوة على ذلك، يمكن الاحتفاظ بها داخل الورم عند اقترانها بالجسم المضاد أحادي النسيلة Integrin encapsulated ICG ICG $\alpha(v)\beta(3)$ monoclonal antibody، تم تغليف ICG in PLGA NPs المترافقة بروابط لاستهداف سرطان البروستاتا والتصوير البصري و PTT. وأظهرت النتائج أن الجسيمات النانوية كانت متوافقة حيويًا وتم امتصاصها بشكل كبير بواسطة خلايا سرطان البروستاتا PC3، فضلًا عن ذلك، أعطت هذه الجسيمات النانوية تباينًا كبيرًا حتى عند عمق 3 سم في الأنسجة المخترية وأظهرت مكاسب كبيرة في درجات الحرارة في المختبر، مما يدل على قدرتها على تصوير الأنسجة العميقة وارتفاع حرارة الجسم بسبب السرطان، وعلاوة على ذلك، أظهرت PTT معززة عند استخدامها على الأنسجة الرخوة للفئران المعدلة وراثيًا، وذلك بسبب الامتصاص العالي لهذه النانورودات Nanorods بالمقارنة مع الأصباغ الملونة

Chromophores والأصباغ NIR dyes، تعد المقاطع العرضية للامتصاص في GNRs أكبر بخمسة أوامر على الأقل من الأصباغ شائعة الاستخدام. علاوة على ذلك، فإن تشتت الضوء بواسطة هذه الأنابيب النانوية أكبر بكثير من انبعاث الضوء من الأصباغ شديدة الفلورسنت [Ni, et al. 2008].

إلى جانب PDT و PTT، لدى NIR أيضًا تطبيقات مختلفة في علم الأحياء التطبيقي. ونظرًا لكون الطول الموجي أطول من الضوء الأحمر، فيمكنه اختراق الأنسجة العميقة بسهولة. علاوة على ذلك، فهو يوفر تشتتًا منخفضًا وامتصاصًا للطاقة ويمنع معظم التآلق الذاتي المنبعث من الأنسجة المحيطة. اكتسبت GNRs ذات القطر الصغير، والأغلفة النانوية الذهبية Gold-Nanocages، والأصداف النانوية الذهبية Gold-Nanoshells مؤخرًا الكثير من الاهتمام في NIR نظرًا لاستقرارها وتوافقها الحيوي. في الآونة الأخيرة، تم استخدام العلاج المناعي الضوئي a Novel Near Infrared (NIR) بالأشعة تحت الحمراء القريبة (PIT) باستخدام نوع جديد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal (mAb) antibody لمراقبة السرطان النخري الحاد Acute Necrotic Cancer في الجسم الحي و موت الخلايا في الوقت الحقيقي Cell death in real-time. أثبتت هذه الطريقة أنها مفيدة في المراقبة الدقيقة لآثار السمية الخلوية cytotoxicity effects الناتجة عن NIR بواسطة mAb بمساعدة تصوير زمن الفلورسنت fluorescence time (FLT) حتى قبل رؤية التغيرات المورفولوجية في الورم المستهدف. كانت الجسيمات النانوية المجمعّة بالفثالوسيانين (FPc) (FPc) Phthalocyanine-aggregated Pluronic تمت صياغتها كنوع جديد آخر من ممتصات NIR لـ PTT. تم حقن FPc NPs في الفئران الحاملة للورم SCC7

SCC7 tumor-bearing mice وأظهرت صور الفلورسنت NIR تباينًا ملحوظًا في الصورة والذي لم يظهر إلا عند الورم. علاوة على ذلك، زادت إشارة الورم مع مرور الوقت، في حين انخفضت إشارة الجسم بالكامل.

أحد الأدوات الحالية التي تستخدم العلاج بالضوء لعلاج السرطان هو الليزر، والذي يمكن استخدامه للحث على ارتفاع الحرارة. والعيب الرئيسي لهذه التقنية هو الانتقائية المكانية المنخفضة في تسخين الأورام والأنسجة المحيطة بها، اجريت محاولات لحل هذه المشكلة باستخدام قذائف نانوية من السيليكا/الذهب البلازمونية Plasmonic silica/gold Nanoshells، والتي تم استخدامها لإنتاج ارتفاع حرارة الليزر الذي يمكن التحكم فيه في الأنسجة، وصولاً إلى زيادة التأثير الحراري الضوئي في الخلايا السرطانية، فقد أدى الجمع بين استخدامات الليزر والتقنيات الأخرى ذات التدخل الجراحي البسيط إلى زيادة شعبيتها في مجال الطب الجراحي. وذلك بسبب قدرتها على تقليل الألم وتعزيز التعافي بشكل أسرع، أحد الأساليب المبتكرة المطبقة اليوم هو الجمع بين الأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR) والليزر والامتصاص البصري للعلاج. لقد جذبت صبغة الإندوسيانين الخضراء (ICG) Indocyanine Green الانتباه مؤخرًا لهذا النهج المركب، فقد تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) وأثبتت أنها آمنة للتطبيقات الجراحية على البشر. على الرغم من الأبحاث الواسعة في هذا المجال، إلا أنه سوى عدد قليل من التصميمات إلى التجارب السريرية بسبب فشلهم في التسخين الموضعي للأنسجة.

فضلاً عن الأدوية، يمكن أيضاً دمج المواد الوراثية في الجسيمات النانوية للعلاجات القائمة على الصور، تم استخدام تدخل الحمض النووي الريبي (RNAi) بشكل رئيس لفهم وظائف الجينات، وتم تطوير RNAi الضوئي في عام 2005، والذي تم تعديله

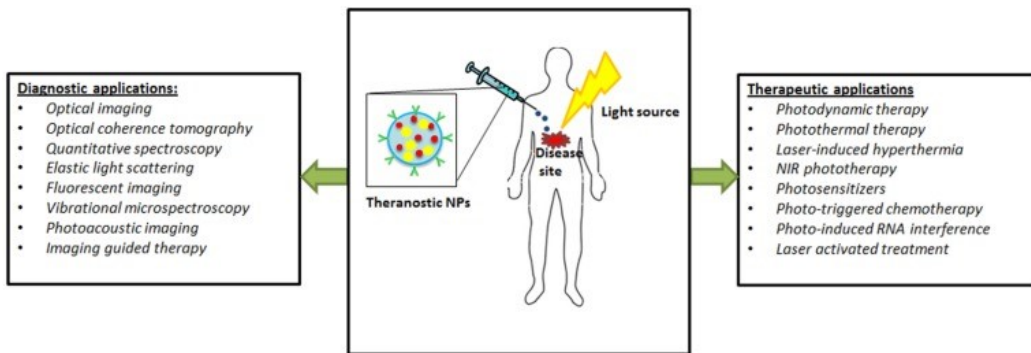
بعد ذلك بمساعدة الاستيعاب الكيميائي الضوئي لـ Photochemical RNAi Internalization، ومن الأمثلة على ذلك تطوير بوليمر باستخدام بوليمرات تحتوي على β -cyclodextrin على أساس ست وحدات ميثيلين، والتي تحبس الحمض النووي الريبسي (RNA) المتداخل القصير (siRNA) والتي يمكن التحكم فيها بالكامل عن طريق الضوء [Matsushita-Ishiodori and Ohtsuki, 2012]، وتم استخدام بروتين S100A4 البشري الموجود في خلايا OHS الجسم ذات الرمز البروتيني Human S100A4 protein in OHS cells باعتباره الجين المستهدف في هذه الدراسة، وأظهرت النتائج أن كفاءة إسكات ما يقرب من 90% مقارنة مع السيطرة غير المعالجة، ولم يكن هناك أي تأثير على بقاء الخلية عن طريق العلاج، علاوة على ذلك، تم ربط NPs الذهبية مع siRNA مما يساعد في تحقيق اختراق عميق للأنسجة عند أطوال موجات NIR، فقد تم اقتراح تصميم جديد آخر لتوصيل دبوس الشعر القصير (shRNA) Short Hairpin عن طريق التحفيز الضوئي لحاملات البروتين ذات العلامات الفلورية Photo-stimulation of fluorescently labeled protein carriers.

9-3. الناقلات النانوية العلاجية التي يتم تشغيلها بالصور

Photo-triggered theranostic nanocarriers Theranostic

الطب النانوي العلاجي Theranostic Nanomedicine هو فرع من فروع التكنولوجيا الحيوية النانوية Nanobiotechnology التي تتضمن أحدث التقنيات القادرة على إجراء الكشف والتشخيص والعلاج المتزامن للمرض بعد تناوله، وهو مشتق من مزيج من كلمتين "العلاج" 'therapy' و "التشخيص" 'diagnosis'. تعتبر النانو العلاجية Theranostic NPs التي تستخدم التقنيات المستندة إلى الضوء لرصد

الأمراض وعلاجها ذات أهمية لأنها تستفيد من طرائق التدخل البسيط التي تقلل من انزعاج المريض الشكل (1-3). على سبيل المثال الجسيمات النانوية المُصنَّعة متعددة الوظائف تتكون من نواة قفص نانوي من الذهب والفضة محاطة بقشرة من السيليكا تحتوي على محسس ضوئي Yb-2 NIR، 4-dimethoxyhematoporphyrin (Yb-HP) لمراقبة الورم فضلا عن العلاج المتزامن بواسطة PDT والتدفئة البلازمية، فقد حدثت زيادة كبيرة في معدل موت خلايا سرطان عنق الرحم HLa في المختبر عندما تم تحضينها مع الجسيمات النانوية وتشعيعها بالضوء، وذلك بسبب PTT البلازمي بواسطة Nanocages من الذهب والفضة بالإضافة إلى العلاج الديناميكي الضوئي في وجود Yb-HP، علاوة على ذلك، يمكن استخدام تالؤ الأشعة تحت الحمراء لـ Yb-HP لأغراض التشخيص داخل نافذة شفافية الأنسجة، مثال آخر على NPs العلاجية هي الأنابيب النانوية الكربونية ذات الطبقات الذهبية ومرافق مع حمض الفوليك والأجسام المضادة الخاصة بـ CD44 للكشف عن خلايا سرطان الثدي المنتشرة في الجسم الحي واستهدافها على وجه التحديد، تمت صياغة NPs السيليكا غير البلازمية التي تحتوي على أصباغ متعددة .



شكل 1-3. التطبيقات التشخيصية والعلاجية للجسيمات النانوية القائمة على الصور لعلاج الأورام الخبيثة المختلفة

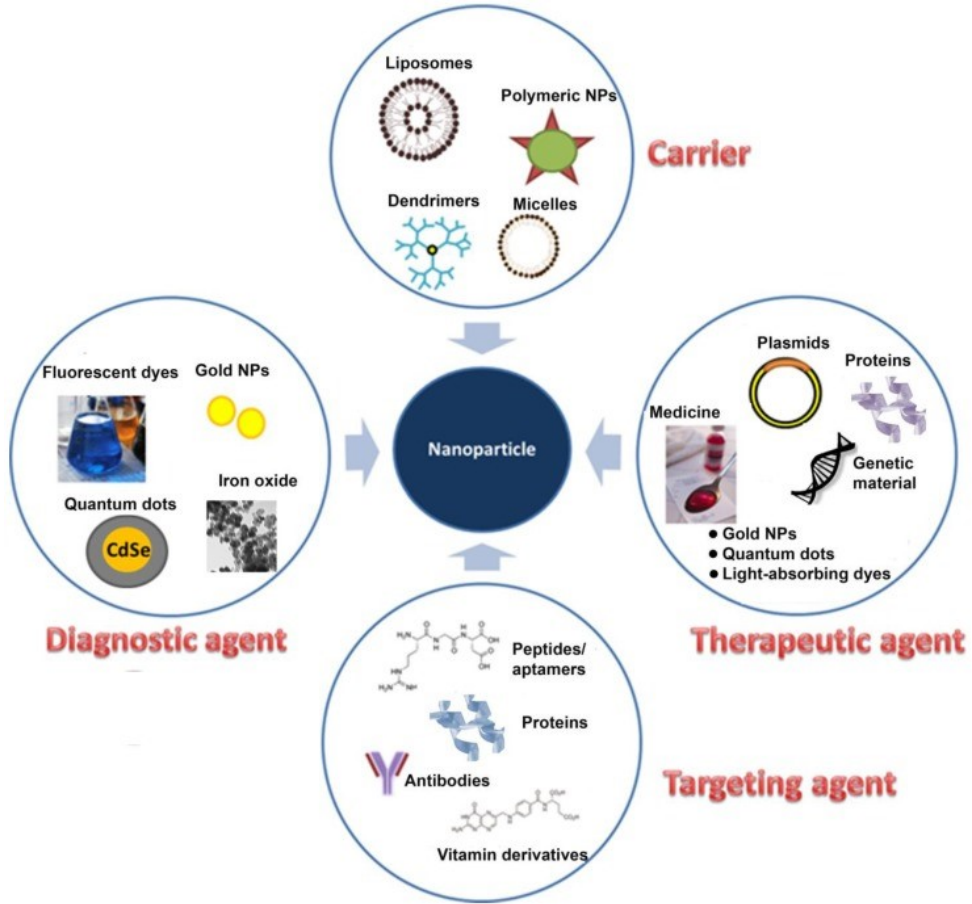
مع التقدم في البحوث القائمة على تكنولوجيا النانو، تكتسب NPs ذات القدرات متعددة الوظائف أهمية بسبب المزايا المجمعة لمختلف طرق التصوير والعلاج المغلفة داخل جسيم نانوي واحد. على سبيل المثال، الجسيمات النانوية من أكسيد الحديد المطلي بحمض الفوليك المترافق مع حمض الفوليك والمغلفة بأصباغ formulated NIR novel folic acid-conjugated, poly acrylic acid-coated iron oxide NP، Dil4- و DiR-4، ومع عقار مضاد للسرطان، تاكسول Taxol، يمكن أن تساعد هذه الجسيمات النانوية في تشخيص السرطان باستخدام التصوير البصري والتصوير بالرنين المغناطيسي وعلاج السرطان من خلال توصيل الأدوية المستهدفة، وتم إعداد تركيبة نانوية جديدة أخرى للتصوير المزدوج بواسطة [Huang, *et al.* 2011] قامت هذه المجموعة بتصنيع أعواد الذهب النانوية متعددة الوظائف المرتبطة بحمض الفوليك والمعدلة بالسيليكا (GNR-SiO₂-FA) والتي يمكن تصويرها في وقت واحد في الجسم الحي باستخدام الأشعة السينية أو التصوير المقطعي المحوسب (CT) X ray or computed tomography (RT) الإشعاعي radiation therapy أو الضغط والتحدث. يمكن لهذه الأنابيب النانوية متعددة الوظائف أن ترتبط على وجه التحديد بمستقبلات حمض الفوليك الموجودة على سطح خلايا سرطان المعدة MGC803 في المختبر وتم تصويرها في الجسم الحي باستخدام كل من التصوير بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب.

كما زاد الاهتمام بالجسيمات النانوية العلاجية المدعومة بالعلاج المزدوج نظرًا لقدرتها على إظهار تأثير علاجي أكبر من العلاج الفردي وحده حيث صنعت مواد هلامية نانوية جديدة ذات غلاف أساسي تتألف من قلب ثنائي المعدن من الفضة والذهب a Silver-Gold Bimetallic Core وقشرة قائمة على بولي إيثيلين جلايكول

Poly Ethylene Glycol (PEG) سريعة الاستجابة تحتوي على روابط استهداف قائمة على حمض الهيالورونيك، **Hyaluronic acid-based targeting** ligands ويمكن استخدام هذه المواد الهلامية النانوية في الوقت نفسه لاستهداف حالات السرطان بشكل خاص، والتصوير الفلوري، والاستشعار البصري لدرجة الحرارة، فضلاً عن العلاج الكيميائي والضوئي الحراري. يمكن استخدام الكثافة المعززة للانبعاثات الضوئية الصادرة من قلب الفضة والذهب، استجابةً لتقلص القشرة المعتمد على درجة الحرارة، للاستشعار البصري لدرجة الحرارة وكذلك التصوير الخلوي، يمكن لخيوط حمض الهيالورونيك الموجودة على السطح أن تستهدف على وجه التحديد المحدد العنقودي **(CD44 target cluster determinant)** الذي يتم التعبير عنه بشكل مفرط في الخلايا السرطانية المختلفة. علاوة على ذلك، أظهر تشيع خلايا سرطان الجلد **B16F10** في المختبر باستخدام ضوء **NIR** بعد امتصاص الجسيمات النانوية المحملة بـ **Temozolomide (TMZ)** تأثيرًا ضوئيًا حراريًا بسبب النواة ثنائية المعدن. أدت الزيادة اللاحقة في درجة الحرارة في المنطقة إلى تحفيز إطلاق العلاج الكيميائي **TMZ** من القشرة الحساسة للحرارة أدى الحقن في الوريد وداخل الفم للجسيمات النانوية في الفئران العارية إلى تراكمها في منطقة الورم، علاوة على ذلك أدى العلاج الكيميائي والضوئي الحراري المشترك باستخدام إشعاع **NIR** إلى تدمير الورم دون التسبب في فقدان الوزن في الفئران أو تكرار الورم، ووجد أن طريقة علاج السرطان هذه أكثر فعالية من العلاج الكيميائي أو **PTT** لوحده.

وبغض النظر عن أدوية العلاج الكيميائي **Chemotherapeutic drugs**، يمكن أيضًا تغليف الجسيمات النانوية بنويدات مشعة **Radionuclide** مختارة للتصوير النووي و/أو العلاج الإشعاعي للأورام وعلى سبيل المثال، صنعت جسيمات نانوية من

مترافة synthesized ^{64}Cu -radiolabeled shell cross-linked (SCK) مع حمض الفوليك للتصوير للعلاج الإشعاعي للأورام وتم الاحتفاظ بالمذيلات المحضرة باستخدام البوليمر المشترك بولي (حمض الأكرليك-ب-ميثيل-أكريليت) poly(acrylic acid-b-methyl-acrylate) المترافق مع حمض الفوليك والموسومة إشعاعياً بـ diblock copolymer conjugated with folic acid and radiolabeled with ^{64}Cu ويمكن استخدامها لتصوير وعلاج الأورام صغيرة الحجم في المرحلة المبكرة، مثال آخر هو مترافق QD-photosensitizer الجديد (Photofrin) الذي تم تصنيعه لتعزيز العلاج الإشعاعي، أظهرت الدراسات المخبرية التي أجريت على خطوط خلايا سرطان الرئة البشرية H460 موتاً كبيراً للخلايا في وجود اتحادات QD-photofrin مع الإشعاع، مقارنةً بوجود واحد فقط من المكونات، وهذه الاتحادات أكثر أماناً من المحسسات الإشعاعية التي تميل إلى أن تكون قضايا السمية بعد الإدارة، وإلى جانب النقاط الكمومية QDs، يمكن أيضاً استخدام الجسيمات النانوية الذهبية في العلاج الإشعاعي. فقد نجحت الجسيمات النانوية الذهبية المعرضة لجرعات عالية من الأشعة السينية تبلغ 42 غراي وطاقة شعاع تبلغ 157 كيلو إلكترون فولت في تقليل حجم الورم وكذلك البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل في سرطان الخلايا الحرشفية في رأس الفأر والرقبة المقاوم للإشعاع بواسطة الجمع بين العلاج الإشعاعي وارتفاع الحرارة، وهكذا يمكننا أن نرى أن الجسيمات النانوية المحفزة بالصورة العلاجية قد فتحت الأبواب أمام أبحاث جديدة ومتقدمة يمكنها دمج المكونات التشخيصية والعلاجية في جسيم واحد للكشف والعلاج الفعال لمختلف الأمراض الشكل (2-3).



شكل 2-3. المكونات الوظيفية المختلفة للجسيمات النانوية المحفزة بالصور العلاجية من أجل التشخيص والعلاج الفعال للمرض.

10-3. التطبيقات الطبية للجسيمات النانوية العلاجية القائمة على الصور

Medical applications of photo-based theranostic NPs

مع ارتفاع معدل الإصابة بالسرطان بين الناس في السنوات الأخيرة، تركز الأبحاث الآن على نطاق واسع على تطوير NPs متعددة الوظائف التي يمكن استخدامها في وقت واحد للتشخيص وكذلك علاج السرطان في موقع محدد، فقد تم استخدام NPs

العلاجي القائم على الصور لتطبيقات تتراوح بين اكتشاف وعلاج الخلايا السرطانية المنتشرة إلى العلاج القائم على الصور للأورام الصغيرة الحجم والمتأخرة ، على سبيل المثال تم تطوير اتحادات أبتامر-DOX-QD- Novel aptamer الجديدة التي يمكن أن تستهدف بشكل انتقائي مستضد غشاء البروستاتا (PSMA) الذي يزيد من التعبير عن خلايا سرطان البروستاتا، ويمكن تصويرها عن طريق نقل طاقة الرنين المزدوج الفلوري (Bi-FRET) dual fluorescence resonance energy transfer بسبب التفاعل بين DOX-QD و DOX-aptamer، ويوفر علاجًا للسرطان عن طريق إطلاق DOX داخل الخلايا، وبعد الامتصاص الداخلي، يتم فصل دوكسوروبيسين doxorubicin عن النانوكونجوجيتات nanoconjugates مما يؤدي إلى تألق منفصل عن نقاط الكمية.

تساعد هذه الصيغة الجديدة في اكتشاف الجسيمات النانوية على المستوى الخلوي، كما طورت النقاط الكمومية QDs لأشباه الموصلات المطلية ببوليمر ثلاثي الكتلة amphiphilic ومرافق مع الجسم المضاد أحادي النسيلة PSMA لاستهداف سرطان البروستاتا والتصوير الطيفي، وأظهرت دراسة الامتصاص في الجسم الحي تراكم QDs النقاط الكمومية المترافق مع الطعوم الأجنبية لسرطان البروستاتا C4- 2 التي تزيد من التعبير عن PSMA في الفئران العارية، والتي يمكن تصويرها عن طريق التصوير الفلوري، في الآونة الأخيرة، تم تطوير ثلاثية الوظائف تشتمل على ببتيدات cRGDyK لاستهداف خاص بـ $\alpha v \beta 3$ integrin، وعامل تباين فلوري NIR ATTO647N للتصوير، ومحسس ضوئي قائم على البلاديوم-بورفيرين لـ PDT. تم العثور على الجسيمات النانوية لتكون متوافقة مع الخلايا وأظهرت امتصاصًا أعلى بكثير من قبل خلايا ورم أرومي دبقي بشري U87-MG human

glioblastoma cells التي تزيد من تعبير **$\alpha\beta3$ integrins**، مقارنة بخلايا سرطان الثدي **MCF-7** التي تعاني من نقص مستقبلات الإنتغرين **integrin** **receptor-deficient MCF-7**. وبالمثل، طورت مستحلبات نانوية متعددة الوظائف مغلقة بأصباغ الفلورسنت **Cy7** والبلورات النانوية لأكسيد الحديد من أجل مضان **NIR** المتزامن والتصوير بالرنين المغناطيسي لعلاج السرطان الموجه بالتصوير. تحتوي المستحلبات النانوية أيضًا على جلايكورتيكود بريدنيزولون أسيتات فاليرات **hydrophobic glucocorticoid prednisolone acetate valerate** كعامل علاجي وببتيد **RGD** لاستهداف تكوين الأوعية الدموية للورم. كانت التركيبة قابلة للتحلل الحيوي، وتم تصوير الأورام في الجسم الحي بنجاح وقللت حجم الورم بشكل كبير.

على الرغم من التركيز المتزايد على نظام مناسب بحجم النانو خصيصًا لتشخيص وعلاج عدة أنواع من السرطان، فقد كانت هناك أيضًا أبحاث مهمة في تطوير الجسيمات النانوية العلاجية لعلاج أمراض أخرى، وعلى سبيل المثال، طورت جسيمات متناهية الصغر من أكسيد الحديد المطلي بالدكستران **(CLIO) crosslinked dextran-coated iron oxide** متعدد الوسائط لعلاج تصلب الشرايين الالتهابي **inflammatory atherosclerosis**، ويمكن استخدام فلوروفور **NIR fluorophore AlexaFluor 750** المغطى داخل **CLIO** في التصوير الفلوري **NIR**، علاوة على ذلك، يمكن تنشيط المحسس الضوئي المعتمد على الكلور عن طريق الضوء لعرض السمية الضوئية تجاه البلاعم المسؤولة عن الالتهاب في آفات تصلب الشرايين، كما طورت تركيبات من جسيمات نانوية من الذهب المجوف المطلي بالدكستران لتصوير وعلاج البلاعم. تم امتصاص هذه الجسيمات النانوية بشكل كبير

بواسطة خلايا البلاعم RAW274 وكانت قادرة على تشتيت ضوء NIR للتصوير متبوعًا ب PTT، علاوة على ذلك، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على Visudyne باعتباره جسيم شحيمي منشط بالضوء - Visudyne as a light-photosensitizer activated liposome يتكون من محسس ضوئي spholipid mixture pho (hydro-monobenzoporphyrin) وخليط (egg phosphatidyl glycerol (EPG) وديميريسيتويل فوسفاتيديل كولين (DMPC) dimyristoyl phosphatidyl choline) والذي يمكن استخدامه في علاج البقعي macular degeneration. تطبيق آخر لل NPs المنشط بالليزر هو ربط الأنسجة بالحرارة يتم توليده عن طريق تشعيع NPs عبر الليزر المناسب مما يؤدي إلى إعادة تنظيم مكونات الأنسجة، مما يؤدي إلى إغلاق الجرح وإصلاحه، على سبيل المثال، تم استخدام جسيمات الحديد النانوية SPIO NPs (15 نانومتر) لإنتاج الحرارة وألبومين اللحام على شرايين الأبهر الأرنب خارج الجسم الحي من خلال تطبيق الموجات الراديوية، أيضًا، يتم استخدام NPs الذهبية الصغيرة كمحولات طاقة حرارية ضوئية لتوليد الحرارة لتطبيقات ربط الأنسجة ، تتراوح من الآفات الجلدية إلى الأنسجة الحافظة للعدسة المزروعة [Matteini, et al. 2012].

تمتد تطبيقات الجسيمات النانوية المستندة إلى الصور إلى علاج الالتهابات البكتيرية أيضًا. على سبيل المثال، تم استخدام NPs الذهبية المترافقة مع الأجسام المضادة للبروتين A لاستهداف وقتل المكورات العنقودية الذهبية إيجابية الجرام - Gram positive *Staphylococcus Aureus* بشكل انتقائي. بعد امتصاص البكتيريا، تم تشعيع NPs بنبضات ليزر مركزة (420-520 نانومتر) والتي تم تحويلها إلى حرارة مما أدى إلى ضرر لا يمكن إصلاحه للبكتيريا، وبالمثل، هوانغ وآخرون. اجري

تطوير بيض نانوي من الذهب Fe_3O_4 متعدد الوظائف multifunctional Fe_3O_4 - gold nanoeggs مع فانكوميسين vancomycin مثبتًا على السطح، وهو قادر على امتصاص NIR لـ PTT لعلاج الالتهابات البكتيرية. لقد أثبتوا أيضًا أن استخدام المغناطيس الخارجي مفيد في التجمع البكتيري وأكثر فعالية للـ PTT.

11-3. الخاتمة والنظرة المستقبلية Conclusions and Future outlook

أدى الطلب المستمر على حلول سريرية فعالة لعلاج الأمراض بأقل قدر من الانزعاج للمريض إلى تحول العديد من الباحثين إلى مجال تكنولوجيا النانو من أجل تطوير أنظمة يمكن تتبعها وتصويرها بعد تناول الدواء واستخدامها لتوصيل الأدوية المستهدفة والمحلية، وعلى الرغم من إجراء أبحاث مكثفة في هذا المجال، إلا أنه لا يزال أمامنا طريق طويل لنقطعه فيما يتعلق باستخدام أنظمة النانو هذه في البشر. أولاً، يجب بذل الجهود لتحقيق الإنتاج الضخم للجسيمات النانوية وذلك لترجمة النظام من مقاعد البدلاء إلى السرير. كما يجب إجراء دراسة شاملة للتوافق الحيوي لنظام الجسيمات النانوية وتفاعلها مع الخلايا والأنسجة للتأكد من سلامتها قبل استخدامها في البشر. يجب اختبار كل مكون من هذه العناصر للجسيمات النانوية على نطاق واسع لمعرفة التفاعلات المناعية والسمية في الجسم الحي. تنتقل الجسيمات النانوية العلاجية ببطء إلى التجارب السريرية. ومع ذلك، يمكن لهذه الجسيمات النانوية التغلب على القيود المفروضة على تقنيات العلاج الحالية وتوفير وسيلة آمنة وموثوقة لتشخيص وعلاج الأمراض بطريقة طفيفة التوغل مع قدر أقل من الانزعاج للمريض ودقة عالية. وهكذا ظهرت NPs العلاجية القائمة على الصور كنظام فعال محتمل يوحد جوانب مختلفة من الكيمياء والبيولوجيا والمعلوماتية الحيوية والفيزياء الطبية

ومختلف المجالات الأخرى لتشكيل حل مشترك يمكنه التغلب على مختلف القضايا في صحة الإنسان اليوم.

ومع ذلك، نظرًا للمرحلة الناشئة في هذا المجال من الدراسة، لا يزال هناك العديد من القضايا التي يتعين معالجتها قبل أن يمكن ترجمة هذه الجسيمات العلاجية القائمة على الصور إلى الاستخدام السريري، ويجب اختبار طرائق مختلفة ومكونات الجسيمات النانوية لتحسين العمق الذي يمكن من خلاله تصوير الجسيمات النانوية التي تحتوي على محسسات ضوئية وعوامل تصوير قائمة على المعادن. سيكون هذا ضروريًا بشكل خاص لتصوير الأنسجة العميقة للجسيمات النانوية بعد تناوله. علاوة على ذلك، ينبغي استخدام تقنيات التصوير الحساسة للكشف الدقيق عن الإشارات الصادرة عن للجسيمات النانوية، ويجب أن تسبب العلاجات المختلفة القائمة على الصور مثل PDT و PTT باستخدام الجسيمات النانوية العلاجية القائمة على الصور ضررًا بسيطًا للأنسجة السليمة المحيطة. نظرًا للطبيعة السامة لبعض الحمولات الحساسة للضوء مثل النقاط الكمومية QDs، فمن الضروري أيضًا إزالة الجسيمات النانوية من النظام قبل التحلل الكامل للغلاف البوليمري والإفراج اللاحق عن العوامل المغلفة. بغض النظر، فإن هذه الحاملات النانوية لديها القدرة على تحقيق خطوات كبيرة نحو تشخيص وعلاج الأمراض المختلفة نظرًا لصفاتها الفريدة مثل الدقة المكانية الجيدة، وإطلاق الأدوية التي يمكن التحكم فيها، والاستهداف النشط للتوصيل الفعال والمحدد للهدف للعامل المغلف.

Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. 2001 . The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2001;74:656–69. doi: 10.1562/0031-8655(2001)074<0656:thopap>2.0.co;2. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Boppart SA, Oldenburg AL, Xu C, Marks DL. 2005. Optical probes and techniques for molecular contrast enhancement in coherence imaging. *J Biomed Opt.* 2005;10:41208. doi: 10.1117/1.2008974. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Chen Y, Gryshuk A, Achilefu S, Ohulchansky T, Potter W, Zhong T. et al. 2005. A novel approach to a bifunctional photosensitizer for tumor imaging and phototherapy. *Bioconjug Chem.* 2005;16:1264–74. doi: 10.1021/bc050177o. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Choi WI, Kim JY, Kang C, Byeon CC, Kim YH, Tae G. 2011. Tumor regression in vivo by photothermal therapy based on gold–nanorod–loaded, functional nanocarriers. *ACS Nano.* 2011;5:1995–2003. doi: 10.1021/nn103047r. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Huang P, Bao L, Zhang C, Lin J, Luo T, Yang D. et al. 2011. Folic acid–conjugated Silica–modified gold nanorods for X–ray/CT imaging–guided dual–mode radiation and photo–thermal therapy. *Biomaterials.* 2011;32:9796–809. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.086. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Huang X, El-Sayed M. 2010. Gold Nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *J Advanced Research*. 2010;1:13–28. [[Google Scholar](#)]

Kuo W-S, Chang C-N, Yang Y-T, Yang M-H, Chien Y-H, Chen S-J. et al. 2010. Gold Nanorods in photodynamic therapy, as hyperthermia agents, and in near-infrared optical imaging. *Angewandte Chemie*. 2010;122:2771–5. doi: 10.1002/anie.200906927. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Lapotko D, Lukianova E, Shnip A, Zheltov G, Potapnev M, Savitsky V. et al. 2005. Laser activated nanothermolysis of leukemia cells monitored by photothermal microscopy. *Proc of SPIE*. 2005;5697:82–9. [[Google Scholar](#)]

Lee DE, Koo H, Sun IC, Ryu JH, Kim K, Kwon IC. 2012. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. *Chem Soc Rev*. 2012;41:2656–72. doi: 10.1039/c2cs15261d. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Liu G-Y, Chen C-J, Li D-D, Wang S-S, Ji J. 2012. Near-infrared light-sensitive micelles for enhanced intracellular drug delivery. *J Mater Chem*. 2012;22:16865–71. [[Google Scholar](#)]

Matsushita-Ishiodori Y, Ohtsuki T. 2013. Photoinduced RNA interference. *Acc Chem Res*. 2012;45:1039–47. doi: 10.1021/ar200227n. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Matteini P, Ratto F, Rossi F, de Angelis M, Cavigli L, Pini R. 2012. Hybrid nanocomposite films for laser-activated tissue bonding. *J Biophotonics*. 2012;5:868–77. doi: 10.1002/jbio.201200115. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Menon, J. U., Jadeja, P., Tambe, P., Vu, K. Yuan, B. and Nguyen, K. T. 2023.

Nanomaterials for Photo-Based Diagnostic and Therapeutic Applications

Theranostics, 20;3(3):152–166. doi: [10.7150/thno.5327](https://doi.org/10.7150/thno.5327)

Montanari J, Maidana C, Esteva MI, Salomon C, Morilla MJ, Romero EL. 2010. Sunlight triggered photodynamic ultradeformable liposomes against *Leishmania braziliensis* are also leishmanicidal in the dark. *J Control Release*. 2010;147:368–76. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.08.014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Ni W, Kou X, Yang Z, Wang J. 2008. Tailoring longitudinal surface plasmon wavelengths, scattering and absorption cross sections of gold nanorods. *ACS Nano*. 2008;2:677–86. doi: 10.1021/nn7003603. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Qian W, Murakami M, Ichikawa Y, Che Y. 2011. Highly Efficient and Controllable PEGylation of Gold Nanoparticles Prepared by Femtosecond Laser Ablation in Water. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2011;115:23293–8. [Google Scholar]

Qian X, Peng XH, Ansari DO, Yin-Goen Q, Chen GZ, Shin DM. et al. 2008. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. Nat Biotechnol. 2008;26:83–90. doi: 10.1038/nbt1377. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Rai P, Mallidi S, Zheng X, Rahmanzadeh R, Mir Y, Elrington S. et al. 2010. Development and applications of photo-triggered theranostic agents. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62:1094–124. doi: 10.1016/j.addr.2010.09.002. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Yavuz MS, Cheng Y, Chen J, Cobley CM, Zhang Q, Rycenga M. et al. 2009. Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. Nat Mater. 2009;8:935–9. doi: 10.1038/nmat2564. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

الفصل الرابع

التطبيقات الناشئة لتقنية النانو في الرعاية الصحية والطبية

Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine

1-4. مقدمة

بمعرفة الجوانب المفيدة للطب النانوي، يسعى العلماء إلى تسخير تطبيقاته في تشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها، كما توجد استخدامات محتملة في تصميم الأدوات والعمليات الطبية للجيل الجديد من علماء الطب. تُستخدم تقنية النانو في إجراء إجراءات طبية حساسة، تُظهر تقنية النانو استخدامات ناجحة ومفيدة في مجالات التشخيص، وعلاج الأمراض، والطب التجديدي، والعلاج الجيني، وطب الأسنان، وعلم الأورام، وصناعة التجميل، وتوصيل الأدوية، والعلاجات، أن التعاون والترابط الشامل بين الأطباء والأطباء السريريين والباحثين والتقنيات سيقود إلى مستقبل يتميز بمجال طب نانوي أكثر دقةً وتخطيطاً وبرمجة تقنية، وعلى الرغم من ذلك هناك حاجة إلى الحد من المخاوف الصحية والبيئية والأخلاقية المرتبطة بتقنية النانو.

يُفترض أن العالم قد تشكل بالصدفة من خلال الانفجار العظيم الذي حدث من جسيم نشط بحجم مجهري غير مستقر (ذرة)، خلق بت واحد كونه كاملاً، ويعمل العلماء الآن مرة أخرى على جزيئات صغيرة مماثلة لخلق عجائب علمية، ومن هنا، وصل عالم علوم النانو واتخذ مكاناً ثابتاً في جميع جوانب العلوم والتكنولوجيا [Nikalje, *et al.* 2023]. قدم الفيزيائي الحائز على جائزة نوبل ريتشارد ب. فاينمان رؤية تكنولوجيا النانو، الذي اقترح تطبيق أشياء أكثر أهمية وأدوات ميكانيكية على نطاق

أصغر من الأدوات والجسيمات، حين كان يعتقد أن "هناك مساحة كبيرة في القاع". في الوقت الحاضر، وبغض النظر عن الفيزيائيين، يعتقد العلماء من مجالات متعددة أنه في المستقبل، ستجلب تقنيات التصنيع على نطاق النانو والأجهزة مثل الآلات النانوية والروبوتات والطب النانوي وأجهزة التشخيص، من بين العديد من المجالات الأخرى، معجزات طبية حيوية عظيمة لعالم الطب والصناعات الأخرى [Modi, *et al.* 2022]، وقد نشأ مجال علمي جديد، وهو تقنية النانو، بعد ملاحظة أن المواد والمنتجات والأجهزة المطوّرة من جسيمات نانوية تُظهر دائماً تقريباً خصائص مختلفة عن خصائص المواد السائبة كبيرة الحجم ويتبع هذه المبادئ الأساسية للفيزياء والكيمياء، والتي تنص على أن حالة المادة تتكون من ذرات، وأن أي تغير في حجم الذرات أو شكلها أو ترتيبها يؤثر بشكل مباشر على خصائص المادة [Hulla, *et al.*, 2015] كما يعتقد العلماء أن تقنية النانو هي مستقبل العلوم، ولذلك يتطلعون إلى الاستفادة من تطبيقاتها في جميع المجالات تقريباً، وقد جذبت الخصائص الفريدة والخصائص السلوكية للمنتجات النانوية انتباه الأطباء والباحثين في مجال الأحياء، ويجري العمل حالياً على تطبيق ظواهر كمية فريدة على مستوى النانو في مجالات الطب، والعلوم الطبية الحيوية، والهندسة الحيوية، وتكنولوجيا الأغذية، والكيمياء الحيوية، والفيزياء الحيوية، وغيرها من تخصصات الأحياء والطب.

أربعون عاماً من التفاعل الثوري بين علم الأحياء والطب وتكنولوجيا النانو أدت إلى ظهور تكنولوجيا النانو الحيوية الحالية، والتي تُظهر تطبيقاً متقدماً في جوانب متعددة من المجال الطبي، بدءاً من اكتشاف الأمراض ووصولاً إلى علاجها، وتشهد العديد من القضايا الطبية، مثل تشخيص الأمراض، واكتشاف الأدوية، والإجراءات الطبية الشخصية، وعلاج السرطان، والاكتشافات الدوائية، فضلاً عن أحدث الأدوات

والإجراءات الطبية، الى ان حصل تطورًا ملحوظًا بفضل استخدامات تكنولوجيا النانو الحيوية، وعلى غرار الموافقة المنتظمة على فقد التطعيمات، حظيت الأدوية واللقاحات النانوية بموافقات طبية منتظمة مع مرور الوقت. يتم تسويق العديد من مجموعات التشخيص القائمة على تقنية النانو مثل أجهزة الاستشعار النانوية، وعوامل التصوير القائمة على الجسيمات النانوية، واختبارات تفاعل البوليميراز المتسلسل القائمة على الجسيمات النانوية **Nanoparticle-based PCR Assays**، وأجهزة **Lab-on-a-Chip**، إلى جانب الأدوية والعقاقير الحديثة مثل مركبات توصيل الأدوية القائمة على الجسيمات النانوية، والمستحضرات الليبوسومية والجسيمات النانوية البوليميرية، والأدوية النانوية وتقنية النانو في العلاج الجيني، واللقاحات القائمة على الجسيمات النانوية، والعوامل المضادة للميكروبات، وما إلى ذلك، لأغراض البحث والاستخدام السريري [Malik, et al. 2023].

الطب النانوي هو مجالٌ واسع النطاق من العلوم والتكنولوجيا، فهو يجمع بين مجالات متعددة من التطبيقات الطبية، مثل علاج الأمراض وتشخيصها، والوقاية منها، وتقنيات تخفيف الألم، وطب تحسين صحة الإنسان، وتكنولوجيا النانو لمكافحة الإصابات الرضحية **Traumatic injury**، وخيارات علاج الأمراض، ولذلك، يُعتمد نهجٌ متعدد التخصصات لتطبيق نتائج التكنولوجيا الحيوية، والمواد النانوية، والروبوتات الطبية الحيوية، والهندسة الوراثية مجتمعةً تحت مظلة الطب النانوي. وعلى نطاقٍ أوسع، يوفر التوسع النانوي في التقنيات الطبية كفاءةً وسرعةً استجابةً وفعاليةً وظيفيةً في معظم العمليات البيولوجية والكيميائية المستخدمة في تصنيع المواد الطبية. وصولاً الى حث البحث على أملٍ دائمٍ في التطبيقات الجديدة القادمة للطب النانوي [Pramanik, et al. 2020].

4-2. بعض مجالات تطبيقات تقنية النانو في المجال الطبي

Applications of Nanotechnology in the Medical Field

4-2-1. تطبيقات تقنية النانو في التشخيص

Applications of Nanotechnology in Diagnostics

تستخدم علوم التشخيص الآن الأجهزة النانوية لتحديد الأمراض مبكرًا وسريعًا من أجل توصيات الإجراءات الطبية الإضافية، كما تستخدم تقنية النانو في تحديد استعداد المرض على المستوى الخلوي والجزيئي لتطوير رؤى حول خيارات العلاج [Dessale, *et al.* 2020]، تتمتع تقنية النانو بالقدرة على إحداث ثورة في مجال تشخيص الرعاية الصحية من خلال تحسين دقة وحساسية وسرعة الاختبارات الطبية. تشمل إحدى التطبيقات العميقة التصوير التشخيصي القائم على الجسيمات النانوية، حيث يمكن ربط الجسيمات النانوية بعلامات حيوية محددة لتحسين وسائل التصوير مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) والتصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) scans. مما يجعلها أكثر حساسية ودقة وتحديداً [Singh, *et al.* 2022]، وبالمثل، يمكن لاختبارات التشخيص في نقطة الرعاية المدعومة بتقنية النانو الكشف بسرعة ودقة عن الأمراض المعدية والسرطانات والأمراض الأخرى، مما يتيح العلاج والوقاية في الوقت المناسب.

تُعدّ المستشعرات الحيوية بُعدًا تطبيقيًا آخر، فقد أتاحت تقنية النانو تطوير مستشعرات حيوية عالية الحساسية، قادرة على اكتشاف حتى أدنى مستويات الجزيئات الحيوية في سوائل الجسم كالدّم والبول، مما يُسهّل الكشف المبكر عن الأمراض وإدارتها [Xu, *et al*, 2021]. وتُستخدم تطبيقات مماثلة في أجهزة ميكروفلويديّة **Microfluidic devices** تحتوي على مواد نانوية، ويمكن استخدامها لعزل وتحليل خلايا وبروتينات ومواد وراثية محددة، مما يُتيح تشخيصًا سريعًا ودقيقًا للأمراض. ومن الاستخدامات الأخرى تسلسل النانوبور **Involve Nanopore Sequencing**، وهي تقنية حديثة تستخدم النانوبور للكشف عن تسلسل جزيئات الحمض النووي (DNA) أو الحمض النووي الريبوزي (RNA)، مما يُتيح تشخيصًا سريعًا ودقيقًا للاضطرابات الوراثية كالسرطان والأمراض الوراثية [Wang, *et al*. 2023].

أظهرت التطورات الحديثة أنه يمكن استخدام الطب النانوي في علوم التشخيص المختبري لزيادة كفاءة وموثوقية تشخيص الأمراض، ويتحقق ذلك من خلال الأجهزة النانوية على المستوى دون الخلوي، مع عينات مُحضرة من الأنسجة البشرية ومزارع الخلايا وسوائل الجسم وما إلى ذلك في التشخيص الحيوي، يُستخدم نهج الطب النانوي لتطوير أجهزة قادرة على العمل والاستجابة والتعديل داخل جسم الإنسان لغرض وحيد هو التشخيص المبكر لأي مخالفات في جسم الإنسان قد تؤدي إلى حالات سمية أو تطور ورم [Rajput, *et al*. 2023]، تشمل بعض أنواع الجسيمات النانوية المستخدمة حاليًا لأغراض التشخيص الجسيمات النانوية البارامغناطيسية **Paramagnetic Nanoparticles** والبلورات النانوية **Nanocrystals Quantum Dots** والنقاط الكمومية **Quantum Dots**

والأصداف النانوية Nanoshells والجسيمات النانوية Nanosomes. بشكل عام، تتمتع تقنية النانو بإمكانيات هائلة في تشخيص الرعاية الصحية ومن المتوقع أن تؤدي دورًا مهمًا في تطوير الطب الشخصي.

2-2-4. تقنية النانو وتقنية المختبر - على - الشريحة

Nanotechnology and Lab-on-Chip Technology

أحدثت تقنية النانو وتقنية المختبر على الشريحة Lab-on-Chip ثورةً في مجال الرعاية الصحية من خلال تقديم حلول مبتكرة لتشخيص الأمراض، والعلاج الشخصي، وتوصيل الأدوية، وقد أدى الجمع بين هاتين التقنيتين إلى تطوير أدوات تشخيص متقدمة أسرع وأكثر دقة وأقل تكلفة من طرق التشخيص التقليدية [Thwala, *et al.* 2023]. وتحرز تقنية المختبر على الشريحة تقدمًا في مجالات علمية مختلفة: على سبيل المثال، يُنظر في استخدامها ضد الأمراض الفيروسية والسرطانية، وتتمحور العملية برمتها حول تحليل المعلومات الجينية على المستوى الخلوي، وقد ساهمت الإجراءات المتقدمة لتسلسل الجينات وأخذ عينات من سوائل الجسم في إحداث ثورة في تقنية النانو في خدمة علاجات أمراض لم تكن تُتصور من قبل، فقد ساعدت هاتان التقنيتان معًا على تطوير تقنية "المختبر على الرقاقة النانوية" Lab-on-Nanoparticles، وهي أجهزة صغيرة يمكنها أداء وظائف متعددة، بما في ذلك التشخيص، وتوصيل الأدوية، ومراقبة مختلف الحالات الصحية. تتكون هذه الأجهزة من مواد نانوية يمكنها اكتشاف التغيرات في الجسم والاستجابة لها، مما يسمح بالمراقبة الفورية والعلاج الشخصي. يُعد تشخيص السرطان أحد التطبيقات المهمة لتقنية النانو وتقنية "المختبر على الرقاقة" في الرعاية الصحية [Xu, *et al.* 2023].

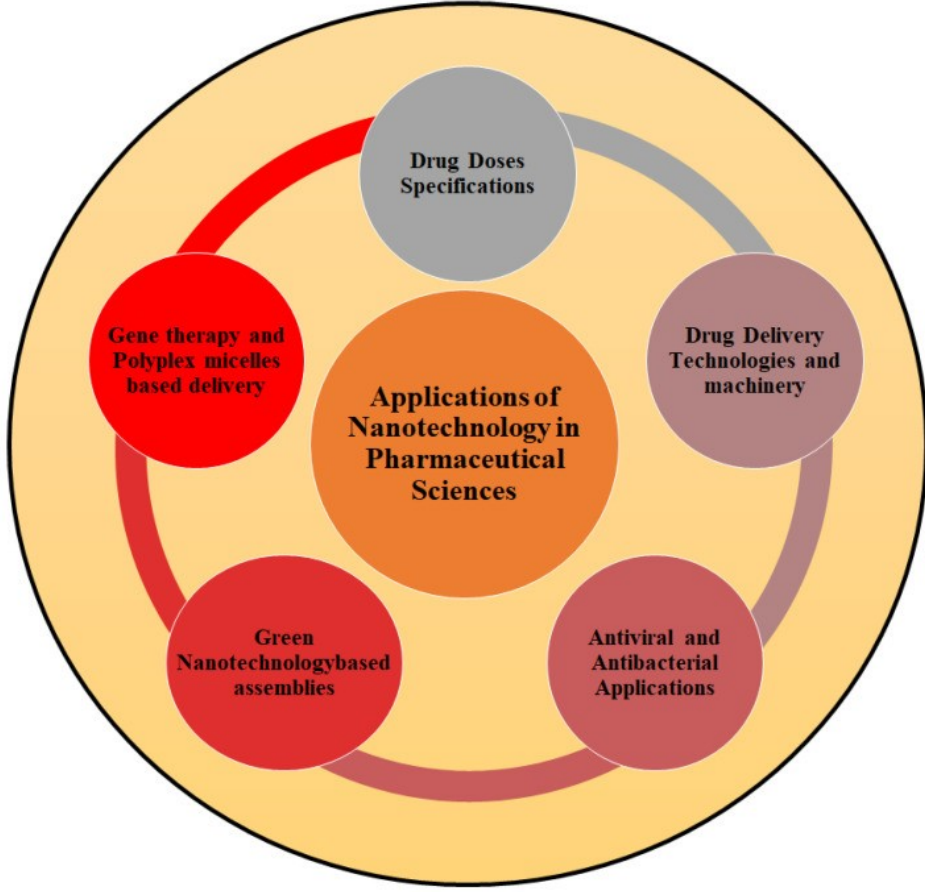
2021 *al.*]، ويمكن تصميم الجسيمات النانوية لاستهداف الخلايا السرطانية، مما يسمح بالكشف المبكر والعلاج، كما يمكن استخدام أجهزة "المختبر على الرقاقة" لتشخيص مختلف الحالات الصحية، بما في ذلك الأمراض المعدية، والاضطرابات الوراثية، واضطرابات التمثيل الغذائي.

أدى استخدام تقنية النانو وتقنية المختبر على الرقاقة في الرعاية الصحية إلى تطوير أنظمة متقدمة لتوصيل الأدوية، لذلك تستطيع أنظمة النانو، مثل الليبوزومات النانوية Nano-Liposomes ، استهداف خلايا أو أنسجة محددة في الجسم، مما يعزز فعالية الدواء ويقلل من آثاره الجانبية، علاوة على ذلك، يُعد الكشف عن الفيروسات ميزة ستربط بالأجيال القادمة من أجهزة التشخيص النانوية، ومن المتوقع أن تُمكن هذه الأجهزة من الكشف عن إطلاق الأدوية في أعضاء الجسم، مما سيساعد في حساب كفاءة العلاج ومعدلاته، ببساطة، تسعى تقنية النانو إلى زيادة الخصائص الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية للأدوية لتبقى أطول مدة داخل الجسم، وتعمل بشكل أسرع وأكثر كفاءة، وفي المواقع الأساسية [*Park, et al.* 2013].

3-2-4. تطبيقات تقنية النانو في العلوم الصيدلانية

Applications of Nanotechnology in Pharmaceutical Sciences

تتضمن تطبيقات التكنولوجيا النانوية في العلوم الصيدلانية مجموعة من الاتجاهات كما موضح في الشكل (1-4).



شكل 1-4. تطبيقات تقنية النانو في العلوم الصيدلانية. عن Malik, *et al.* 2023

3-4. علم النانو ومواصفات جرعات الأدوية

Nanoscience and Drug Dose Specifications

أحدثت علوم النانو ثورة في صناعة الأدوية من خلال تمكين إنتاج أدوية علاجية مُحسّنة ذات فعالية عالية وسمية أقل. يُمكن للجسيمات النانوية تحسين الحركة الدوائية للأدوية من خلال زيادة قابليتها في الذوبان واستقرارها وتوافرها الحيوي، كما يُمكنها استهداف أنسجة وخلايا مُحددة، مما يُقلل من الآثار الجانبية ويُعزز فعاليتها،

يتطلب الحجم النانوي والخصائص الفيزيائية والكيميائية الفريدة للجسيمات النانوية مواصفات دقيقة من ناحية جرعة الدواء وإعطائها، وتعتمد جرعة الجسيمات النانوية على عوامل مختلفة مثل حجمها وشكلها وخصائص سطحها وطريقة الإعطاء، وعلى سبيل المثال، قد يتطلب الإعطاء عن طريق الفم جرعة أعلى لتحقيق التأثير نفسه الإعطاء الوريدي بسبب الاختلافات في الامتصاص والتوزيع الحيوي [Buya, et al. 2020]. علاوة على ذلك، تتميز الجسيمات النانوية بحركية دوائية معقدة وسلوك ديناميكي في الجسم الحي، مما يتطلب دراسة متأنية لنظام جرعاتها، ويحتاج الباحثون إلى تحديد نطاق الجرعة الأمثل، وتواترها، ومدتها لتحقيق أهدافهم العلاجية مع تقليل الآثار الجانبية، في الماضي، أسفرت الدراسات الطبية عن خيارات علاجية متقدمة للغاية ومع ذلك، لا تزال هناك فجوة في تحييد جرعات الأدوية الزائدة بفعالية، ويُعد استخدام الجسيمات النانوية كمتصات للأدوية السامة ميزة تُؤخذ في الاعتبار لإنشاء طريقة غنية لامتصاص الأدوية في العلوم الطبية، أن تصميم مواد نانوية إسفنجية في طريقه لامتصاص جرعات الأدوية السامة غير الضرورية في الدم لتقليل الآثار الجانبية لجرعات الأدوية الزائدة وعلاج الأمراض الناتجة عن سوائل الجسم، قدّم باحثون مواد ماصة للأدوية المضادة للفيروسات تعمل كجزيئات نانوية لإنتاج نظائر نيوكليوسيدية Nucleoside مضادة للسرطان والفيروسات عن طريق الارتباط بالسكوالين Squalene، وتعمل هذه التجمعات النانوية كجزيئات فائقة الفعالية مضادة للسرطان لعلاج خلايا السرطان البشرية التي لم تُطوّر بعد الدراسات المخبرية. باختصار، يتطلب تطوير المنتجات الطبية النانوية دراسة متأنية لجرعة الجسيمات النانوية وطريقة استخدامها لضمان فعاليتها وسلامتها، ويجب على

مجتمع علوم النانو التعاون مع الهيئات التنظيمية لوضع إرشادات لاختبارات الطب النانوي لضمان سلامتها وفعاليتها.

4-4. تكنولوجيا النانو وتقنيات توصيل الأدوية

Nanotechnology and Drug Delivery Technologies

أحدثت تقنية النانو ثورة في مجال توصيل الأدوية من خلال توفير توصيل فعال ومستهدف للأدوية، وتقليل الآثار الجانبية، وزيادة الفعالية العلاجية للأدوية، ويتضمن تطبيق تقنية النانو في توصيل الأدوية استخدام جسيمات نانوية مصممة لحمل الأدوية وتوصيلها إلى موقع التأثير المطلوب [Sahu, et al. 2021]، ويتميز استخدام تقنية النانو في توصيل الأدوية بالعديد من المزايا:

أولاً- يسمح بتوصيل الأدوية بشكل مستهدف ومنضبط إلى مواقع محددة في الجسم، مثل الأورام والأنسجة الملتهبة والمناطق المصابة وهذا يقلل من كمية الأدوية المطلوبة ويقلل من الآثار الجانبية.

ثانياً- يمكن للجسيمات النانوية تحسين قابلية ذوبان الأدوية واستقرارها، مما يجعلها أكثر فعالية في علاج الأمراض.

ثالثاً- يمكن لتقنية النانو زيادة التوافر البيولوجي للأدوية من خلال تعزيز امتصاصها وتوزيعها في الجسم وهذا يسمح باستخدام جرعات أقل من الأدوية، مما يؤدي إلى تقليل السمية.

كما يتم النظر بشكل كامل في تعديل تقنيات توصيل الأدوية وفقاً للقواعد الجديدة للقياس النانوي، ومن المقرر استخدام بعض أنواع الروبوتات النانوية الطبية لتوصيل

الأدوية، تسبح هذه المواد عبر الأوردة وتحمل الأدوية إلى مواقع محددة، وتستخدم هذه الجوانب في الاستجابات المضادة للأورام للأدوية، ويعمل العلماء أيضًا على إجراء جراحات نانوية لاسلكية داخل الخلايا وداخل النواة ضد العديد من الأورام الخبيثة والأمراض [Malik, et al, 2023]، ويتم تنفيذ ترتيبات علمية رائعة في شكل تصنيع واختبار تقنيات خلايا الدم الحمراء الميكانيكية التي تسمى الخلايا التنفسية، وتتمتع الروبوتات النانوية بإمكانية توصيل أكثر من 200 مرة من الأكسجين إلى أنسجة الجسم مقارنة بخلايا الدم الحمراء الطبيعية، وهذا قد يدفع المرء إلى التفكير في إمكانية استخدام تقنية النانو لتشخيص وعلاج مختلف الاضطرابات المرتبطة بالدم وعلاجها في المستقبل، وفي الختام، أحدث تطبيق تقنية النانو في توصيل الأدوية ثورة في مجال الطب، لقد وفرت توصيلًا فعالاً ومُستهدفًا للأدوية، وقللت الآثار الجانبية، وزادت من فعاليتها العلاجية، ويكمن مستقبل توصيل الأدوية في التطوير المستمر لأنظمة توصيل الأدوية القائمة على تقنية النانو.

5-4. تقنية النانو للحمض النووي ونظام توصيل الأدوية

DNA Nanotechnology and Drug Delivery System

في السنوات الماضية، طُرحت أجهزة توصيل الأدوية المعتمدة على الحمض النووي (DNA)، مثل مسدسات الحمض النووي (DNA guns) ولقاحات الحمض النووي (DNA vaccines). واستنادًا إلى مبادئ مماثلة، يُطرح مجال ناشئ لتكنولوجيا الحمض النووي النانوية في صناعة الطب النانوي [Liu, et al. 2023]. وهذه الأدوات الطبية تتيح التجميع الذاتي للهياكل النانوية والجزيئات، مما يُعزز في نهاية المطاف استهداف الأدوية ويقلل من سميتها، وبفضل

هذه التكنولوجيا، يُمكن التعامل بسهولة مع مقاييس السمية في أمراض مثل السرطان، إذ تكمن المشكلة الرئيسية في سمية الأدوية المرتبطة بالعلاج الكيميائي. تشير أحدث التطورات البحثية إلى اعتماد أساليب تحسين البرمجة الحديثة والأساليب الحاسوبية لتصميم هياكل نانوية للحمض النووي (DNA) بدقة في الحجم والبنية والكيمياء السطحية والخصائص الوظيفية ضد أمراض محددة، كما يهدف الجهد المبذول إلى ابتكار علاجات دوائية مستهدفة مخصصة باستخدام طب الحمض النووي القائم على تقنية النانو، وقد تم دمج الجزيئات الحيوية الدوائية الفعالة، مثل الدوكسوروبيسين Doxorubicin وأوليغونوكليوتيدات CpG Oligonucleotides، بنجاح مع الهياكل النانوية القائمة على الحمض النووي لزيادة كفاءة الامتصاص الخلوي [Deluca, *et al.* 2023]، ويحمل المستقبل إمكانات هائلة لتطوير أدوية قائمة على الحمض النووي الريبي (RNA) باستخدام مبادئ مماثلة لتلك المستخدمة في الأدوية القائمة على الحمض النووي.

6-4. التقنية الحيوية النانوية والعلاج الجيني

Nanobiotechnology and Gene Therapy

تُعدّ التقنية الحيوية النانوية والعلاج الجيني مجالين يتقاطعان غالبًا في تطوير مناهج علاجية مبتكرة لعلاج أمراض مختلفة، في العلاج الجيني، تُدخل جزيئات الحمض النووي (DNA) إلى خلايا المريض لاستبدال الجينات المعيبة أو المفقودة، بهدف علاج الاضطرابات الوراثية وأمراض أخرى. ومن تطبيقات التقنية الحيوية النانوية في العلاج الجيني استخدام أنظمة توصيل قائمة على الجسيمات النانوية لنقل الجينات العلاجية إلى الخلايا المستهدفة، تحمي هذه الناقلات النانوية جزيئات الحمض النووي (DNA) من التحلل وتعزز قدرتها على اختراق غشاء الخلية، مما يزيد من فعالية

العلاج الجيني وسلامته، تشمل مناهج التقنية الحيوية النانوية الأخرى التي تدعم العلاج الجيني تطوير تقنيات تحرير الجينات التي تستخدم أدوات نانوية لتعديل تسلسلات الحمض النووي بدقة وتصحيح الطفرات الجينية، فضلاً عن ذلك، يمكن استخدام أجهزة استشعار قائمة على الجسيمات النانوية لمراقبة التعبير الجيني والأحداث الجزيئية الأخرى آنياً، مما يوفر معلومات قيمة للطب الشخصي، تُطبق بالفعل مفاهيم علاجية حديثة، بما في ذلك العلاج الجيني والعلاجات الجزيئية القائمة على الحمض النووي، في مجال الرعاية الصحية، وقد دفع ظهور تقنية النانو عجلة التقدم فيها [Javaid, *et al.* 2021]، ونظراً لأن أساس عمل العلاج الجيني يكمن في الوقاية من الأمراض والتعديلات الجينية على المستوى الجزيئي، فإن تقنية النانو تؤدي دوراً حيوياً في العلاج الجيني.

تُعدّ عمليات العلاج الجيني لربط أنواع مختلفة من الجسيمات العضوية وغير العضوية، القابلة وغير القابلة للتحلل الحيوي، والمصنوعة باستخدام تجميعات نانوية. تساعد هذه التركيبات الهيكلية على ربط الحمض النووي (DNA) والوصول إليه عبر الأسطح الخلوية، علاوة على ذلك، تُحصّر خلطات الجسيمات النانوية القائمة على البوليمرات لحقن الأدوية عن طريق الوريد، تُمثّل هذه التقنيات المُعدّلة مدخلاً لمزيد من التقدم في العلاجات النانوية الجينية [Idrees, *et al.* 2020]، وبشكل عام، من المتوقع أن يؤدي دمج التقنية الحيوية النانوية والعلاج الجيني إلى علاجات متقدمة لمجموعة واسعة من الأمراض، بما في ذلك السرطان، والاضطرابات الوراثية، والأمراض المُعدية.

4-7. مناهج العلاج الجيني عبر الخلايا المذيلة Polyplex Micelles

Gene Therapy Approaches via Polyplex Micelles

Polyplex Micelles هي نوع من الهياكل النانوية الحجم، تتشكل من خلال التجميع الذاتي للبوليمرات الكاتيونية مع الأحماض النووية، مثل الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) أو الحمض النووي البلازميدي (pDNA). وقد جذبت Polyplex Micelles اهتمامًا كبيرًا لإمكاناتها في العلاج الجيني وكأنظمة لتوصيل الأدوية وفي سياق علاج الأورام، تمت دراسة استراتيجيات مختلفة قائمة على Polyplex Micelles باستخدام الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) والحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (pDNA). الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) هو جزيء حمض نووي ريبوي يُستخدم لاستهداف الجينات المرتبطة بالأمراض وتثبيط التعبير عنها بشكل محدد، الحمض النووي البلازميدي (pDNA) هو جزيء حمض نووي ريبوي حلقي يمكنه حمل الجينات العلاجية إلى الموقع المستهدف، ويمكن ل Polyplex Micelles تغليف الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) أو الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (pDNA) داخل نواة الخلية، مما يحميها من التحلل ويسهل توصيلها إلى خلايا الورم.، فضلًا عن ذلك، تسمح الطبيعة الكاتيونية لميسيلات البوليبليكس بالتفاعلات الكهروستاتيكية مع غشاء الخلية المشحون سلبًا، مما يعزز امتصاصها بواسطة الخلايا السرطانية [Koli, et al. 2020]، تم البحث في هذه الاستراتيجيات القائمة على الميسيلات متعددة الجزيئات لعلاج أورام مختلفة، بما في ذلك سرطان البنكرياس الغدي، ويعد سرطان البنكرياس الغدي نوعًا صعبًا للغاية من الأورام الصلبة المقاومة للعديد من خيارات العلاج التقليدية، باستخدام

الميسيلات متعددة الجزيئات، يمكن توصيل الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (siRNA) أو الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (pdNA) بشكل خاص إلى خلايا الورم، مما يتيح العلاج الجيني الموجه أو يعزز فعالية أدوية العلاج الكيميائي. وصولاً إلى، تُقدم تقنية النانو، وتحديدًا الميسيلات متعددة الجزيئات، نهجًا واعدًا لتوصيل الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (siRNA) أو الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (pdNA) إلى أورام مثل سرطان البنكرياس الغدي، ويمكن لهذه الميسيلات حماية المادة الوراثية، وتعزيز الامتصاص الخلوي، وربما تعزيز فعالية علاجات الأورام الصلبة المستعصية [Tockary, *et al*, 2019].

4-8. تجميعات توصيل الأدوية المعتمدة على تقنية النانو الخضراء

Green Nanotechnology–Driven Drug Delivery Assemblies

تنتج الأدوية النانوية على نطاق واسع من خلال طرق كيميائية وفيزيائية لخفض مستوى الجسيمات إلى المقاييس الدقيقة والنانوية، ومع ذلك، ومع المخاوف المتعلقة بالآثار البيئية والصحية السامة، يوظف الطب النانوي الآن مفهوم الكيمياء الخضراء والهندسة الخضراء في تصنيع الطب الحيوي النانوي، والغرض من هذه التقنية الخضراء هو إنشاء مجتمعات نانوية صديقة للبيئة ذات آثار سلبية بيئية وصحية أقل [Jahangirian, *et al*. 2017]. وبالتالي، وصولاً إلى دمج المجتمعات النانوية الخضراء مع الأدوية أو اللقاحات أو العلامات التشخيصية هو الخطوة التالية لدفع مجال الطب النانوي الأخضر، وقد طُرحت العديد من المجتمعات النانوية غير العضوية في السوق وصُنعت وفقًا لمبادئ الهندسة الخضراء وتكنولوجيا النانو، وقد تشمل بعض

الأمثلة جسيمات نانوية من الذهب والفضة، ونقاط الكم، والجسيمات النانوية البوليمرية العضوية، وجسيمات نانوية من السيليكا متوسطة المسام، والشجيرات الشجرية، وحاملات الدهون النانوية، والجسيمات النانوية الدهنية الصلبة، وما إلى ذلك. تُربط هذه التجميعات النانوية بالأدوية، أو جزيئات الحمض النووي، أو إنزيمات أو بروتينات أو ببتيدات محددة لمزيد من المعالجة في مجال الطب النانوي. ومع ذلك، ثمة حاجة إلى إجراء دراسات بحثية تُظهر الفرق ومستوى فعالية الطب النانوي المُنتج باستخدام الهندسة الحيوية التقليدية مقارنةً بتصنيع الأدوية النانوية من خلال المبادئ التفصيلية للهندسة الحيوية الخضراء. سيسمح هذا للعلماء باختيار أفضل ظروف تصنيع للتجميعات النانوية في المستقبل.

9-4. تقنية النانو - تطبيقات مضادة للفيروسات والبكتيريا

Nanotechnology—Antiviral and Antibacterial Applications

تعمل العوامل المسببة للأمراض الفيروسية والبكتيرية وغيرها من الأمراض المجهرية على المستوى المجهرى؛ لذا فإن أفضل طريقة لمكافحتها هي على المستوى النانوي، وهكذا، تُعدّ تقنية النانو بوابةً لعلاج وتشخيص مجموعة واسعة من الأمراض الفيروسية والبكتيرية والفطرية، على الرغم من أن الممارسات الطبية اليونانية التقليدية استخدمت معادن مثل الفضة لعلاج الأمراض لمدة طويلة، فقد ثبت أن نسخة مُحدثة من تحويل المواد القائمة على مقياس النانو تُحسن كفاءة خيارات الأدوية التقليدية والحديثة [Lal, et al. 2021]، فقد أظهرت إحدى هذه الدراسات التي أجرتها شركة نيكسرت للأدوية (كندا) أن جزيئات الفضة النانوية أكثر تفاعلية في علاج الحروق أو الجروح، إذ تخترق الجلد بسهولة على نطاق ضيق. تُسهم

مجالات الجينوم والبروتينات بشكل كبير في توضيح الرؤى الجزيئية للأمراض، وبمساعدة تقنية النانو، تُتاح للباحثين فرص جديدة لابتكار أدوات تشخيصية فعالة قادرة على توضيح التشوهات الجينية على مستوى الجين. تشير الأبحاث إلى أنه قريباً، ستتوفر خيارات تشخيصية وعلاجية قائمة على تقنية النانو للطب الوقائي والتجديدي، مع إمكانية علاج مُستهدف وشخصي للأمراض المُسببة للأمراض والفيزيولوجية المرضية. وتقترن كل هذه المزايا بالفعالية من حيث التكلفة وتوفير الوقت لهذه التقنية الجديدة.

9-4. الحواجز المرتبطة بكفاءة التوصيل القائمة على الجسيمات النانوية والترجمة السريرية

Barriers Associated with Nanoparticle-Based Delivery Efficiency and Clinical Translation

هناك العديد من العوائق أو المشكلات المرتبطة بالجسيمات النانوية من حيث كفاءة التوصيل والترجمة السريرية، ويُشكل تراكم الناقلات النانوية في أعضاء الجهاز الشبكي البطاني **Reticuloendothelial system** ، ولاسيما الكبد، تحديًا كبيرًا للترجمة السريرية، إذ يستحوذ على غالبية الجرعة المحقونة، مما يعيق توصيل الجرعة الكافية إلى موقع المرض المستهدف، وقد يُسبب مخاوف من السمية. وقد طور الباحثون مناهج مختلفة لمعالجة هذه المشكلة، بما في ذلك تهيئة الخلايا البلعمية **preconditioning macrophages** مسبقًا بالكوروكين **chloroquine** ، وتشبع أعضاء الجهاز الشبكي البطاني **Reticuloendothelial system** بناقلات نانوية خالية من الأدوية، وخلايا كاسحة ذات طلاء خفي مؤقت لتعزيز كفاءة وصول الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية إلى الأنسجة المريضة، فضلاً عن ذلك، فإن دمج

الخلايا المستهدفة على سطح الناقلات النانوية مثل تلك التي تطبق استراتيجية "لا تأكلنا"، يساعد على التهرب من الالتقاط بواسطة نظام الشبكة البطانية، مما يحسن تراكم الأدوية النانوية في الموقع المطلوب [Saunders, *et al.* 2020]، من ناحية أخرى، يُقلل حجب سطح البوليمرات غير الأيونية المحبة للماء، مثل PEG، على الناقلات النانوية من الامتصاص الخلوي وتسرب الجسيمات الداخلية، مما يُضعف كفاءة التوصيل على الرغم من تحسين استقرار الغروانيات وقدرتها على التخفي في البيئة البيولوجية، وللتغلب على "معضلة التخفي"، "stealth dilemma"، تُوضع ربيطات الاستهداف بشكل استراتيجي عند الطرف البعيد لقطع PEG لتسهيل الامتصاص بواسطة مستقبلات الربيط المحددة، وتتضمن استراتيجية أخرى تغليف البوليمرات المشحونة أنيونياً على بوليمرات mRNA موجبة الشحنة لتعزيز تسرب الجسيمات الداخلية عن طريق تحويلها إلى بوليمرات موجبة الشحنة استجابةً لدرجة الحموضة الحمضية للمقصورات الداخلية/الليزوزومية [Dirisala, *et al.* 2020]، إن استخدام الجسيمات النانوية الدهنية المحملة بالـرنا المرسال (mRNA) محدودٌ بسبب التعبير البروتيني الكبدي لها، حتى عند إعطائها موضعياً عن طريق الحقن العضلي وداخل الورم، وسيكون تقليل التعبير الكبدي غير المستهدف مفيداً لعلاجات استبدال البروتين والعلاجات المناعية للسرطان، وتتضمن إحدى الطرق دمج مواقع استهداف الرنا المرسال (microRNA) في الرنا المرسال العلاجي لمنع التعبير عنها في الكبد بشكل انتقائي [Pardi, *et al.* 2015]، ومن المهم ملاحظة أنه على الرغم من أن الجسيمات النانوية تواجه هذه العوائق والمشكلات، إلا أنه يتم إحراز تقدم كبير في معالجتها، مما يقربنا من نجاح تطبيقها سريريًا.

Buya A.B., Beloqui A., Memvanga P.B., Pr at V. 2020. Self-nano-emulsifying drug-delivery systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery.

Pharmaceutics. 2020;12:1194. doi:

10.3390/pharmaceutics12121194. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

DeLuca M., Shi Z., Castro C.E., Arya G. 2020. Dynamic DNA nanotechnology: Toward functional nanoscale devices. Nanoscale Horiz. 2020;5:182–201. doi: 10.1039/C9NH00529C. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Dessale M., Mengistu G., Mengist H.M. 2022. Nanotechnology: A Promising Approach for Cancer Diagnosis, Therapeutics and

Theragnosis. Int. J. Nanomed. 2022;17:3735–3749. doi:

10.2147/IJN.S378074. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Dirisala A., Uchida S., Li J., Van Guyse J.F., Hayashi K., Vummaleti S.V., Kaur S., Mochida Y., Fukushima S., Kataoka K. 2020. Effective mRNA Protection by Poly (l-ornithine) Synergizes with Endosomal Escape Functionality of a Charge-Conversion Polymer toward Maximizing mRNA Introduction Efficiency. Macromol. Rapid Commun. 2020;43:2100754. doi: 10.1002/marc.202100754. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#)

[\[Google Scholar\]](#)

Hulla J.E., Sahu S.C., Hayes A.W. 2015. Nanotechnology: History and Future. *Hum. Exp. Toxicol.* 2015;34:1318–1321. doi: 10.1177/0960327115603588. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Idrees H., Zaidi S.Z.J., Sabir A., Khan R.U., Zhang X., Hassan S.U. 2020. A review of biodegradable natural polymer–based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials.* 2020;10:1970. doi: 10.3390/nano10101970. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Jahangirian H., Lemraski E.G., Webster T.J., Rafiee–Moghaddam R., Abdollahi Y. A. 2017. Review of Drug Delivery Systems Based on Nanotechnology and Green Chemistry: Green Nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2017;12:2957–2978. doi: 10.2147/IJN.S127683. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Javaid M., Haleem A., Singh R.P., Rab S., Suman R. 2021. Exploring the potential of nanosensors: A brief overview. *Sens. Int.* 2021;2:100130. doi: 10.1016/j.sintl.2021.100130. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Koji K., Yoshinaga N., Mochida Y., Hong T., Miyazaki T., Kataoka K., Osada K., Cabral H., Uchida S. 2020. Bundling of mRNA strands inside polyion complexes improves mRNA delivery efficiency in vitro and in vivo. *Biomaterials.* 2020;261:120332. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120332. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Lal H.M., Uthaman A., Thomas S. 2021. Polymer Nanocomposites Based on Silver Nanoparticles. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2021. Silver Nanoparticle as an Effective Antiviral Agent; pp. 247–265. [[Google Scholar](#)]

Liu J., Xie G., Lv S., Xiong Q., Xu H. 2023. Recent Applications of Rolling Circle Amplification in Biosensors and DNA Nanotechnology. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2023;160:116953. doi: 10.1016/j.trac.2023.116953. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]

Malik S., Niazi M., Khan M., Rauff B., Anwar S., Amin F., Hanif R. 2023. Cytotoxicity Study of Gold Nanoparticle Synthesis Using Aloe Vera, Honey, and Gymnema Sylvestre Leaf Extract. *ACS Omega.* 2023;8:6325–6336. doi: 10.1021/acsomega.2c06491. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Malik, S., Muhammad, K. and Waheed, Y. 2023. Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine. *Molecules:* 14;28(18):6624. doi: 10.3390/molecules28186624

Modi S., Prajapati R., Inwati G.K., Deepa N., Tirth V., Yadav V.K., Yadav K.K., Islam S., Gupta P., Kim D.–H. 2022. Recent Trends in Fascinating Applications of Nanotechnology in Allied Health Sciences. *Crystals.* 2022;12:39. doi: 10.3390/cryst12010039. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]

Nikalje A.P. 2015. Nanotechnology and Its Applications in Medicine. *Med. Chem.* 2015;5:81–89. doi: 10.4172/2161–0444.1000247. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Pardi N., Tuyishime S., Muramatsu H., Kariko K., Mui B.L., Tam Y.K., Madden T.D., Hope M.J., Weissman D. 2015. Expression Kinetics of Nucleoside–Modified mRNA Delivered in Lipid Nanoparticles to Mice by Various Routes. *J. Control. Release.* 2015;217:345–351. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.007. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Park K. 2013. Facing the Truth about Nanotechnology in Drug Delivery. *ACS Nano.* 2013;7:7442–7447. doi: 10.1021/nn404501g. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Pramanik P.K.D., Solanki A., Debnath A., Nayyar A., El–Sappagh S., Kwak K.S. 2020. Advancing modern healthcare with nanotechnology, nanobiosensors, and internet of nano things: Taxonomies, applications, architecture, and challenges. *IEEE Access.* 2020;8:65230–65266. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2984269. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Rajput A., Sevalkar G., Pardeshi K., Pingale P. 2023. Computational Nanoscience and Technology. *OpenNano.* 2023;12:100147. doi: 10.1016/j.onano.2023.100147. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Sahu T., Ratre Y.K., Chauhan S., Bhaskar L.V.K.S., Nair M.P., Verma H.K. 2021. Nanotechnology based drug delivery system: Current

strategies and emerging therapeutic potential for medical science. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021;63:102487. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102487. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]

Saunders N.R., Paolini M.S., Fenton O.S., Poul L., Devalliere J., Mpambani F., Darmon A., Bergère M., Jibault O., Germain M., et al. 2020. A nanoprimer to improve the systemic delivery of siRNA and mRNA. *Nano Lett.* 2020;20:4264–4269. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c00752. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Singh A., Amiji M.M. 2022. Application of nanotechnology in medical diagnosis and imaging. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2022;74:241–246. doi: 0.1016/j.copbio.2021.12.011. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Thwala L.N., Ndlovu S.C., Mpofo K.T., Lugongolo M.Y., Mthunzi-Kufa P. 2023. Nanotechnology–Based Diagnostics for Diseases Prevalent in Developing Countries: Current Advances in Point–of–Care Tests. *Nanomaterials.* 2023;13:1247. doi: 10.3390/nano13071247. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Tockary T.A., Foo W., Dirisala A., Chen Q., Uchida S., Osawa S., Mochida Y., Liu X., Kinoh H., Cabral H., et al. 2019. Single–stranded DNA–packaged polyplex micelle as adeno–associated–virus–inspired compact vector to systemically target stroma–rich pancreatic cancer. *ACS Nano.* 2019;13:12732–12742. doi: 10.1021/acsnano.9b04676. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Wang Y., Zhao Y., Bollas A., Wang Y., Au K.F. 2021. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications. *Nat. Biotechnol.* 2021;39:1348–1365. doi: 10.1038/s41587-021-01108-x. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Xu Q.Y., Tan Z., Liao X.W., Wang C. 2022. Recent advances in nanoscale metal–organic frameworks biosensors for detection of biomarkers. *Chin. Chem. Lett.* 2022;33:22–32. doi: 10.1016/j.ccllet.2021.06.015. [[DOI](#)] [[Google Scholar](#)]

الفصل الخامس

تطبيقات تقنية النانو في العلوم الطبية التجديدية

Applications of Nanotechnology in Regenerative Medical Sciences

1- 5. تقنية النانو وتقنية تجديد العظام

Nanotechnology and Bone Regeneration Technology

تقنية النانو هي علم إنشاء المواد ومعالجتها على المستويين الجزيئي والذري، تُنتج تقنية تجديد العظام أنسجة عظمية جديدة، أو تُساعد الأنسجة العظمية الموجودة على الالتئام، باستخدام مواد تُعزز نمو العظام. وتُستخدم تقنية النانو بشكل متزايد في تقنية تجديد العظام لإنتاج مواد أفضل وأكثر دقةً واستهدافاً لتعزيز نمو العظام، على سبيل المثال، يستكشف الباحثون استخدام الجسيمات النانوية لتوصيل الأدوية أو الجزيئات الأخرى التي تُعزز نمو العظام مباشرةً إلى المناطق التي تحتاجها، مما يُحسن فعالية العلاج، ويمكن أيضاً استخدام الجسيمات النانوية لإنشاء سقالات تحاكي بنية العظام، مما يساعد في توجيه نمو العظام الجديدة والمساعدة في تجديدها. فضلا عن ذلك، يمكن استخدام التطورات في تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد التي تستخدم مواد نانوية لإنشاء غرسات دقيقة للغاية ومخصصة لتجديد العظام، يُعد ضعف العظام واختلال وظائفها مشكلة واسعة الانتشار، وقد وصفها خبراء تكنولوجيا النانو بأنها قضية ذات أهمية قصوى عند ربط تكنولوجيا النانو بالطب، تُجرى بعض الدراسات المتعلقة بتكوين العظام وبنيتها بمساعدة تكنولوجيا النانو، ويحاول العلماء تطوير بدائل لطعوم العظام على شكل مواد نانوية ذات خصائص مماثلة لتقبلها أنسجة الجسم والأعضاء. إذا

نجحت هذه الدراسات، فستؤدي إلى موجة جديدة من تكنولوجيا التجديد لعلاج العظام
التالفة وشظايا العضلات المكسورة [Hajiali, et al. 2021].

تُجرى حاليًا دراسات أساسية حول التمدن الحيوي لتقليل حجم جسيمات مواد
العظام التي يمكن دمجها مع خصائصها البلورية لدمجها في ألياف الكولاجين، ويهدف
ذلك إلى إنشاء تركيبة نافذة في مناطق العظام التالفة ذات خصائص ميكانيكية محددة
لإحداث ثورة في مجال علم العظام وهندسة أنسجة العظام، وتُجرى دراسات مماثلة
لتصنيع مفاصل اصطناعية، وطلاءات نانوية تحاكي الكولاجين للركبتين والوركين،
تعمل على تثبيت عملية تكوين العظام بواسطة الخلايا البانية للعظم. وبشكل عام،
يُبشر استخدام تقنية النانو في تقنية تجديد العظام بنتائج واعدة لتحسين نتائج إصلاح
العظام وتجديدها، بما في ذلك تسريع أوقات الشفاء، وتحسين قوة العظام، وتقليل
المضاعفات.

2-5. تقنية النانو والطب التجديدي

Nanotechnology and Regenerative Medicine

الطب التجديدي مجالٌ متعدد التخصصات من التطبيقات الطبية، إذ تُوظَّف فوائد
العلاج الخلوي وطرق هندسة الأنسجة ببراعة لتصميم آليات علاج الخلايا والأنسجة
والأعضاء التالفة والميتة، وصيانتها، وتحسينها، وإصلاحها، في السابق، كان من
الصعب التعامل مع الجسم على المستوى الخلوي، ولكن مع ظهور تكنولوجيا النانو،
أُتيحت فرصة هائلة في الطب التجديدي للتفاعل مع الخلايا ومكوناتها، بحيث يُمكن
التحكم في الاستجابات الخلوية المرتبطة بها وإنتاج المواد خارج الخلية، وقد طُوِّر
إصلاح الأنسجة بشكلٍ كبير بفضل قدرات التجديد القوية التي تتمتع بها التجمعات

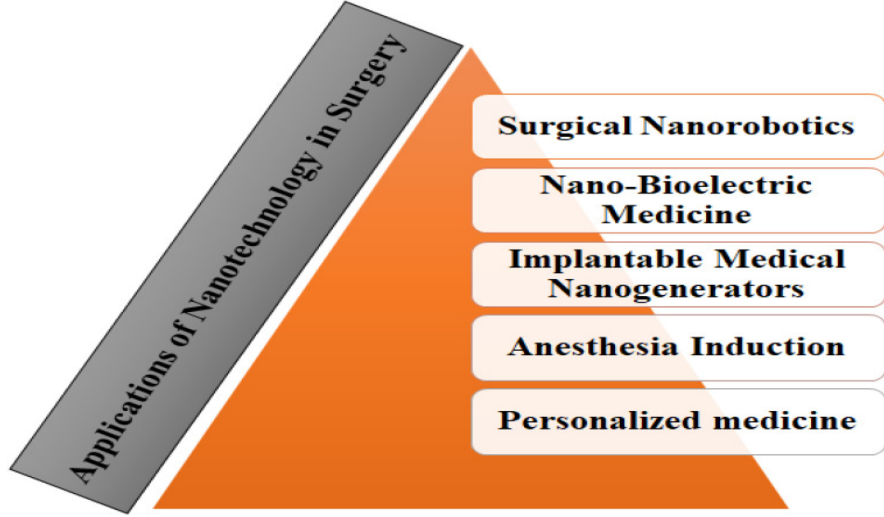
النانوية، وتُوجَّه هذه التقنيات نحو الالتصاق الخلوي، والهجرة، والتمايز، وغيرها من الجوانب الميكانيكية التي تُحفِّز تجديد الأنسجة [Engel, *et al.* 2008].

يتواصل البحث في مجال الطب النانوي لتصنيع مواد نانوية، مثل جسيمات الذهب والفضة النانوية **Gold and Silver nanoparticles**، والشجيرات الشجرية **Dendrimers**، والقضبان النانوية **Nanorods**، وكرات باكي الكربونية **Carbon buckyballs**، والأصداف النانوية **Nanoshells**، والمكعبات النانوية **Nanocubes**، والعديد من أشكال الجسيمات النانوية الأخرى. يتميز كل منها بخصائصه المرتبطة، والتي يمكن استخدامها مباشرةً في الأنسجة والأعضاء المستهدفة، تعمل مجموعات بحثية متعددة حول العالم لاستكشاف الخصائص التشخيصية والعلاجية والمضادة للفيروسات والفطريات، والأهم من ذلك، المضادة للسرطان لهذه العوامل النانوية. يُظهر التقدم أن عالم تكنولوجيا النانو سيحدث ثورةً في خيارات علاج الأمراض المستعصية مثل السرطان، والتي أصبح التشخيص المبكر لها باستخدام تكنولوجيا النانو متاحًا بالفعل، وقد تم استكشافها بنجاح [Kubinova, and Sykova, 2010].

3-5. تطبيقات تقنية النانو في الجراحة

Applications of Nanotechnology in Surgery

يتناول القسم التالي نظرة عامة موجزة على تطبيقات التكنولوجيا النانوية في الجراحة مع تمثيل تخطيطي في (شكل 1-5)



شكل 1-5. تطبيقات تقنية النانو في الجراحة

1-3-5. الروبوتات النانوية الجراحية والطب النانوي الحيوي الكهربائي

Surgical Nanorobotics and Nano-Bioelectric Medicine

تتضمن الروبوتات النانوية الجراحية تطوير واستخدام روبوتات دقيقة أو روبوتات نانوية يمكنها إجراء العمليات الجراحية بدقة وكفاءة عاليتين، ويمكن توجيه هذه الروبوتات النانوية إلى مواقع محددة داخل الجسم باستخدام تقنيات التصوير المتقدمة، ويمكنها بعد ذلك أداء مهام مثل توصيل الأدوية، وإزالة الأورام، أو إصلاح الأنسجة التالفة، ومن ناحية أخرى، يتضمن الطب النانوي الحيوي الكهربائي استخدام الإشارات الكهربائية لتحفيز عمليات الشفاء في الجسم، ويركز هذا المجال الناشئ على استخدام تقنيات النانو للوصول إلى النشاط الكهربائي للخلايا والأنسجة والتحكم فيه لعلاج مجموعة واسعة من الحالات الطبية، بما في ذلك الألم المزمن، والتئام الجروح، وأمراض القلب. يتمتع كل من الروبوتات النانوية الجراحية والطب النانوي الحيوي الكهربائي بإمكانية إحداث ثورة في مجال الطب وتحسين نتائج المرضى، ومع ذلك، لا يزال هناك

الكثير من البحث اللازم لاستكشاف إمكانيات هذه التقنيات بشكل كامل وضمان سلامتها وفعاليتها [Wang, *et al.* 2022].

تتعاون مجالات البرمجة والهندسة والبيولوجيا بشكل مترابط لتطوير روبوت نانوي جراحي يعمل عبر الجهاز الوعائي. تُصنع هذه الأجهزة صغيرة الحجم لأغراض متعددة، وهي البحث عن تشخيصات وعلاجات للآفات ومسببات الأمراض. تعمل هذه الروبوتات على نطاق دقيق للغاية، مما يسمح بقص حتى شجيرة عصبية واحدة وعصبون واحد على مستوى الجراحة الخلوية دون الإضرار بالخلايا العصبية الأخرى المرتبطة بشبكة معقدة، وقد أكدت هذه التجارب في نماذج حيوانية، إذ تم التحكم في عمل مقص النانو بواسطة هذه الروبوتات النانوية. دفعت هذه النتائج العلماء إلى إجراء المزيد من التجارب قبل تحسين الظروف الجراحية للمرضى. كما تتوافر في السوق موجة جديدة من الطب الحيوي الكهربائي، الذي يعتمد على المكونات البيولوجية لتحقيق علاجات تشخيصية وعلاجية أكثر فعالية. ويُستخدم هذا الطب الحيوي الإلكتروني النانوي في علاج الأمراض السرطانية، واضطرابات القلب والأوعية الدموية، وغيرها من الاضطرابات في جسم الإنسان [Zhang, *et al.* 2022]. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى العديد من التحسينات لتطبيق هذه التقنية بنجاح في بيئة سريرية لعلاج الأمراض المعقدة متعددة الجوانب.

2-3-5. مولدات نانوية طبية قابلة للزرع **Implantable Medical Nanogenerators**

المولدات النانوية، كما يشير اسمها، هي فئة من أجهزة الاستشعار النانوية الطبية ذاتية التشغيل والقابلة للزرع، وتعمل هذه المولدات على مبدأ تحويل الطاقة الميكانيكية

الناتجة عن حركة الجسم إلى شرارة كهربائية، فبينما يحول الجسم الطاقة الكيميائية من الجلوكوز، تحول العضلات هذه الطاقة إلى طاقة ميكانيكية، وبدورها تحولها هذه المولدات النانوية إلى طاقة كهربائية يمكن استخدامها لشحن وتشغيل الأجهزة النانوية القابلة للزرع التي تُصنع بكثرة للأغراض الطبية حاليًا. المولدات النانوية الطبية القابلة للزرع (**Implantable medical nanogenerators (IMNGs)**) هي أجهزة مصغرة تستخدم الطاقة الميكانيكية الناتجة عن حركات الجسم لتوليد الطاقة الكهربائية، ويمكن زرعها داخل جسم الإنسان واستخدامها لتشغيل أجهزة طبية مختلفة، بما في ذلك أجهزة تنظيم ضربات القلب، وأجهزة تحفيز الأعصاب، وأنظمة توصيل الأدوية [Quan, *et al.* 2020]. تتكون أجهزة IMNGs من طبقات رقيقة من المواد، مثل المواد الكهروضغطية، والتي تحوّل الطاقة الميكانيكية إلى طاقة كهربائية. تُؤدّ هذه المواد شحنات كهربائية عند تعرضها لضغط ميكانيكي، كالانحناء أو الضغط، وكما يُمكن تصميمها لجمع الطاقة من مصادر أخرى، مثل تغيرات درجة الحرارة أو سوائل الجسم، وتتميز أجهزة IMNG بمزايا عديدة مقارنةً بالبطاريات التقليدية المستخدمة لتشغيل الأجهزة الطبية القابلة للزرع، فهي تُغني عن استبدال البطاريات، وهو إجراء قد يكون باهضًا ومكلفًا. كما تُحسّن من موثوقية الجهاز، إذ يُمكن أن يُسبب فشل البطاريات مشاكل طبية خطيرة. فضلًا عن، تُعدّ أجهزة IMNG صديقة للبيئة، إذ لا تتطلب التخلص من البطاريات السامة على الرغم من فوائدها المُحتملة، لا تزال هناك تحديات يجب التغلب عليها في تطوير أجهزة IMNG. يجب أن تكون الأجهزة متينة بما يكفي لتحمل الظروف القاسية داخل الجسم، بما في ذلك درجات الحرارة العالية والتآكل الناتج عن سوائل الجسم، ويجب أيضًا أن تكون صغيرة بما يكفي لزرعها داخل الجسم دون التسبب في أي إزعاج أو عرقلة [Ryu, *et al.* 2021]، بشكل عام،

تُعد أجهزة IMNGs واعدة للغاية لتحسين سلامة وموثوقية وراحة الأجهزة الطبية القابلة للزرع في المستقبل، لذلك، يعمل الباحثون باستمرار على تطويرها لجعلها عملية للاستخدام البشري.

3-3-5. تقنية النانو وتحفيز التخدير

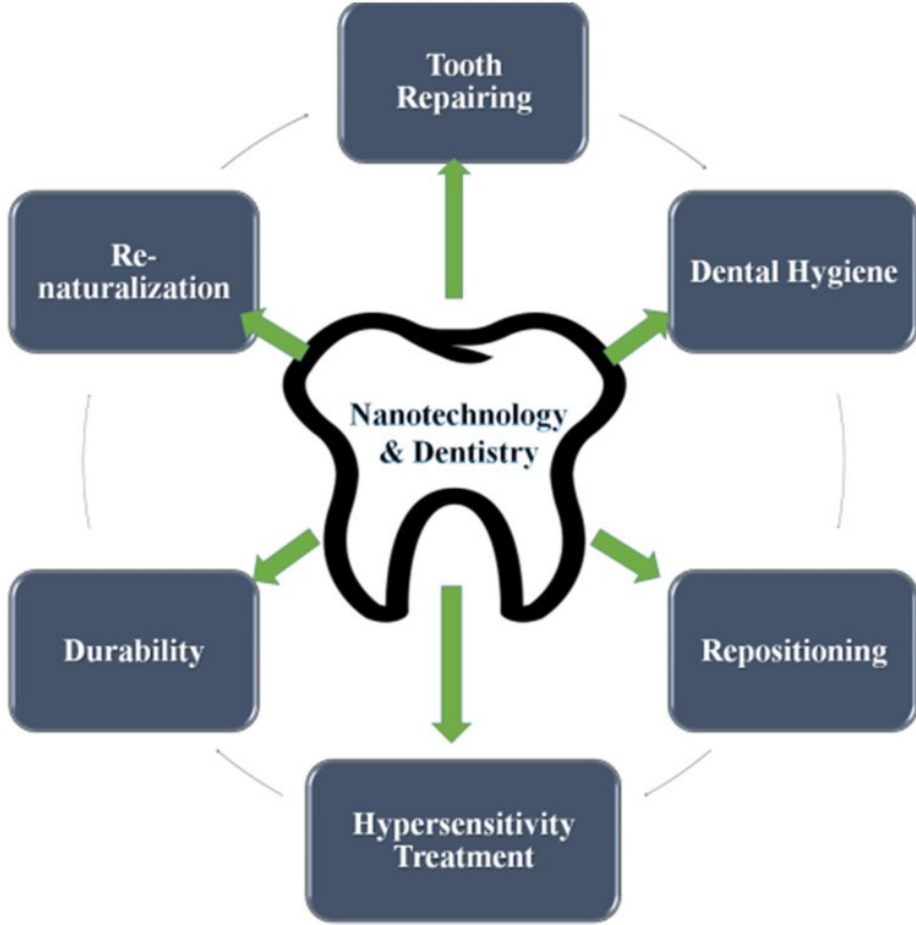
Nanotechnology and Anesthesia Induction

يُعد إجراء التخدير خطوة حاسمة في جراحات الأسنان وغيرها من الإجراءات الطبية الحساسة، مثل جراحات الدماغ، وفي إجراءات إحداث التخدير هذه، يعمل الباحثون على خلاط تعليق نانوية روبوتية تُنتج تعليقًا غروانيًا بملايين الجسيمات النانوية المسكنة الفعالة على نطاق النانو. تعمل هذه الجسيمات النانوية على لثة المرضى والأجزاء الحساسة الأخرى، وتخرق عميقًا حتى مستوى الأنسجة الرخوة. يتم تمرير المواد النانوية هذه عبر المبادئ التوافقية للتدرجات الكيميائية ودرجة الحرارة والملاحة الموضعية، والتي تتم مراقبتها والتحكم فيها بواسطة حواسيب نانوية في الموقع. يساعد هذا التأثير التخديري النانوي على تحقيق التأثير المطلوب، والذي يتحقق بسرعة من خلال توزيع متساوٍ للمخدر في العضو المُستهدف، مثل سطح السن. كما يمكن التحكم في تأثير الحساسية لسن معين يتطلب إجراءً جراحيًا، بعد انتهاء العمليات الجراحية، يتم التحكم في الروبوتات النانوية عبر حواسيب نانوية لاستعادة حساسية الأسنان إلى وضعها الطبيعي [Bhansali, *et al.*2021].

4-3-5. تطبيقات تقنية النانو في طب الأسنان

Applications of Nanotechnology in Dentistry

طب الأسنان النانوي هو فرع مستقل من طب النانو، يتضمن مجموعة واسعة من تطبيقات تقنية النانو، بدءًا من الكشف والتشخيص، وصولًا إلى خيارات العلاج والتنبؤ بوظائف الأسنان، ويمكن معالجة مجموعة واسعة من ومشكلات صحة الفم باستخدام المواد النانوية، وتستمد هذه المواد النانوية جذورها من هندسة الأنسجة والروبوتات النانوية السنية المصنعة بالتكنولوجيا الحيوية. قد تشمل بعض التطورات الحديثة في مجال تقنية النانو الفموية خيارات علاجية مثل التخدير، وإعادة تطبيع الأسنان، وعلاج فرط الحساسية، ومشكلات إعادة محاذاة تقويم الأسنان، وخيارات طلاء المينا الحديثة للحفاظ على صحة الفم، تُسمى تقنية النانو المستخدمة في هذه الوظائف بالروبوتات السنية الميكانيكية، تعمل هذه الروبوتات على تحسس حركة النبضات العصبية في قلب السن بحسابات آنية، وصولاً إلى تمكينها من تنظيم اختراق أنسجة السن والحفاظ عليها من أجل الأداء الطبيعي، ويقترن هذا الأداء بحواسيب نانوية مبرمجة لتنفيذ إجراءات من محفزات خارجية عبر الاتصال بمحفزات عصبية داخلية موضعية، ويمكن أن تساعد هذه الرؤى الميكانيكية جراحي الأسنان على اقتراح خيار علاجي استراتيجي يمكن إجراؤه مباشرةً عبر حركة الروبوتات النانوية داخل الجسم الحي باستخدام إشارات صوتية، كما هو موضح سابقًا [Chandra, *et al.* 2012]، وقد جُمعت بعض تطبيقات تقنية النانو في مجال علوم الأسنان في نهاية هذا القسم في الشكل (2-5).



شكل 2-5. التطبيقات الرئيسية لطب الأسنان النانوي.

5-3-5. تكنولوجيا النانو وإصلاح الأسنان وعلاج فرط الحساسية

Nanotechnologies, Tooth Repair, and Hypersensitivity Treatment

يعمل العلماء أيضًا على استخدام تقنية النانو في ابتكار علاجات واستراتيجيات علاجية للأسنان، وقد يشمل ذلك تحفيز عملية التمعدين الحيوي الطبيعي أو استخدام المواد النانوية في تطوير أسنان اصطناعية بحساسية مبرمجة بواسطة الروبوتات

النانوية، ويحاولون تطوير مينا أسنان من أكثر الأنسجة صلابةً باستخدام تصنيع قضبان نانوية مشتقة من بلورات هيدروكسيباتيت الكالسيوم **Calcium hydroxyapatite crystals** على نطاق النانو للمساعدة في تنظيم وظيفة الأسنان، فضلاً عن ذلك، تُستخدم جسيمات نانوية ترميمية للأسنان لتوفير علاج سريع وطويل الأمد للمرضى من فرط الحساسية [Kochan, *et al.* 2012].

6-3-5. إعادة تموضع الأسنان وتطبيعها

Tooth Repositioning and Renaturalization

يُعدّ إعادة تموضع الأسنان مسألةً بالغة الأهمية للمرضى، إذ يُمهّد الطريق لمزيد من العلاج أو تدهور صحة الأسنان في حال سوء التناسق، ويمكن استخدام روبوتات النانو التقويمية في هذه الحالة للتحكم بالأنسجة بطريقة تُمكن من تقويم الأسنان وتدويرها وإعادة تموضعها بسلاسة ودون ألم علاوةً على ذلك، ومع مرور الوقت، يزداد اهتمام المرضى بتحسين مظهرهم الجمالي، ومن هنا نشأ مفهوم طب الأسنان التجميلي. وفي هذا الصدد، تُستخدم تقنية النانو في عمليات مثل حفر حشوات الأسنان أو إعادة تصنيع الأسنان إلى جانب الحشوات والتيجان وغيرها من التعديلات [Moradpoor, *et al.* 2021].

7-3-5. تقنية النانو ومتانة الأسنان Nanotechnology and Dental

Durability

يُبدل جهدٌ كبيرٌ لضمان متانة الأسنان ومظهرها في عيادات طب الأسنان العادية، تُوفر تقنية النانو حلاً أكثر أماناً واستدامةً من خلال مواد أسنان نانوية البنية مزودة

بأنابيب نانوية كربونية تتميز بخصائص مقاومة للكسر، فضلا عن ذلك، تُدمج روبوتات أسنان أبسط في غسولات الفم ومعاجين الأسنان لتجديد أسطح الأسنان بشكل دوري للتنظيف والتنظيف المستمر للجير، تتمتع هذه الروبوتات بالقدرة على تحديد البكتيريا المسببة للأمراض في الفم والقضاء عليها، والحفاظ على توازن البكتيريا الفموية المفيدة، تُؤخر كل هذه الفوائد الأسباب والعمليات التقليدية لتسوس الأسنان مع الاختفاء العلاجي لأمراض الفم، وخاصةً في السنوات الأولى [Sen, *et al.* 2020].

Bhansali D., Teng S.L., Lee C.S., Schmidt B.L., Bunnett N.W., Leong K.W. 2021. Nanotechnology for pain management: Current and future therapeutic interventions. *Nano Today*. 2021;39:101223. doi: 10.1016/j.nantod.2021.101223. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Chandra Mouli P.E., Manoj Kumar S., Parthiban S. 2012. Nanotechnology in Dentistry—a Review. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2012;3:1550–1553. [\[Google Scholar\]](#)

Engel E., Michiardi A., Navarro M., Lacroix D., Planell J.A. 2007. Nanotechnology in Regenerative Medicine: The Materials Side. *Trends Biotechnol.* 2008;26:39–47. doi: 10.1016/j.tibtech.2007.10.005. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Hajjali H., Ouyang L., Llopis–Hernandez V., Dobre O., Rose F.R. 2021. Review of emerging nanotechnology in bone regeneration: Progress, challenges, and perspectives. *Nanoscale*. 2021;13:10266–10280. doi: 10.1039/D1NR01371H. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Kochan O., Boitsaniuk S., Levkiv M., Przystupa K., Manashchuk N., Pohoretska K., Chornij N., Tsvyntarna I., Patskan L. 2022. Emergence of Nano–Dentistry as a Reality of Contemporary Dentistry. *Appl. Sci.* 2022;12:2008. doi: 10.3390/app12042008. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Kubinová Š., Syková E. 2010. Nanotechnologies in Regenerative Medicine. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2010;19:144–156. doi: 10.3109/13645706.2010.481398. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Moradpoor H., Safaei M., Mozaffari H.R., Sharifi R., Imani M.M., Golshah A., Bashardoust N. 2021. An overview of recent progress in dental applications of zinc oxide nanoparticles. *RSC Adv.* 2021;11:21189–21206. doi: 10.1039/D0RA10789A. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Quan Y., Wu X., Zhu S., Zeng X., Zeng Z., Zheng Q. 2022. Triboelectric nanogenerators for clinical diagnosis and therapy: A report of recent progress. *Med. Novel Technol. Devices.* 2022;16:100195. doi: 10.1016/j.medntd.2022.100195. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Ryu H., Park H.M., Kim M.K., Kim B., Myoung H.S., Kim T.Y., Yoon H.J., Kwak S.S., Kim J., Hwang T.H., et al. 2021. Self-rechargeable cardiac pacemaker system with triboelectric nanogenerators. *Nat. Commun.* 2021;12:4374. doi: 10.1038/s41467-021-24417-w. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Sen S., Singh G. Finding Hidden Gems: 2020. Nanoparticles in Oral Health—A Review. *Int. J. Drug Res. Dent. Sci.* 2020;2:24–28. [\[Google Scholar\]](#)

Wang W., Pang J., Su J., Li F., Li Q., Wang X., Wang J., Ibarlucea B., Liu X., Li Y. 2022. Applications of Nanogenerators for Biomedical

Engineering and Healthcare Systems. *InfoMat*. 2022;4:e12262. doi: 10.1002/inf2.12262. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Zhang Y., Zhang Y., Han Y., Gong X. 2022. Micro/Nanorobots for Medical Diagnosis and Disease Treatment. *Micromachines*. 2022;13:648. doi: 10.3390/mi13050648. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

الفصل السادس

تطبيقات تقنية النانو في مجال الأورام

Applications of Nanotechnology in Oncology Field

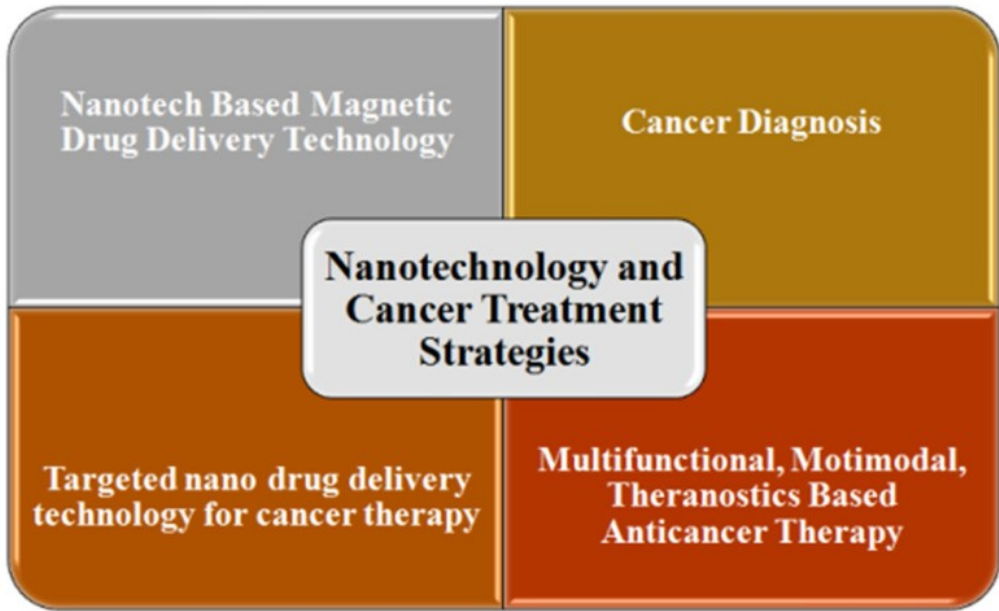
1-6. تقنية النانو واستراتيجيات علاج السرطان

Nanotechnology and Cancer Treatment Strategies

في عالم الطب، تُعطى الأمراض المعقدة والمستعصية، مثل السرطان، تركيزًا خاصًا لإيجاد علاج وخيارات تشخيص مبكر لهذه الحالات، تقنية النانو تتيح فرصةً قيمةً للباحثين لتطوير عوامل نانوية، ومواد فلورية، ومجموعات تشخيص جزيئية، وأدوية مُستهدفة مُحددة، قد تُساعد في تشخيص الأمراض وعلاجها بشكل أفضل في المستقبل، يُجري العلماء تجارب على بروتوكولات مُختلفة لدمج الأدوية المُتاحة مع الجسيمات النانوية لتعزيز دقة الدواء واستهدافه في الأعضاء، يُمثل الطب النانوي ناقلًا لمئات الجزيئات المُخصصة المُضادة للسرطان التي يُمكن إطلاقها على مواقع الأورام علاوةً على ذلك، يجب أيضًا مراعاة أساليب تصوير الأورام والعلاج المناعي المُرتبطة بالطب النانوي عند التعمق في دراسة العلاقة بين الطب النانوي والسرطان، دفعت فعالية المواد النانوية في علاجات السرطان العلماء إلى استبدال أساليب علاج السرطان التقليدية بعلاجات موجهة يمكن استخدامها بمفردها أو بالتزامن مع أدوية مُضادة للسرطان متوفرة حاليًا [Malik, et al. 2023]، كما ينصب التركيز على تقليل تأثير أدوية العلاج الكيميائي من خلال زيادة كفاءتها في استهداف الأورام وتحسين خصائصها الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية، وبالمثل يُدمج علاج

الاستئصال الحراري ضد الخلايا السرطانية، إلى جانب بروتوكولات العلاج الجيني، مع الروبوتات النانوية.

تُمارس بعض خيارات علاج السرطان الأخرى، في شكل تحسين تصوير الأنسجة والبيئات الدقيقة للورم، فضلا عن التعديل عن طريق إطلاق الأدوية المرتبطة بالجسيمات النانوية، في مجال الأورام، تتمتع هذه الأدوية النانوية بإمكانية التغلب على مشكلات ذوبان الأدوية وعدم استقرارها ومقاومتها، ويجري البحث في العديد من الأدوية النانوية التي تعمل كأدوية مضادة للسرطان، في حين تمت الموافقة على بعضها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **Food and Drug Administration (FDA)** ووكالة الأدوية الأوروبية **European Medicine Agency (EMA)**. قد تستخدم هذه الأدوية المضادة للسرطان "تأثير النفاذية والاحتفاظ المعزز" "Enhanced Permeation and Retention Effect" (EPR effect) أو الاستهداف النشط للتجمعات النانوية مثل الليبوزومات liposomes، وكرات الألبومين النانوية albumin nanospheres، والميسيلات micelles، وجسيمات الذهب النانوية gold nanoparticles، وتتضمن تطبيقات هذا الجانب في الشكل (1-6).



شكل 1-6. تطبيقات تقنية النانو في استراتيجيات علاج السرطان.

6-2. تقنية النانو في تشخيص السرطان Nanotechnology in Cancer Diagnosis

يعد تشخيص السرطان المشكلة الأكثر وضوحًا لدى مرضى السرطان، ويظل السرطان في معظم الأحيان دون علاج بسبب الاكتشاف المتأخر في المرحلتين الثالثة والرابعة، ولمعالجة هذه المشكلة، تُستخدم تقنية النانو للكشف المبكر عن الأورام في الأعضاء، توفر تقنية النانو قدرة قياس متعددة حساسة ومحددة للغاية للكشف عن المؤشرات الحيوية للسرطان في البيئات خارج الخلية وتقنيات التصوير الحيوي داخل الجسم الحي، وتتمتع تقنية النانو بإمكانيات هائلة في مجال تشخيص السرطان. تتميز الجسيمات النانوية بصغر حجمها المذهل، ويمكنها اختراق جدران الخلايا والحاجز الدموي الدماغي. وهذا يجعلها مثالية لتوصيل الأدوية والعوامل العلاجية الأخرى إلى

الخلايا السرطانية، كما يمكن استخدامها للكشف عن الخلايا السرطانية وتحديد موقع وطبيعة المرض [Khan, *et al.* 2022].

يُعد تطوير الجسيمات النانوية المُستهدفة أحد أكثر المجالات الواعدة لتقنية النانو في تشخيص السرطان، وهذه الجسيمات مصممة للالتصاق تحديداً بالخلايا السرطانية، مما يُسهّل على الأطباء تحديدها واستهدافها، قد يؤدي هذا إلى كشف مبكر أكثر دقة، ومراقبة أفضل لتطور السرطان، وتشخيص أسرع، ومن التطبيقات الواعدة الأخرى لتقنية النانو في تشخيص السرطان تطوير أجهزة الاستشعار الحيوية، وأجهزة الاستشعار الحيوية هي أجهزة صغيرة يمكنها اكتشاف مؤشرات حيوية محددة في دم المريض أو سوائل الجسم الأخرى، يمكن أن تكون هذه المؤشرات الحيوية مؤشراً على السرطان، ويمكن استخدامها للكشف عنه في مرحلة مبكرة، وفي الختام، تتمتع تقنية النانو بإمكانيات هائلة في مجال تشخيص السرطان. فباستخدام الجسيمات النانوية المُستهدفة وأجهزة الاستشعار الحيوية، يُمكن أن تُساعد في تطوير طريقة أكثر دقة وفعالية وغير جراحية لتشخيص السرطان، ومع ذلك، لا تزال التحديات المتعلقة بمثل هذه الأدوات التشخيصية قائمة، ويتمثل الأمر في التغلب على هذه التحديات وتحديث أساليب التشخيص القائمة على تقنية النانو لتشخيص السرطان والأمراض الأخرى وتوقعاتها في المستقبل [Kher, *et al.* 2022].

3-6. العلاج المضاد للسرطان متعدد الوظائف، متعدد الوسائط، القائم على التشخيص العلاجي

Multifunctional, Multimodal, Theranostics-Based Anticancer Therapy

يُعدّ العلاج التشخيصي العلاجي متعدد الوظائف مجالًا ناشئًا في علاج السرطان، يجمع بين عدة طرق علاجية في نهج علاجي واحد، ويهدف هذا النهج إلى تشخيص السرطان وعلاجه باستخدام المواد النانوية، تتميز المواد النانوية، مثل الجسيمات النانوية، بتعدد استخداماتها نظرًا لخصائصها الفريدة على المستوى النانوي. ويمكن تصميمها لأداء وظائف متنوعة، مثل قدرات التصوير، وأنظمة توصيل الأدوية، وعوامل العلاج الموجهة، وباستخدام هذه المواد النانوية متعددة الوظائف، يمكن للعلاج التشخيصي العلاجي توفير تشخيص وعلاج متزامنين للسرطان، وبالتوازي مع ذلك، يشير مصطلح "متعدد الوسائط" إلى الجمع بين طرق علاجية متعددة في علاج واحد. وفي سياق العلاج التشخيصي العلاجي، يمكن أن يشمل العلاج متعدد الوسائط طرقًا علاجية مختلفة، مثل العلاج الكيميائي، والعلاج الإشعاعي، والعلاج المناعي. ويمكن دمج هذه الطرق العلاجية في المواد النانوية المستخدمة في العلاج، مما يسمح بالتوصيل الموجه وتعزيز الفعالية. كما يتيح النهج التشخيصي العلاجي مراقبة نتائج العلاج في الوقت الفعلي، ومن خلال دمج عوامل التصوير في المواد النانوية، يمكن للأطباء تتبع توزيع العلاج وفعالته. تساعد هذه المعلومات في توجيه قرارات العلاج وتسمح بإجراء تعديلات لتحسين نتائج المرضى [Gao, *et al.* 2023]، لذا، فإن الجمع بين العلاج التشخيصي متعدد الوظائف والوسائط باستخدام المواد النانوية يحمل

آمالاً كبيرة في مكافحة السرطان، فهو يوفر إمكانية العلاج الشخصي والمستهدف، وفعالية أفضل، وآثاراً جانبية أقل مقارنةً بعلاجات السرطان التقليدية.

4-6. تقنية توصيل الأدوية النانوية المستهدفة لعلاج السرطان

Targeted Nano Drug Delivery Technology for Cancer Therapy

تقنية توصيل الأدوية النانوية المستهدفة لعلاج السرطان هي شكل من أشكال العلاج يستخدم جزيئات نانوية الحجم لتوصيل الأدوية خصيصًا إلى الخلايا السرطانية في الجسم. يمكن هندسة هذه الجسيمات النانوية للارتباط بشكل انتقائي بالخلايا السرطانية، مما يسمح بتوصيل الأدوية مباشرة إلى موقع الورم، مع تقليل الضرر الذي يلحق بالأنسجة السليمة، يتميز تطوير أنظمة توصيل الأدوية النانوية المستهدفة بالعديد من المزايا في علاج السرطان، إذ يمكنها تعزيز فعالية الأدوية من خلال زيادة تركيزها في مواقع الورم. وهذا مهم بشكل خاص للأدوية ذات الذوبان المنخفض أو السمية العالية لأنه يسمح بتوصيل جرعات أعلى مباشرة إلى الخلايا السرطانية، فضلاً عن ذلك، يمكن أن تساعد أنظمة توصيل الأدوية النانوية المستهدفة في التغلب على بعض قيود العلاج الكيميائي التقليدي، مثل ضعف التوافر الحيوي للدواء أو مقاومته. من خلال تغليف الأدوية داخل الجسيمات النانوية، يمكن تحسين استقرارها وذوبانها، مما يؤدي إلى توصيل أفضل للأدوية وتأثيرات علاجية أكبر [Ho, et al. 2017].

5-6. تقنية توصيل الأدوية المغناطيسية القائمة على تقنية النانو وعلاج

السرطان

Nanotech Based Magnetic Drug Delivery Technology and Cancer Therapy

تُعد تقنية النانو وتقنية توصيل الأدوية المغناطيسية نهجين مبتكرين في مجال الطب، يُحسنان توصيل الأدوية ويعززان فعالية العلاج، تعتمد تقنية توصيل الأدوية المغناطيسية على تطبيق مجال مغناطيسي خارجي لتوجيه الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية إلى موقع مُحدد داخل الجسم. يُمكن استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية مع الأدوية ثم حقنها في مجرى الدم. بتطبيق مجال مغناطيسي خارجي، يُمكن توجيه الجسيمات النانوية نحو الموقع المطلوب، مثل الورم ويسمح هذا النهج بتوصيل الأدوية بدقة أكبر، مما يُقلل من التعرض للجهاز ويقلل من الآثار الجانبية، وبالمثل، من خلال هندسة الجسيمات النانوية، يُمكن للباحثين إنشاء حاملات أدوية ذات خصائص فريدة غير موجودة في أنظمة توصيل الأدوية التقليدية، ويُمكن استخدام هذه الجسيمات النانوية وتصميمها خصيصًا لاستهداف الخلايا أو الأنسجة المريضة، مما يُحسن تركيز الدواء في الموقع المطلوب ويُقلل من الآثار الجانبية [Edis, et al. 2021].

فضلا عن ذلك، يمكن للجسيمات النانوية حماية حمولة الدواء من التحلل، مما يؤدي إلى تحسين استقراره وإطالة مدة إطلاقه. وصولا الى، أظهر الجمع بين تقنية النانو وتقنية توصيل الدواء المغناطيسي نتائج واعدة في العديد من مجالات الطب، على سبيل المثال، في علاج السرطان، يمكن استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية لتوصيل أدوية العلاج الكيميائي مباشرة إلى الأورام، مما يزيد تركيز الدواء في موقع الورم ويقلل من سميته في الأنسجة السليمة، ويمكن أن يعزز هذا النهج فعالية العلاج

مع تقليل الآثار الجانبية، علاوة على ذلك، يمكن أيضًا استخدام تقنية توصيل الدواء المغناطيسي في العلاج الموجه للأمراض أخرى، مثل الاضطرابات العصبية. يمكن توجيه الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية العصبية إلى مناطق محددة في الدماغ باستخدام مجالات مغناطيسية خارجية، مما يسمح بعلاج أكثر استهدافًا وتقليل الآثار الجانبية الجهازية [Sim and Wong, 2021]، وصولاً إلى دمج تقنية النانو وتقنية توصيل الدواء المغناطيسي لديه القدرة على إحداث ثورة في توصيل الأدوية من خلال تحسين الاستهداف وتقليل الآثار الجانبية وتحسين نتائج العلاج. يحمل البحث والتطوير الجاري في هذا المجال وعودًا كبيرة لمستقبل الطب.

Edis Z., Wang J., Waqas M.K., Ijaz M., Ijaz M. 2021. Nanocarriers-mediated drug delivery systems for anticancer agents: An overview and perspectives. *Int. J. Nanomed.* 2021;16:1313–1330. doi: 10.2147/IJN.S289443. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Gao H., Cao Z., Liu H., Chen L., Bai Y., Wu Q., Yu X., Wei W., Wang M. 2023. Multifunctional nanomedicines-enabled chemodynamic-synergized multimodal tumor therapy via Fenton and Fenton-like reactions. *Theranostics.* 2023;13:1974–2016. doi: 10.7150/thno.80887. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Ho B.N., Pfeffer C.M., Singh A.T.K. 2017. Update on Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems in Cancer Treatment. *Anticancer. Res.* 2017;37:5975–5981. doi: 10.21873/anticancerres.12044. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Khan M.I., Hossain M.I., Hossain M.K., Rubel M.H.K., Hossain K.M., Mahfuz A., Anik M.I. 2022. Recent Progress in Nanostructured Smart Drug Delivery Systems for Cancer Therapy: A Review. *ACS Appl. Bio Mater.* 2022;5:971–1012. doi: 10.1021/acsabm.2c00002. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Kher C., Kumar S. 2022. The Application of Nanotechnology and Nanomaterials in Cancer Diagnosis and Treatment: A Review. Cureus. 2022;14:e29059. doi: 10.7759/cureus.29059. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Malik, S., Muhammad, K. and Waheed, Y. 2023. Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine. Molecules: 14;28(18):6624. doi: 10.3390/molecules28186624

Sim S., Wong N.K. 2021. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery. Biomed. Rep. 2021;14:42. doi: 10.3892/br.2021.1418. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

الفصل السابع

تطبيقات أخرى لتقنية النانو في المجال الطبي

Other Applications of Nanotechnology in the Medical Field

1-7. تطبيقات تقنية النانو في الآلات الطبية

Applications of Nanotechnology in Medical Machinery

مع التقدم الذي تحرزه تقنية النانو في مجال الطب والعلوم البيولوجية، تتجه الأنظار نحو كيفية إحداث هذه التقنية ثورة في الآلات الطبية، ومن المتوقع أن يتم قريبًا دمج المواد الدقيقة والنانوية مع خصائص روبوتية مفيدة، قد تشمل أذرعًا نانوية، ودورات فرز، ومجموعات تنقية الكواشف، وأسطحًا تشخيصية فائقة، والتي سيتم نمذجتها للاستجابة لتشخيصات وعلاجات أمراض معينة، ويُفترض أن يتم التحكم في هذه المواد النانوية والوصلات الروبوتية عبر حواسيب نانوية، ومن المتوقع أن تتحكم الحواسيب النانوية في معدلات استجابة الأجهزة النانوميكانيكية، وتُفعلها، وتُعطّلها، وتُثبّطها، وستُبرمج هذه الحواسيب لتنفيذ عمليات طبية وطب أسنان محددة، من خلال اتصالها بشبكة أوسع من الحواسيب النانوية المترابطة، مثل الآلات النانوية المبرمجة والروبوتات، والتي لديها القدرة على تمكين الأطباء والمعالجين السريريين من إجراء إجراءات طبية دقيقة على المستوى دون الخلوي، علاوة على ذلك، من المتوقع أن تعمل هذه العناصر الروبوتية في مراحل البحث في مجال الشيفوخة والأدوية والتشخيص وطب الأسنان [He, *et al.* 2021].

3-7. تكنولوجيا النانو والطب البيطري

Nanotechnology and Veterinary Medicine

فضلا عن تطبيق الطب النانوي على البشر، تُستخدم تطبيقاته المفيدة الآن على الحيوانات، وقد بدأت أشكال متعددة من اللقاحات النانوية والمواد المساعدة النانوية تشق طريقها إلى العلوم البيطرية. ويجري الآن تحديث التطعيمات العلاجية والتشخيصية والعلاجية والبيطرية للحيوانات، فضلا عن التطهير والتكاثر والتغذية، باستخدام مفهوم تقنية النانو، تتمتع تقنية النانو بالقدرة على إحداث ثورة في مجال الطب البيطري، إذ توفر أدوات تشخيصية وخيارات علاجية جديدة للحيوانات، ففي مجال التشخيص، يمكن لتقنية النانو تحسين دقة وحساسية الاختبارات التشخيصية المستخدمة للكشف عن أمراض مختلفة، ويمكن تصميم الجسيمات النانوية للارتباط بمؤشرات حيوية محددة في الجسم تشير إلى وجود مرض، مما يسمح بالكشف المبكر والعلاج [Rajwade, *et al.* 2023]، وفي مجال العلاج، يمكن لتقنية النانو تحسين أنظمة توصيل الأدوية، مما يعزز فعاليتها مع تقليل الآثار الجانبية، ويمكن تصميم الجسيمات النانوية لتحسين قابلية ذوبان الأدوية واستقرارها وخصوصيتها، مما يضمن وصول الأدوية إلى أهدافها المقصودة وبقاءها نشطة لمدد أطول من الزمن.

فضلا عن ذلك، يمكن استخدام تقنية النانو لتطوير لقاحات وعلاجات مناعية جديدة، فضلا عن أدوات جديدة للطب التجديدي، وعلى سبيل المثال، يمكن استخدام الجسيمات النانوية لإنشاء هياكل أساسية لهندسة الأنسجة وإصلاحها، مما يعزز نمو أنسجة جديدة ويسرع عمليات الشفاء، ويُظهر استخدام هذا الطب النانوي صغير الحجم تأثيرًا مباشرًا على الصحة العامة نظرًا للترابط بين البشر والحيوانات في البيئة المعيشية نفسها. وتتواصل الجهود لزيادة إنتاج اللحوم والحليب، مما يؤدي إلى تقليل بقايا

اللقاحات ومشاكل مقاومة الأدوية في الطب البيطري، علاوة على ذلك، تظل هذه الثورة الطبية فعالة من حيث التكلفة وتساعد على تقليل كمية منتجات الحليب واللحوم المهمة، فضلا عن ذلك، في مجال رعاية الحيوانات الأليفة الحديثة، يتم أيضًا طرح منتجات غذائية وصحية في السوق في ظل نشأة الممارسات الناجحة في تقنية النانو [laniski, et al. 2021]، بشكل عام، توفر تقنية النانو إمكانيات مثيرة لتحسين صحة الحيوان ورفاهيته، ولديها القدرة على إحداث ثورة في الطب البيطري.

3-7. أجهزة الاستشعار النانوية، والميكروبات النانوية، وتكنولوجيا

الحرب الكيميائية

Nano Sensors, Nano Microbivores and Chemical Warfare

Technology

تشير أجهزة الاستشعار النانوية إلى أجهزة صغيرة يمكنها اكتشاف العوامل الكيميائية أو البيولوجية وتحليلها على المستوى الجزيئي، ولها تطبيقات مختلفة، بما في ذلك مراقبة جودة الهواء والكشف عن مسببات الأمراض في الغذاء والماء. من ناحية أخرى، فإن الكائنات الدقيقة النانوية هي كائنات دقيقة (مجهرية) يمكنها استهلاك أو تحليل الملوثات مثل المواد الكيميائية العضوية والمعادن الثقيلة في البيئة، ويمكن استخدامها لأغراض المعالجة البيولوجية ومعالجة التربة والمياه الجوفية الملوثة، هناك ارتباط بين هذين المفهومين، إذ يمكن استخدام أجهزة الاستشعار النانوية والكائنات الدقيقة النانوية في الكشف عن عوامل الحرب الكيميائية ومعالجتها على سبيل المثال ويمكن تطوير أجهزة الاستشعار النانوية للكشف عن وجود عوامل الحرب الكيميائية في الهواء أو الماء، بينما يمكن استخدام الكائنات الدقيقة النانوية لتحليل أو إزالة سموم هذه

العوامل في البيئة [Comini, et al. 2013]. وبهذه الطريقة، تُعد هذه التقنيات أدوات مهمة في ضمان الأمن الوطني والعالمي.

يجري تطوير موجة جديدة من أجهزة الاستشعار النانوية لاستخدامها في الأغراض العسكرية ضد الكشف عن العوامل الكيميائية المحمولة جواً والمنطلقة والتي يمكن إخراجها واستنشاقها بسهولة مع نتائج سامة، تتمتع الخلايا البلعمية بوظيفة هضمية لتطهير الخلايا؛ وبناءً على هذا المبدأ، يتم استخدام ميكروبات نانوية مصممة صناعياً في دراسات لتنظيف مجرى الدم عن طريق هضم مسببات الأمراض السامة، تؤدي هذه الوظيفة في وقت محدود للغاية مقارنة بخيارات الأدوية الأخرى دون التسبب في أي سمية أو حالات صدمة إنتانية، سيتم استخدام مبدأ عمل مماثل للكشف عن كمية المخدرات المحظورة المستنشقة مثل الماريجوانا والمواد المحظورة وتركيزات الكحول لدى الأفراد، والتي يُحظر بشدة استخدام هذه المواد لدى المرضى [Sharon, 2019]، قد تحل هذه التقنيات المتقدمة محل الإجراءات التقليدية، وهي إجراءات تشخيصية مكثفة وتستغرق وقتاً طويلاً.

4-7. الطب النانوي وكوفيد-19 Nanomedicine and COVID-19

خلال جائحة كوفيد-19، أدى الطب النانوي دوراً حاسماً في تطوير أدوات التشخيص واستراتيجيات العلاج وطرق توصيل اللقاح، إن الصلة بين فيروس كورونا والجسيمات النانوية بناءً على الحجم والوظيفة واضحة نسبياً، من حيث الحجم، فإن كل من جسيمات الفيروس والجسيمات النانوية هي جسيمات صغيرة بحجم النانو، ويسمح هذا الحجم الصغير لها بالتفاعل مع بعضها البعض على نطاق صغير جداً، وبالمثل، من حيث أوجه التشابه الوظيفية، يمكن هندسة الجسيمات النانوية أو تصميمها ليكون لها وظائف محددة، على سبيل المثال، يمكن طلاء بعض الجسيمات

النانوية بجزيئات تجعلها تلتصق بالفيروسات مثل فيروس كورونا، وهذه الوظيفة ضرورية لأنها تسمح للجسيمات النانوية "بالتمسك" بالفيروس، في سياق فيروس كورونا، اكتشف العلماء كيفية استخدام الجسيمات النانوية بطرق مختلفة بما في ذلك الكشف والعلاج والاستجابات الوقائية، ويمكن تصميم الجسيمات النانوية للارتباط بأجزاء معينة من فيروس كورونا، وعندما تلتصق الجسيمات النانوية بالفيروس، يُمكنها تغيير لونها أو إصدار ضوء، مما يُسهّل على العلماء والأطباء اكتشاف وجود الفيروس في عينة، مثل دم المريض أو لعابه، وبالمثل، يُمكن استخدام الجسيمات النانوية أيضًا لتوصيل الأدوية مباشرةً إلى الفيروس أو الخلايا المصابة، ويُمكن اعتبار الجسيمات النانوية بمثابة مركبات توصيل صغيرة يُمكنها حمل الأدوية المضادة للفيروسات مباشرةً إلى موقع الإصابة، مما قد يزيد من فعالية العلاجات [Vahedifard and Chakravarthy, 2021].

فضلا عن ذلك، وفيما يتعلق بتقنيات الحماية من كوفيد-19، فقد صُممت بعض الأقنعة وأغطية الوجه بطبقات من الجسيمات النانوية التي يُمكنها حبس الفيروسات وتحييدها، بما في ذلك فيروس كورونا، عند ملامستها لسطح القناع. علاوة على ذلك، استُخدمت الجسيمات النانوية لإنشاء اختبارات تشخيصية شديدة الحساسية والدقة يُمكنها الكشف عن فيروس كورونا المستجد (SARS-CoV-2) في عينات المرضى، كما استُخدمت الجسيمات النانوية لتطوير علاجات يُمكنها استهداف الفيروس بشكل مباشر، فضلا عن تحسين توصيل الأدوية الحالية وفعاليتها [Sharma, 2022].

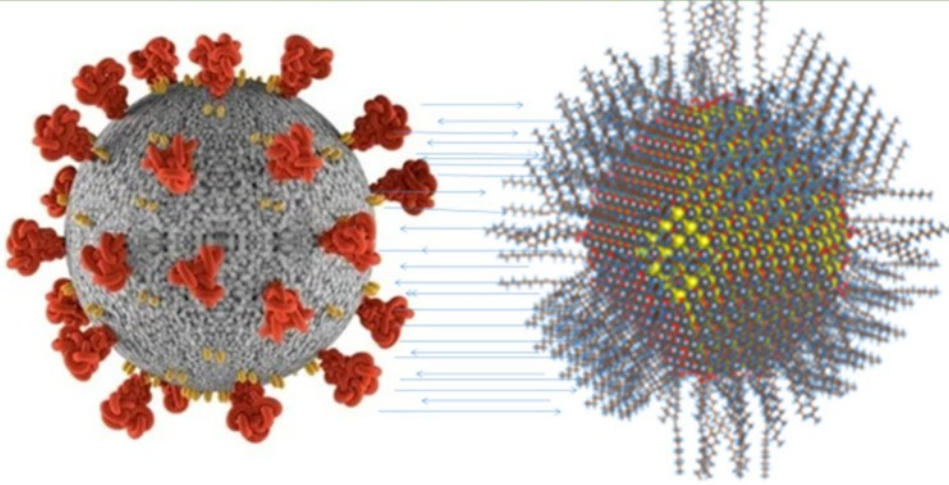
فضلا عن ذلك، استُخدمت تقنية النانو لتحسين استقرار وفعالية اللقاحات، بالإضافة إلى تطوير طرق توصيل جديدة مثل بخاخات الأنف ولصقات الإبر الدقيقة، ويمكن أن

تساعد هذه الأساليب في زيادة إمكانية الوصول إلى اللقاحات وفعاليتها، لا سيما في البيئات محدودة الموارد، ويمكن التأكد من التقدم والاستجابات السريعة الناتجة عن الطب النانوي من خلال حقيقة أن تقنية النانو تُستخدم أيضًا في تقنيات تصنيع أدوية اللقاحات ضد كوفيد-19. بما أن الطب النانوي أثبت فعاليته في تشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها، فقد استُخدم لمواجهة الجائحة. والآن، أصبحت التكنولوجيا النانوية متاحة، ويجري النظر في استخدامها في تصنيع تقنيات مضادة للفيروسات لدمجها في المعدات الطبية الشخصية وتصنيع الأدوية النانوية [Thi, et al. 2021]. والغرض الوحيد هو تعزيز سلامة العاملين في المجال الطبي، وحماية المرضى الذين يعانون من مضاعفات فيروس كورونا باستخدام أدوية وأجهزة أكثر حساسية.

في هذا الصدد، يتم إدخال المواد النانوية، مثل النقاط الكمومية، في أجهزة الاستشعار الحيوية لتجارب التشخيص والتجمعات النانوية الأخرى، مثل الليبوزومات والجسيمات النانوية البوليمرية والدهنية والجسيمات النانوية المعدنية والميسيلات، والتي يتم استخدامها لتغليف الأدوية المضادة للفيروسات واقتران الأدوية، وستكون الفائدة الكبيرة هي زيادة التأثير الدوائي واستهداف الأدوية بشكل أكثر كفاءة. تُظهر الدراسات أن هذه الخصائص المضادة للفيروسات للجسيمات النانوية تعمل عن طريق منع ارتباط فيروس كورونا ودخوله وتكاثره في الجسم، باستخدام هذه التقنية، فإن السمية المرتبطة بخلايا الجسم الطبيعية بسبب تطبيق الجسيمات النانوية هي العامل الرئيس للقلق وصولاً إلى أن تحتاج إلى التحقيق والتحسين للتطبيقات المستقبلية [Sharma, et al. 2021]، بشكل عام، يحمل الطب النانوي وعدًا كبيرًا في مكافحة كوفيد-19 ويمكن أن يحدث ثورة في طريقة تشخيص الأمراض المعدية وعلاجها

والوقاية منها في المستقبل. يوضح شكل (1-7) أذناه العلاقة بين الجسيمات النانوية وفيروس كورونا من حيث كيمياء البنية والحجم والوظيفة التي يمكن استخدامها كنظرة عامة نموذجية حول كيفية الاستفادة بشكل رئيسي من تقنية النانو لاكتشاف العلاجات المضادة للفيروسات في المستقبل.

Corona virus and Nanotechnology- the Links



شكل 1-7. العلاقة بين فيروس كورونا والجسيمات النانوية بناءً على الحجم والوظيفة.

Comini E., Baratto C., Concina I., Faglia G., Falasconi M., Ferroni M., Galstyan V., Gobbi E., Ponzoni A., Vomiero A. 2013. Metal Oxide Nanoscience and Nanotechnology for Chemical Sensors. *Sens. Actuators B Chem.* 2013;179:3–20. doi:

10.1016/j.snb.2012.10.027. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

He L., Dai D., Xie L., Chen Y., Zhang C. 2021. Biological Effects, Applications and Strategies of Nanomodification of Dental Metal Surfaces. *Mater. Des.* 2021;207:109890. doi:

10.1016/j.matdes.2021.109890. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Ianiski L.B., Rodrigues F.D.S., Stibbe P.C., Weiblen C., Pereira D.I.B., Santurio J.M., Silva C.D.B.D., Sangioni L.A., Vogel F.S.F., Costa M.M.D., et al. 2013. Nanotechnology in veterinary medicine: A review. *Ciênc. Rural.* 2021;52:e20210195. doi: 10.1590/0103–8478cr20210195. [\[DOI\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Rajwade J.M. 2023. Fungal Cell Factories for Sustainable Nanomaterials Productions and Agricultural Applications. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2023. An Overview of Myconanoparticles Applications in Veterinary Medicine; pp. 657–691. [\[Google Scholar\]](#)

Sharma A., Kontodimas K., Bosmann M. 2021. Nanomedicine: A diagnostic and therapeutic approach to COVID–19. *Front. Med.*

2021;8:648005. doi: 10.3389/fmed.2021.648005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Sharon M. 2019. Nanotechnology in the Defense Industry: Advances, Innovation, and Practical Applications. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2019. Nanotechnology to Aid Biological and Chemical Warfare Defense; pp. 165–234. [\[Google Scholar\]](#)

Vahedifard F., Chakravarthy K. 2021. Nanomedicine for COVID–19: The role of nanotechnology in the treatment and diagnosis of COVID–19. Emergent Mater. 2021;4:75–99. doi: 10.1007/s42247–021–00168–8. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

الفصل الثامن

تحليلات السموم والسلامة لتقنيات النانو

Toxicology and Safety Analyses of Nanotechnologies

تُشير الآثار الجانبية لتقنية النانو قلقًا بالغًا على البشر والحيوانات والبيئة بشكل عام، في حين أن السمية المرتبطة بهذه التجمعات غير مفهومة جيدًا، ولا يزال المجتمع العلمي غير متأكد من مدى إمكانية توسيع نطاق تطبيقات تقنية النانو، ولا سيما في الطب، وهو مجال حساس للغاية في مجال الرعاية الصحية في السنوات السابقة، طُرحت بعض المنتجات القائمة على النانو، ولكن سُحبت لاحقًا من السوق بسبب الآثار الجانبية المبلغ عنها لدى عامة الناس، ويُعد تقييم مخاطر الطب النانوي موضوعًا بالغ الأهمية ويحتاج إلى تقييم عاجل، وتكمن الحاجة في إعطاء الأولوية للتجارب المتعلقة بسلامة الجسيمات النانوية، وتعديل الجرعات، والاستخدام. ويمكن استخدام معجزات تقنية النانو نفسها في أجهزة الاستشعار والعلامات للمعالجات البيولوجية والكيميائية والبيئية، ويجب إجراء تحليل دقيق لسمية المنتجات الاستهلاكية، ويجب تقييم منتجات العناية بالبشرة والأسنان التي تحتوي على مواد نانوية مختلفة من الليبوزومات، والمكعبات، والجسيمات النانوية الدهنية الصلبة، والشجيرات الشجرية بشكل خاص، ويجب تحديد آثارها الجانبية حتى يمكن تقديم مستحلبات نانوية أكثر تعديلًا وفعالية وغير ضارة واستخدامها في المستقبل [Oberdorster, 2010]، وبالمثل، ترتبط مسألة التراكم البيولوجي والثبات بالتكنولوجيا النانوية. تتمتع المواد النانوية بالقدرة على الثبات في البيئة لفترات طويلة والتراكم في الكائنات الحية، ويمكن أن يؤدي هذا إلى آثار سلبية محتملة على كل من

صحة الإنسان والنظم البيئية. فضلا عن ذلك، في بيئات الرعاية الصحية، قد يكون المهنيون الطبيون الذين يتعاملون مع المواد النانوية معرضين لخطر التعرض المحتمل من خلال الاستنشاق أو التلامس الجلدي أو الابتلاع، ويجب تطبيق ممارسات التعامل الآمن والتدابير الوقائية الكافية لتقليل مخاطر التعرض، علاوة على ذلك، يثير استخدام المواد النانوية في التطبيقات الطبية أيضًا اعتبارات أخلاقية تتعلق بالموافقة المستنيرة والخصوصية والإنصاف في الوصول والآثار المحتملة على الفئات السكانية الضعيفة، وهناك حاجة إلى معالجة هذه المخاوف الأخلاقية لضمان الاستخدام العادل والمسؤول للمواد النانوية في الرعاية الصحية [Adetunji, et al. 2021].

لضمان الاستخدام الآمن والمستدام للمواد النانوية في المجال الطبي، يمكن تطبيق عدة تدابير، مثل تقييمات المخاطر الدقيقة والشاملة، والتي ينبغي إجراؤها لتقييم المخاطر المحتملة المرتبطة بمواد نانوية محددة قبل نشرها في التطبيقات الطبية. وبالمثل، ينبغي وضع أطر تنظيمية مناسبة لضمان الإنتاج والتداول والاستخدام الآمن للمواد النانوية، ويشمل ذلك تقييم سلامتها، ومتطلبات وضع العلامات عليها، ومراقبة آثارها في بيئات الرعاية الصحية. فضلا عن ذلك، ينبغي تطوير أساليب اختبار موحدة لتقييم سلامة وفعالية المواد النانوية للاستخدام الطبي، ويشمل ذلك بروتوكولات موحدة لاختبار السمية، والتصنيف، ومراقبة الجودة، علاوة على ذلك، ينبغي تطبيق تدابير رقابة صارمة لتقليل التعرض المهني للمواد النانوية. ويشمل ذلك استخدام الضوابط الهندسية، ومعدات الحماية الشخصية، وبرامج تدريب الموظفين. علاوة على ذلك، فإن التواصل الشفاف بشأن المخاطر والفوائد المحتملة المرتبطة بالمواد النانوية أمر ضروري لبناء الثقة بين أصحاب المصلحة، بما في ذلك المتخصصين في الرعاية الصحية والمرضى وعامة الناس [Rani, et al. 2023]، وهناك حاجة لإعطاء

الأولوية للتجارب المتعلقة بسلامة الجسيمات النانوية، وتعديل جرعاتها، واستخدامها، ويمكن الاستفادة من مزايا تقنية النانو نفسها لإنتاج مستشعرات وعلامات للمعالجات البيولوجية والكيميائية والبيئية. يجب إجراء تحليل دقيق لسمية المنتجات الاستهلاكية، ويجب تقييم منتجات العناية بالبشرة والأسنان التي تحتوي على أنواع مختلفة من الليبوزومات غير المادية، والمكعبات، والجسيمات النانوية الدهنية الصلبة، والتشجيرات، بدقة، وتحديد آثارها الجانبية، إذ يمكن إدخال مستحلبات نانوية أكثر تعديلًا وفعاليةً وسلامةً في المستقبل. بشكل عام، من خلال تقييم المخاطر المحتملة، وتطبيق التدابير التنظيمية المناسبة، وتعزيز الاستخدام المسؤول، يمكن استخدام المواد النانوية بأمان واستدامة في المجال الطبي لتحسين التشخيص، وتوصيل الأدوية، وعلاج الأمراض.

1-8. الآفاق المستقبلية لتطبيقات الطب النانوي

Future Prospects Regarding Nano-Medical Applications

تحمل المواد النانوية وعودًا كبيرة لمختلف التطورات الطبية الحيوية والتطبيقات الصناعية. ومع ذلك، تشير خصائصها الفيزيائية والكيميائية الفريدة مخاوف بشأن تأثيرها المحتمل على صحة الإنسان والبيئة، ولدخول المواد النانوية الطبية إلى السوق، هناك العديد من العقبات التي يجب التغلب عليها، مثل شهادات وتصاريح إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، فضلًا عن مخاوف تتعلق بالسلامة والأخلاقيات. في السنوات الأخيرة، ركزت الهيئات التنظيمية حول العالم على وضع أطر عمل مناسبة لضمان الاستخدام الآمن والمسؤول للمواد النانوية، وينبغي تناول هذه القضية بشكل أكثر كثافةً في السنوات القادمة من أبحاث تكنولوجيا النانو، وفي هذا الصدد، ينبغي أن تهدف أوراق المراجعة إلى تزويد الباحثين وواضعي السياسات والمتخصصين في

الصناعة بفهم شامل للشؤون التنظيمية الحديثة المتعلقة بالمواد النانوية، ومن خلال دراسة نقدية للوضع الحالي لتنظيم المواد النانوية، تُسلط هذه الورقة الضوء على الحاجة إلى التنسيق والتعاون بين الهيئات التنظيمية حول العالم، ويتضمن تنظيم شؤون التصنيع المتعلقة بالمواد النانوية في العلوم الطبية عدة خطوات، ومن المهم ملاحظة أن هذه الخطوات توفر إطارًا عامًا، ولكن التفاصيل والعمليات المحددة قد تختلف باختلاف الاختصاص القضائي والمتطلبات الخاصة بكل دولة أو منطقة [Malik, et al. 2023].

الخاتمة Conclusions

يحمل مستقبل تقنية النانو في مجال الرعاية الصحية والطب إمكانات هائلة لإحداث ثورة في طرق تشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها، تتضمن تقنية النانو معالجة المواد على نطاق صغير جدًا، إذ تختلف خصائصها اختلافًا كبيرًا عن نظيراتها الكبيرة، مما يسمح بالتحكم الدقيق في خصائصها الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية. وهذا يفتح آفاقًا جديدة لتطوير علاجات جديدة، وأنظمة توصيل أدوية مستهدفة، وأدوات تشخيص دقيقة، فضلًا عن توصيل الأدوية، والتوصيل الموجه، والأدوية المحسنة، والجرعات المحدودة، وتقليل الآثار الجانبية المنهجية، يمكن أيضًا استخدام الجسيمات النانوية لتعزيز فعالية الأدوية الحالية من خلال تحسين قابليتها للذوبان، واستقرارها، وتوافرها البيولوجي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لأجهزة الاستشعار والأجهزة القائمة على تقنية النانو مراقبة صحة المريض آنيًا، مما يتيح الكشف المبكر ووضع خطط علاج شخصية، في المستقبل، قد تُمكن تقنية النانو من تطوير روبوتات نانوية يمكنها التنقل عبر مجرى الدم لاستهداف الخلايا السرطانية وتدميرها، أو توصيل حمولات من الأدوية إلى أنسجة معينة.

قد يفتقر مجال واسع من طب النانو، لا سيما في جوانب أخرى لا تزال قيد البحث، قد تبدو رؤية تقنية النانو بدعةً ومجردة، على غرار مجال التجارب الحاسوبية والمعلوماتية الحيوية الحاسوبية الذي انتُقد قبل بضع سنوات، ومع ذلك، يبرز مجال تقنية النانو الحيوية بسرعة كتقنية متطورة في القرن الحادي والعشرين، ذات آثار متنوعة في العلوم والتكنولوجيا. المعرفة النظرية متوفرة، والبحوث التطبيقية جارية لجعلها أكثر تقدمًا. من المتوقع أن تصبح تقنية النانو قريبًا إلزامية في الصناعة الطبية بدلًا من كونها خيارًا، بمجرد أن تصبح تكلفة هذه التقنية في متناول اليد، من المتوقع أن تؤثر على طب الأسنان والرعاية الصحية والحياة البشرية بشكل أعمق من ذي قبل، تتمثل الحاجة الرئيسية في الحد من المخاوف والمخاطر المتعلقة بالسمية المرتبطة بالجرعات العالية والاستخدام المفرط للمواد النانوية في أنظمة الأدوية والعلاج، وهذا أمر بالغ الأهمية إذا أراد العلماء تمكين التطبيق الناجح لتقنية النانو في الطب. بشكل عام، يحمل مستقبل تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية والطب وعودًا كبيرة لتحسين نتائج المرضى وإحداث ثورة في الطريقة التي نتعامل بها مع الوقاية من الأمراض وعلاجها.

Adetunji C.O., Olaniyan O.T., Anani O.A., Olisaka F.N., Inobeme A., Bodunrinde R.E., Adetunji J.B., Singh K.R.B., Palnam W.D., Singh R.P. 2021. Current Scenario of Nanomaterials in the Environmental, Agricultural, and Biomedical Fields. In Nanomaterials in Bionanotechnology; CRC Press; Boca Raton, FL, USA, 2021; pp. 129–158

Malik, S., Muhammad, K. and Waheed, Y. 2023. Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine. *Molecules*: 14;28(18):6624. doi: 10.3390/molecules28186624

Oberdörster G. 2010. Safety Assessment for Nanotechnology and Nanomedicine: Concepts of Nanotoxicology. *J. Intern. Med.* 2010;267:89–105. doi: 10.1111/j.1365–2796.2009.02187.x. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Rani A., Kumar N., Kumar M. 2023. Metal Oxide–Based Carbon Nanocomposites for Environmental Remediation and Safety. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2023. 2 Environmentally Friendly Green Approaches and Applications of Nanoparticles. [[Google Scholar](#)]

الفصل التاسع

تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية ومخاطرها على السلامة والبيئة

Nanotechnology in healthcare, and its safety and
environmental risks

9-1. مقدمة

تُبشر تقنية النانو بآفاقٍ واعدة في إحداث ثورةٍ في مجال الرعاية الصحية، إذ تُتيح فرصًا غير مسبوقة في التشخيص، وتوصيل الأدوية، وعلاج السرطان، ومكافحة الأمراض المعدية. يستكشف هذا الاستعراض المشهدَ متعددَ الجوانب لتقنية النانو في مجال الرعاية الصحية، مع تناول الجوانب الحاسمة لمخاطر السلامة والبيئة المرتبطة بتطبيقها الواسع. بدأنا بمقدمةٍ حول دمج تقنية النانو في الرعاية الصحية، وتعمقنا في تصنيفها والمواد المختلفة المُستخدمة فيها، مهيدين الطريق لفهمٍ شاملٍ لإمكانياتها. ثم انتقلنا إلى توضيح تطبيقات تقنية النانو المتنوعة في مجال الرعاية الصحية، والتي تشمل التشخيص الطبي، وهندسة الأنسجة، وتوصيل الأدوية المُستهدفة، وتوصيل الجينات، وعلاج السرطان، وتطوير العوامل المُضادة للميكروبات. امتد النقاش إلى الوضع الراهن المُحيط بالترجمة السريرية والتسويق التجاري لهذه التقنيات المُتطورة، مُركزين على منتجات الرعاية الصحية القائمة على تقنية النانو التي تمت الموافقة عليها عالميًا حتى الآن. كما ناقشنا اعتبارات السلامة للمواد النانوية، سواءً من حيث صحة الإنسان أو تأثيرها البيئي. لقد عرضنا المخاطر الصحية المرتبطة بالتعرض للمواد النانوية في الجسم الحي، من حيث آليات النقل والإجهاد التأكسدي والتفاعلات الفيزيائية. علاوة على ذلك، سلطنا الضوء على المخاطر البيئية،

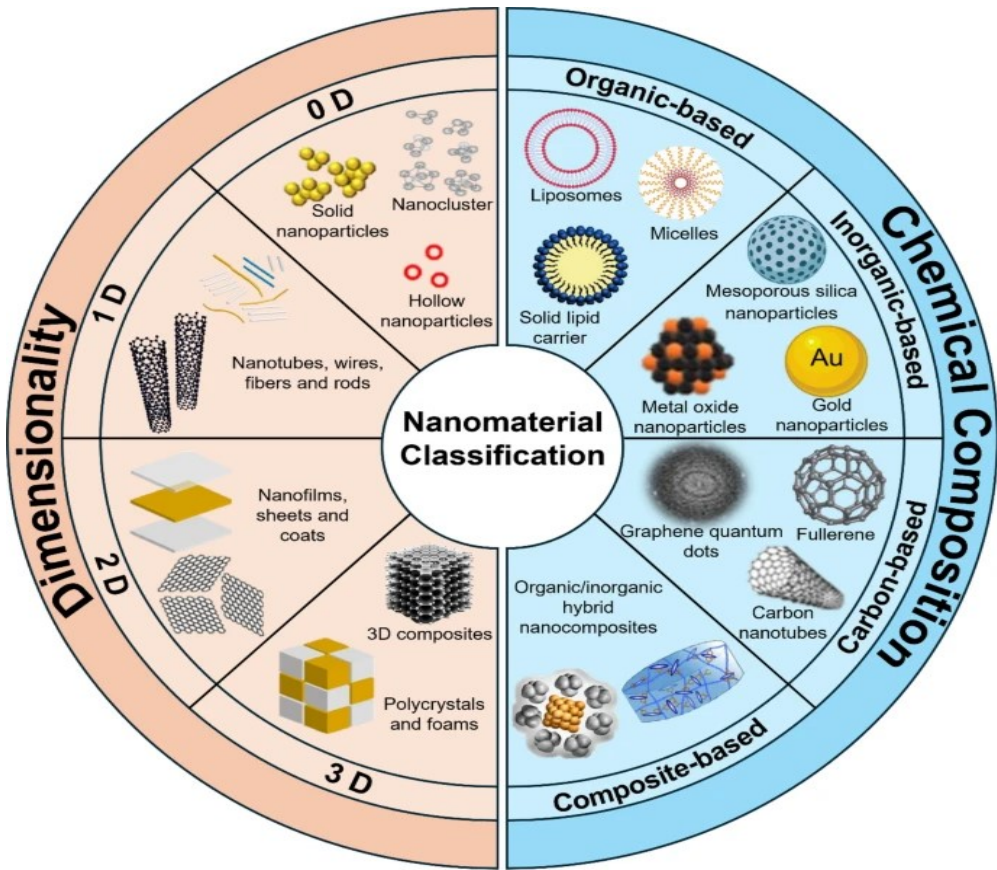
مُدرِّكين الآثار المحتملة على النظم البيئية والتنوع البيولوجي. وأخيراً، سعيًا جاهدين لتقديم رؤية ثاقبة حول المشهد التنظيمي الحالي الذي يُنظَّم استخدام تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية في مختلف مناطق العالم. ومن خلال توليف هذه الرؤى المتنوعة، تُؤكد على ضرورة موازنة الابتكار مع السلامة والحفاظ على البيئة، مع رسم مسارٍ مُستقبلي نحو التكامل المسؤول لتكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية [Ma, et al. 2024].

9-2. فئات وتصنيفات مواد تكنولوجيا النانو Categories and classification of nanotechnology materials

يمكن تصنيف المواد النانوية إلى أربعة أنواع رئيسية بناءً على درجة الاحتجاز المكاني [Paras, et al. 2022] الشكل (1-9). وتشمل هذه الأنواع:

- 1- المواد النانوية صفرية الأبعاد، إذ تكون جميع أبعادها على مقياس النانومتر (مثل الجسيمات النانوية).
- 2- المواد النانوية أحادية البعد، إذ تكون من الأبعاد الثلاثة في نطاق النانومتر (مثل القضبان النانوية والأسلاك النانوية، إلخ)،
- 3- المواد النانوية ثنائية الأبعاد، إذ يكون أي بُعدين من الأبعاد الثلاثة بحجم النانومتر (مثل الصفائح النانوية والصفائح النانوية والطلاءات النانوية).
- 4- المواد النانوية ثلاثية الأبعاد، إذ يكون كل بُعد على مقياس النانومتر، مما يسمح للإلكترونات بالتحرك بحرية دون أن تُحصَر في أي اتجاه. ومن الأمثلة على ذلك: الزهور النانوية، والمكعبات النانوية، والأقفاص النانوية، وحزم الأسلاك النانوية، والتجميعات الذاتية المتنوعة للمواد النانوية ذات الأبعاد المنخفضة.

فضلاً عن الحصر المكاني، يُمكن تصنيف المواد النانوية بناءً على المنشأ والمسامية والطور والتشتت، ويعكس تعدد التصنيفات وفرة مواد تقنية النانو، التي تؤدي دوراً متزايد الأهمية في تطبيقات الرعاية الصحية. ومع ذلك، فإن الطريقة الأكثر شيوعاً لتصنيف المواد النانوية تعتمد على تركيبها الكيميائي [Datta, *et al.* 2022]. وبناءً على ذلك، يُمكن تصنيفها إلى أربع فئات حسب المواد: مواد نانوية عضوية، وغير عضوية، وكربونية، ومركبة الشكل (1-9).



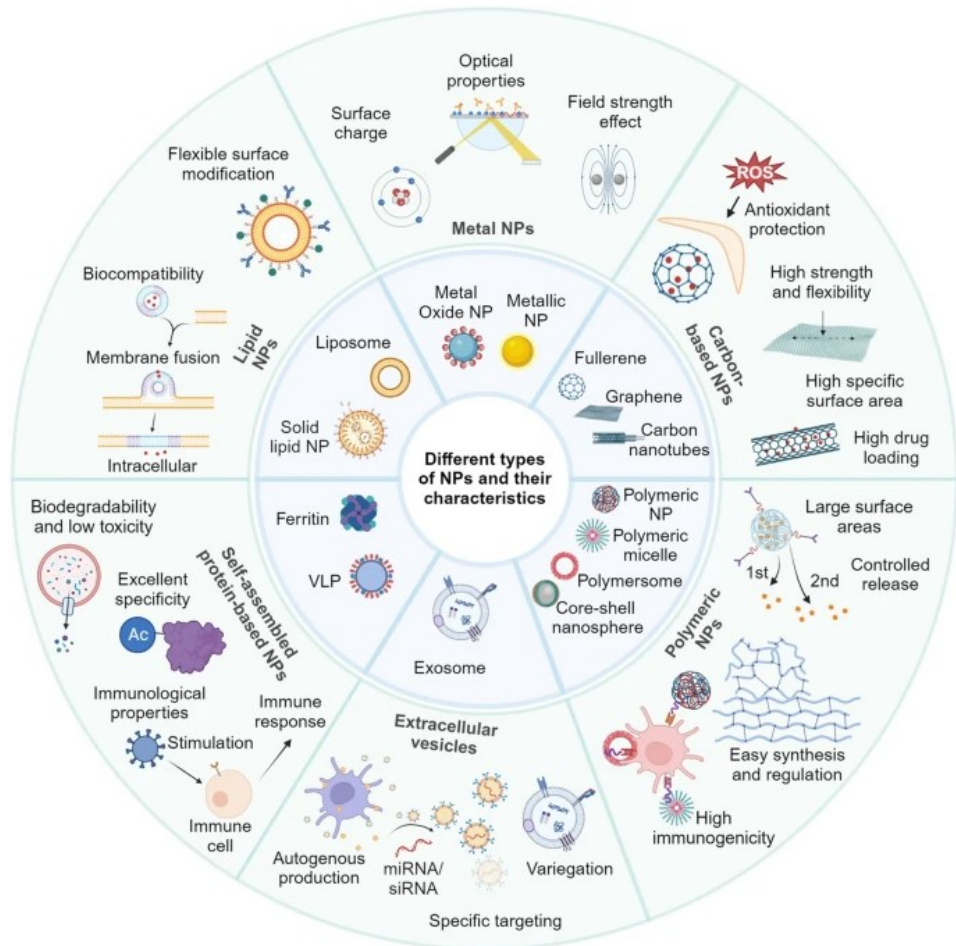
شكل 1-9. تصنيفات المواد النانوية بناءً على الأبعاد والتركيب الكيميائي. عن Ma,

et al. 2024

3-9. المواد النانوية العضوية Organic-based Nanomaterials

تشمل المواد النانوية العضوية، التي تُشكّل عبر تجمعات تساهمية أو غير تساهمية من الجزيئات العضوية، مجموعة واسعة من الأنواع المستخدمة في تطبيقات الرعاية الصحية، بما في ذلك الميسيلات، والشجيرات الشجرية، والليبوزومات، والهلام النانوي، والجسيمات النانوية البوليمرية (NPs)، والحوصلات خارج الخلية، والأطر العضوية التساهمية النانوية (COFs). معظمها، باستثناء عدد محدود من الآلات الجزيئية الحديثة، بوليمرية بطبيعتها، وتحظى هذه المواد بتقدير كبير لتوافقها الحيوي، مما يجعلها مثالية للتطبيقات الحيوية، مع أنواع معينة، مثل البوليمر الأليفاتي، تشتهر بشكل خاص بقابليتها الاستثنائية للتحلل الحيوي، بالإضافة فضلاً عن قابلية للتكيف بشكل كبير مع مجموعة متنوعة من التطبيقات الطبية الحيوية، مثل التصوير الحيوي، وتوصيل الأدوية، والعلاج الشكّل (2-9) على سبيل المثال، تُقدّر الجسيمات النانوية البوليمرية شبه الموصلة لمعاملات الانقراض العالية، وثباتها الضوئي، وأنماط انبعائها القابلة للضبط في طيف الأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR)، مما يجعلها مثالية لتصوير الأنسجة العميقة، بما في ذلك التصوير الفلوري بالأشعة تحت الحمراء القريبة من الثانية (NIR-II) والتصوير الضوئي الصوتي. فضلاً عن ذلك، برزت جزيئات COFs كمرشحات واعدة في توصيل الأدوية والعلاج الضوئي نظراً لمساميتها الكبيرة وخصائصها الكهروضوئية الفائقة، تؤدي الليبوزومات والحوصلات والميسيلات، المستخدمة على نطاق واسع في تغليف الأدوية، دوراً حاسماً في تقليل سمية العوامل العلاجية الفعالة غير المستهدفة [Zheng, et al. 2024]، ويُعد التركيب الأساسي لهذه الجسيمات النانوية العضوية وأبعادها وخصائص سطحها عوامل حاسمة تحدد توافقها الحيوي وفعاليتها الوظيفية في الجسم الحي.

ومع ذلك، وعلى الرغم من مزاياها، تُعاني المواد النانوية العضوية من بعض القيود، منها انخفاض قوتها الميكانيكية واستقرارها مقارنةً بنظيراتها غير العضوية، مما قد يحد من استخدامها في التطبيقات التي تتطلب سلامة هيكلية عالية واستقرارًا حراريًا، فضلًا عن ذلك، قد يؤثر التباين بين الدفعات في عملية التخليق على إمكانية إعادة الإنتاج وقابلية التوسع. ومع ذلك، تهدف الأبحاث الجارية إلى معالجة هذه التحديات، مما يعزز إمكانات المواد النانوية العضوية في مجال الرعاية الصحية.



شكل 2-9. خصائص ست مواد نانوية شائعة، تتميز الجسيمات النانوية الدهنية، المكونة من دهون مثل الفوسفوليبيدات، بتوافق حيوي ممتاز وقدرات مرنة لتعديل الأسطح.

تتميز الجسيمات النانوية المعدنية، بما في ذلك معادن مثل الذهب والفضة والنحاس، بالإضافة إلى أكاسيدها، بخصائص بصرية وإلكترونية ومغناطيسية متميزة، مما يجعلها مثالية لتطبيقات التصوير البيولوجي والعلاج الضوئي الحراري (PTT) والاستشعار، تتميز المواد النانوية الكربونية، مثل الأنابيب النانوية الكربونية والجرافين والفلويرينات، بمساحة سطح كبيرة، وقدرة عالية على تحميل الأدوية، واستقرار كيميائي، مما يوفر مقاومة للبيئات المؤكسدة. تتميز الجسيمات النانوية البوليمرية، المصنوعة من بوليمرات متنوعة، بهياكل وخصائص متنوعة مناسبة لتطبيقات طبية حيوية متعددة. تتميز الجسيمات النانوية ذاتية التجميع، بما في ذلك بروتينات عائلة الفيريتين والجسيمات الشبيهة بالفيروسات (VLPs)، بقابلية تحلل بيولوجي جيدة في حالة بروتينات الفيريتين، وقدرة على محاكاة المحفزات الفيروسية لتحفيز الاستجابات المناعية في حالة الجسيمات الشبيهة بالفيروسات. الإكسوسومات، وهي حويصلات صغيرة تفرزها الخلايا، غنية بالبروتينات والأحماض النووية وجزئيات الإشارة، وتؤدي أدوارًا حيوية في التواصل الخلوي والتنظيم. لهذه المواد النانوية تطبيقات واسعة في توصيل الأدوية، والتصوير الجزيئي، والاستشعار الحيوي، وهندسة الأنسجة، وتشخيص الأمراض. عن (Ma, et al. 2024)

4-9. المواد النانوية غير العضوية Inorganic-based nanomaterials

لا تتميز المواد النانوية غير العضوية باستقرار كيميائي وميكانيكي أفضل مقارنةً بنظيراتها العضوية فحسب، بل تمتلك أيضًا مزايا فيزيائية وكيميائية فريدة، مثل الخصائص البصرية والكهربائية والمغناطيسية والموجات فوق الصوتية والتحفيزية، وهذه المزايا تجعلها واعدة للغاية في التطبيقات الطبية الحيوية، ولاسيما في تصوير وعلاج السرطان، ومع ذلك، فإن سميتها المحتملة وضعف توافقها الحيوي، اللذين قد يُحفزان استجابات مناعية سلبية، يُسببان الالتهاب، والمناعة، والسمية طويلة المدى، مما يُعقّد تطبيقها السريري. فضلًا عن ذلك، غالبًا ما تعاني المواد النانوية غير العضوية من محدودية قابليتها للتحلل البيولوجي، مما يؤدي إلى تراكمها في الأنسجة والأعضاء، مما قد يُشكل مخاطر كبيرة على مدى مدد طويلة [Bayda, et al.

[2024]، ومع ذلك، فإن التقدم في التصميم وتعديل الأسطح يُعزز بشكل مطرد من سلامة المواد النانوية غير العضوية وإمكاناتها السريرية.

بشكل عام، تشمل المواد النانوية غير العضوية في تطبيقات الرعاية الصحية مواد نانوية معدنية وأكاسيد معدنية مختلفة. من أمثلة المواد النانوية غير العضوية المعدنية: الفضة (Ag)، والذهب (Au)، والألمنيوم (Al)، والكاديوم (Cd)، والنحاس (Cu)، والحديد (Fe)، والزنك (Zn)، والرصاص (Pb). أما المواد النانوية غير العضوية المعدنية القائمة على أكاسيد معدنية، فتشمل: أكسيد الزنك (ZnO)، وأكسيد النحاس (CuO)، وأكسيد المغنيسيوم والألومنيوم ($MgAl_2O_4$)، وثاني أكسيد التيتانيوم (TiO_2)، وأكسيد السيريوم (CeO_2)، وأكسيد الحديد (Fe_3O_4)، وغيرها، يوضح الشكل (2-9) مزايا الجسيمات النانوية المعدنية وأكاسيدها المعدنية في تطبيقات الرعاية الصحية. فضلا عن ذلك، خضعت المواد النانوية القائمة على السيليكون، بما في ذلك جسيمات السيليكون النانوية المسامية (pSiNPs)، وجسيمات السيليكا النانوية متوسطة المسام (MSNs)، وجسيمات السيليكا النانوية متوسطة المسام الدورية (PMONPs)، لدراسات مكثفة في التطبيقات العلاجية والتشخيصية، علاوة على ذلك، تبرز هيدروكسيدات مزدوجة الطبقات (LDHs)، وكربيدات ونتريدات المعادن (MXenes)، وبوريدات المعادن الانتقالية ثنائية الأبعاد (MBenes) كمواد نانوية ثنائية الأبعاد واعدة قائمة على المواد غير العضوية، وذلك بفضل مساحتها السطحية الاستثنائية، وتركيبها الكيميائي القابل للضبط، وإمكاناتها في توصيل الأدوية، والاستشعار الحيوي، والعلاج التشخيصي [Jakubczak, *et al.* 2021].

9-5. المواد النانوية الكربونية Carbon-based nanomaterials

تعد المواد النانوية الكربونية فئةً منفصلةً من المواد النانوية، تتميز بتنوع بنيتها وسهولة استخدامها، وبفضل خصائصها الفريدة، يُمكن للكربون تكوين روابط تساهمية مع ذرات كربون أخرى في حالات تهجين مختلفة، مثل sp و sp^2 و sp^3 ، لتكوين هياكل متنوعة من الجزيئات الصغيرة والسلاسل الأطول [Datta, *et al.* 2022]، ومن فئات المواد النانوية الكربونية: الجرافين (Graphene (Gr)، وأكسيد الجرافين (Graphene oxide (GO))، وأنابيب الكربون النانوية (Carbon (CNTs) nanotubes، والفوليرينات (Fullerenes (C₆₀))، ونقاط الكربون، ونقاط الجرافين الكمومية (Graphene quantum dots (GQDs))، وألياف الكربون النانوية (Carbon nanofibers (CFs))، وبصل الكربون (Carbon onions)، وأسود الكربون (Carbon black). وتحظى هذه المواد بتقدير كبير في مجال الرعاية الصحية، نظرًا لمساحتها السطحية الاستثنائية، وموصليتها الكهربائية، وقوتها الميكانيكية. ومع ذلك، وكما هو الحال مع المواد النانوية غير العضوية، فإنها تواجه تحديات في التوافق الحيوي، والتي تحتاج إلى معالجة. وتتراوح تطبيقاتها المحتملة بين توصيل الأدوية، والتصوير الحيوي، وهندسة الأنسجة، والاستشعار التشخيصي.

9-6. المواد النانوية المركبة Composite-based nanomaterials

المواد النانوية المركبة، والمعروفة أيضًا باسم المواد النانوية الهجينة، هي أي مزيج من المواد النانوية المعدنية، أو أكاسيد المعادن، أو الكربونية، أو العضوية، والتي غالبًا ما تكون ذات هياكل معقدة، وعلى الرغم من أن العديد من المواد الحيوية تستخدم مواد عضوية وغير عضوية بشكل فردي، إلا أن الطلب المتزايد على المواد الحيوية

عالية الأداء استلزم تطوير مواد مركبة عضوية/غير عضوية لا تجمع فقط بين مزايا كل مكون، بل توفر أيضًا خصائص تآزرية لتلبية المتطلبات الجديدة، وعلى سبيل المثال، يمكن جعل الجسيمات النانوية غير العضوية غير القابلة للتشتت في الماء، مثل جسيمات الذهب النانوية (Au NPs)، وجسيمات Fe_3O_4 النانوية، ونقاط الكم شبه الموصلة، وجسيمات CD، وغيرها، قابلة للتشتت في الماء من خلال تعديل السطح باستخدام بوليمرات عضوية مثل بولي إيثيلين جلايكول (PEG) أو بولي دوبامين (PDA) [park, et al. 2022]، ويتيح هذا التعديل التحكم الدقيق في حجمها وشحنتها السطحية ووظيفتها، مع الحفاظ على الخصائص الفيزيائية المرغوبة للنواة غير العضوية مثل النشاط المغناطيسي أو البصري أو التحفيزي.

نتيجةً لذلك، فإن وجود غلاف بوليمر عضوي لا يُحسن تشتت المواد النانوية غير العضوية في السوائل البيولوجية فحسب، بل يُمكنه أيضًا أن يُعزز التوافق الحيوي للنواة غير العضوية بشكل كبير، حيث يعمل كمواقع تثبيت للروابط الجزيئية أو يحميها من الأكسدة، يُمكن لسمك الغلاف المُصمم بشكل مناسب أن يُحسن الاستقرار الكيميائي والحراري للجسيمات النانوية، مع تنظيم والتحكم في إطلاق الجزيئات من النواة [Chiozzi and Rossi, 2022].

وقد أُجريت دراسات واسعة النطاق على هذه الجسيمات النانوية ذات الغلاف والنواة لعلاج السرطان، والتوصيل النوعي للعلاجات، ومراقبة توصيل الأدوية، والمستشعرات الحيوية، والتصوير الحيوي، والنشاط المضاد للميكروبات، وعلى سبيل المثال، طُوّر مستشعر حيوي للكشف عن بروتينات HA الفيروسيّة لفيروس الإنفلونزا أ (H1 و H5) عن طريق تعديل سطح ترانزستور تأثير المجال (FET) a field effect transistor باستخدام كاشف اقتران السيلان المُنتهي بالأمينوأوكسي

Aminoxy-terminated silane coupling reagent، مما يُبرز فائدة المواد النانوية غير العضوية المُعدّلة سطحياً في تطبيقات الاستشعار الحيوي، علاوةً على ذلك، طُوّر نظام توصيل دواء ثنائي التحكم بدرجة الحموضة والضوء باستخدام جسيمات نانوية من السيليكا متوسطة المسامية مُعدّلة السطح، مما يُظهر إطلاقاً دقيقاً للدواء وفعالية علاجية مُحسّنة في علاج السرطان، فضلا عن تعديل السطح، يُمكن هندسة جسيمات نانوية عضوية وغير عضوية من خلال التجميع الذاتي لبوليمرات كتلة، علاوةً على ذلك، يُمكن دمج جسيمات نانوية غير عضوية في مصفوفات بوليمرية لإنشاء مواد نانوية مركبة، مثل الهلاميات المائية الوظيفية. وقد قدّمت مراجعة سابقة تحليلاً منهجياً للمواد النانوية الهجينة [Park *et al.* 2020]. تُعدّ الأطر المعدنية العضوية (**metal-organic frameworks (MOFs)**) فئةً أخرى من المواد النانوية المركبة، وهي مصنوعة من روابط تنسيقية بين عقد تحتوي على معدن وربيطات ربط عضوية متعددة الأسنان. تتميز الأطر المعدنية العضوية بتركيبات **customizable compositions** وطوبولوجيات **topologies** قابلة للتخصيص، فضلا عن مسامية عالية ومساحات سطح بروناور-إيميت-تيلر (**Brunauer-Emmett-Teller (BET)**) أكبر مقارنةً بالهياكل النانوية أحادية المكون. تجعل هذه الخصائص الأطر المعدنية العضوية مناسبةً للغاية لتطبيقات علاج السرطان، وتوصيل الأدوية، والتصوير الحيوي، مما يجعلها منصات واعدة في مجال الطب الحيوي، وعلى سبيل المثال، صُممت مركبة نانوية من الأطر المعدنية العضوية، ذات هيكل هرمي وقابلة للتكيف مع الحجم، أُعلن عنها مؤخراً، لتعبر الحواجز البيولوجية بفعالية على مستويات الأنسجة والخلايا والنواة، مما يُمكن من توصيل دوksوروبيسين (**doxorubicin (DOX)**) بكفاءة إلى النواة [Wang, *et*]

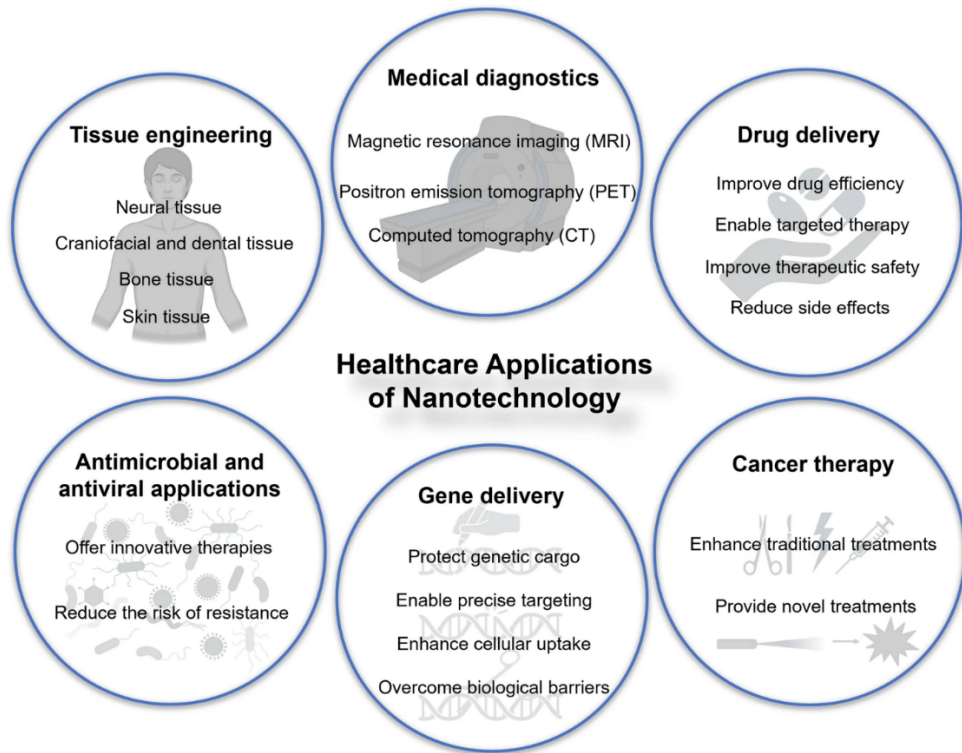
2024]. *al.* بالإضافة إلى ذلك، طُبِّقت طبقة مُركَّبة من MOF/حمض الهيالورونيك المُسلَّفَن *Sulfonated hyaluronic acid*، طُوِّرت حديثاً، على سطح الدعامات الوعائية المصنوعة من سبائك المغنيسيوم، مما عزَّز توافقها الحيوي ومقاومتها للتآكل، وهو أمرٌ ضروريٌّ لتحسين أداء وإطالة عمر الغرسات الوعائية [Sun, *et al.*, 2024].

ونظراً لخصائصها الفيزيائية والكيميائية الفريدة، أصبحت المواد النانوية المُركَّبة أساسيةً في تطوير الأدوية، وتوصيل الأدوية المُوجَّهة، وأجهزة الاستشعار الحيوية، والتصوير الطبي، والأجهزة الطبية من الجيل التالي، مما يُحفِّز الابتكار في علاجات أكثر فعاليةً وشخصيةً.

7-9. تطبيقات تكنولوجيا النانو في الرعاية الصحية

Healthcare applications of nanotechnology

برزت تقنية النانو كمجال واعد ذي إمكانات كبيرة للتقدم في مختلف تطبيقات الرعاية الصحية والطب الحيوي، وبالنظر إلى الأبحاث المكثفة التي أُجريت في هذا المجال والمراجعات الشاملة العديدة المتاحة، سينصب تركيزنا بشكل أساسي على تقديم وصف موجز للعديد من التطبيقات الرئيسية لتقنية النانو في السنوات الأخيرة الشكل (3-9).



شكل 3-9. تطبيقات تقنية النانو في الرعاية الصحية. تشمل هذه التطبيقات عددًا من المجالات الطبية، مثل التشخيص، وهندسة الأنسجة، وتوصيل الأدوية، وتوصيل الجينات، وعلاج السرطان، والتطبيقات المضادة للميكروبات والفيروسات.

8-9. التشخيص الطبي Medical diagnostics

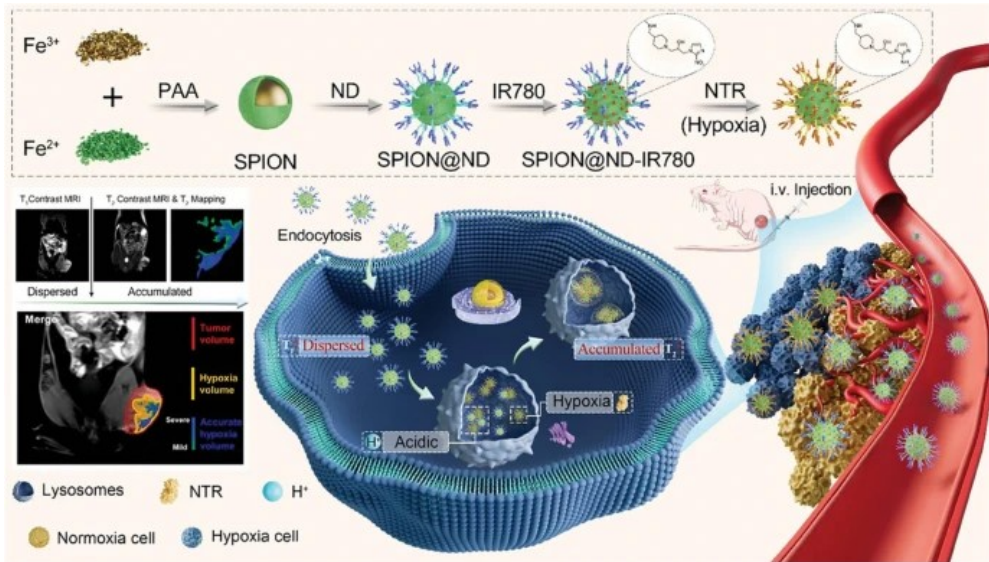
أثر تقدم تقنية النانو بشكل كبير على تحسين تقنيات التصوير، والكشف المبكر عن الأمراض وتشخيصها، وتوقع مسارها، مما عزز التقنيات السريرية الحالية ذات الصلة]. وقد أدرج مجال علوم التشخيص أجهزة نانوية لتحقيق تشخيص مبكر وسريع للأمراض، مما أدى إلى توصيات إجرائية طبية لاحقة. تكمن إمكانات تقنية النانو في إحداث نقلة نوعية في تشخيصات الرعاية الصحية في قدرتها على تحسين دقة وحساسية وسرعة الفحوصات الطبية، ومن بين التطبيقات العميقة التصوير التشخيصي القائم على

الجسيمات النانوية، تُمكن الخصائص البيوفيزيائية الفريدة للجسيمات النانوية من ربطها بمؤشرات حيوية محددة، مما يُحسن وسائل التصوير مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging (MRI)، والتصوير المقطعي المحوسب (Computed Tomography (CT) scans ، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (Positron Emission Tomography (PET) scans .

1-8-9. التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging (MRI)

يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي MRI مجالات مغناطيسية قوية وموجات راديوية لإنشاء صور مفصلة للأنسجة الرخوة من خلال استغلال سلوك ذرات الهيدروجين في الجسم، ومع ذلك، فإن التصوير بالرنين المغناطيسي التقليدي يعاني من قيود في دقة التباين، مما يجعل من الصعب التمييز بين أنواع الأنسجة الرخوة المختلفة واكتشاف الآفات الصغيرة أو في مراحلها المبكرة [Huang, *et al.* 2024]. تعزز المواد النانوية البارامغناطيسية أو فائقة البارامغناطيسية تباين التصوير بالرنين المغناطيسي من خلال زيادة التفاعلات بين بروتونات الماء والمراكز البارامغناطيسية، مما يُسرّع نقل الطاقة ويُقلّل أوقات استرخاء الشبكة المغزلية (T1) -shortening spin- (T1) lattice أو السبينية المغزلية (T2) (T2) spin-spin ، وصولاً إلى تحسين شدة الإشارة ووضوح الصورة. تشمل هذه المواد النانوية معقدات بارامغناطيسية تعتمد على أيونات الغادولينيوم (Gd) ions أو أيونات المنغنيز (Mn)، فضلاً عن جسيمات نانوية فائقة البارامغناطيسية من أكسيد الحديد (SPIONs)، وجميعها تُستخدم على نطاق واسع كعوامل تباين في التصوير بالرنين المغناطيسي. يمكن أن يؤدي تحسين وظائف السطح إلى تحسين التوافق الحيوي بشكل أكبر، وإطالة

وقت الدورة الدموية، وتمكين التصوير المستهدف، مما يزيد من كل من الخصوصية والحساسية [Gao, *et al.* 2016]. تشمل التطورات الحديثة تطوير جسيمات نانوية من كربونات المنغنيز ($MnCO_3$) قابلة للتنشيط بدرجة الحموضة، تُحسّن تصوير الرنين المغناطيسي الموزون بـ T1، لاسيما في بيئات الأورام الحمضية، مما يُحسّن بشكل كبير القدرة على تمييز الأنسجة الخبيثة عن الحميدة، ويُمكن من الكشف بدقة أكبر عن خباثة الورم ونقائله. علاوة على ذلك، طُوّر مؤخرًا مسبار نانوي جديد للتصوير بالرنين المغناطيسي ثلاثي الأنماط، يستجيب لنقص الأوكسجين (SPION@ND-IR780)، يشمل قدرات رسم خرائط T1 و T2 و T2، لتحسين تصوير مناطق الورم التي تعاني من نقص الأوكسجين في سرطان الثدي، ويخضع هذا المسبار النانوي لتحولات هيكلية في ظل ظروف نقص الأوكسجين، مما يُحسّن دقة التصوير ودقته بشكل كبير. يُتيح التصوير الدقيق للمناطق التي تعاني من نقص الأوكسجين، والذي يُسهّله هذا النظام، تدخلات علاج إشعاعي أكثر استهدافًا وفعالية، مما يُعالج مشاكل مقاومة الورم للإشعاع الشكل (4-9).

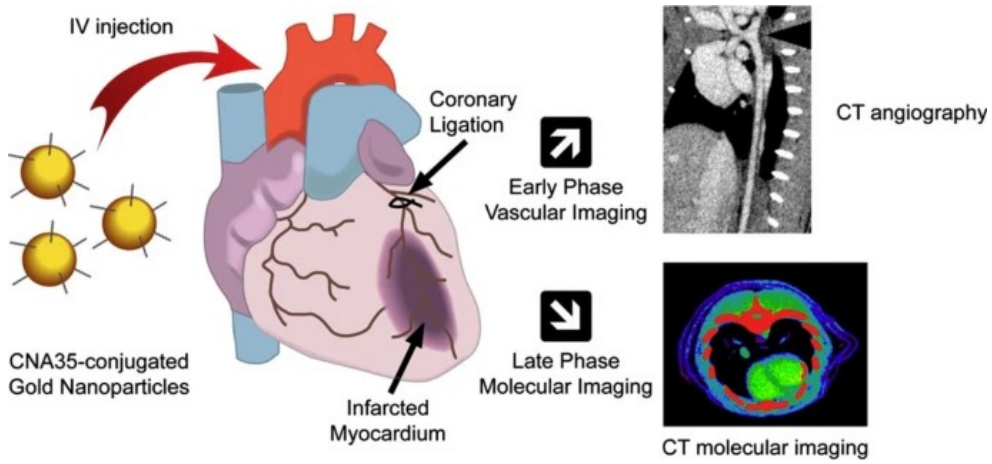


شكل 4-9. مخطط SPION@ND-IR780، وهو مسبار نانوي ثلاثي الأنماط a tri-modal hypoxia imaging nanoprobe لتصوير نقص الأكسجين، مصمم لتصوير دقيق لنقص الأكسجين في الأورام، ولإنشاء أحجام أهداف بيولوجية موجهة بنقص الأكسجين hypoxia-guided biological target volumes (BTVs) بشكل مبسط. يتميز المسبار النانوي بخصائص استجابة مزدوجة للمحفزات: حساسية لنقص للأكسجين، مما يُسهّل تراكمه، وحساسية لدرجة الحموضة (pH) الحمضية، مما يُحفز تراكمه.

2-8-9. التصوير المقطعي المحوسب (CT) Computed Tomography

يعتمد التصوير المقطعي المحوسب CT على تخفيف الأشعة السينية لإنتاج صور مفصلة، مما يجعله بالغ الأهمية لتشخيص مختلف الحالات الطبية، على الرغم من فعالية عوامل التباين التقليدية صغيرة الجزيئات القائمة على اليود، مثل اليوهكسول iodixanol واليوديكانول iohexol، إلا أنها محدودة بسرعة التصفية الأيضية، ودقة الاستهداف دون المستوى الأمثل، وخطر الآثار الجانبية، بما في ذلك السمية الكلوية والحساسية، مما يحد من فعاليتها، وخاصة في تحسين تباين الأنسجة الرخوة، وقد أدخلت تقنية النانو عوامل تباين متقدمة، بما في ذلك جسيمات نانوية مثل جسيمات الذهب النانوية، والتي توفر ثباتًا واستهدافًا وتوافقًا حيويًا أفضل. يمكن لعوامل التباين النانوية هذه أن تعزز دقة التصوير، وتقلل من الآثار الجانبية، وتحسن القدرة التشخيصية العامة للتصوير المقطعي المحوسب من خلال الاستفادة من خصائص مثل النفاذية والاحتفاظ المعزز Enhanced permeability (EPR) وقابلية تعديل السطح [Lai, et al. 2024]، على سبيل المثال، أظهرت جسيمات النانو الذهبية المُعالجة ببروتين الالتصاق الرابط للكولاجين 35 (CNA35) - collagen-binding adhesion protein 35 إمكانات كبيرة في تحسين التصوير المقطعي المحوسب لندبات عضلة القلب [Kee, et al. 2018]، ويسمح هذا النهج بتعزيز

تدفق الدم لفترات أطول واستهداف الكولاجين بدقة داخل النسيج الندبي، مما يوفر صورًا أوضح وأكثر تفصيلاً مقارنةً بالعوامل التقليدية القائمة على اليود في دراسة شملت نموذجًا لجرذان مصابة بنوبة قلبية، وفُرت جسيمات النانو الذهبية المُرفقة ببروتين **CNA35-conjugated AuNPs** تعزيزًا ملحوظًا للإشارة في النسيج الندبي لمدة تصل إلى ست ساعات بعد الحقن، مما يُبرز قدرتها على إجراء تشخيصات قلبية وعائية أكثر دقة الشكل (5-9).



شكل 5-9. استكشاف جسيمات النانو الذهبية المقترنة بـ **CNA35-conjugated Au NPs** كعوامل تباين مقطعية محوسبة للتصوير الوعائي والجزيئي. أظهر التصوير في المرحلة المبكرة، خلال الساعة الأولى بعد الحقن، تعزيزًا موحدًا ومستقرًا لتجمع الدم. بعد ست ساعات، بعد تصفية الجسيمات النانوية الدائرية، كشف التصوير في المرحلة المتأخرة عن تحديد موضع محدد وزيادة في ندبات عضلة القلب. يوفر هذا معلومات تشخيصية أساسية حول الآفات الوعائية وعبء الندبات، مما يساعد في تصنيف المخاطر وإدارة مرض الشريان التاجي.

فضلا عن ذلك، قدمت دراسة حديثة عامل تباين جديد للتصوير المقطعي المحوسب المُجمَع ذاتيًا **a novel self-assembled CT contrast agent**، وهو جزيئات نانوية **BioDHU-CT**، مُصممة للاستفادة من تجميع الحجم لتحسين تصوير الورم

[Wang, *et al.* 2024]. تتكون هذه الجزيئات من شريحة بيوتين بولي إيثيلين جليكول (Biotin-PEG) لخصائص مُحبّبة للماء واستهداف نشط، ومجموعة مُستجيبة لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) لتفاعل سريع مع أنواع الأكسجين التفاعلية، ومكون يحتوي على اليود مُعدّل بتترافينيل إيثيلين (TPE) لتحسين قدرات التصوير، وتبقى هذه الجزيئات النانوية صغيرة الحجم لاختراق الورم بفعالية، ولكنها تتجمع بسرعة عند تنشيطها بواسطة أنواع الأكسجين التفاعلية في بيئة الورم الدقيقة. يُعزز هذا التحول في الحجم الاحتفاظ بالجزيئات النانوية ويُوسّع نافذة التصوير، مما يُحسّن بشكل كبير تباين ووضوح صور الورم في فحوصات التصوير المقطعي المحوسب CT scans . أظهرت الدراسة أن هذه الجزيئات النانوية تُوفر تصويرًا أكثر استدامةً واستهدافًا، مما يُقدم بديلاً واعدًا لعوامل التباين التقليدية لتشخيص الأورام.

3-8-9. التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني

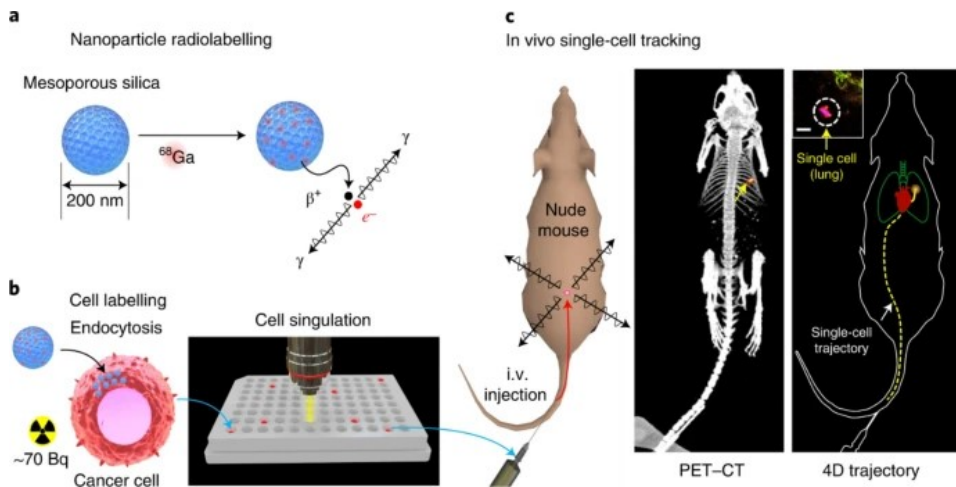
Positron Emission Tomography (PET)

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) هو أداة تشخيصية تُمكن من تصوير العمليات الأيضية داخل الجسم من خلال الكشف عن أزواج من أشعة كاما المنبعثة بشكل غير مباشر من مُنتج إشعاعي باعث للبوزيترون، يُوفر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني صورًا مُفصلة لوظائف الأنسجة والأعضاء، ومع ذلك، يواجه التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني التقليدي بعض القيود، بما في ذلك انخفاض الدقة المكانية والحساسية، مما يُعيق قدرته على اكتشاف الأورام الصغيرة أو في مراحلها المبكرة. علاوة على ذلك، تميل المُنتجات الإشعاعية المُستخدمة عادةً في

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني التقليدي إلى التراكم بشكل غير مُحدد في الأنسجة، مما يؤدي إلى ضوضاء خلفية قد تُحجب تفاصيل بالغة الأهمية.

وبالمثل، شهد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني تطورات كبيرة مع استخدام المواد النانوية، ويُمكن تصميم الجسيمات النانوية لحمل مُتتبعات إشعاعية من نوع PET، والتي تتراكم في أنسجة مُحددة، مُوفِّرةً صورًا عالية التباين تُعتبر أساسية للكشف المُبكر عن الأورام ومراقبة انتشارها النقلي [Sun,] Metastatic spread *et al.* 2015]. ومن خلال مُعالجة قيود التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني التقليدي، تُتيح الجسيمات النانوية تصويرًا أكثر دقة وحساسية. على سبيل المثال، طُوِّرت أطر معدنية عضوية نانوية مشعة بطبيعتها Nanoscale MOFs، مثل إطار UiO-66 المعدني المشع بالزركونيوم Zirconium-89. يجمع هذا الإطار بين نظير PET والزركونيوم-89 مع روابط 4،1-بنزين ثنائي الكربوكسيل -1،4- Benzenedicarboxylate (BDC) وحمض البنزويك (BA) Benzoic acid، مُشكلاً بنيةً شديدة المسامية. تسمح هذه المسامية بتحميل الدواء بفعالية، بينما يُعزز التحسين الوظيفي للسطح باستخدام PEG والبيتيدات المُستهدفة لأورام الاستقرار والتوافق الحيوي، ويُمكن من التصوير المُوجّه وتوصيل الدواء. فضلًا عن ذلك، تُقدّم بوليمرات التنسيق النانوية (NCPs) Nano-coordination polymers مثلًا واعدًا آخر في مجال تصوير PET. تتكون جزيئات Zr-P1 NCPs من أيونات الزركونيوم وربيطات رباعية (4-كربوكسي فينيل) إيثيلين، وهي موسومة إشعاعيًا بالزركونيوم-89، وتعمل هذه الجزيئات باستخدام PEG وبيتيدات cyclo(Arg- Gly-Asp-d-Phe-Cys)، وهذه ال NCP تستهدف إنتغرين $\alpha v \beta 3$ في الأورام، مما يعزز التوافق الحيوي والدقة، ويُحسّن هذا التصميم تصوير PET من خلال تقليل

الضوضاء الخلفية وتوفير تصوير أكثر وضوحًا ودقة للورم. علاوة على ذلك، في مجال تتبع الخلية المفردة، استُخدمت جزيئات NPs موسومة إشعاعيًا، مثل جزيئات NPs من السيليكا متوسطة المسام والموسومة بالنظائر المشعة ^{68}Ga ، لتتبع خلايا السرطان الفردية من خلال PET الشكل (6-9)، وتساعد هذه التقنية في دراسة حركة الخلايا، وحركة الخلايا المناعية في العلاج المناعي للسرطان، وتوزيع الخلايا بعد الزرع.



شكل 6-9. a- جسيمات نانوية من السيليكا متوسطة المسام (MSNs) مركزة من ^{68}Ga من مولد PET سريري. b- تُحمّل هذه الجسيمات النانوية بعد ذلك في الخلايا، محققةً تركيزاً يصل إلى 100 بيكريل لكل خلية، وهو جزء بسيط من جرعة PET القياسية. c- تُحقن هذه الخلايا المنفردة المعزولة في الفئران، مع الكشف عن أشعة غاما المنبعثة من كل خلية بواسطة ماسح PET للحيوانات الصغيرة. تُعالج البيانات المُلتقطة لتقدير موقع الخلية آنياً. في هذا المثال، تم الكشف عن خلايا سرطان ثدي بشرية منفردة، أُعطيت عن طريق الوريد، في الرئتين (الأسهم الصفراء)، كما أكد التحليل خارج الجسم الحي (مقياس الرسم، 20 ميكرومتر).

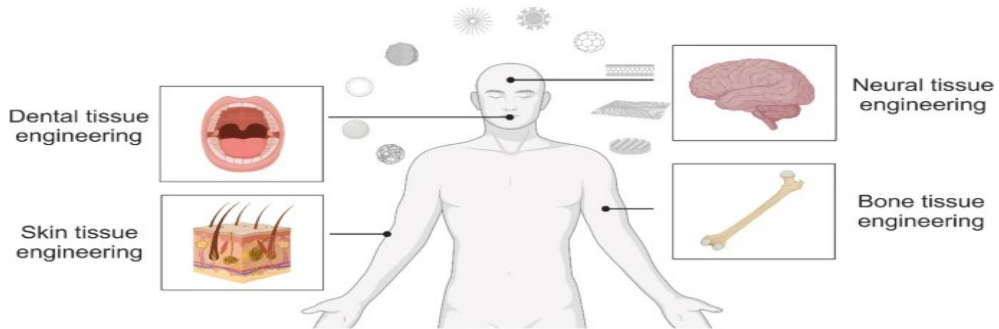
فضلا عن تقنيات التصوير الطبي الرئيسية هذه (التصوير بالرنين المغناطيسي MRI، والتصوير المقطعي المحوسب CT، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني

(PET)، تُستخدم المواد النانوية بشكل متزايد في وسائل تصوير متقدمة أخرى، مثل التصوير الفلوري **Fluorescence imaging**، والتصوير الضوئي الصوتي **Photoacoustic imaging (PAI)**، والتصوير بالموجات فوق الصوتية **Ultrasound imaging**. هذه مراجعة حديثة دراسة منهجية للمواد النانوية المستخدمة في هذه التقنيات، مُسلطً الضوء على قدرتها على تعزيز دقة التشخيص بشكل كبير وتوسيع قدرات التصوير الطبي [Hsu, *et al.* 2023]. مع تقدم الأبحاث، من المتوقع أن تُحدث هذه المواد النانوية المبتكرة ثورة في مجال الرعاية الصحية من خلال توفير حلول تشخيصية أكثر دقة وشخصية. علاوة على ذلك، يتجاوز تأثير تقنية النانو التصوير، ليشمل بشكل ملحوظ تحسين أداء أجهزة الاستشعار الحيوية، فمن خلال زيادة الحساسية وخفض حدود الكشف بشكل كبير، تُسهّل المواد النانوية الكشف عن الجزيئات الحيوية النزرة في سوائل الجسم، مثل الدم والبول، وهو أمر بالغ الأهمية للتشخيص المبكر والإدارة الفعالة للأمراض. تُعد هذه المواد جزءًا لا يتجزأ من تثبيت الجزيئات الحيوية، وتضخيم الإشارات، وتعمل كوسطاء، وأنواع نشطة كهربائيًا، ومجسات نانوية للكشف. تم بنجاح دمج مواد نانوية متنوعة، بما في ذلك الجسيمات النانوية **NPs**، والأسلاك النانوية **Nanowires**، والأغشية النانوية **Nanofilms**، والنقاط الكمومية **QDs**، والبلورات النانوية **Nanocrystals**، والقضبان النانوية **Nanorods**، والأحزمة النانوية **Nanobelts**، والأنابيب النانوية **Nanotubes**، والهياكل النانوية المدمجة **Embedded nanostructures**، والمواد النانوية ذاتية التجميع **Self-assembled nanomaterials**، في المستشعرات الحيوية ويُصمم استخدامها بما يتناسب مع آليات التوصيل الخاصة بالمستشعرات الحيوية سواءً أكانت

كهروكيميائية أم بصرية أم حرارية كهربائية، مما يُسهم في تطوير مجال التشخيصات الطبية الحيوية واستراتيجيات العلاج ، هذا المجال واسع ومتطور باستمرار، حيث تُقدم العديد من الدراسات والمراجعات رؤى أكثر شمولاً لأحدث التطورات [Malik, et al, 2023].

9-9. هندسة الأنسجة Tissue engineering

تجمع هندسة الأنسجة بين علم الأحياء والهندسة وعلم المواد لتطوير بدائل تُعيد وظيفة الأنسجة أو تُعززها، ويتضمن ذلك استخدام الهياكل والخلايا والجزيئات النشطة بيولوجيًا لإنشاء أنسجة وظيفية للتطبيقات الطبية، بهدف إصلاح الأنسجة التالفة وتقليل الحاجة إلى زراعة الأعضاء [Fourth, et al. 2014]. تشمل مجالات البحث الرئيسية هندسة الأنسجة العصبية، والأسنان، والعظام، والجلد الشكل (7 - 9) نظرًا لارتفاع معدل الإصابات والأمراض التي تُصيب هذه الأنسجة، بالإضافة إلى بنيتها ووظائفها المعقدة. تتمتع هذه المجالات بطلب سريري كبير وإمكانات لتحسين جودة حياة المرضى. وقد حسنت التطورات في تكنولوجيا النانو بشكل كبير النتائج العلاجية في هذه المجالات من خلال تحسين خصائص المواد الحيوية، وتفاعلات الخلايا، وعمليات تجديد الأنسجة.



شكل 7-9. تطبيقات المواد النانوية في هندسة الأنسجة.

9-10. هندسة الأنسجة العصبية **Neural tissue engineering**

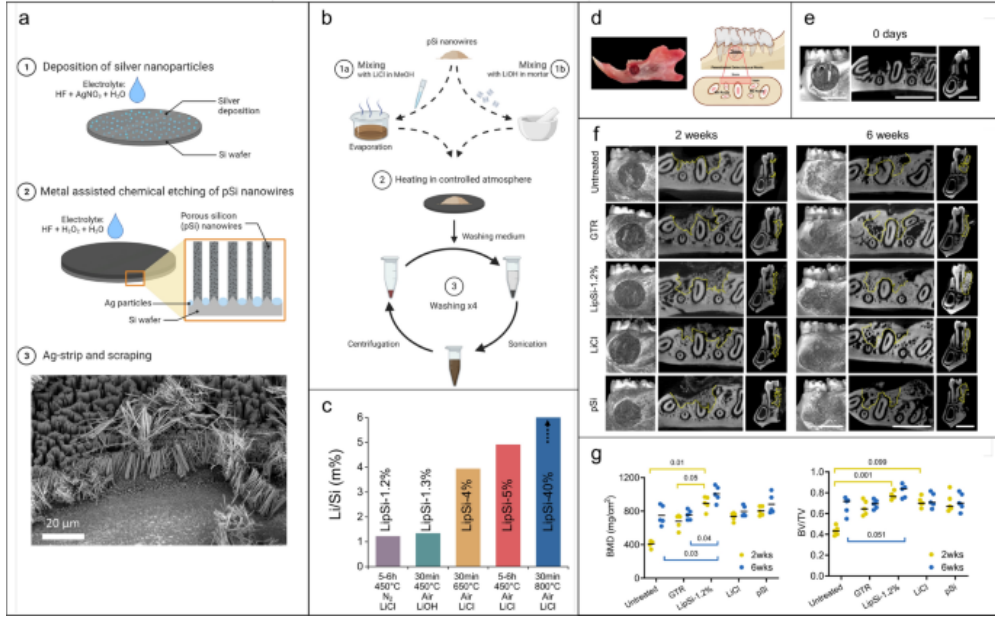
استفادت الهندسة العصبية من استخدام المواد النانوية، حين أظهرت نتائج مشجعة من خلال تسهيل التصاق الخلايا وتكاثرها، وتعزيز تمايز الخلايا العصبية، مما يعزز تجديدها، ويتوقع حاليًا استخدام المواد النانوية لعلاج الإصابات العصبية. ويمكن للتلاعب بالخصائص الفيزيائية والكيميائية للمواد النانوية أن يمنع أو يعالج التنكس العصبي **Neurodegeneration**. على سبيل المثال، أظهرت البوليمرات الطبيعية القابلة للتحلل الحيوي **biodegradable natural polymers**، ومركبات **SPIONs**، والمواد النانوية الكربونية **carbon-based nanomaterials**، والهياكل النانوية السيليكاتية **Silica nanostructures** خصائص استثنائية وفعالية فائقة في تسهيل تمايز الخلايا العصبية ونموها، وتستخدم المواد النانوية المركبة من الجرافين **Graphene** والبولي إيثيلين تيريفثالات **Polyethylene terephthalate (PET)** في التحفيز الكهربائي غير السام وغير التلامسي لتعزيز الاقتران بين الخلايا في أورام الخلايا العصبية البشرية **human neuroblastoma** [Heo, *et al.* 2011]. تستغل المواد النانوية المغناطيسية التأثيرات المغناطيسية استجابةً لحقل مغناطيسي خارجي، مما يسمح بتعديل نشاط الخلايا العصبية إما لتنشيطها أو تثبيطها، بهدف علاج الأمراض العصبية مثل مرض الزهايمر **Alzheimer's disease** ومرض باركنسون **Parkinson's disease**. فضلا عن ذلك، أظهرت الدراسات قدرة الجسيمات النانوية المعدنية، مثل الذهب والحديد والسيريوم، على تحسين التغيرات المرضية الضارة المرتبطة بإصابات الحبل الشوكي. علاوة على ذلك، أظهرت الأساليب المبتكرة التي تستخدم مواد نانوية ممزوجة بمواد

حيوية أخرى تأثيرات تآزرية في هندسة الأنسجة العصبية. فضلا عن ما سبق، يمكن توظيف الجسيمات النانوية لتسهيل عبور حاجز الدم الدماغي لتوصيل الأدوية إلى الدماغ بشكل مستهدف. وفي الختام، تتمتع تقنية النانو بإمكانات كبيرة لتطبيقات لا غنى عنها في هندسة الأنسجة العصبية.

9-11. هندسة أنسجة الأسنان Dental tissue engineering

تُبشر تقنية النانو بآفاق واعدة لتطوير صحة الفم في مجال هندسة أنسجة الوجه والفكين والأسنان، مما يجعلها مجالاً بارزاً للنمو وتحسين جودة حياة المرضى. يؤدي تأثر الأنسجة الصلبة واللينية المحيطة بالأسنان بأمراض اللثة، وفقدان العظام، وفي الحالات الأكثر شدة، فقدان الأسنان، ومن المتوقع أن تُقدم المواد النانوية بدائل مبتكرة وغير جراحية لعلاج أمراض اللثة، مع آثار جانبية ضئيلة وفعالية عالية، وقد ثبت أن حقن جسيمات نانوية بولي دوبامين قابلة للتحلل الحيوي تحت اللثة قادر على إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية الزائدة بكفاءة في الجسم الحي، وتقليل التهاب اللثة الموضعي، وقد أُفيد بأن جسيمات نانوية من الذهب Au NPs مع أحماض أمينية كيرالية مثبتة على السطح **surface-anchored chiral amino acids (L-cysteine)** قادرة على تنظيم السلوك الخلوي من خلال التأثيرات الكيرالية **chiral effects** والالتهام الذاتي **autophagy**، مما يُحفز تجديد اللثة [Zhang, *et al.* 2021]. بالإضافة إلى ذلك، ثبت مؤخراً أن أسلاك السيليكون النانوية المسامية الليثيومية **lithiated porous silicon nanowires** (LipSiNs) تجمع بين محفزات تكوين العظم **combine osteogenic**، وتكوين الأسمنت **cementogenic**، و **Wnt/ β -catenin stimuli**، مما يؤدي إلى تجديد ألياف العظام، والأسمنت، وأربطة اللثة في نموذج فأري لعيوب اللثة **periodontal**

defect الشكل (8-9). وقد ثبت أن هذه القدرة التجديدية أعلى بكثير مقارنةً بالمواد التي تُدرست سابقًا، بما في ذلك كلوريد الليثيوم **lithium chloride**، وأسلاك السيليكون النانوية المسامية **porous silicon nanowires**، والزجاج الحيوي المُستبدل بالليثيوم **lithium-substituted bioglass**، وغشاء تجديد الأنسجة الموجه تجاريًا **commercial guided tissue regeneration membrane (GTR, BioGide®)** المستخدمة لعلاج التهاب اللثة **[Kaasalainen, et al. 2024] periodontitis**.



شكل 8-9. a مخطط لعملية الحفر الكهروكيميائي بمساعدة المعدن **metal assisted electrochemical etching (MACE)** المستخدمة لتوليد أسلاك نانوية سيليكونية مسامية **porous silicon nanowires (pSiNWs)**. b- مخطط لعملية الليثيوم لأسلاك نانوية سيليكونية مسامية. c- تحديد كمية نسبة الليثيوم/السيليكون في أسلاك نانوية **LipSiNWs** المذابة بالكامل كدالة على سلف الليثيوم، ودرجة حرارة الليثيوم، والوقت، والجو. d- نموذج عيب الفتحة اللثوية **periodontal fenestration** (موحد بطول 3 مم، وارتفاع 3 مم، وعمق أقل من 1 مم). e-

مسح بالتصوير المقطعي المحوسب الدقيق (Micro-computed tomography (μ CT) scans للفكوك الفكية للجرذان في اليوم، أُجري التحليل على 5 حيوانات. f- مسح مقطعي محوسب μ CT scans لفكوك جرذان يُظهر تجدد عيوب اللثة بعد أسبوعين وستة أسابيع من الجراحة باستخدام كلوريد الليثيوم، وغشاء تجديد الأنسجة الموجه تجاريًا (GTR، BioGide®)، وpSi، وLipsi بنسبة 1.2%؛ ويُستخدم كمقارنة أساسية، ويُحدد الخط الأصفر المنقط العظم المُكوّن حديثًا. g- تحليل مقطعي محوسب μ CT لقياس حجم العظم بالنسبة للحجم الكلي (BV/TV) وكثافة المعادن في العظام (BMD). عن Ma, et al. 2024.

أمراض الفم والوجه والفكين هي مضاعفات تصيب الأنسجة الرخوة والصلبة في أقواس الوجه والفكين والأسنان، وتنجم عن عوامل فيزيائية وكيميائية وميكروبيولوجية واضطرابات جهازية، وتشمل هذه الحالات عيوبًا في الوجه والفكين، بالإضافة إلى أورام الرأس والرقبة، وانغلاق الدروز المبكر، وفشل زراعة الأسنان، وسوء التهام العظام، وغالبًا ما تؤدي هذه الحالات إلى تشوهات في الوجه وعيوب في العظام تتطلب تدخلًا جراحيًا لتصحيح ملامح الوجه الطبيعية، وقد دُرست جسيمات نانوية من ثاني أكسيد الزركونيوم (ZrO_2) لتحسين الخواص الميكانيكية وعدم استقرار اللون لأطقم الوجه والفكين الاصطناعية، مثل السيليكون silicone وإيلاستومرات السيليكون silicone elastomers، بهدف تعزيز الوظيفة والجمال. تم تصميم ألياف نانوية مركبة من أكسيد التيتانيوم (TiO_2)/هيدروكسي أباتيت hydroxyapatite (HA)/بولي يوريثين polyurethane (PU) منسوجة كهربائيًا لاستخدامها كغشاء مدمج في العظام لتعزيز تكوين العظام الجديدة في جراحة الفم والوجه والفكين [Watcharajittanont, et al. 2020].

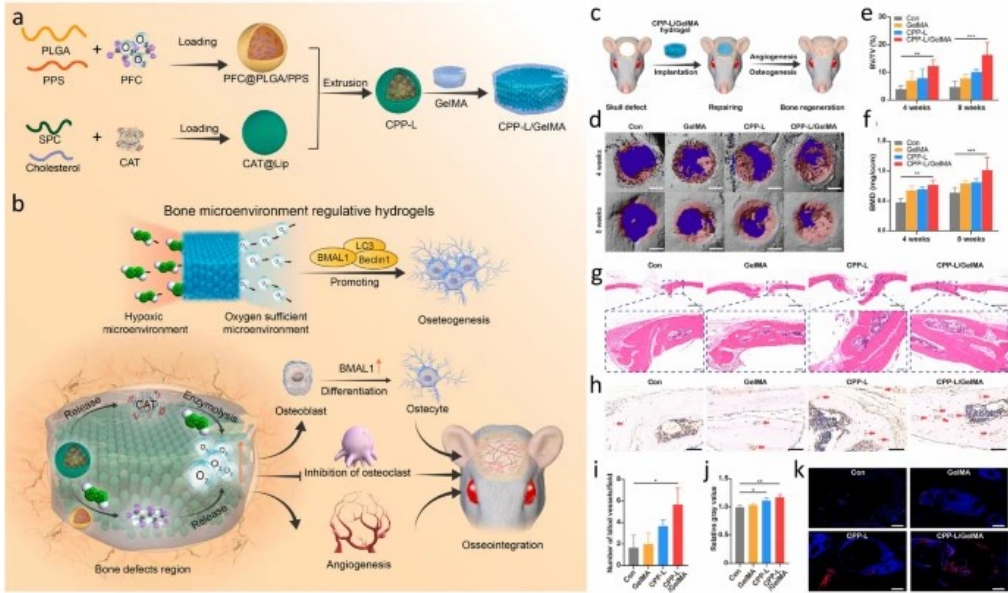
علاوة على ذلك، فإن دمج تقنية النانو، وتحديدًا الجسيمات النانوية المضادة للبكتيريا، في مواد طب الأسنان يمكن أن يعزز من خصائصها، ويمنع تكرار العدوى

ويحسن معدلات نجاح علاجات قناة الجذر **Root canal**، كما أن دمج الطلاءات النانوية المضادة للميكروبات في مواد تقويم الأسنان **orthodontic materials** يمنع تكون اللويحة السنية **Dental plaque** حول أجهزة تقويم الأسنان ويمنع تسوس الأسنان المرتبط بعلاجات تقويم الأسنان، وقد استُخدمت مواد نانوية مثل أنابيب ثاني أكسيد التيتانيوم النانوية، وجسيمات الفضة النانوية (جسيمات النانو الفضية)، وأكسيد الجرافين لطلاء سطح غرسات الأسنان المصنوعة من التيتانيوم، بهدف تحسين التكامل العظمي، وتكامل الأنسجة الرخوة، وتعديل المناعة، وخصائص مضادة للأورام والبكتيريا، وتقدم التطورات في المواد النانوية، سواءً استُخدمت بشكل مستقل أو بالتزامن مع مواد موجودة في طب الفم، وتعد استراتيجيات مبتكرة لهندسة أنسجة الوجه والفكين والأسنان، مما يعزز الصحة والوظائف والجمال.

12-9. هندسة الأنسجة العظمية **Bone tissue engineering**

عيوب العظام هي نتيجة ضعف سلامة هيكل العظام، ويُعزى ذلك في المقام الأول إلى الصدمات وأمراض العظام، يُقدم دمج تقنية النانو في استراتيجيات هندسة أنسجة العظام فوائد من خلال توجيه التمايز الخلوي **guiding cellular differentiation** نحو تكوين العظام والمساعدة في إصلاح عيوب العظام الجسيمة، وتؤدي الجسيمات النانوية دورًا حاسمًا في تطوير أساليب هندسة الأنسجة، سواءً القائمة على السقالات أو بدونها، لتعزيز تكوين العظام وتجديدها، فهي تُعدّل الاستجابات الالتهابية ومسارات الإشارات المتعلقة بتكوين العظام، وتكوين الأوعية الدموية، ونشاط الخلايا الناقضة للعظم، مما يُنشئ بيئةً مناسبةً لتكوين العظام. بالإضافة إلى ذلك، تتفاعل الجسيمات النانوية مع الجزيئات الحيوية، مما يُطيل عمرها النصفوي ويُعزز التوافر الحيوي، مما يجعلها مواد واعدة للغاية لتعزيز تكوين العظام [Bozorgi, *et al.* 2021].

هندسة أنسجة العظام، تشمل المواد النانوية الشائعة الاستخدام جسيمات نانوية معدنية/أكاسيد معدنية، مثل الفضة النانوية (Ag NP)، والسترونشيوم (Sr NP)، وأكسيد المغنيسيوم (MgO NP)، وفيريت الكوبالت (CoFe₂O₄ NP)، وغيرها. فضلا عن ذلك، تنتشر جسيمات نانوية من فوسفات الكالسيوم calcium phosphate NPs ، بما في ذلك هيدروكسي أباتيت (HA) hydroxyapatite وفوسفات ثلاثي الكالسيوم (TCP) tricalcium phosphate ، إلى جانب جسيمات نانوية قائمة على السيليكات، مثل جزيئات الزجاج النشطة بيولوجيًا القائمة على السيليكات (SBA2)، وجسيمات نانوية من السيليكات متوسطة المسامية. علاوةً على ذلك، تُستخدم عادةً جسيمات نانوية بوليميرية مصنوعة من بوليمرات مثل بولي (حمض اللاكتيك) (PLA)، وألياف نانوية بولي (حمض اللاكتيك) (PLA)، وبولي (حمض الجليكوليك) (PLA) poly(lactic acid) ، وبولي (حمض اللاكتيك)-كو-جلايكوليد (PLA) poly(lactic acid) nanofibers ، والكيترولان chitosan ، والجيلاتين (Gel) gelatin ، وفبروين الحرير (SF) silk fibroin ، وعلى سبيل المثال، اجري تطوير هيدروجيلات جيلاتين ميثاكريلات Gelatin Methacrylate (CPP-L/GelMA) hydrogels (GelMA) تحتوي على جسيمات نانوية بوليميرية لتنظيم البيئة الدقيقة للعظام عن طريق إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتوليد إطلاق أكسجين مُطوّل، وهذه الجسيمات النانوية، التي تعمل كناقلات للكاتالاز (CAT) والأوكسجين، حسنت إمداد منطقة عيب العظام بالأكسجين، وعززت تكوين الأوعية الدموية وتكوين العظام، وتثبيط تكون الخلايا الناقضة للعظام، وفي النهاية سهّلت تجديد العظام الشكل (9-9).



شكل 9-9. a- يتم تحميل بيرفلوروكربون (PFC) في جسيمات نانوية من PLGA/poly (propylene sulphide) (PPS) NPs (كبريتيد البروبيلين) ، والذي يتم تغليفه مع CAT في الليبوزومات ولام GeIMA hydrogel لتكوين CPP-L/GelMA. b- يعكس هيدروجيل CPP-L/GeIMA نقص الأكسجين في عيوب العظام عن طريق إطلاق CAT والأكسجين، مما يعزز تكون العظام والأوعية الدموية الجديدة osteogenesis and neovascularisation مع تثبيط تكون الخلايا الناقضة للعظام osteoclastogenesis. c- رسم تخطيطي لزرع هيدروجيل في عيب في جمجمة فأر. d- صور مقطعية ثلاثية الأبعاد 3D micro-CT images لعيوب الجمجمة المعالجة في الأسبوع الرابع والثامن. e,f- قياسات نسبة حجم العظام وكثافة المعادن في العظام. g - صبغ الهيماتوكسيلين والإيوسين لعيوب الجمجمة في الأسبوع الثامن. h, i- صبغ CD31 staining وتحليل كثافة الأوعية. j, k- صبغ وتحليل المناعة الفلورية Flk-1 immunofluorescence staining. الأهمية: *p < 0.05 ، **p < 0.01 ، ***p < 0.005. عن Ma, et al.

2024

فضلا عن ذلك، يُعتمد تعديل أسطح النانو لغرسات العظام على نطاق واسع. ويمكن تحقيق تحسين في القدرة على تكوين العظام، وتعديل الاستجابات الالتهابية التي تتوسطها الخلايا البلعمية، وتعزيز التكامل العظمي من خلال تعديلات أسطح النانو، وكما استُخدمت تقنيات متنوعة، مثل النقش الحمضي **acid etching** ، والنفخ الرملي **sandblasting** ، والتعديل بالليزر **laser modification** ، الانودة **anodisation** ، وأكسدة القوس المجهري **micro-arc oxidation** ، والمعالجة الحرارية المائية **hydrothermal treatment** ، والترسيب الكيميائي للبخار **chemical vapor deposition (CVD)** ، وترسيب الطبقة الذرية **atomic layer deposition (ALD)** ، وزرع أيونات الغمر البلازمي **plasma-** ، والطباعة الحجرية **lithography** ، و **immersion ion implantation (PIII)** ، لتعديل تضاريس سطح الترقيع، و تؤكد هذه التطورات على إمكانات المواد النانوية في تحسين استراتيجيات هندسة أنسجة العظام، مبرزة قدرتها الواعدة في إيجاد حلول أكثر فعالية لإصلاح العظام.

9-13. هندسة أنسجة الجلد **Skin tissue engineering**

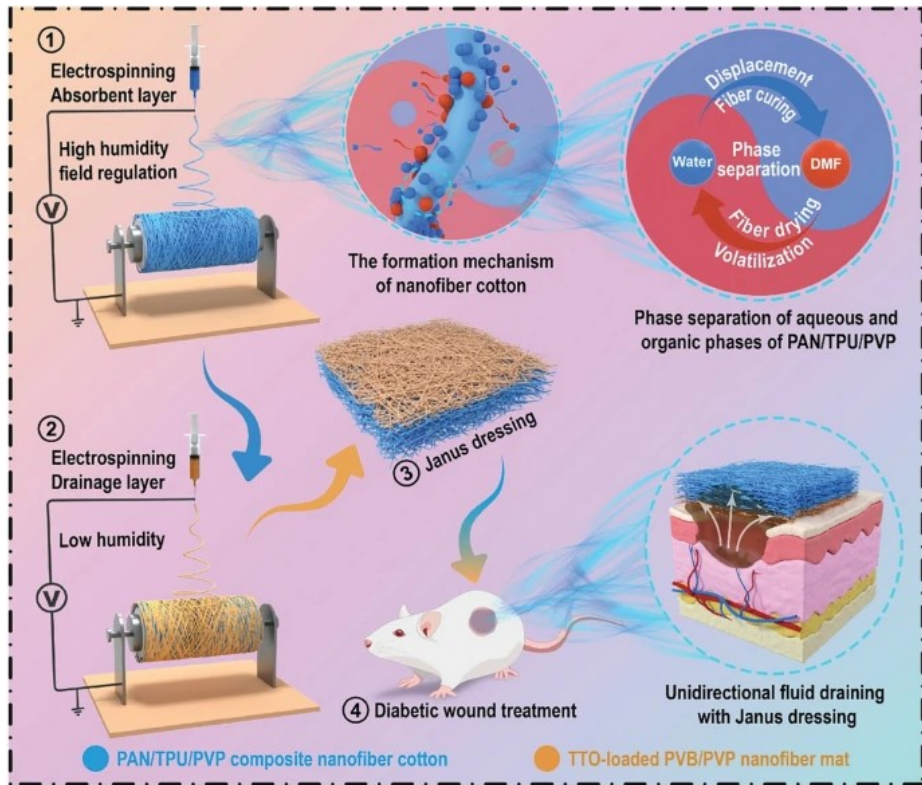
دُرست تقنية النانو على نطاق واسع في هندسة أنسجة الجلد، وتهدف هندسة أنسجة الجلد إلى إعادة بناء كل من العناصر البنيوية والوظيفية للجلد، بهدف تقليل تكوّن الندبات وتحسين جودة التئام الجروح بشكل عام، وتشمل الأساليب السريرية لإدارة الجروح تقنيات مثل العلاج بالأكسجين عالي الضغط **hyperbaric oxygen** ، وتنظيف الجروح، وعلاج الضغط السلبي للجروح **negative wound therapy** ، واستخدام ضمادات الجروح **wound dressings** . من بين هذه الأساليب، يبرز دور تقنية النانو في ضمادات الجروح، ويُستخدم النانوسليلوز

Nanocellulose ، بخصائصه الفريدة التي تشمل امتصاصًا مُحسَّنًا وسهولة إزالته مقارنةً بالمواد التقليدية مثل الشاش، على نطاق واسع في التطبيقات الطبية الحيوية لعلاج أمراض الجلد، ويحاكي شكله النانوي المصفوفة خارج الخلية الأصلية، مما يجعله ركيزة مناسبة لالتصاق خلايا الجلد ونموها، أثبت الجمع بين النانوسليلوز **nanocellulose** مع الكيتوزان **chitosan** ، وبولي (N-أيزوبروبيل أكريلاميد) **poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)** ، والكحول البولي فينيل **polyvinyl alcohol (PVA) (PVA)** ، والجسيمات النانوية المغناطيسية **magnetic NPs** ، واللاكتوفيرين **lactoferrin** ، والكولاجين **collagen** ، والألجينات **alginate** في مركبات نانوية **nanocomposites** فعالية محسنة بشكل أكبر في إصلاح أنسجة الجلد [Leaong, *et al.* 2023].

يُعد ترقيع الجلد الذاتي **Autologous skin grafting** "المعيار الذهبي" لعلاج الإصابات ذات السماكة الكاملة، ومع ذلك، ونظرًا لمحدودية جلد المتبرع، فإن تطوير بدائل أخرى للجلد المهندَس (مثل هياكل تجديد الجلد) يتزايد أهميته، وقد أُدخلت مواد نانوية معدنية وسييراميكية وكربونية في الهياكل لتقليل الالتهاب وتعزيز الخصائص المضادة للميكروبات. وتستطيع الهياكل المُحاكية للحويبة التي تحتوي على ألياف نانوية بوليمرية إعادة بناء بنية الجلد الطبيعية وتعزيز تكاثر الخلايا، فضلا عن ذلك، يمكن هندسة الألياف النانوية البوليمرية ثنائية الوجه، أو ألياف جانوس النانوية **Janus nanofibers** ، لدمج مواد ووظائف مختلفة، مما يُنتج تأثيرات فيزيائية وكيميائية تآزرية ويُقدم مادة واعدة لهندسة أنسجة الجلد، واستخدمت ضمادة جانوس ذاتية الضخ ذات طبقتين **self-pumping Janus dressing with dual layers** لتحسين إدارة إفرازات الجروح وتسريع الشفاء [Zhou, *et al.* 2024].

تتكون هذه الضمادة من طبقة تصريف كارهة للماء وطبقة من الألياف النانوية فائقة الامتصاص، والتي تعمل معًا لتوفير تصريف السوائل في اتجاه واحد وتعزيز التئام الجروح السكرية الشكل (9-10).

باختصار، تؤدي تقنية النانو، من خلال تطوير ضمادات الجروح المتقدمة والسقالات الحيوية، دورًا حاسمًا في تعزيز هندسة أنسجة الجلد من خلال تحسين التئام الجروح وتقليل الندبات ودعم نمو الخلايا وانتشارها.



شكل 9-10. التحضير التخطيطي لضمادة جانوس فائقة الامتصاص ذات الضخ الذاتي superabsorbent Janus dressing المستحث بالبولي فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone-induced (PVP-induced) self-pumping الجروح السكرية diabetic wound عن طريق تصريف الإفرازات الزائدة في اتجاه واحد.

14-9. توصيل الأدوية Drug delivery

أحدثت تقنية النانو نقلة نوعية في مجال توصيل الأدوية، من خلال توفير توصيل دقيق وفعال للأدوية المستهدفة، وإطلاق سريع للأدوية، واستقرار استثنائي في الجسم الحي، مما أدى إلى تحسين الفعالية العلاجية، وزيادة التوافر البيولوجي، وتقليل الآثار الجانبية، وقد طُورت مجموعة واسعة من المواد النانوية العضوية وغير العضوية لمواجهة مختلف التحديات الفيزيائية والكيميائية المرتبطة بالأدوية، بما في ذلك انخفاض قابلية الذوبان، والاستقرار، والترسيب خارج الهدف، ومحدودية النفاذ عبر الحواجز البيولوجية.

تختلف فعالية الجسيمات النانوية كحاملات للأدوية تبعًا لعوامل مثل شكلها وحجمها وخصائصها البيوفيزيائية أو الكيميائية المتأصلة الأخرى، فضلًا عن ذلك، تؤدي طريقة تحميل الدواء، سواء من خلال الاقتران أو الامتزاز، دورًا مهمًا في تحديد أدائها. يتضمن الاقتران تكوين روابط تساهمية بين جزيئات الدواء وسطح الجسيمات النانوية، مما يعزز استقرار الدواء، ويوفر إطلاقًا مُتحكمًا فيه، ويُحسن التوصيل المُستهدف لأنسجة أو خلايا مُحددة. في المقابل، يعتمد الامتزاز على تفاعلات غير تساهمية، مثل التفاعلات الكارهة للماء أو القوى الكهروستاتيكية، لتحميل الأدوية فعليًا على الجسيمات النانوية وعلى الرغم من أن هذا النهج أسهل وأكثر فعالية من حيث التكلفة، إلا أنه قد يوفر استقرارًا وتحكمًا أقل في إطلاق الدواء مقارنةً بالاقتران [Hsu, et al. 2023].

9-15. تحسين النقل النشط والسلبي Enhancing active and passive transport

في أنظمة توصيل الأدوية النانوية، يمكن تعزيز فعالية توصيل الأدوية المستهدفة من خلال استخدام آليات النقل النشط والسلبي، والتي تكمل الخصائص الكامنة للجسيمات النانوية كناقلات للأدوية. يستفيد النقل السلبي للأدوية من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للناقلات النانوية والبيئة الفسيولوجية الخاصة للأنسجة المستهدفة، وعلى سبيل المثال، ومن خلال تأثير EPR في النفاذية والاحتفاظ **Permeability and retention**، يمكن للأدوية النانوية أن تتراكم بشكل سلبي في مواقع الأورام، مستفيدةً من تسرب الأوعية الدموية الشائع في الأورام في المقابل، يتضمن النقل النشط للأدوية تفاعلات أكثر دقة بين الأدوية النانوية وأهداف خلوية محددة، مثل ارتباط مستقبلات الربطة **ligand-receptor binding**، والإطلاق المستجيب لدرجة الحموضة **PH**، أو استخدام الببتيدات المخترقة للخلايا **cell-penetrating peptides**، والتي تُمكن الأدوية من استهداف خلايا محددة ودخولها بكفاءة [Salahpour, et al. 2019]. غالبًا ما تعمل هذه الآليات النشطة بشكل تآزري مع النقل السلبي لتعزيز الكفاءة الشاملة والنوعية والسلامة لتوصيل الدواء، وخاصةً عند دمجها مع طرق الارتباط الاستراتيجي **strategic attachment methods** لطرق تحميل الدواء.

دوكسيل® **Doxil**، الذي وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام 1995، كان بمثابة البداية الرسمية لاستخدام تركيبات توصيل الأدوية القائمة على الجسيمات النانوية في الاستخدام السريري. وقد نجحت أنظمة توصيل الأدوية التقليدية القائمة على المواد النانوية، ممثلةً في دوكسيل®، في تحقيق استهداف الدواء وتحسين

التوافر البيولوجي، ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات مثل سمية الدواء والسلامة البيولوجية طويلة المدى، دوكسيل® هو تركيبة لليبوسومية PEGylated liposomal formulation من دوكسوروبيسين doxorubicin مُعالجة ببولي إيثيلين جليكول PEGylated، وتستخدم تأثير EPR كآلية استهداف سلبية، إلى جانب تعديل PEG السطحي. يحمي غلاف PEG المحب للماء الدواء من التحلل بواسطة مكونات المصل، ويمنع عملية الطفو بواسطة نظام المتمم، مما يتجنب التصفية السريعة بواسطة نظام البلعمة وحيد النواة mononuclear phagocytic system (MPS) ويظل زمن الدورة الدموية في حين تعمل هذه التعديلات على تعزيز التوافر البيولوجي وتوصيل الدواء، فإن الاعتماد على تأثير EPR السلبي وحده يؤدي إلى انخفاض كفاءة الاستهداف، مما قد يؤدي مع ذلك إلى سمية قلبية كبيرة، على غرار ما حدث في DOX الأصلي [Gabizon, et al. 2004].

لمعالجة هذه العيوب، يجري تطوير منصات جديدة لتوصيل الأدوية من مواد نانوية لتحقيق دقة توصيل الدواء من خلال دمج آليات الاستهداف النشطة والسلبية، ويهدف هذا النهج إلى تقليل سمية الدواء مع تعزيز الفعالية العلاجية، ويُعد أبراكسان® Abraxane، وهو تركيبة نانوية من باكليتاكسيل paclitaxel مرتبطة بالألبومين، مثلاً واضحاً على هذه الاستراتيجية، وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية عام 2005. يحتوي الألبومين، وهو بروتين دم طبيعي، على جيوب كارهة للماء يمكنها الارتباط بالباكليتاكسيل من خلال تفاعلات كارهة للماء، ويعمل الألبومين كناقل طبيعي، مما يزيد من قابلية تحلل الباكلتاكسيل في مجرى الدم، ويوفر مزايا مثل قابلية التحلل البيولوجي، وعدم السمية، وعدم المناعة، تُفرط أنسجة الورم في التعبير عن البروتين المُفرز الحمضي والغني بالسيسيتين (SPARC)، والذي يعمل بشكل

مشابه لمستقبلات الألبومين من خلال الارتباط الانتقائي بالألبومين وتجميعه في خلايا الورم. فضلا عن ذلك، يُسهّل الطلب المرتفع على الألبومين في أنسجة الورم تركيز جسيمات الألبومين النانوية المُحمّلة بالأدوية في موقع الورم، وتُمكن هذه الخصائص تركيبات الجسيمات النانوية القائمة على الألبومين من زيادة تركيزات الأدوية الموضعية بشكل ملحوظ في أنسجة الورم، مما يُقلل السمية الجهازية ويُحسّن تحمّل المريض [Hoogenboezem and Duvall, 2018].

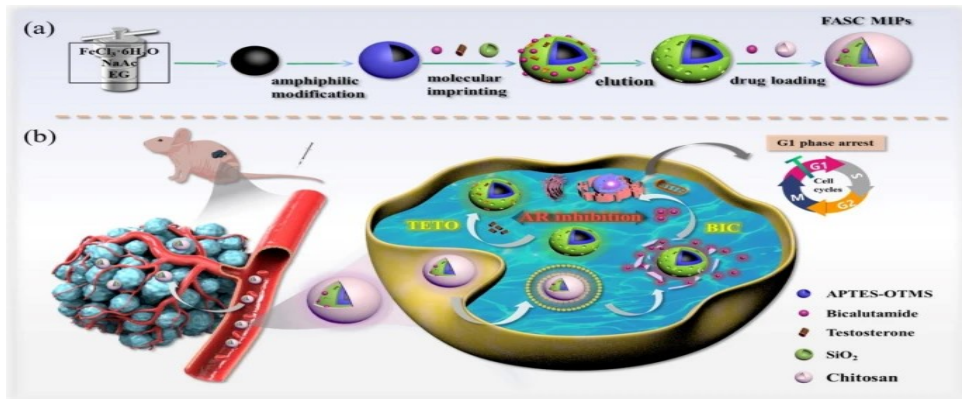
فضلا عن ذلك، تخضع العديد من التركيبات القائمة على الجسيمات النانوية، والتي تجمع بين آليات الاستهداف النشطة والسلبية، حاليًا لتجارب سريرية، وعلى سبيل المثال، يُعد MBP-426 نظامًا نانويًا جديدًا لتوصيل الأدوية، إذ يُغلف أوكساليلياتين oxaliplatin داخل ليبوزومات N-glutaryl phosphatidylethanolamine (NGPE) ويرتبط بالترانسفيرين Transferrin، و يعمل الترانسفيرين كناقل استهداف من خلال الارتباط بمستقبلات الترانسفيرين، والتي يتم التعبير عنها بشكل كبير في أنسجة الورم، وصولا الى توصيل الدواء بكفاءة إلى الخلايا السرطانية. اكتملت التجارب السريرية للمرحلة الأولى لـ MBP-426، وتقدمت التركيبة منذ ذلك الحين إلى تجربة سريرية من المرحلة الأولى بالمرحلة الثانية على مرضى الخط الثاني المصابين بسرطان المعدة gastric أو المريء والمعدة gastroesophageal أو سرطان المريء الغدي esophageal adenocarcinoma Kadhum, et al. [2018].

أظهرت الدراسات الحديثة أن الجسيمات النانوية البوليمرية المطبوعة جزيئيًا molecularly imprinted polymeric nanoparticles (MIP NPs) تُعدّ مرشحين واعدن لأنظمة توصيل الأدوية التي تجمع بين آليات الاستهداف النشطة

والسلبية، وُصِّمت جزيئات MIP النانوية بمواقع ارتباط محددة ومتكاملة لجزيئات الأدوية (تُعرف باسم "القوالب" "templates") داخل مصفوفة البوليمر الخاصة بها. تُمكن هذه المواقع جزيئات MIP النانوية من التعرف على الأدوية أو القوالب الأخرى وتحميلها بألفة وانتقائية شبيهة بالأجسام المضادة، من خلال الارتباط التساهمي أو غير التساهمي. تُمكن هذه القدرة جزيئات MIP النانوية من تحسين دقة توصيل الدواء وإطلاقه، علاوة على ذلك، يُمكن تطوير البوليمرات ثنائية الطبع كلاً من تحميل الدواء والاستهداف داخل الجسم الحي، مما يُسهل التوصيل المُستهدف النشط والإطلاق المُستجيب للأدوية، وعلى سبيل المثال، طُوِّرت جزيئات MIP نانوية جديدة ذات غلاف-لب مُستجيبة لدرجة الحموضة pH-responsive core-shell MIP NPs (FASC MIPs) لعلاج سرطان البروستاتا [Ma, et al. 2023].

تستخدم هذه التركيبة جسيمات نانوية رباعية الأكسيد فائقة المغناطيسية كمادة أساسية، وتُغذَّل سطح هذه الجسيمات النانوية لإنشاء نوعين من التجاويف المطبوعة: أحدهما مصمم لعزل هرمون التستوستيرون الحر sequester free testosterone (TETO) من الأورام الصلبة، والآخر محمّل بدواء بيكالوتاميد bicalutamide (BIC) المضاد للأندروجين anti-androgen. طُلِّيت الجسيمات النانوية أيضاً بالكيوتوزان المستجيب لدرجة الحموضة، مما يُسهّل إطلاق الدواء المُستهدف في البيئة الدقيقة الحمضية للورم الشكل (a 9-11). أظهرت جسيمات FASC MIPs تأثيرات تآزرية مضادة للأورام من خلال استهداف TETO تحديداً عبر التجاويف المطبوعة وإطلاق BIC استجابةً للظروف الحمضية، مما يثبط نمو خلايا سرطان البروستاتا بفعالية في المختبر وفي الجسم الحي، علاوة على ذلك، فإن

الاستقرار العالي والمتانة لجسيمات النانو MIP يحميان جزيئات الدواء المحملة من البيئات البيولوجية المعقدة، مثل تلك الموجودة في الجهاز الهضمي، مما يجعلها مناسبة لتطبيقات متنوعة، بما في ذلك التركيبات عبر الجلد المستدامة، والعدسات اللاصقة العلاجية، والتركيبات الفموية لتوصيل البروتين [Liu, *et al.* 2021]، وقد ثبت أن تحسين ذوبان الدواء وزيادة الإطلاق المستجيب للمحفز يُحسنان النقل السلبي والنشط على التوالي.



شكل 9-11. a مخطط لمسار التحضير لـ pH-responsive core-shell MIP NPs (FASC MIPs). b - استراتيجية لتحقيق العلاج التآزري لأورام البروستاتا في الجسم الحي. عن Ma, *et al.* 2024

على سبيل المثال، طورت جسيمات نانوية مسامية من السيليكا ذات وظائف كربوكسيلية (MSN-COOH) باستخدام عامل اقتران السيليكون (silicon coupling agent) (hyd-TEPSA)، مما عزز تحميل الدواء وذوبانه لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية ضعيفة الذوبان في الماء مثل نيميسوليد nimesulide وإندوميثاسين indomethacin. حسن MSN-COOH التوافر البيولوجي للدواء وفعاليتها عن طريق تحويل الأدوية إلى حالة غير متبلورة وتمكين الإطلاق المستجيب للرقم

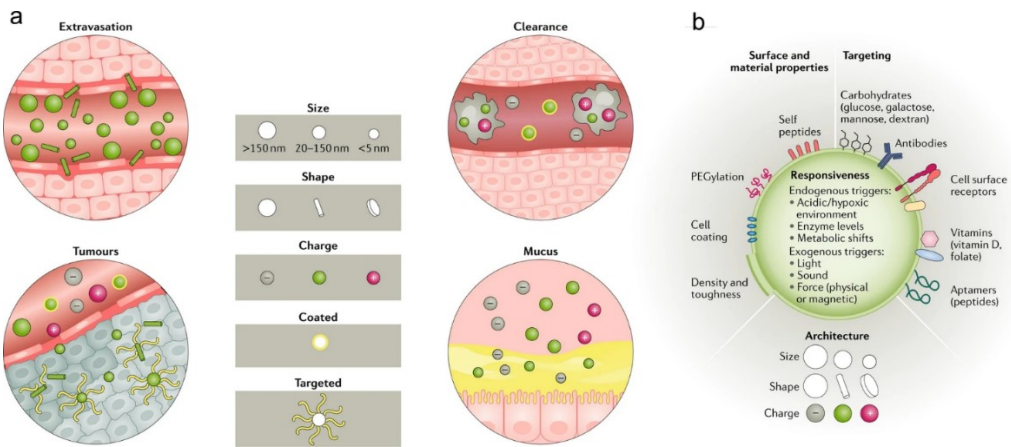
الهيدروجيني، مما يعزز الانتشار السلبي والاستهداف النشط لأنسجة محددة، مما يقلل من الآثار الجانبية. فضلا عن التركيبات المستجيبة للرقم الهيدروجيني، يتم أيضاً تطوير أنظمة توصيل الأدوية المستجيبة لدرجة الحرارة والضوء والمغناطيس والموجات فوق الصوتية والكهرباء بشكل متزايد [Jian, *et al.* 2020]. ومن الأمثلة على الأنظمة المستجيبة للضوء استخدام صفائح نانوية من الفوسفور الأسود **black phosphorus (BP) nanosheets** لتوصيل الدواء المستهدف، لقد أثبتت صفائح BP النانوية، التي تتميز بقابلية تحلل بيولوجي ممتازة وتوافق حيوي، قدرتها على تحميل مضاد الاكتئاب فلوكستين (**Flu**) بفعالية من خلال التفاعلات الكهروستاتيكية عند التعرض للأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR)، سهلت مركبات BP-Flu هذه إطلاقاً سريعاً ومنضبطاً لدواء Flu، مما قلل بشكل كبير من مدة العلاج وقّلت من الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء الحر.

باختصار، يمكن لأنظمة توصيل الأدوية النانوية توفير توصيل مُستهدف للأدوية، وتعزيز الفعالية العلاجية، وتحسين قابلية ذوبان الأدوية المُعقّدة وتوافرها الحيوي، وتقليل سميتها، ومن خلال دمج آليات الاستهداف النشطة والسلبية، تُحقق هذه الأنظمة دقة أكبر وسلامةً بيولوجيةً مُحسّنة، كما أنها تُتيح إطلاقاً دقيقاً للأدوية في المناطق المُصابة من خلال الاستجابات الداخلية للتغيرات الفسيولوجية والاستجابات الخارجية لمُنبهات مثل درجة الحموضة والضوء.

9-16. اختراق الحواجز البيولوجية **Penetrating biological barriers**

فضلا عن استراتيجيات الإطلاق الدقيق للدواء إلى الأنسجة المستهدفة، يُعدّ اختراق الحواجز البيولوجية المختلفة بفعالية أمراً بالغ الأهمية لتعظيم فعالية التركيبات النانوية. تشمل هذه الحواجز حواجز التوزيع، والحواجز البيئية الدقيقة، والحواجز الخلوية وداخل

الخلايا، ويُمكن لتحسين مسار الإعطاء أن يؤثر بشكل كبير على توزيع المواد النانوية. على سبيل المثال، تميل الجسيمات النانوية البوليمرية المحقونة وريديًا، مثل جسيمات PLGA النانوية، إلى التراكم في الكبد والطحال، بينما يُوجَّهها الإعطاء تحت الجلد أو اللفاوي بشكل أكثر فعالية إلى العقد اللفاوية الموضعية. يُمكن للاستنشاق أن يُوصل الدواء مباشرةً إلى الرئتين، متجاوزًا الدورة الدموية الجهازية ومتجنبًا استقلاب المرور الأول في الكبد. بالنسبة للإعطاء الجهازي، يُمكن لتعديل سطح الجسيمات النانوية، كما هو الحال مع PEGylation، أن يُطيل وقت الدورة الدموية ويُعزز تعرّض الدواء، ويعد تعديل حجم الجسيمات النانوية أمرًا بالغ الأهمية أيضًا الشكل (9-12): يتم التخلص من الجسيمات النانوية الأصغر من 10 نانومتر بسرعة بواسطة الكلى، في حين أن الجسيمات النانوية الأكبر من 200 نانومتر يمكن أن تؤدي إلى استجابات مناعية ما لم يتم تصميمها خصيصًا [Hoshyar, *et al.* 2016].



شكل 12-9. a- تؤثر عوامل مثل الحجم والشكل والشحنة والطبقة السطحية على سلوك الجسيمات النانوية في الدورة الدموية وتفاعلها مع الحواجز المحلية، الجسيمات النانوية الكروية والكبيرة تتشكل حول الأوعية الدموية بسهولة أكبر، بينما تتسرب الجسيمات النانوية ذات الشكل العصوي بشكل أفضل، تُزيل الخلايا البلعمية الجسيمات النانوية غير المغلفة أو موجبة الشحنة بشكل أسرع، وتخترق الجسيمات النانوية ذات الشكل العصوي، والمحايدة، والمستهدفة الأورام بفعالية أكبر، بينما تعبر الجسيمات النانوية ذات الشحنة الموجبة، والأصغر، والمغلقة، الحواجز المخاطية بسهولة أكبر. b- يمكن تعديل خصائص السطح، وتركيب المادة، والبنية، ووحدات الاستهداف، واستجابة الجسيمات النانوية لتناسب تطبيقات محددة، مما يسمح بمجموعة واسعة من تصاميم الجسيمات النانوية المصممة خصيصًا. عن Ma, et al. 2024

بعد الوصول إلى الموقع المستهدف، تواجه أنظمة توصيل الأدوية النانوية بيئات دقيقة متنوعة تختلف عن الدورة الدموية، مثل الظروف الحمضية والغنية بالإنزيمات في الجهاز الهضمي، وانخفاض الرقم الهيدروجيني (pH) وارتفاع النفاذية في أنسجة الورم، وتقلبات الرقم الهيدروجيني أثناء التئام الجروح، وللتغلب على هذه التحديات، يمكن تعديل الجسيمات النانوية للاستجابة لظروف دقيقة بيئية محددة وعلى سبيل المثال، يمكن لطلاءات البوليمر الحساسة للرقم الهيدروجيني تعزيز إطلاق الدواء في البيئات الحمضية، ويمكن للأغلفة المقاومة للإنزيمات حماية الجسيمات النانوية من التحلل في الجهاز الهضمي، ويمكن لمعززات الاختراق تحسين توصيل الجسيمات النانوية في أنسجة الورم [Barua, et al. 2014]. تسمح تعديلات الاستجابة الديناميكية للجسيمات النانوية بالتكيف مع الظروف المتغيرة، مما يعزز النتائج العلاجية بشكل أكبر، ولتعزيز هروب الدواء من الجسم الداخلي، صُممت بعض الجسيمات النانوية للاستجابة للبيئات الحمضية أو الاختزالية، مثل تأثير إسفنجة البروتون proton sponge أو الروابط القابلة للانقسام، مما يساعدها على تعطيل غشاء الجسم الداخلي endosomal membrane وإطلاق الدواء، فضلًا عن ذلك،

أظهرت الجسيمات النانوية المعقدة **complex-shaped NPs**، مثل النجوم النانوية **nanostars**، نتائج واعدة في تحسين هروب الدواء من الجسيم الداخلي، وبمجرد دخول الدواء إلى السيتوبلازم، قد يحتاج إلى عبور أغشية خلوية أخرى للوصول إلى عضيات محددة مثل النواة أو الميتوكوندريا، وتعد أنظمة الجسيمات النانوية المستجيبة لدرجة الحموضة مفيدة بشكل خاص في استهداف هذه المناطق، ولاسيما لتطبيقات تحرير الجينات أو العلاج المناعي للسرطان. يمكن أن يساعد تعديل حاملات الأدوية النانوية في التغلب على الحواجز الخلوية وداخل الخلايا، مما يضمن توصيل الدواء بشكل فعال (الشكل 9-12)، وبمجرد دخول الجسيمات النانوية إلى الخلية، غالبًا ما يتم حبسها في الحويصلات أو الحويصلات الداخلية، حيث تصبح البيئة حمضية بشكل متزايد بمرور الوقت [Beach, *et al.* 2024].

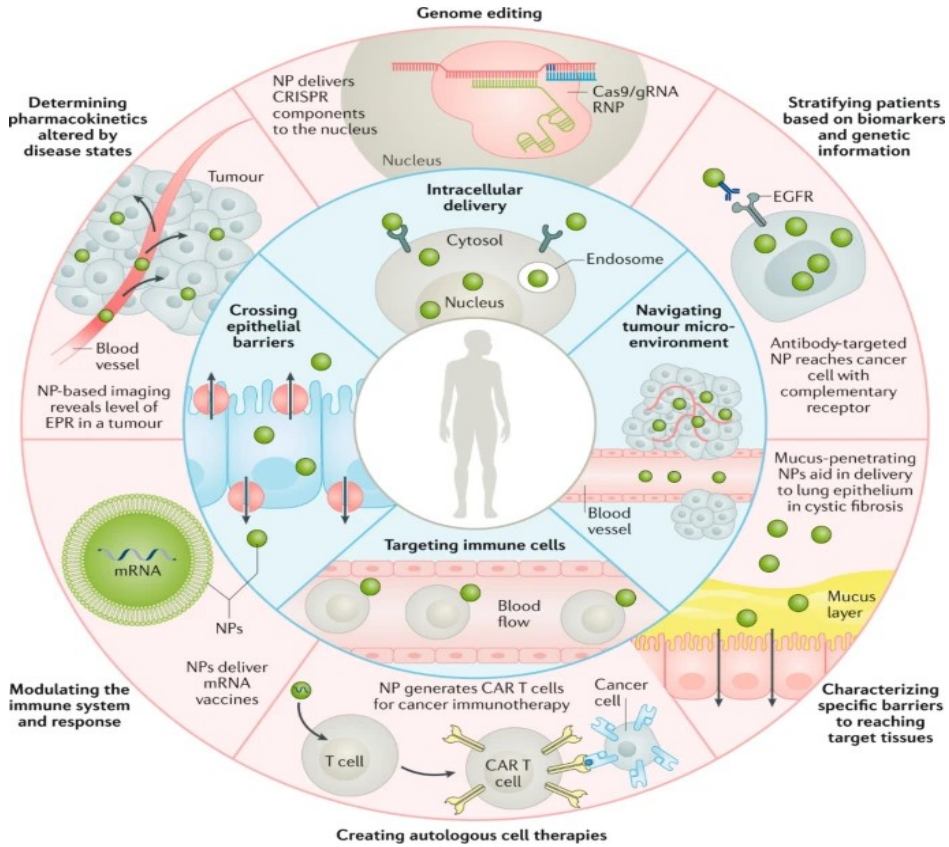
9-17. توصيل الجينات Gene delivery

بتوسيع نطاق تطبيقات توصيل الأدوية، تُحرز هذه المنصات النانوية المبتكرة تقدمًا ملحوظًا في تقديم العلاجات الجينية، العلاج الجيني تقنية تجريبية تُمارس تأثيراتها العلاجية بإدخال الأحماض النووية (DNA أو RNA) إلى خلايا المريض، مما يُمكن من التعبير عن جينات جديدة أو تنظيم التعبير عن الجينات المستهدفة عن طريق تصحيحها أو تعطيلها أو استبدالها للوقاية من مجموعة واسعة من الأمراض أو علاجها، ومع ذلك، لا يزال توصيل الأحماض النووية إلى الخلايا بفعالية داخل الجسم الحي يُمثل تحديًا كبيرًا نظرًا لانخفاض استقرارها داخل الجسم الحي وسرعة تخلصها من الدم، مما يؤثر على امتصاصها الخلوي، علاوة على ذلك، تتمتع الأحماض النووية ببنفاذية محدودة عبر أغشية الخلايا نظرًا لكهرسليبيتها الكهربائية وحجمها الجزيئي الكبير، مما يُشكل تحديًا لدخولها الخلوي بفعالية [Jaing, *et al.* 2023].

يمكن تقسيم العلاج الجيني إلى علاجات تعتمد الحمض النووي (DNA) والحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA)، إذ يواجه كلٌّ منهما تحدياتٍ مُختلفة في العلاجات القائمة على الحمض النووي (DNA)، يتضمن توصيل الجينات بفعالية تجاوز الحواجز خارج الخلية، بما في ذلك التحلل الإنزيمي والتطهير المناعي، فضلاً عن الحواجز داخل الخلية، مثل احتجاز الجسيمات الداخلية ونقل النواة عبر الغلاف النووي، وهي خطوة ضرورية في توصيل الحمض النووي والتعبير الناجح عن الجينات المُحوّرة، وبالمثل، يجب أن تحافظ العلاجات القائمة على الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA) على استقرار الحمض النووي الريبوزي المرسال وسط النوكليازات nucleases داخل البيئة خارج الخلية، وتجنب التطهير على عكس علاجات الحمض النووي (DNA)، في العلاجات القائمة على الحمض النووي الريبوزي المرسال، تحدث الترجمة في السيتوزول cytosol بدلاً من النواة، مما يجعل هروب الجسيمات الداخلية حاجزاً خلويّاً رئيساً يجب التغلب عليه وتستلزم هذه التحديات تطوير نواقل يمكنها تجاوز الحواجز خارج الخلية وداخلها لتوصيل المواد الوراثية إلى الخلايا المستهدفة، وتقتصر النواقل التقليدية مثل النواقل الفيروسية على عقبات مثل المناعة، والتطهير السريع، والقدرة المحدودة على تعبئة الجينوم، والسرطنية المحتملة potential carcinogenicity، لذلك، ينبغي أن يحمي الناقل المثالي المادة الوراثية، ويتجنب التصفية، ويُمكن الامتصاص الخلوي، ويُعزز الهروب المبكر للجسيمات الداخلية، وأن يكون متوافقاً حيويّاً، وقابلاً للتحلل الحيوي، وغير مُسبّب للمناعة، وغير سام للخلايا المضيفة. وهكذا، تحوّلت الجهود نحو النواقل غير الفيروسية، مثل الجسيمات النانوية، التي برزت كأدوات فعالة للتغلب على التحديات المرتبطة بالنواقل الفيروسية في توصيل الجينات من خلال تمكين

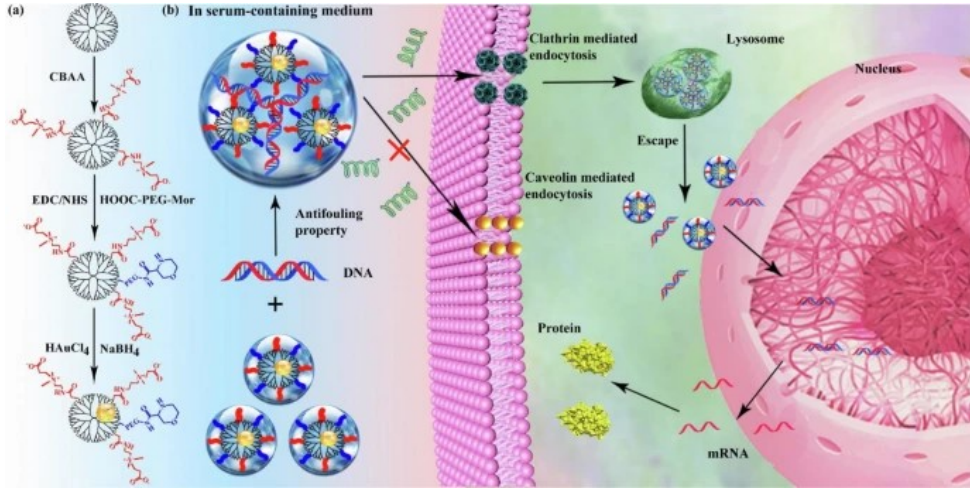
الاستهداف الآمن والفعال. تتميز هذه الجسيمات النانوية بقدرة عالية على تحميل الأدوية، وانخفاض معدل الطفرات، والقدرة على تجاوز الحواجز البيولوجية دون إثارة الاستجابات المناعية الشكل (9-13) [Jaing *et al.* 2024]. علاوة على ذلك، تشد بالجسيمات النانوية لصغر حجمها، وارتفاع نسبة سطحها إلى حجمها، وخصائصها القابلة للضبط التي تسمح بالاستهداف الانتقائي. كما ان لها القدرة على تغليف المواد الجينية وتحميها من الهضم الإنزيمي، وتسهّل الامتصاص الخلوي الفعال، مما يجعلها نواقل مثالية لتوصيل الجينات وتتجلى هذه القدرة الوقائية في الجسيمات النانوية الدهنية التي حظيت باهتمام خاص، لا سيما مع النجاح الأخير للقاحات كوفيد-19 القائمة على الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA) مثل لقاح BNT162b2 (Comirnaty® من Pfizer و BioNTech) الذي أظهر فعالية بنسبة 95.0% في الوقاية من كوفيد-19. تحمي هذه الجسيمات النانوية الدهنية الحمض النووي الريبوزي المرسال (mRNA) الذي يُشفر بروتين سبايك فيروس كورونا المستجد (SARS-CoV-2) عن طريق تغليفه في النواة، مما يضمن وصوله الآمن إلى الخلايا المستهدفة حيث يمكن ترجمته وتحفيز الاستجابة المناعية. فضلا عن حماية الحمولة الجينية، يجب على الجسيمات النانوية أيضًا تسهيل الامتصاص الخلوي ونقل الجينات، وهي عملية قد يعوقها تكوين تاج بروتيني بواسطة بروتينات المصل، مما يؤدي إلى زعزعة استقرار الجسيمات النانوية وتكتلها، وقد طور احد الباحثين جسيمات نانوية محاصرة بالشجيرات الذهبية المعدلة بـ CBA-modified gold dendrimer-entrapped NPs (Au DENPs) لتوصيل الجينات المعزز بالمصل لمعالجة هذه المشكلة، ومن اللافت للنظر أن طلاء الزويتيريون zwitterion منح الجسيمات النانوية خصائص مضادة للتصاق، فقد

قاومت امتصاص بروتين المصل، وزادت كفاءة توصيل الجينات بمقدار يتراوح بين 1.4 و 1.7 ضعف في الأوساط المحتوية على المصل مقارنةً بالوسط الخالي من المصل الشكل (9-14). وصولاً الى تعزيز الجسيمات النانوية المجهزة بخصائص مضادة للالتصاق توصيل الجينات بفعالية من خلال منع امتصاص المصل، مما يشير إلى قدرتها على تجاوز التصفية المناعية [Panico, *et al.* 2022].



شكل 9-13. نظرة عامة تخطيطية تُبرز الحواجز البيولوجية التي يمكن للجسيمات النانوية تجاوزها (الحلقة الداخلية) وتطبيقات الطب الدقيق المحتملة التي قد تستفيد من الجسيمات النانوية (الحلقة الخارجية). يمكن لتصميمات الجسيمات النانوية الذكية تحسين توصيل الأدوية الدقيقة، مثل العلاجات الجينية، وتسريع ترجمتها سريريًا. الاختصارات: CAR (مستقبل المستضد الكيميري) Chimeric Epidermal growth factor (مستقبل عامل نمو البشرة) EGFR؛ antigen receptor

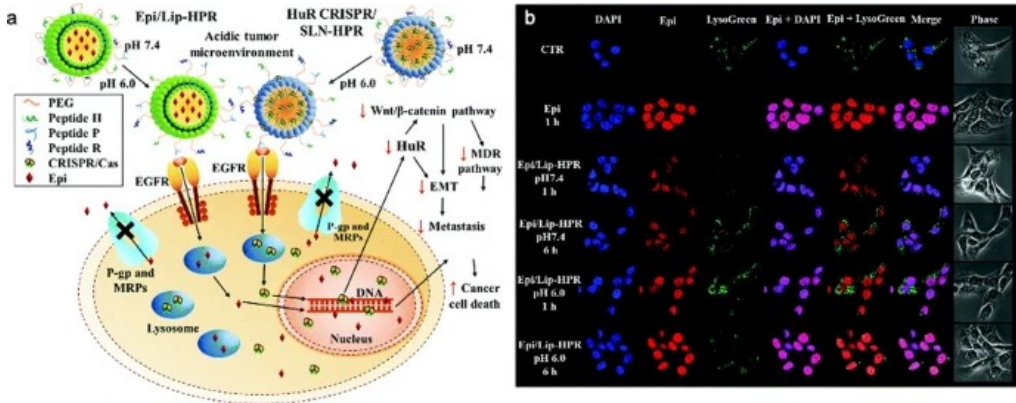
؛Enhanced permeation and retention (نفاذية واحتفاظ مُحسَّنة) EPR ؛receptor
 (البروتين النووي الريبوزي) RNP ؛guide RNA (الحمض النووي الريبوزي المرشد)
 Ribonucleoprotein. عن Ma, et al. 2024.



شكل 14-9. نظرة عامة على عملية تخليق جسيمات النانو الذهبية Au DENPs -a
 لتطبيقات توصيل الجينات. b - ملاحظات للاختصار: G5، الجيل الخامس generation 5؛
 CBAA، أكريلاميد كربوكسي بيتاين carboxybetaine acrylamide؛ PEG-Mor، بولي
 إيثيلين جليكول-مورفالين polyethylene glycol-morpholine؛ DENPs، جسيمات
 النانو المحاصرة بالدندريم dendrimer-entrapped NPs؛ EDC، هيدروكلوريد
 1-إيثيل-3-(3-ثنائي ميثيل أمينوبروبيل) كاربودي إيميد 1-ethyl-3-(3-
 N-هيدروكسي
 سوكسينيميد N-hydroxysuccinimide؛ و COOH-PEG-Mor، مع الطرف
 الآخر من مجموعة الكربوكسيل.

تتطلب العلاجات القائمة على الحمض النووي دخول حمولة الحمض النووي إلى
 النواة للتعبير الجيني المُحوَّر بكفاءة، ومع ذلك، بمجرد دخولها إلى الخلية، تواجه

الجسيمات النانوية الناقلة للحمض النووي عدة عقبات كبيرة تتعلق بالهروب من حجرات الحويصلات الداخلية قبل انتقالها إلى الليوزومات وانتقالها إلى النواة، والذي يتطلب عبور الغلاف النووي، وهو حاجز هائل، للنسخ، وللتغلب على هذه العقبات، صُممت الجسيمات النانوية بقدرات استهداف نووي وإشارات تحديد موقع نووي لضمان توصيل الجينات عبر الغلاف النووي [Yao, et al. 2013]. تم صياغة جسيمات نانوية حساسة لدرجة الحموضة (pH) لتوصيل نظام CRISPR/Cas9 والإبيروبسيسين epirubicin إلى نواة الخلايا السرطانية الشكل (15-9)، وتستغل هذه الجسيمات النانوية المستجيبة للمحفزات بببتيدات تستهدف مستقبلات عامل نمو البشرة (EGFR) وتسلسلات تحديد موقع النواة التي تُمكن من هروب الحويصلات الداخلية وتوجيه تحديد موقع النواة في ظل ظروف الورم الحمضية، بتعريض بببتيدات الاستهداف لدرجة حموضة أقل، تم تعزيز الامتصاص الخلوي وكفاءة النقل. وهذا يُظهر قدرة الجسيمات النانوية على استهداف الغلاف النووي وعبوره بنجاح، مما يُؤدي إلى توصيل الجينات بكفاءة.



شكل 9-15. a- مخطط يوضح كيفية تكيف جسيمات النانو HuR CRISPR/SLN-HPR و Epi/Lip-HPR في بيئة الورم الحمضية نتيجةً للتغيرات التكوينية في ببتيـد H-peptide H.

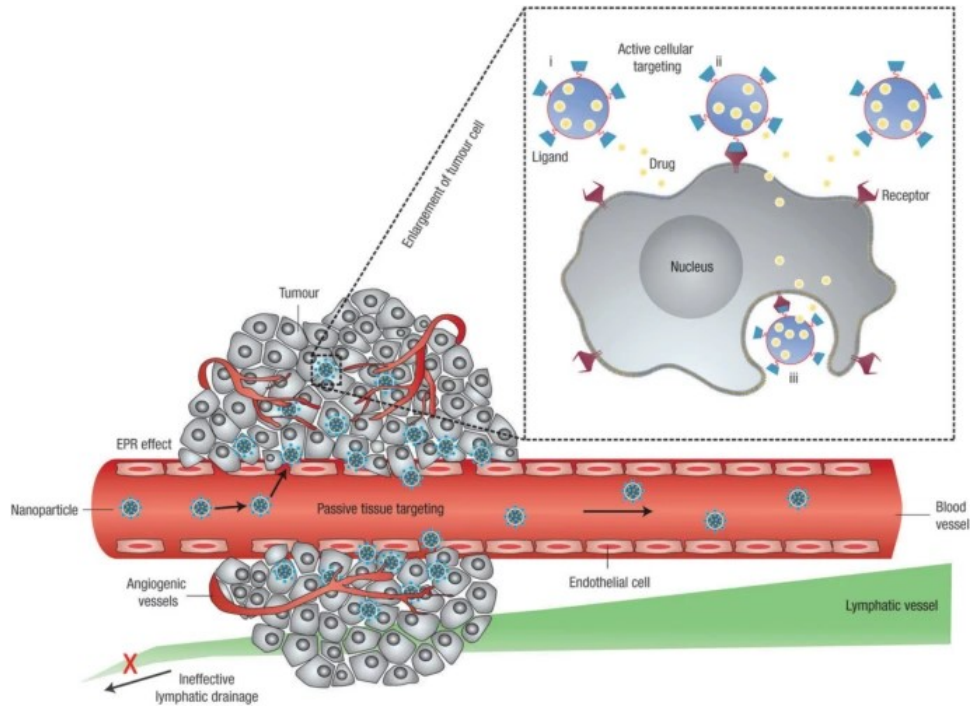
يدخل جسيمات النانو إلى خلايا SAS عبر ببتيدات P و R المكشوفة. يعطل نظام CRISPR/Cas9 جين HuR، مما يؤدي إلى تعديل العديد من مسارات السرطان، بينما تراكم الإبيروبيسين epirubicin في النواة، ويؤدي إلى موت الخلايا السرطانية. b. تموضع Epi/Lip-HPR المستجيب لدرجة الحموضة في خلايا SAS عند درجة حموضة 7.4 و 6.0، كما لوحظ بواسطة CLSM. يُصبغ DAPI النواة؛ ويُصبغ LysoTracker Green الليزوزومات. عن Ma, *et al.* 2024.

في الختام، أثبتت الجسيمات النانوية أنها نواقل متطورة للتغلب على التحديات الرئيسية في نقل الجينات، وقد عزز تطوير هذه المواد النانوية المتقدمة بشكل كبير إمكانات أنظمة نقل الجينات، مقدمًا حلولًا لقيود النواقل الفيروسية التقليدية، ومن المتوقع أن يؤدي الابتكار المستمر في تصميم المواد النانوية ووظائفها إلى أنظمة نقل جينات أكثر فعالية وأمانًا، مما يُعزز في نهاية المطاف النتائج العلاجية ويوسع نطاق تطبيقاتها.

18-9. علاج السرطان Cancer therapy

لا يزال السرطان سببًا رئيسًا للوفاة عالميًا، مع تحديد مناهج تقليدية لعلاج الأورام تحديدًا: الاستئصال الجراحي، والعلاج الكيميائي، والعلاج الإشعاعي، ومع ذلك، وعلى الرغم من خيارات العلاج هذه، إلا إنه غالبًا ما يواجه مرضى السرطان توقعات بقاء قصيرة وسوء جودة الحياة، مما أدى التطور السريع لتكنولوجيا النانو إلى طرح استراتيجيات تكميلية وبدلية لعلاج السرطان باستخدام كل من الاستهداف السلبي **passive targeting**، نظرًا لصغر حجم الجسيمات النانوية، والاستهداف النشط **active targeting**، الذي يتحقق من خلال تعديلات محددة على الجسيمات النانوية، مما يوفر دقة أكبر في العلاج، وكما ذكر في قسم "توصيل الدواء"، فإن الاستهداف السلبي للجسيمات النانوية يستفيد من تأثير EPR، الذي يحدث بسبب البنية غير

الطبيعية للأوعية الدموية للورم، وتتميز هذه الأوعية بجدران أكثر ارتخاءً وتصريف لمفي غير كافٍ، مما يسمح للجزيئات الكبيرة أو الجسيمات النانوية بالاختراق والتراكم بسهولة أكبر داخل أنسجة الورم، في المقابل، يتضمن الاستهداف النشط تعديل سطح الجسيمات النانوية باستخدام ربيطات محددة، مثل الأجسام المضادة أو الببتيدات أو الكربوهيدرات، والتي ترتبط انتقائيًا بمستقبلات على خلايا الورم الشكل (9-16)، ويُعزز هذا دقة توصيل الدواء، ويتجلى ذلك في استخدام التراسستوزوماب **trastuzumab**، وهو جسم مضاد يستهدف مستقبل **HER₂ receptor**، أو ربيطات حمض الفوليك التي تستهدف مستقبل الفولات **[Samani, *et al.* 2020**.

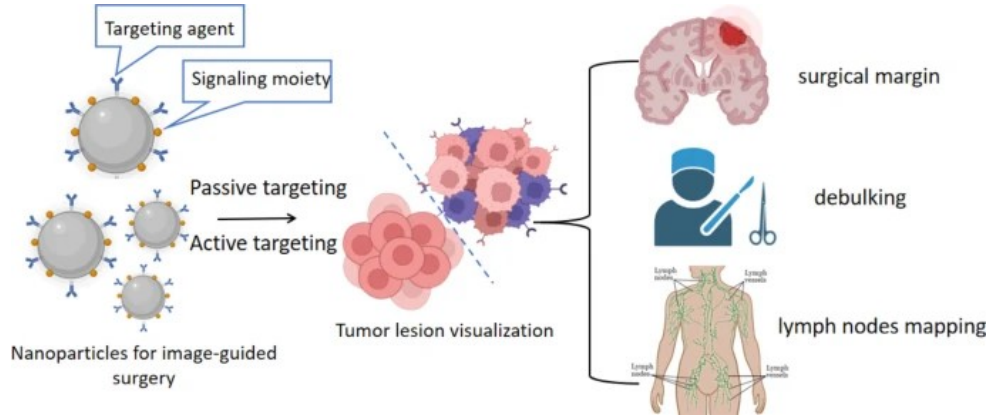


شكل 9-16. استهداف الورم السلبي والنشط **Passive and active tumour**. تحقق الجسيمات النانوية الاستهداف السلبي بالتسرب عبر الأوعية الدموية النفاذة للورم وضعف التصريف اللمفاوي (تأثير EPR)، أما الاستهداف النشط فيتم عن طريق تفعيل الجسيمات النانوية باستخدام ربيطات ترتبط تحديداً بالخلايا المستهدفة. بمجرد استهدافها، يمكن للجسيمات النانوية (1) إطلاق

حمولتها بالقرب من الخلايا المستهدفة، (2) الالتصاق بغشاء الخلية كمستودع إطلاق مستدام خارج الخلية، أو (3) استيعابها داخل الخلية لتوصيل الدواء مباشرةً.

غالبًا ما تجمع الجسيمات النانوية المعدلة بين آليات الاستهداف السلبية والنشطة لتوجيهها بفعالية إلى أنسجة الورم، مما يُعالج قيود علاجات السرطان التقليدية، مثل محدودية الفعالية، والسمية، والآثار الجانبية الشديدة، وتكرار السرطان، ومقاومة الأدوية، ويستكشف القسم التالي استخدام المواد النانوية في الاستئصال الجراحي، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي، وغيرها من العلاجات الجديدة.

يُعد الكشف الدقيق عن الأنسجة الخبيثة والسليمة أمرًا بالغ الأهمية للفعالية العلاجية للاستئصال الجراحي، وكما هو موضح في قسم "التشخيص الطبي Medical diagnostics"، فإن المواد النانوية مثل النقاط الكمومية، وجسيمات النانو المطيافية رامان المُحسنة السطح **surface-enhanced Raman spectroscopy** (SERS) NPs، والجسيمات النانوية المضيئة **luminescent NPs**، وصيغ النانو الصبغية **dye nanoformulations**، قادرة على العمل كعوامل تباين في الجراحة الموجهة بالصور [Wojtek, et al. 2020]. تتميز هذه الجسيمات النانوية المعدلة بقدرتها على التمييز بين الأورام والأنسجة الطبيعية القريبة من خلال تأثيرات الاستهداف النشط والاستهداف السلبي، مما يساعد الجراحين على تحديد الهوامش الجراحية والنقائل المحلية بدقة عالية وحساسية، مما يؤدي إلى تحسين النتائج العلاجية الشكل (9-17).

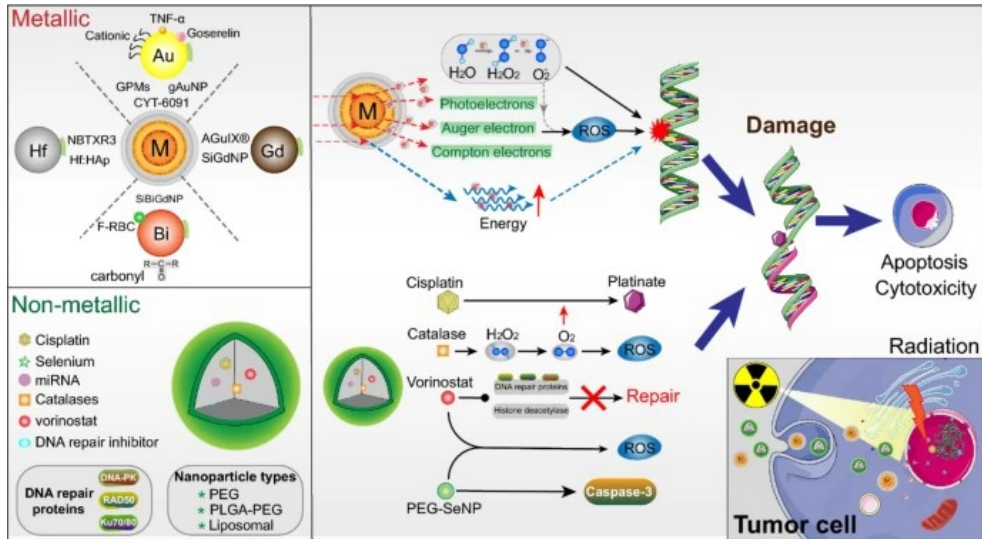


شكل 17-9. يساهم تطوير الجسيمات النانوية في تحسين الدقة في إزالة الأورام جراحياً

فضلا عن ذلك، استُخدمت العديد من المواد النانوية لبناء تدابير سريعة وفعالة لوقف النزيف، مما يُحسّن السلامة بشكل كبير أثناء العلاجات الجراحية بعد الجراحة، يتضمن التثام الجروح ثلاث مراحل أساسية لوقف النزيف. أولاً، تنقبض الأوعية الدموية التالفة لتقليل تدفق الدم.

ثانياً، تتجمع الصفائح الدموية لتكوين سدادة صفيحية أولية تُغلق الجرح، وأخيراً، تنشيط سلسلة التخثر **coagulation cascade activates**، مُنتجةً الفيبرين **fibrin** الذي يتحد مع سدادة الصفائح الدموية **platelet plug** لتكوين جلطة مستقرة **stable clot**، مما يمنع بشكل فعال المزيد من فقدان الدم، تتميز الجسيمات النانوية بمزايا فريدة في تعزيز وقف النزيف عن طريق تعزيز تنشيط الصفائح الدموية وتجمعها، على غرار عوامل تنشيط الصفائح الدموية على سبيل المثال، تم تصنيع جسيمات نانوية مُعززة بإطار إيميدازولات الزيوليت (**zeolitic imidazolate (ZIF-8) nanoparticle-enhanced cryogels**) تُوفر وقف نزيف سريع أثناء جراحة استئصال الورم عن طريق تعزيز التخثر ووقف النزيف [Laing, *et al.* 2021]، فضلاً عن ذلك، تساعد هذه المواد الهلامية المبردة على

منع تكرار الإصابة بالسرطان بعد جراحة سرطان الكبد من خلال إطلاق الأدوية استجابة لتغيرات درجة الحموضة وتوليد أنواع الأكسجين التفاعلية تحت الموجات فوق الصوتية لقتل الخلايا السرطانية المتبقية، في العلاج الإشعاعي، غالبًا ما تتطلب التأثيرات العلاجية جرعات أعلى من الإشعاع، نظرًا لانخفاض امتصاص خلايا الورم للإشعاع، ومع ذلك، قد يؤدي هذا إلى تلف كبير في الأنسجة الطبيعية المحيطة، لذلك، يُعد تطوير مُحسِّنات إشعاعية وطرق لحماية الأنسجة الطبيعية استراتيجية رئيسية لزيادة حساسية الأورام للعلاج الإشعاعي وتقليل الآثار الجانبية. يمكن للمواد النانوية التي تحتوي على عناصر ذات أعداد ذرية عالية، بما في ذلك المواد النانوية القائمة على الذهب، والجادولينيوم (Gd)، والبزموت (Bi)، والهافنيوم (Hf)، والتنتستن (W)، يجعلها مُحسِّنات مثالية محتملة للعلاج الإشعاعي الشكل (9-18) [Xie, *et al.*] [2019].



شكل 18-9. مخطط يوضح الآليات الوظيفية للجسيمات النانوية في العلاج الإشعاعي. يمكن أن يؤدي الجمع بين الإشعاع المؤين (IR) و ionising radiation (IR) والجسيمات النانوية إلى تعزيز التحسس الإشعاعي، وموت الخلايا المبرمج، والسمية الخلوية، العلوي: تُرسب الجسيمات النانوية المعدنية (Au، Hf، Gd، Bi) جرعة الأشعة تحت الحمراء من خلال تفاعلات مثل إفراز الإلكترونات (Compton، Auger، والكهربائية الضوئية photoelectric)، وتوليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وتضخيم الطاقة، السفلي: أدى تغليف الجسيمات النانوية غير المعدنية، إلى جانب العلاج الإشعاعي، إلى زيادة تلف الحمض النووي ومنع إصلاحه السريع، مما يؤدي إلى زيادة موت الخلايا المبرمج. عن Ma, et al 2024

يمكن للتعديلات المُستهدفة أن تزيد من إثراء الخلايا داخل الورم لامتصاص طاقة الإشعاع وتعزيز فعالية العلاج الإشعاعي طَوَّر نظامًا جديدًا للجسيمات النانوية، وهو a novel nanoparticle system, R11-NU7441 NPs، والذي يتكون من جسيمات نانوية من PLGA مقترنة بالببتيد R11 المُخترق لخلايا سرطان البروستاتا، ومُغلَّفة بمادة 4-8-dibenzothiophen-4-yl-2-morpholin-4-yl-chromen-4-one (NU7441)، وهي مادة مُحسَّنة للإشعاع قوية. صُمِّم هذا النظام لاستهداف خلايا سرطان البروستاتا بشكل نشط، ويوفر إطلاقًا مُستدامًا لـ NU7441، مما يُعزز فعالية العلاج الإشعاعي بشكل كبير.

فضلا عن التحسس الإشعاعي، تؤدي المواد النانوية غير العضوية، والتي تتمثل في أكاسيد السيريوم (Ce) والمنغنيز (Mn) والتانتالوم (Ta) والفلاناديوم (V)، دورًا مهمًا في الحماية من الإشعاع بسبب خصائصها الممتازة في محاكاة الإنزيم وقدرتها على التخلص من أنواع الأكسجين التفاعلية التي يولدها العلاج الإشعاعي في الأنسجة الطبيعية، وصولاً إلى تقليل الالتهاب الإشعاعي [Liu, et al. 2024].

عادةً ما تفتقر أدوية العلاج الكيميائي التقليدية إلى الخصوصية، مما قد يُسبب تلفاً محتملاً لخلايا الأنسجة الطبيعية إلى جانب الخلايا السرطانية أثناء العلاج الكيميائي، مما يؤدي إلى آثار جانبية خطيرة، فضلاً عن ذلك، تُعيق مقاومة الأدوية وضعف ذوبانها في الماء مما يؤدي إلى ضعف فعالية أدوية العلاج الكيميائي في الاستخدام السريري، وكما هو مفضّل في قسم "توصيل الأدوية"، تنقل الجسيمات النانوية أدوية العلاج الكيميائي إلى موقع الورم عن طريق الاستهداف المباشر من خلال التعديل الكيميائي أو الاستهداف السلبي لخلايا الورم من خلال تأثير EPR ، مما يُقلل من السمية الجهازية، علاوةً على ذلك، يُمكن للناقلات النانوية معالجة مشكلات مثل ضعف الذوبان، وسرعة الأيض، وعدم استقرار الامتصاص، وضعف النفاذية، ومقاومة الأدوية المرتبطة بأدوية الجزيئات الصغيرة. وبناءً على العلاجات التقليدية، حفّزت التطورات في فهم الأورام تطوراً سريعاً في مناهج علاجية جديدة مثل العلاج الحيوي (بما في ذلك العلاج المناعي الخلوي، والعلاج الجيني، إلخ)، والعلاج الضوئي الحراري (PTT) photothermal therapy، والعلاج الضوئي الديناميكي (PDT) photodynamic therapy، تظهر بعض الأمثلة في الشكل (9-19).

تُحسّن هذه الطرق الناشئة العلاج الشامل للأورام بشكل كبير، مما يُحسّن تشخيص المريض وجودة حياته، يوفر العلاج الضوئي الديناميكي (PDT) الأمان، وعدم التدخل الجراحي، والكفاءة العالية، ومع ذلك، تفتقر مُحسّسات الضوء التقليدية إلى الخصوصية، وتعاني من انخفاض قابليتها للذوبان في الماء، مما يحد من توافرها الحيوي.، وتُعزز النواقل النانوية تراكم مُحسّسات الضوء في الأورام، مما يُعزز فعالية العلاج الضوئي مع تقليل الضرر الذي يُلحق بالأنسجة السليمة على العلاج المناعي التكييفي **adoptive immunotherapy** رغم من التقدير الكبير للعلاج المناعي، إلا أنه يواجه تحديات مثل ضعف استجابة المريض، ومحدودية خصوصية الورم، والبيئات الدقيقة المثبطة للمناعة في الورم. تُظهر الأساليب القائمة على المواد النانوية، مثل تحفيز موت الخلايا المناعي (**immunogenic cell death (ICD)** ، بالاقتران مع علاج حصار نقطة السيطرة المناعية **immune checkpoint blockade therapy** ، ولقاحات السرطان **cancer vaccines** ، والعلاج المناعي التكييفي **adoptive immunotherapy** ، وتعديل البيئة الدقيقة المناعية **immune microenvironment modulation** ، نتائج واعدة في تعزيز فعالية العلاج المناعي للأورام **tumour immunotherapy [Zuo, et al. 2021]** .

يُدخل العلاج الجيني جينات إلى الخلايا لتصحيح التشوهات وإنتاج بروتينات علاجية. يتجنب هذا العلاج مشكلات السمية الجهازية والتحمل التي تُعرف بها العلاجات الكيميائية، ويعتمد تطوير العلاج الجيني بشكل كبير على تقنيات النانو، وكما دُكر في قسم "توصيل الجينات"، تُعدّ الجسيمات النانوية من الذهب والبوليمر والدهون من بين الناقلات غير الفيروسية الرئيسية لتوصيل الجينات، والتي يمكنها توصيل جزيئات صغيرة من الأحماض النووية بفعالية، ومنع تحللها خارج الخلايا

بواسطة النوكلياز *nuclease* ، وتحسين توزيع الدواء، وختامًا، تؤدي تقنية النانو دورًا حيويًا في العديد من علاجات السرطان.

تُعدّ تقنية النانو أساسية في العديد من علاجات السرطان؛ ومع ذلك، تواجه الجسيمات النانوية تحديات في علاج الأورام نظرًا لتباين خصائص المرضى، وتتمثل الميزة الأساسية للجسيمات النانوية في علاج السرطان في قدرتها على التراكم بشكل خاص في أنسجة الورم من خلال آليات استهداف سلبية وأخرى إيجابية، ويعتمد الاستهداف السلبي بشكل كبير على تأثير EPR، إلا أن هذا التأثير يتأثر بشكل كبير بعوامل مختلفة، قد تُظهر أنواع الأورام المختلفة، مثل الأورام الصلبة كسرطان الثدي **breast cancer** وسرطان البنكرياس **pancreatic cancer** ، تأثير EPR أكثر وضوحًا، بينما قد تُظهر أورام الدم أو الأورام ذات ضعف الأوعية الدموية تأثيرا EPR أضعف. كما يمكن أن يؤثر تفاوت تكوين الأوعية الدموية للأورام، اعتمادًا على موقعها التشريحي وخصائصها الوعائية، على تأثير EPR، خاصةً في الأورام ذات الأوعية الدموية الأقل أو ذات النفاذية الوعائية الضعيفة، فضلًا عن ذلك، تؤثر البيئات الدقيقة المتنوعة للأورام، والتي تتميز باختلاف حالات الضغط والتركيب، على فعالية تأثير EPR، وصولًا إلى تراكم الجسيمات النانوية في أنسجة الورم. علاوة على ذلك، تُسهم الاختلافات الفردية بين المرضى، مثل اختلافات الحالة الفسيولوجية، والخصائص الديناميكية الدموية، ومستويات الالتهاب، ونفاذية الأوعية الدموية، في تباين تأثير EPR [Islam, et al. 2022].

لمواجهة التحديات التي يفرضها هذا التباين الفردي وانخفاض فعالية الاستهداف، طُرحت عدة استراتيجيات، تشمل هذه الاستراتيجيات خطط علاج شخصية تُقيم خصائص الأوعية الدموية في الورم والبيئة المحيطة به لكل مريض لتطوير

استراتيجيات مُخصصة لتوصيل الجسيمات النانوية، وعلاجات مُركبة تدمج كلاً من EPR واستراتيجيات الاستهداف النشط لتعزيز تراكم الجسيمات النانوية في الأورام، وطرقاً مساعدة مثل استخدام الموجات فوق الصوتية أو مُعززات نفاذية الأوعية الدموية لتعزيز تأثير EPR في أنسجة الورم، وتهدف هذه الاستراتيجيات إلى التغلب على قيود الفروق الفردية وتحسين الإمكانيات العلاجية للجسيمات النانوية في علاج السرطان.

20-9. التطبيقات المضادة للميكروبات والفيروسات Antimicrobial and antiviral applications

أدى الإفراط في استخدام المضادات الحيوية التقليدية أو إساءة استخدامها في قطاعات مختلفة مثل الرعاية الطبية وتربية الماشية والزراعة إلى زيادة مقاومة المضادات الحيوية، وانخفاض فعالية العلاجات بالمضادات الحيوية، وظهور الجراثيم المقاومة، وتتطور هذه المقاومة عندما تتكيف البكتيريا للبقاء على قيد الحياة مع المضادات الحيوية، وغالبًا ومن خلال آليات مثل تعديل المواقع المستهدفة، وإنتاج إنزيمات تعمل على تعطيل المضادات الحيوية، واستخدام مضخات التدفق لطرد الأدوية، وتقليل نفاذية الأغشية لمنع دخول المضادات الحيوية، أو تكوين أغشية حيوية واقية تمنع اختراق مضادات الميكروبات [Berendonk, *et al.* 2015]، لا تؤدي هذه التكيفات إلى تعقيد إدارة العدوى فحسب، بل تساهم أيضًا في ارتفاع معدلات الوفيات، وإطالة مدد الإقامة في المستشفى، والحاجة إلى علاجات بديلة أكثر تكلفة وربما سامة، ونظرًا لقيود المضادات الحيوية التقليدية في التغلب على آليات المقاومة هذه، فهناك حاجة ملحة إلى استراتيجيات مبتكرة لمكافحة الميكروبات.

تُقدّم التطورات في تكنولوجيا النانو آفاقًا واعدة لمواجهة هذه التحديات وتُمكن المواد النانوية من تصميمات هندسية مدروسة، تشمل التحكم في الحجم، وتعديل الأسطح،

وتغيير البلورات، والاستجابة الوظيفية للمحفزات، مما يُتيح تفاعلات فريدة مع الخلايا البكتيرية مقارنةً بالمضادات الحيوية التقليدية، وغالبًا ما تؤدي هذه التفاعلات إلى آليات قتل مميزة وخصائص استثنائية مضادة للميكروبات، بما في ذلك نشاط واسع النطاق، وتأثيرات طويلة الأمد، وتثبيط تكوين الأغشية الحيوية، وتأثيرات مضادة للميكروبات مستقلة عن المقاومة من خلال تجاوز مسارات المقاومة التقليدية، تتمتع الحلول القائمة على تكنولوجيا النانو بالقدرة على إحداث ثورة في مكافحة المقاومة، مما يُتيح أملًا جديدًا في إيجاد علاجات مضادة للميكروبات فعالة ومستدامة.

أُجريت أبحاثٌ مكثّفةٌ على خمس فئاتٍ من المواد النانوية المضادة للميكروبات، وأُبلغ عنها، وتشمل هذه الفئات جسيمات نانوية معدنية (مثل Ag، Cu، وAu، وZnO، وLa₂O₃، وCeO₂، وV₂O₅، إلخ)، ومواد نانوية قائمة على الكربون (بما في ذلك الجرافين، وGO، والأنايبب النانوية الكربونية)، والبوريدات (مثل نتريد البورون)، والبوليمرات النانوية (مثل البولي كربونات)، والمركبات النانوية (مثل La₂O₃/Ag-GO). بناءً على التفاعلات الأولية بين المواد والبكتيريا، كما وجدت آليات مضادة للميكروبات، بما في ذلك تدمير الغشاء، وتعطيل سلسلة نقل الإلكترون، والقتل التحفيزي، وإيقاف انقسام الخلايا، واحتجاز الخلايا، والقتل الأيوني [Xie, et al. 2023]. فضلًا عن ذلك، اقترحوا أربعة مبادئ تصميمية لتصنيع مواد نانوية مضادة للميكروبات لمنع تطور المقاومة، بما في ذلك: هندسة المركبات النانوية لتنوع التفاعلات بين النانو والميكروبات، وتمكين الوظائف المستجيبة للمحفزات من أجل تأثيرات قاتلة للبكتيريا يمكن التحكم فيها، وتطعيم ربيطات الاستهداف لقتل البكتيريا بدقة، ودمج المنشطات/الدروع لمنع تحفيز آلية الدفاع في الخلايا البكتيرية بسبب إطلاق أيونات معدنية.

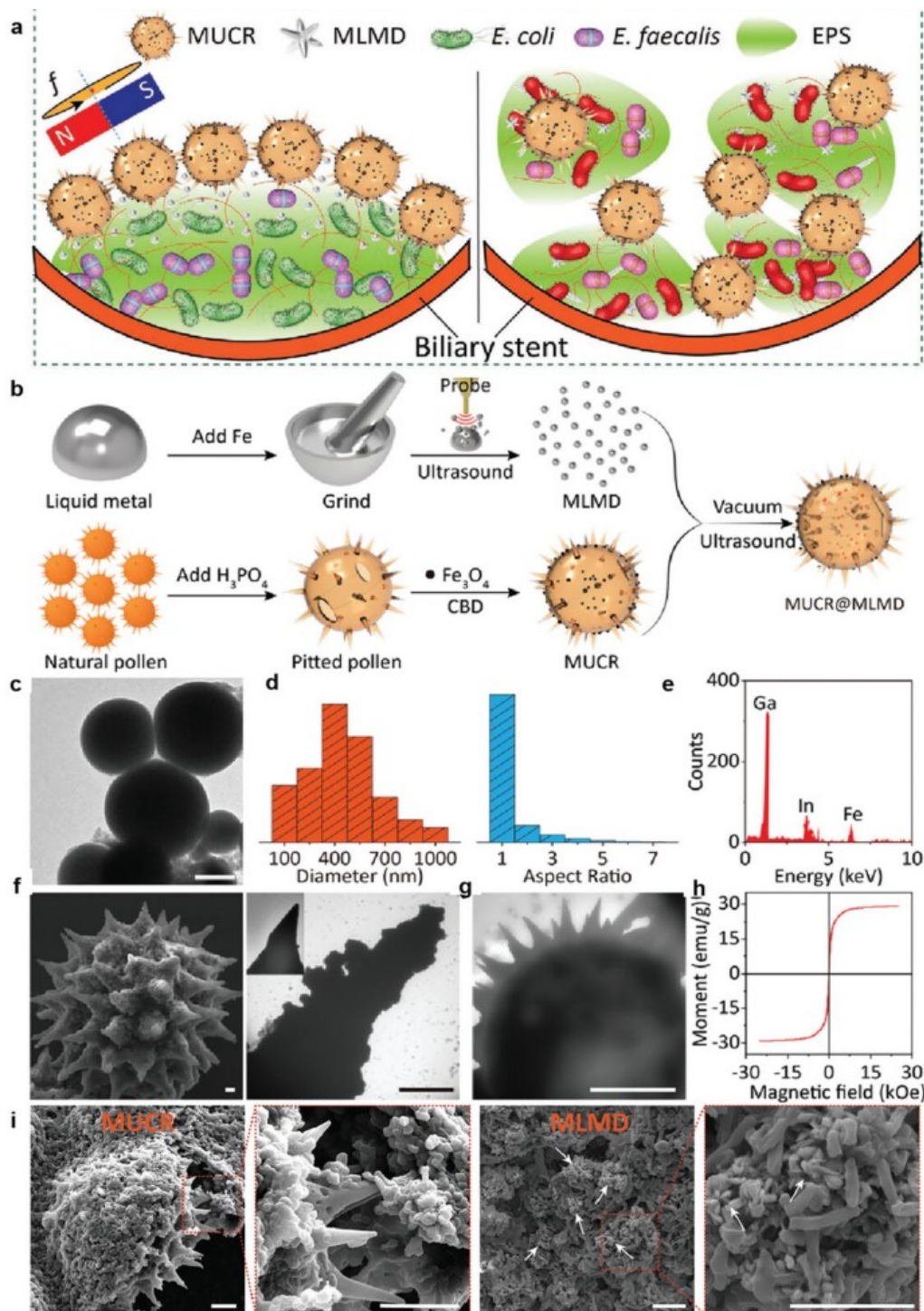
فضلا عن استهداف البكتيريا مباشرةً، يُمكن للمواد النانوية مكافحة مقاومة مضادات الميكروبات (AMR) *antimicrobial resistance* من خلال استهداف الأغشية الحيوية البكتيرية عبر آليات مُختلفة، وتُساهم الأغشية الحيوية، وهي طبقات واقية تُشكلها المُجمعات البكتيرية، بشكل كبير في الالتهابات المُزمنة وزيادة مقاومة المضادات الحيوية، خاصةً في حالات العدوى المُقاومة للأدوية المُتعددة (multi-*drug resistant* (MDR)، إذ تُقاوم البكتيريا مُضادات حيوية مُتعددة. تُغلف هذه المُجمعات البكتيرية المُهيكلية بمادة بوليمرية خارج الخلية *extracellular polymeric substance* (EPS) ذاتية الإنتاج تحميها من التهديدات الخارجية، بما في ذلك المُضادات الحيوية، مما يُعقد جهود العلاج، ولذلك، تُعد الاستراتيجيات التي تُعزز اختراق مُضادات الميكروبات للأغشية الحيوية، وتُعطل الأغشية الحيوية الناضجة، وتمنع تكوُّنها، بالغة الأهمية لمكافحة تطور عدوى مقاومة مُضادات الميكروبات والأدوية المُتعددة بفعالية [Zaho, *et al.* 2022]، ومن خلال تعديل حجم وشكل وخصائص سطح الجسيمات النانوية، يُمكن تعزيز اختراقها للأغشية الحيوية، وصولاً إلى إضعاف الحاجز الواقي الذي يُوفره الغشاء الحيوي على سبيل المثال، في حين أن EPS يمكن أن يمنع اختراق أيونات الفضة، فإن جسيمات النانو الفضية التي يقل قطرها عن 20 نانومتر يمكن أن تخترق بشكل فعال الأغشية الحيوية للبكتيريا *Escherichia coli* و *Pseudomonas fluorescens*.

يمكن للمواد النانوية أيضاً أن تُعطل الأغشية الحيوية الناضجة، ويمكن للجسيمات النانوية ذات الأشكال الفريدة، مثل الصفائح النانوية والإبر النانوية والجسيمات النانوية على شكل قنفذ البحر *sea urchin-shaped NPs*، أن تُعطل ميكانيكياً مادة EPS للأغشية الحيوية. وقد ثبت أن المواد النانوية المغناطيسية تُسبب تعطيلاً

ميكانيكياً للأغشية الحيوية من خلال تطبيق مجالات مغناطيسية مباشرة ومتناوبة. على سبيل المثال، يمكن لروبوتات الكبسولة الشبيهة بقنفذ البحر المغناطيسي a **magnetic urchin-like capsule robots (MUCRs)** التي طورها الباحثون، والمحملة بقطرات معدنية سائلة مغناطيسية **magnetic liquid metal droplets (MLMDs)**، أن تغير شكلها إلى كرويات وقضبان ذات حواف حادة عند تحفيزها بواسطة مجال مغناطيسي خارجي، ويمكن لهذه الحواف الحادة، إلى جانب المسامير الدقيقة الطبيعية، أن تُعطل فعلياً الوظيفة الوقائية والاستقرار الميكانيكي لمادة EPS الشكل (20-9). فضلا عن ذلك، يمكن للقوة الميكانيكية المطبقة أن تُكسر الخلايا البكتيرية المُدمجة داخل الغشاء الحيوي، مما يُساهم في تدميره بالكامل [Sun, et al. 2022].

فضلا عن إلى الضرر الميكانيكي، يمكن أيضاً استخدام نقل الإلكترون لتعطيل الأغشية الحيوية، ويمكن لرقائق نانوية ثنائية الأبعاد من ثنائي كبريتيد المعادن الانتقالية (MoS₂) ذات الثقوب النانوية **nanosheets (MoS₂) metal disulfide** التي تحتوي على فراغات ذرية أن تعزز تفاعلات نقل الإلكترون مع الأغشية الحيوية، مما يؤدي إلى تعطيل المكونات الرئيسية للأغشية الحيوية الناضجة مثل البروتينات، والرابط بين الخلايا متعدد السكريد **polysaccharide intercellular adhesin (PIA)**، والحمض النووي خارج الخلية، مع تقليل التعبير عن الجينات ذات الصلة، علاوة على ذلك، لا يقتصر تأثير الإجهاد التأكسدي على إتلاف أغشية الخلايا البكتيرية فحسب، بل يؤدي أيضاً إلى تحلل EPS، محققاً تأثيراً تآزرياً مضاداً للبكتيريا والأغشية الحيوية. وقد أُبلغ عن العديد من المواد النانوية المتقدمة التي تُنتج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأنواع النيتروجين التفاعلية **reactive nitrogen species**

(RNS) من خلال آليات مختلفة، بما في ذلك التحفيز الضوئي photocatalysis، وتحفيز النانوزيم nanozyme catalysis، والعلاج الضوئي الديناميكي photodynamic therapy، والعلاج بالموجات فوق الصوتية sonodynamic therapy، وعلاج أكسيد النيتريك nitric oxide (NO) therapy، على سبيل المثال، في دراسة حديثة، طُوِّرت جسيمات نانوية فائقة الجزيئات مُحسَّسة للضوء، قادرة على إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) تحت الإشعاع الضوئي لتعطيل الأغشية الحيوية وإطلاق المضادات الحيوية، مما يُكافح بفعالية البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة عن طريق تفكيك بنية الأغشية الحيوية وتعزيز اختراق الأدوية، ومن الأمثلة الأخرى جسيمات نانوية بوليميرية مُحَمَّلة داخليًا بـكلورين e6 المُحسَّس للضوء photosensitiser chlorin e6، مُصمَّمة لري قناة الجذر root canal irrigation، والتي تجمع بين العلاج الضوئي الديناميكي وإطلاق أكسيد النيتريك، ويُعزِّز هذا النظام اختراق الأغشية الحيوية والقضاء عليها عن طريق توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأكسيد النيتريك في آنٍ واحد، مما يُوفِّر استراتيجية فعّالة ضد الالتهابات البكتيرية في لب الأسنان، ولاسيما في علاج التهاب دواعم السن القمي apical periodontitis.



شكل 20-9. a- مخطط لاستئصال الأغشية الحيوية على الدعامات الصفراوية باستخدام سرب MUCR@MLMD. b- عملية تصنيع MUCR@MLMD. c- صورة مجهر إلكتروني نافذ لـ MLMD بعد الموجات فوق الصوتية. d- رسم بياني لتوزيع حجم MLMD. e- طيف EDX يوضح محتوى Ga و In و Fe في MLMD. f- صورة مجهر إلكتروني مسحي لترسيب MUCR بعد الحمام الكيميائي وصورة مجهر إلكتروني نافذ مُكَبَّر للأشواك الفردية. g- صورة مجهر إلكتروني نافذ لـ MUCR@MLMD بعد التحميل بالتفريغ والمعالجة بالموجات فوق الصوتية. h- حلقة التباطؤ المغناطيسي لـ MUCR@MLMD. i- تصور لآلية استئصال الأغشية الحيوية باستخدام سرب صغير؛ تشير الأسهم البيضاء إلى تشوهات MLMD.

بعض المواد النانوية لا تكافح البكتيريا والأغشية الحيوية من خلال التفاعل المباشر، بل تثبط تكوين الأغشية الحيوية وتعبير الضراوة عن طريق تعطيل أنظمة استشعار النصاب البكتيري (QS) **disrupting bacterial quorum sensing (QS) systems**، وهي العملية التي تتواصل بها البكتيريا بعضها مع البعض الآخر، ومن المتوقع أن يقلل هذا النهج من خطر تطوير المقاومة عن طريق تجنب ضغط الانتقاء على البكتيريا فضلا عن ذلك، ونظرًا لغياب أنظمة استشعار النصاب البكتيري في الثدييات، فإن العلاجات التي تُعيق نظام استشعار النصاب الميكروبي تُقلل من مخاطر سمية العائل، كما طورت جسيمات نانوية حساسة لدرجة الحموضة ومُحمَّلة بالكرامين (Cur-DA NPs and anti-CD54@Cur-DA NPs) لتثبيط نظام استشعار النصاب البكتيري لعلاج الالتهابات البكتيرية المرتبطة بالأغشية الحيوية، تُعزز هذه الجسيمات النانوية الاختراق وإطلاق الكركمين في بيئات الأغشية الحيوية الحمضية، مما يُثبط نظام استشعار النصاب البكتيري بفعالية ويُحسِّن فعالية المضادات الحيوية، ويعمل تعديل الاستهداف باستخدام مضادات **anti-CD₅₄ boosts NPs** على تعزيز تراكم الجسيمات النانوية في مواقع العدوى، مما يقلل بشكل كبير من الحمل البكتيري والالتهاب في الجسم الحي، مما يشير إلى استراتيجية مضادة للميكروبات واعدة.

فضلا عن ذلك، استُخدمت المواد النانوية كوسيلة لتوصيل العوامل المضادة للميكروبات، مثل المضادات الحيوية والبيبتيدات المضادة للميكروبات، ويمكن أن يعمل تثبيت المواد النانوية على الأجهزة القابلة للزرع، أو ضمادات الجروح، أو أسمنت العظام، أو مواد طب الأسنان كطلاء مضاد للبكتيريا.

تمثل العدوى الفيروسية تحديًا صحيًا كبيرًا، مما يشكل مخاطرًا على الأفراد في جميع أنحاء العالم. وقد أظهرت المواد النانوية مزايا كبيرة في دراسة العلاج المضاد للفيروسات، وبشكل عام، يمكن للمواد النانوية المضادة للفيروسات منع العدوى الفيروسية عن طريق استهداف جزيئات الفيروس مباشرة، والتدخل في تفاعل الفيروس مع الخلية المضيفة، وقمع تكاثر الفيروس [Xu, *et al.* 2022]، وعلى سبيل المثال، يمكن أن يتسبب الهيكل الحاد لـ GO في تلف مادي للهياكل الفيروسية، وقد أُفيد أن النقاط الكربونية المصنعة من حمض الجلسرين (glycyrrhizic acid (Gly-CDs) تعمل على تعطيل فيروس متلازمة التكاثر والجهاز التنفسي للخنزير respiratory syndrome virus (PRRSV) بشكل مباشر، وتمنع غزو الفيروس وتكاثره، وتنشط المناعة الفطرية، لقد ثبت أن جسيمات النانو الفضية تمنع التفاعل بين الأشواك على الغشاء الفيروسي ومستقبلات غشاء الخلية المستهدفة، وصولاً إلى تثبيط ارتباط فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) human immunodeficiency virus (1)، كما تم الإبلاغ عن أن جسيمات النانو الفضية تمنع تكاثر فيروس الحمى القلاعية (FMDV) foot-and-mouth disease virus، وتتمكن جسيمات النانو MIP التي تستخدم جزيئات فيروسية كاملة كقوالب من التقاط الجزيئات الفيروسية وإزالتها بسرعة من البيئة، وصولاً إلى منع العدوى الفيروسية [Sankarakumar and Tong, 2013].

فضلا عن ذلك، يمكن استخدام المواد النانوية كحاملات للأدوية لتوصيل الأدوية المضادة للفيروسات على سبيل المثال، يمكن لجسيمات نانوية من PLGA ، والهلام النانوي الكاتيوني cationic nanogels، وكرات نانوية من الكيتوزان chitosan nanospheres توصيل acyclovir ، azidothymidine ، bictegravir ، على التوالي، مما يؤدي إلى فوائد مثل الإطلاق المستمر، وتقليل السمية الخلوية والجرعات، وزيادة التوصيل في مواقع محددة، وتحسين الاستقرار والذوبان. تقدم المواد النانوية حلاً واعدة لكل من العلاجات المضادة للبكتيريا والفيروسات من خلال آليات فريدة وأنظمة توصيل مستهدفة. إن قدرتها على منع تطور المقاومة، وتعزيز فعالية الدواء، وتقليل السمية، وتبرز قدرتها على إحداث ثورة في علاج الأمراض المعدية في تطبيقات الرعاية الصحية.

21-9. الاتجاهات المستقبلية في تكنولوجيا النانو لتطبيقات الرعاية

الصحية

Future trends in nanotechnology for healthcare applications

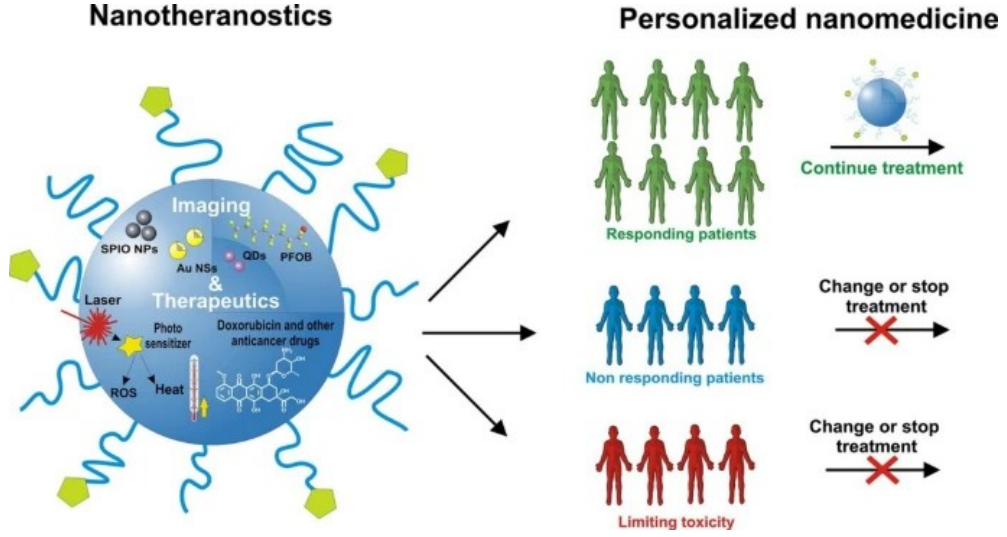
بناءً على المناقشة السابقة للتطبيقات الرئيسية لتكنولوجيا النانو في مجال الرعاية الصحية - التشخيص الطبي، وهندسة الأنسجة، وتوصيل الأدوية، وتوصيل الجينات، وعلاج السرطان، وتطبيقات مضادات الميكروبات/الفيروسات - يستكشف هذا القسم الاتجاهات المستقبلية لتكنولوجيا النانو في هذا المجال ومع استمرار تكنولوجيا النانو في إحداث ثورة في مجال الرعاية الصحية، فإنها تقدم حلاً مبتكرة تعد بتعزيز فعالية العلاجات الطبية وتخصيصها، وتعد الاتجاهات الناشئة الرئيسية، مثل الطب الشخصي، والعلاج التشخيصي، وأنظمة توصيل الأدوية الذكية، جديرة بالملاحظة بشكل خاص، ولا تمثل هذه التطورات تقدماً تكنولوجياً متطوراً فحسب، بل لديها أيضاً القدرة على

التأثير بشكل كبير على مستقبل الرعاية الصحية من خلال تمكين تدخلات طبية أكثر دقة وفعالية وتخصيصًا. يهدف الطب الشخصي إلى تصميم علاجات تناسب الخصائص الفردية لكل مريض، مما يزيد من فعالية العلاجات ويقلل من الآثار الجانبية، وتؤدي تكنولوجيا النانو دورًا حاسمًا في هذا المجال من خلال تمكين تطوير تركيبات نانوية مصممة خصيصًا للتفاعل مع السمات الجينية الفردية، وبالتالي تعزيز النتائج العلاجية. جهوات وآخرون. سلط الضوء على تكامل علم الصيدلة الجينية مع تكنولوجيا النانو، واقترح أن الصياغات النانوية يمكن أن تؤدي إلى توصيل العوامل العلاجية المستهدفة والخالية من الأخطاء، وهو أمر ضروري للرعاية الصحية الشخصية، فضلًا عن ذلك، تُصبح المعلوماتية النانوية، التي تجمع بين تقنية النانو والذكاء الاصطناعي، أداة فعالة في الطب الشخصي، فمن خلال تحليل البيانات الخاصة بكل مريض، تُمكن المعلوماتية النانوية من تصميم مواد نانوية أفضل لتوصيل الأدوية الشخصية، مما يُحسن دقة العلاج [Soltani, *et al.* 2023].

التشخيص العلاجي **Theranostics** هو نهجٌ مبتكر في الطب يدمج القدرات العلاجية والتشخيصية في منصة واحدة، مما يسمح بالتشخيص والعلاج ومراقبة الأمراض في آنٍ واحد، وتُعزز هذه الوظيفة المزدوجة دقة التدخلات الطبية من خلال استخدام المواد النانوية المتقدمة وتقنيات التصوير لتوصيل العوامل العلاجية مباشرةً إلى المواقع المستهدفة، مع المراقبة المستمرة لفعالية العلاج وتطور المرض، وتُمكن حلقة التغذية الراجعة الآنية التي يوفرها التشخيص العلاجي الأطباء من تعديل استراتيجيات العلاج بناءً على استجابات كل مريض، مما يُحسن النتائج العلاجية، ومن التطورات الملحوظة في هذا المجال التشخيص العلاجي النانوي الموجه بالتصوير الضوئي، والذي يستخدم وسائل تصوير متقدمة مثل التصوير بالرنين المغناطيسي

والتصوير المقطعي المحوسب لتعزيز دقة علاجات السرطان. لا يسمح هذا النهج بتصوير دقيق للأورام فحسب، بل يحسن أيضًا مراقبة الاستجابات العلاجية ويمكن من إجراء تعديلات في الوقت الفعلي على العلاج، وصولاً إلى دعم الطب الشخصي الشكل (21-9).

يُعدّ التشخيص العلاجي واعدًا بشكل خاص في مجال رعاية مرضى السرطان، إذ تضمن المراقبة الآنية توصيل الدواء بدقة إلى مواقع الأورام، مما يقلل من تلف الأنسجة السليمة ويخفض السمية الجهازية. علاوة على ذلك، يُسهّل هذا التشخيص تتبع فعالية العلاج على المستوى الجزيئي، مما يُتيح فهمًا أعمق للاستجابات البيولوجية للأورام، مما يُساعد في الكشف المبكر عن المقاومة ويدعم خطط علاجية تكيفية وشخصية مُصممة خصيصًا لطبيعة السرطان المتطورة، وقد ثبت أن هذه الاستراتيجيات الشخصية تُحسن نتائج المرضى بشكل كبير من خلال تمكين علاجات أكثر استهدافًا وفعالية، وبعيدًا عن علم الأورام، فإن مبادئ التوصيل المُستهدف والمراقبة الآنية التي تُتميز التشخيص العلاجي لديها القدرة على إحداث نقلة نوعية في إدارة حالات أخرى، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية والاضطرابات العصبية والأمراض المعدية، مما يؤدي إلى رعاية صحية أكثر دقة وشخصية وكفاءة في مختلف المجالات الطبية [Shetty, et al. 2019].

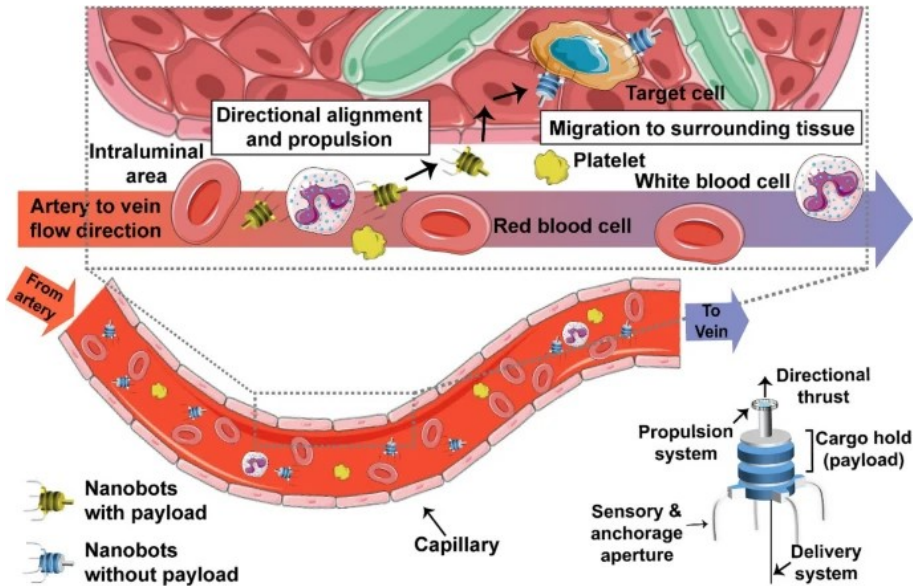


شكل 21-9. مخطط للتشخيص النانوي والطب الشخصي. يدمج التشخيص النانوي القدرات التشخيصية والعلاجية في منصة واحدة لتوصيل الدواء بدقة ومراقبة العلاج آتياً. يسمح الطب النانوي الشخصي بتعديل العلاج بناءً على استجابة المريض، مما يحسن الفعالية ويقلل من السمية.

صُممت أنظمة توصيل الأدوية الذكية لإطلاق العوامل العلاجية بطريقة مُتحكم بها، مُستهدفةً الخلايا المريضة تحديداً مع تقليل الآثار الجانبية على الأنسجة السليمة، وتتحقق هذه الدقة من خلال استخدام مواد نانوية مُستجيبة للمحفزات، قادرة على التفاعل مع التغيرات البيئية مثل الرقم الهيدروجيني (pH) ودرجة الحرارة والمجالات المغناطيسية على سبيل المثال، برزت القطرات النانوية البوليمرية كناقلات متعددة الاستخدامات لتوصيل الغازات والأدوية، مُظهرةً إمكاناتٍ كبيرة في علاج حالاتٍ مثل نقص الأوكسجين والسرطان، وقد عُرضت بعض الأمثلة المتطورة في قسم "توصيل الأدوية" و"توصيل الجينات". كما يُسهّم دمج الطباعة ثلاثية الأبعاد مع تقنية النانو في تطوير أنظمة توصيل الأدوية الذكية، مما يسمح بإنشاء منتجات طبية مُعقدة ومتعددة الوظائف مُصممة خصيصاً لتلبية احتياجات كل مريض، ومن المتوقع أن

يؤدي هذا المزيج إلى تطورات كبيرة في الطب الشخصي، وخاصةً في هندسة الأنسجة والطب التجديدي.

تعدّ الروبوتات النانوية في طبيعة تأثير تقنية النانو على الرعاية الصحية، وتستطيع هذه الروبوتات الصغيرة التنقل عبر الجسم، لتوصيل الأدوية بدقة إلى الأماكن المطلوبة، ومن المتوقع أن تؤدي دورًا مهمًا في الطب الشخصي والدقيق الشكل (22-9)، ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات يجب التغلب عليها، لا سيما فيما يتعلق بالسلامة وقابلية التوسع في الإنتاج للاستخدام السريري [Agrahari, et al. 2020]، ومن التطورات المثيرة الأخرى استخدام البوليمرات المطبوعة جزيئيًا في توصيل الأدوية، وكما نوقش في قسم "توصيل الأدوية"، فإن البوليمرات المطبوعة جزيئيًا (MIPs) هي بوليمرات اصطناعية تتمتع بالقدرة على التعرف على جزيئات محددة والارتباط بها، مما يجعلها مثالية لأنظمة توصيل الأدوية الموجهة التي تتطلب دقة وكفاءة عاليتين.



شكل 22-9. مخطط لروبوت نانوي لتوصيل الأدوية أو الخلايا، مع تسليط الضوء على مكوناته الرئيسية الأربعة: الدفع propulsion، وحجرة شحن الحمولة payload cargo hold، ونظام

الاستشعار والتثبيت **sensory and anchorage system**، وآلية التوصيل **delivery mechanism**، والمصمم للعمل الدقيق والمتحكم فيه داخل سوائل الجسم وأنسجته. من المتوقع أن تُحدث تقنية النانو نقلة نوعية في مجال الرعاية الصحية من خلال توفير علاجات أكثر تخصصاً ودقة وفعالية. ويبشر التطوير المستمر للطب الشخصي، والعلاج التشخيصي، وأنظمة توصيل الأدوية الذكية بتحسين كبير في نتائج المرضى، لا سيما في علاج الأمراض المعقدة كالسرطان ومع تطور هذه التقنيات، من المرجح أن يؤدي تكاملها مع مجالات ناشئة أخرى، مثل الذكاء الاصطناعي والطباعة ثلاثية الأبعاد، إلى ابتكارات أكثر ريادة في مجال الرعاية الصحية، ولتسخير التطورات المذكورة في الأقسام السابقة على أكمل وجه، من الضروري نقل هذه التقنيات من المختبر إلى الممارسة السريرية، تتضمن هذه العملية إجراء تجارب سريرية دقيقة، وتطوير عمليات تصنيع قابلة للتطوير، والحصول على الموافقات التنظيمية.

22-9. الترجمة السريرية والتسويق التجاري لتكنولوجيا النانو

Clinical translation and commercialization of nanotechnology

تُصنف منتجات الرعاية الصحية إلى أدوية (عقاقير) وأجهزة طبية، بما يتماشى مع الأطر التنظيمية لمختلف البلدان. لذلك، فإن تقنية النانو والمواد النانوية المستخدمة في الرعاية الصحية تخضع بالضرورة للتنظيم إما كأدوية نانوية أو كأجهزة طبية تعتمد على تقنية النانو (**nanotechnology-based medical devices (NMDs)** أثناء الترجمة السريرية والتسويق. تشير الأدوية النانوية إلى التطبيقات الطبية التي تستخدم المواد النانوية لتشخيص الأمراض وعلاجها والوقاية منها. تشمل هذه الفئة المستحضرات الصيدلانية النانوية (أي تركيبات الأدوية التي تعزز توصيل الدواء وفعالته)، وعوامل التصوير النانوي (التي تعمل على تحسين

تصور العمليات البيولوجية من أجل تشخيص أفضل)، والعلاج التشخيصي (الذي يجمع بين الوظائف العلاجية والتشخيصية في منصة واحدة، مما يسمح بالعلاج والمراقبة المتزامنة من ناحية أخرى، تشمل الأجهزة الطبية النانوية مجموعة متنوعة من الأدوات والمعدات الطبية التي تتضمن خصائص النانو لتحسين وظائفها وتوافقها مع الأنظمة البيولوجية. تشمل هذه الأجهزة:

- 1- أجهزة التشخيص، التي توفر كشفًا دقيقًا وحساسًا للغاية عن الأمراض.
- 2- الأجهزة القابلة للزرع، والتي تتكامل بسلاسة مع الأنسجة البيولوجية.
- 3- ضمادات الجلد، التي توفر خصائص التئام جروح فائقة.
- 4- الأدوات الجراحية، التي تعزز الدقة وتقلل من التدخل الجراحي.

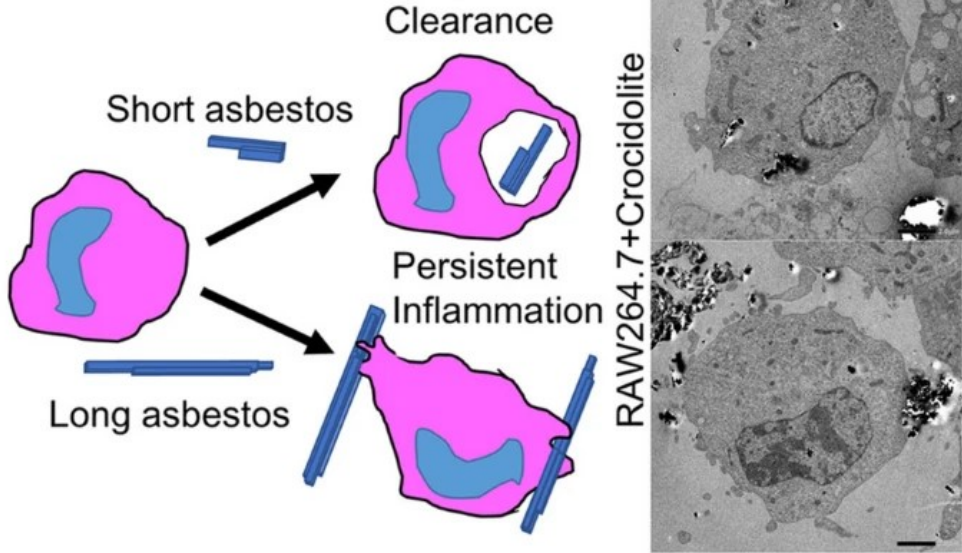
قبل تطبيق الأدوية النانوية والأدوية النانوية سريريًا، يجب أن تخضع لعملية موافقة دقيقة، تتضمن هذه العملية دراسات ما قبل سريرية وتجارب سريرية لضمان سلامتها وفعاليتها وجودتها، وتُشرف هيئات تنظيمية مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) والإدارة الوطنية للمنتجات الطبية الصينية (NMPA) على هذه العملية، وتتطلب اختبارات وتقييمات مكثفة لتلبية المعايير الصارمة [Bobo, et al. 2016].

23-9. السمية النانوية ومخاطر السلامة Nanotoxicity and safety risks

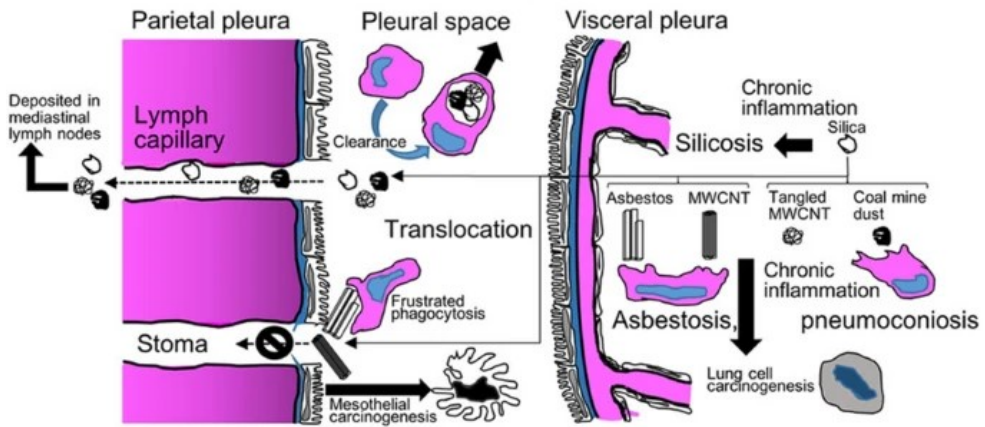
لا شك أن الفوائد المحتملة الكبيرة لاستخدام تقنية النانو في الرعاية الصحية جذابة، ومع ذلك، يجب معالجة مسألة التوافق الحيوي عند إدخال أي مادة غريبة إلى جسم الإنسان لأسباب طبية، إلى جانب الآثار البيئية المرتبطة بالتسويق ودخول السوق، ويُشكل إجراء تقييم شامل وموثوق لسمية هذه المواد طوال دورة حياتها تحديًا للمتخصصين والمؤسسات على حد سواء، ويرجع ذلك إلى أن تقليل الحجم أو الأبعاد،

ولاسيما إلى المقياس النانوي في بُعد واحد أو بُعدين، لا يؤدي فقط إلى خصائص جديدة، بل قد يؤدي أيضًا إلى سلوك سمية غير تقليدي. أثبتت الأبحاث أن بعض الحالات الطبية قد تنتج عن التعرض غير السليم للمواد النانوية، ويُعد ورم المتوسطة، وهو نوع من السرطان يتشكل في البطانة الواقية لمختلف الأعضاء الداخلية، مثالاً بارزاً، وغالبًا ما يرتبط بالتعرض للأسبستوس، واستُخدم الأسبستوس، وهو مجموعة من المعادن تتكون من جزيئات ليفية دقيقة، على نطاق واسع في صناعة البناء في سبعينيات القرن الماضي، ويتشابه في حجمه مع المواد النانوية، ويمكن استنشاق ألياف الأسبستوس الصغيرة هذه وتثبيتها في أنسجة الرئة، مما يتسبب في تلفها على مدى فترات طويلة الشكل (23-9).

(a) Frustrated phagocytosis



(b) Fiber retention theory



شكل 23-9. آلية التسرطن الناجم عن الألياف الحيوية الدائمة. a- تزيل الخلايا البلعمية ألياف الأسبستوس القصيرة **Short asbestos fibers**، بينما تُسبب الألياف الطويلة (15-20 ميكرومتر) التهابًا مستمرًا بسبب عدم اكتمال عملية البلعمة. تُظهر صور المجهر الإلكتروني النافذ بلعمة الكروسيديوليت **crocidolite** بواسطة خلايا **RAW264.7 cells**. b- تنتقل الألياف الطويلة إلى التجويف الجنبى، مُحفزةً عملية بلعمة مُحبطة عند فتحات الفجر، ومُطلقةً السيتوكينات المُسببة للالتهابات والنُشطات السامة للجينات، مما يؤدي إلى تسرطن الخلايا المتوسطة. تُزيل

الخلايا البلعمية أو التصريف للمفاوي الجسيمات الصغيرة مثل غبار الفحم والسيليكا وأنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران المتشابكة (MWCNTs). تُسبب الألياف الطويلة المُتبقية التهابًا مزمنًا، مما يؤدي إلى داء الأسبستوس *asbestosis* أو سرطان الرئة *pulmonary carcinoma*. كما تُسبب أنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران المتشابكة وغبار الفحم تسرطن الرئة *lung carcinogenesis* من خلال الالتهاب المستمر.

على الرغم من أن أكثر من 60 دولة حول العالم قد فرضت حظرًا على الأسبستوس *asbestosis*، إلا أنه لا يزال هناك قلق مشروع من أن المواد الأخرى ذات الأحجام والأشكال المماثلة، مثل الألياف النانوية، يمكن أن تشكل مخاطر صحية مماثلة إذا تم إدخالها إلى جسم الإنسان بطريقة مماثلة، وقد ثبت أن الجسيمات النانوية تُستنشق وترسب عن طريق الانتشار في الأنابيب ذات القطر الصغير للجزء السفلي من الجهاز التنفسي وفي الحويصلات الهوائية، وعلاوة على ذلك، تشير الأبحاث الوبائية إلى أن التعرض للجسيمات النانوية يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي، وللأسف، كانت التطورات في الأبحاث حول هذا الموضوع محدودة؛ وبشكل أكثر تحديدًا، لم يكن هناك إجماع على منهجية موحدة للاختبارات والتحليلات السمية بين المهنيين الطبيين وعلماء السموم، وينشأ هذا التحدي جزئيًا بسبب الحاجة إلى نهج متعدد التخصصات يشمل علم المواد والكيمياء والفيزياء وعلم السموم وعلوم البيئة.

في حين يركز تقييم مخاطر الصحة البشرية على تحديد مدى قبول المخاطر الصحية من المنتجات الطبية على البشر في ظل سيناريوهات التعرض المحددة، فإن تقييم دورة حياة المنتجات الطبية يقيم ويقارن الآثار البيئية للمنتجات أو العمليات طوال دورة حياتها، بما في ذلك آثارها المحتملة (السلبية) على صحة الإنسان من بين آثار أخرى، وفي الوقت الحالي، تكون البيانات المتعلقة بتأثير المواد النانوية على

الحياة المائية والنباتات محدودة، مع نقص في أساليب البحث المناسبة، وعلى الرغم من الاختلافات في أهدافها وعملياتها ونطاقها، ويعتمد كلا النوعين من تقييمات المخاطر على بيانات مماثلة للحصول على رؤى حول سمية المواد النانوية، وهناك إجماع على أهمية تقييم السلامة البيئية والبيئية للمواد النانوية، مما يستلزم تطوير نماذج مناسبة وأساليب جديدة. تحتوي الأقسام التالية على مناقشة حول مخاطر سلامة المواد النانوية من منظورين صحي وبيئي.

24-9. المخاطر الصحية داخل الجسم الحي *In vivo health risks*

عادةً، يتعامل الجسم مع المواد الكيميائية الغريبة من خلال عمليات تشمل التعرض، والامتصاص، والتوزيع، والاستقلاب، والإخراج، ويمكن تحليل هذه العمليات من خلال الحركية السمية ونهج قائم على المخاطر، وينبغي توضيح مخاطر السلامة البيولوجية للمنتج الطبي داخل الجسم الحي باستخدام الأسس المنطقية والعلمية، إلى جانب المعيار ISO 10993، ومع ذلك، فإن الجسيمات الصغيرة تمتصها الخلايا بسهولة أكبر، وتعد الأغشية الظهارية والبطانية، والتي تخضع للانتقال عبر الخلايا، وتدخل الدم والجهاز الدوري اللمفاوي، وتتراكم في النهاية في أعضاء حساسة مثل نخاع العظم، والعقد اللمفاوية، والطحال، والقلب، مما يُظهر اختلافًا كبيرًا في حساسية الجرعة وحركيتها، وفي أدناه الحواجز البيولوجية الأولية والثانوية التي يمكن أن تخترقها الجسيمات النانوية، فضلًا عن الأعضاء التي قد تتراكم فيها، مما يُقدم لمحة عامة أولية عن المصير المحتمل للجسيمات النانوية عند تعرضها للبشر من خلال مسارات مختلفة، وإن اختراق كل حاجز فسيولوجي يسبب سمية معقدة مرتبطة بالجرعة:

❖ الحواجز البيولوجية الأولية *Primary biological barriers*

- ❖ الحاجز المعوي **Intestinal barrier**.
- ❖ الحاجز الرئوي **pulmonary barrier**.
- ❖ الحواجز الجلدية وما إلى ذلك. **skin barriers and etc.**
- ❖ الحواجز البيولوجية الثانوية **Secondary biological barriers**.
- ❖ الحاجز البطاني الوعائي **vascular endothelial barrier**.
- ❖ حاجز الدم الدماغى **blood-brain barrier**.
- ❖ حاجز الدم الخصوي **blood-testis barrier**.
- ❖ حاجز المشيمة **placental barrier**.

تم تطوير نموذج تنبؤي خاص بالجهاز التنفسي لتفصيل سلوك الجسيمات النانوية داخله، ويشير النموذج إلى أن الجسيمات الأصغر تكون أكثر عرضة للاستقرار في الجهاز التنفسي، إذ يعتمد توزيعها عبر مناطق مختلفة على الحجم، ومن المرجح أن تستقر الجسيمات النانوية التي يبلغ قياسها 5 نانومتر في مناطق البلعوم الأنفي (الممرات الهوائية العلوية) والقصبه الهوائية والقصبات الهوائية والحوصلات الهوائية، ومع ذلك، بالنسبة للجسيمات الأصغر من 5 نانومتر، هناك ميل أكبر لها للاستقرار في منطقة البلعوم الأنفي، بينما تستقر الجسيمات الأكبر من 5 نانومتر بشكل أساسي في منطقة الحوصلات الهوائية، ومن المرجح أن يؤثر هذا التباين في مواقع الاستقرار على التفاعلات البيولوجية للجسيمات النانوية. ومع ذلك، يُظهر هذا النموذج قيودًا في منطقتين رئيسيتين:

أولاً، تم تصميمه خصيصًا للجسيمات النانوية الكروية، مما يترك عدم اليقين بشأن إمكانية تطبيقه على الجسيمات النانوية ذات الأشكال المختلفة.

ثانيًا، يستخدم سلوكيات المواد الافتراضية المستمدة أساسًا من دراسات الثوريوم واليورانيوم والتكنيشيوم، على الرغم من أن سلوك الجسيمات النانوية يتأثر بشدة بتركيبها الكيميائي وخصائص سطحها. ولإضافة المزيد من التعقيد إلى هذا التحدي الصعب أصلًا، تتنوع الواجهات النهائية للجسيمات النانوية. على سبيل المثال، بعد إعطاء جسيمات نانوية غروانية من الذهب بطول 20 نانومترًا للفئران عن طريق الحقن داخل القصبه الهوائية، وُجدت هذه الجسيمات ليس فقط على الغشاء القاعدي بين الخلايا السنخية والبطانية، بل أيضًا على سطح الخلايا البطانية للأوعية الدموية، مع اكتشاف جزء صغير منها في مجرى الدم [Furuyama, *et al.* 2009]. أكدت أبحاثٌ مستفيضةٌ قدرة الجسيمات النانوية على عبور الحواجز البيولوجية، مؤثرةً على المكونات النسيجية للأعضاء، سواءً سامةً أو علاجيةً، تؤدي هذه النتائج إلى اتفاقين رئيسيين:

أولاً- لا يمكن استنتاج سمية الجسيمات النانوية المعدنية من سمية نظيراتها المعدنية. ثانيًا- بمجرد دخولها إلى الكائن الحي، يمكن للجسيمات النانوية أن تنتشر عبر الأنسجة بطرقٍ لا تخضع للعمليات الفسيولوجية المعروفة، وصولاً إلى أنه، لا توجد إرشادات واضحة لتقييم سمية النانو باستخدام مناهج علم السموم التقليدية، ويعود ذلك أساسًا إلى التفاعلات المعقدة بين الأدوية النانوية والأنظمة البيولوجية، وللتقدم في هذا المجال، من الضروري فهم الآليات الكامنة وراء التفاعلات المعقدة للتعرض للمواد النانوية.

9-25. آليات النقل عبر الخلايا Transcellular transport mechanisms

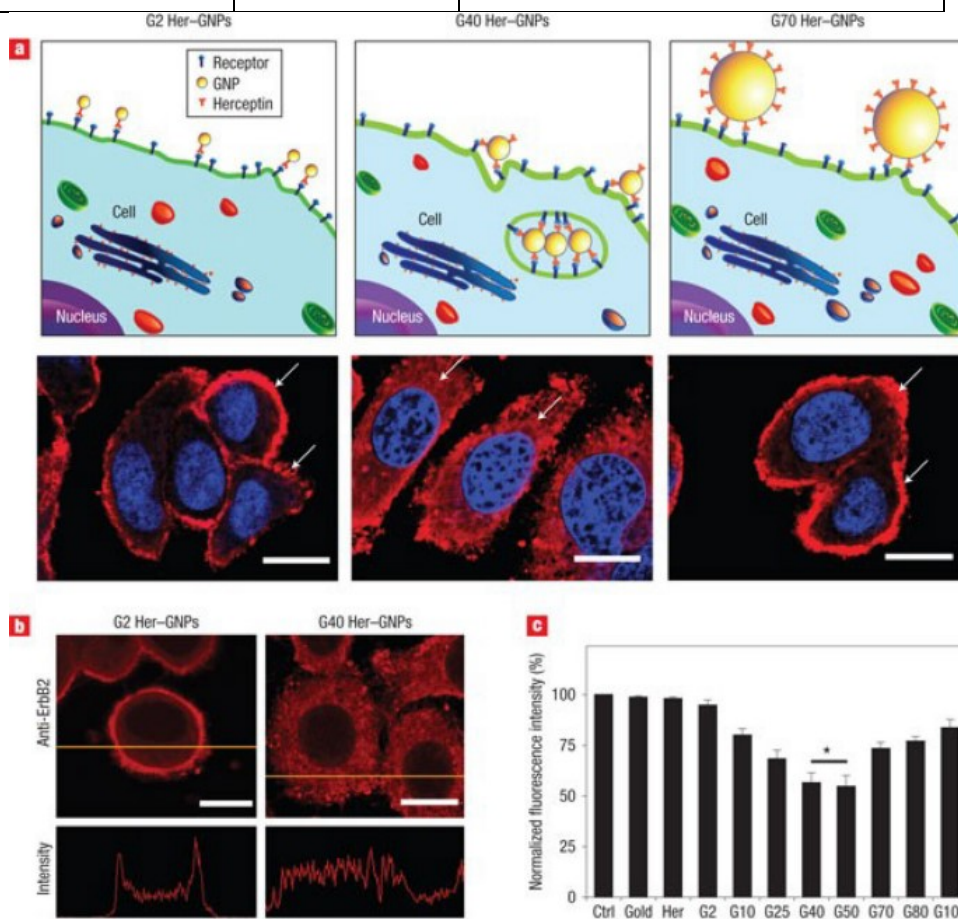
عندما تدخل المواد النانوية نظامًا بيولوجيًا، فإنها تتفاعل حتمًا مع مجموعة متنوعة من المكونات البيولوجية، مثل الحمض النووي (DNA) والبروتينات والأغشية والخلايا والعضيات، وذلك حسب السياق المحدد، وتُعطى أسطح هذه المواد النانوية بسرعة بجزيئات حيوية من البيئة البيولوجية، وأهمها البروتينات، مُشكلةً ما يُعرف بـ"الهالة البروتينية protein corona". تُضفي هذه الهالة هوية بيولوجية على المواد النانوية، مما يؤثر على تفاعلاتها اللاحقة داخل البيئة البيولوجية. والجدير بالذكر أن تركيبة "الهالة البروتينية" قابلة للتغيير، وتحددها تركيبات وتقارب مكوناتها البروتينية المختلفة مع سطح المادة النانوية، وفي الوقت نفسه، من السمات الرئيسية للمواد النانوية ارتفاع نسبة مساحة سطحها إلى كتلتها نسبيًا، مما يُمكنها من امتصاص كميات كبيرة من المواد لكل وحدة كتلة، ويُعتقد أن هذه القدرة على ربط مجموعة واسعة من المواد تؤثر بشكل كبير على سلوكها داخل الخلايا في ظل ظروف معينة. على سبيل المثال، أظهر بحث في المختبر لجسيمات النانو المصنوعة من البوليستيرين polystyrene NPs، أن الجسيمات النانوية ذات الشحنة الموجبة يمكنها اختراق الخلايا بسرعة أكبر من تلك ذات الشحنة السالبة بنحو 20 إلى 40 مرة، بالنسبة للجسيمات النانوية المُعطاة وريديًا، يتأثر توزيعها عبر الأعضاء المختلفة في نهاية المطاف ببروتينات البلازما التي تلتصق بأسطحها، وتُحدد الخصائص الفيزيائية والكيميائية المميزة لهذه الجسيمات النانوية - مثل حجمها، ومساحة سطحها، وتعديلاتها، وشحنتها، وخواصها الكارهة للماء/المحبة للماء، ونشاط الأوكسدة والاختزال - إلى جانب البيئة الدقيقة داخل الجسم، أنماط تفاعلها المتباينة مع

البروتينات والدهون عبر أنسجة وخلايا الأعضاء المختلفة، ويُحدد هذا التفاعل الموقع النهائي للجسيمات النانوية ومصيرها داخل الجسم، فقد أظهرت الأبحاث التي أُجريت على المواد النانوية المستنشقة أنه بينما تستطيع الخلايا ابتلاع جسيمات من معظم الأحجام، فإن الجسيمات التي يقل حجمها عن 100 نانومتر يمكن أن تنتقل عبر الخلايا الظهارية السنخية **alveolar epithelial cells** عبر الانتشار عبر الطبقة الدهنية الثنائية لغشاء الخلية، أو في بعض الحالات، تعبر حاجز الهواء والدم عبر الفجوات بين الخلايا. أظهرت التجارب التي شملت جسيمات نانوية من الذهب والفضة، مغلفة بأجسام مضادة وبأحجام مختلفة، دورها في عملية استيعاب مستقبلات الغشاء [Wu, *et al.* 2022]. وقد تأثر ارتباط وتنشيط هذه المستقبلات الغشائية، فضلاً عن التعبير البروتيني الناتج عنها، بشكل ملحوظ بحجم الجسيمات النانوية، وقد أثرت الجسيمات النانوية التي تتراوح أطوالها بين 2 و100 نانومتر على مسارات الإشارة الحيوية لوظيفة الخلية، إذ أظهرت الجسيمات النانوية التي يبلغ طولها 7 و40 و50 نانومتر التأثيرات الأكثر وضوحاً الشكل (9-24). ويعرض الجدول (1-9) ملخصاً لامتناس الخلايا للمواد النانوية المعتمد على الحجم فيما يتعلق بخطوط الخلايا المدروسة والاستنتاجات الرئيسية.

جدول 1-9. الامتناس الخلوي النشط والسلبى للمواد النانوية المعتمد على الحجم مع خطوط الخلايا المدروسة.

| Nanomaterial | Size | Cell line |
|--------------|-----------|-----------|
| Au NPs | 2–15 nm | MCF-7 |
| Aqueous QDs | 2–7 nm | A-427 |
| Au NPs | 2.4–89 nm | Cos1 |

| | | |
|----------------------|-----------------|---------------------------------------------|
| TiO ₂ | 5–80 nm | A549 |
| Au NPs | 13 nm, 45 nm | CF-31 |
| Polystyrene NPs | 40 ~ 2000 nm | HeLa, A549, 1321 N1, HCMEC D3, RAW 264.7 |
| DPA-Quantum dot | 8 nm | RBCs |
| Mesoporous silica | 100 ~ 600 nm | MCF-7 |

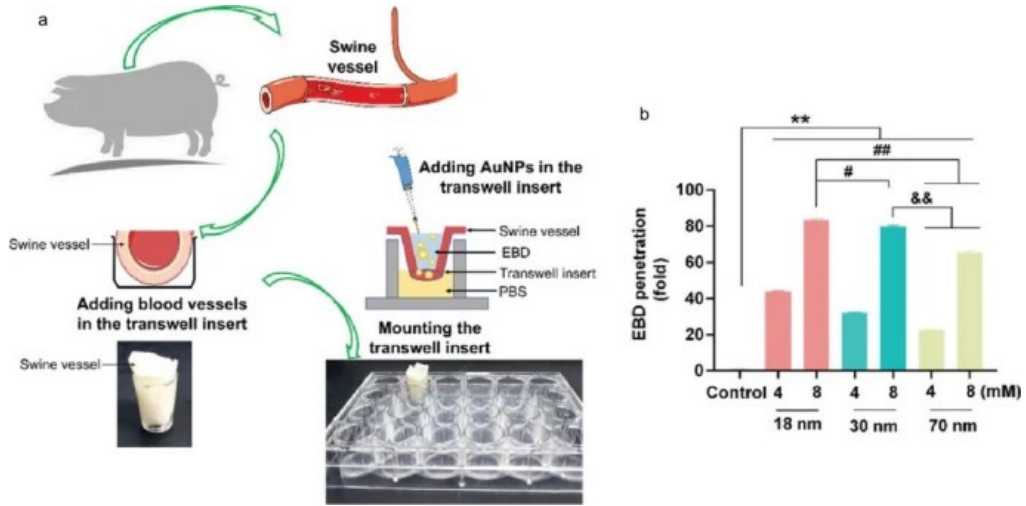


شكل 25-9-a- رسوم توضيحية مع صور فلورية مقابلة لتوطن مستقبلات ErbB2 بعد المعالجة بمعدّات هيرسببتين-جسيمات نانوية ذهبية غروانية بأحجام مختلفة (Her-GNPs). تشير الأسهم إلى مستقبلات ErbB2، والنواة مصبوغة بصبغة DAPI (أزرق) (أشرطة المقياس = 10 ميكرومتر). b- قياسات مقطعية لشدة الفلورسنت لأنماط توطن مستقبلات ErbB2 باستخدام جسيمات Her-GNPs G2 (2 نانومتر) و G40 (40 نانومتر) (أشرطة المقياس = 10 ميكرومتر). c- تحليل تعبير ErbB2 السطحي باستخدام خلايا غير معالجة، مُعيرة على مستوى تعبير 100% (Ctrl). عولجت الخلايا بجسيمات نانوية عظمية غير معدلة بطول 40 نانومتر (Gold)، وهيرسببتين (Her)، وجسيمات نانوية عظمية معدلة بهيرسببتين بأحجام مختلفة.

26-9. آلية النقل بين الخلايا Paracellular transport mechanism

تستطيع الجسيمات النانوية من خلال تداخلها مع بروتينات غشائية محددة تنظيم عملية الاستيعاب الداخلي وغيرها من الوظائف الخلوية الأساسية، كما يمكنها اختراق الحواجز البيولوجية، ويتحقق ذلك عن طريق تحفيز تحلل البروتينات التي تربط الخلايا المجاورة، وتغيير تكوينها، وتفككها، مما يُسهّل النقل بين الخلايا، وهناك أنواع مختلفة من الوصلات بين الخلايا، بما في ذلك الوصلات الضيقة (TJs) **tight junctions**، والوصلات الملتصقة (AJs) **adherent junctions**، والديسموسومات **desmosomes**، والوصلات الفجوية (GJs) **gap junctions** وعلى الرغم من اختلاف وظائفها، تُوفر الديسموسومات روابط قوية تُحافظ على الالتصاق الثابت بين الخلايا المعرضة للإجهاد الميكانيكي، مثل تلك الموجودة في المثانة وعضلة القلب، وتُستخدم الوصلات الفجوية بشكل أساسي كقنوات لتبادل الأيونات وجزيئات الإشارة بين الخلايا المجاورة، وتؤدي دورًا حاسمًا في التواصل بين الخلايا، فيما يتعلق بوظيفة النفاذية الخلوية، وهي عنصر أساسي في إغلاق المسار الخلوي في الحواجز الظهارية وبعض الحواجز البطانية (مثل حاجز الدم الدماغي **blood-brain barrier**)، يُعد

تركيب الوصلات الوصلية مسؤولاً عن ذلك. فهي تُلصق أجزاءً من أغشية الخلايا المجاورة للجانب القمي، مما يمنع اختلاط الدهون والبروتينات المحددة بين الجانبين القمي والقاعدي للخلية، ويحد من المسافة بين الخلايا إلى نطاق ضيق للغاية (من حوالي 5 إلى 50 أنجستروم في الأنسجة المختلفة) [Van Itallie, *et al.* 2008]. أجرى الباحثون دراسة مفصلة حول تأثير حجم جسيمات النانو الذهبية على تفاعلاتها مع الجسيمات النانوية الخلوية الشكل (26-9).



شكل 26-9. تسرب الخلايا البطانية المُستحثَّ بجسيمات الذهب النانوية في أوعية الخزائير. a- مخطط بناء خارج الجسم الحي. b- انخفاض في تسرب الخلايا البطانية معتمد على الحجم، مُقاس باختراق صبغة إيفانز الزرقاء (EBD). أظهرت جسيمات الذهب النانوية الأصغر (18 نانومتر) عند 8×10^{-3} م تسرباً أكبر مقارنةً بجسيمات الذهب النانوية بأطوال 30 و 70 نانومتر.

وُجد أن جسيمات النانو الذهبية (Au NPs) بأقطار 18 و 30 نانومتراً كانت صغيرة بما يكفي للانتقال إلى الوصلات الأذينية البطانية (AJs) وتعطيل التفاعلات المتجانسة بين البطانة الوعائية (VE) والكادهيرين (VE)-cadherin، بينما لم تتمكن جسيمات النانو الذهبية (Au NPs) التي يبلغ قطرها 70 نانومتراً من إحداث خلل كبير، وبحثت دراسة أخرى في تأثير الجرافين النقي

على الخلايا البطانية الدقيقة للأوعية الدموية في الدماغ (BMVECs)، وكشفت عن انخفاض في التعبير عن بروتين TJ (أوكلودين)، وزيادة في النفاذية، وصولاً إلى الزيادة في موت خلايا BMVEC. فضلاً عن ذلك، لوحظ انخفاض كبير في جهد غشاء الميتوكوندريا لدى الفئران المعرضة لجسيمات النانو الذهبية، مما أدى إلى انخفاض في مستويات أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) ومهد الطريق لبدء الالتهام الذاتي للخلايا [Skalska, *et al.* 2020]. كشفت الدراسة أيضاً أن عملية الالتهام الذاتي تُحفز في أدمغة الفئران المعرضة لجرعات منخفضة من جسيمات النانو الفضية، على عكس تلك المعرضة لسترات الفضة، مما يُسلط الضوء على كيفية تأثير الاختلافات في كيمياء السطح على أنماط سمية مختلفة. يُعد التفاعل بين المواد النانوية والبروتينات في جسم الإنسان مُعقداً للغاية، لا سيما وأن المواد النانوية المُغطاة بالبروتينات التي تُحفز بلعمة الخلايا البلعمية تُحددها خلايا الجهاز المناعي بمستقبلات مُحددة، وهذه التفاعلات ليست ثابتة، بل تتغير بتغير بيئة البروتين داخل الجسم، إذ قد تُستبدل البروتينات الوفيرة تدريجياً بأخرى أقل وفرة ذات ألفة أعلى للمواد النانوية، مما يُشير إلى عملية ديناميكية

9-27. التداخل الفيزيائي Physical interaction

قد تؤدي كيمياء السطح إلى سلوكيات سمية نانوية متنوعة من خلال تفاعلات كيميائية حيوية متنوعة. ومع ذلك، مع تقليص الخصائص الفيزيائية للمواد النانوية، مثل الشكل والحجم، تصبح أهميتها غير قابلة للإهمال بشكل متزايد مقارنةً بكيمياء السطح، ففي دراسة أجريت حول كيفية تأثير القطر على امتصاص الجسيمات النانوية ذات كثافة ربيطة سطحية ثابتة فوجد أن أكثر الأقطار فعالية للبلعمة الخلوية بحوالي 30-50 نانومتر. ومع ذلك، نظرًا لأن لكل نوع من الخلايا نمطه الظاهري المميز،

فيجب تحديد الحجم والتوزيع الأكثر فعالية لامتماص الجسيمات النانوية بشكل فردي، بناءً على نوع الخلية المحدد قيد الدراسة وكيمياء السطح المعنية، وفي دراسة أخرى تم تفصيل سلسلة من سلوكيات السمية لجسيمات الذهب النانوية أظهرت الجسيمات التي يبلغ قطرها 50 نانومتر أقصى امتصاص بواسطة خلايا هيللا **HeLa cells**. جسيمات تتراوح أطوالها بين 45 و 50 نانومترًا تُنشِط مستقبلات غشائية في خلايا **SK-BR-3**. والجسيمات التي تتراوح أطوالها بين 15 و 50 نانومترًا لديها القدرة على عبور حاجز الدم الدماغي لدى الفئران، وكما أظهرت الجسيمات التي يبلغ طولها 15 نانومترًا أوسع انتشار لها عبر مختلف الأعضاء (لدى الفئران)، بما في ذلك الدم والكبد والرئتين والطحال والكلى والدماغ والقلب والمعدة، ويبقى الحجم داخل الخلية مهمًا. دخول نقاط تيلوريد الكاديوم الكمومية **cadmium telluride quantum dots (CdTe QDs)** إلى مختلف العضيات تحت الخلوية يختلف باختلاف الحجم ونوع الخلية: فالنقاط الكمومية التي يقل قطرها عن 2.1 نانومتر تخترق النواة، بينما تتمركز تلك التي يبلغ قطرها 4.4 نانومتر داخل السيتوبلازم، وإلى جانب معيار الحجم الشائع لوصف المواد النانوية المنتظمة (عادةً الجسيمات النانوية)، أظهرت دراسة مهمة أن المواد الاصطناعية ثنائية الأبعاد فائقة الرقة، مثل الجرافين، والتي يتراوح حجمها الجانبي بين 0.5 و 10 ميكرومتر، يمكن أن تستوعبها الخلايا بالكامل بعد التصاقها الأولي بحوافها، وقدمت الدراسة تفسيرًا قائمًا على حاجز الطاقة، مشيرةً إلى أنه بالنسبة لقطع الجرافين الصغيرة، فإن الحركة الحرارية والقوى الإنتروبية بالقرب من غشاء الخلية تُحاذي القطعة في البداية مع مستوى الغشاء، مما يؤدي إلى ثقب تلقائي بزوايا ذات حاجز طاقة ضئيل (حوالي مستوى **about $K_B T$ level**). ولوحظ أنه في غياب الحواف الحادة، تُمثل أغشية الخلايا حاجز طاقة كبيرًا أمام اختراق حواف

الجرافين الطويلة، حتى لو كانت رقيقة ذريًا فقط. وهذا يُبرز أن السمات الحادة الموضوعية يمكن أن تُسهّل الاختراق عند تجاوز حواجز التنشيط، بغض النظر عما إذا كانت الأبعاد الكلية بمقياس النانومتر أو الميكرومتر.

28-9. الإجهاد التأكسدي والتفاعلية العالية Oxidative stress and

high reactivity

مع تناقص حجم الجسيمات النانوية، تزداد نسبة ذرات السطح إلى العدد الإجمالي للذرات فيها بشكل ملحوظ، مما يعزز السعة السطحية والتوتر السطحي للجسيمات، ويؤدي هذا إلى تغيرات في الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجسيمات النانوية، وهي ظاهرة تُعرف باسم تأثير السطح **surface effect** أو تأثير الواجهة **interface effect**. عندما تتعرض ذرات السطح للتفاعل، فإنها تفتقر إلى الذرات المحيطة، وتمتلك العديد من قوى الرابطة غير المزدوجة، وتكون أكثر عرضة للتفاعل مع الذرات الأخرى للوصول إلى حالة مستقرة، مما يُظهر تفاعلية كيميائية عالية. تزيد المساحة السطحية النوعية الكبيرة للجسيمات النانوية من عدد ذرات السطح، وترفع مستوى الاضطراب الهيكلي، وتؤدي إلى حالات رابطة غير متطابقة، مما يُنشئ العديد من المواقع النشطة، وعلى وجه التحديد، في سياق جسيمات النحاس النانوية **copper Nanoparticles (Cu NPs)**، عندما تدخل هذه الجسيمات الجهاز الهضمي، فإن بيئة السائل المعدي الحمضية (بدرجة حموضة تبلغ حوالي 2) تحفز التحويل السريع للجسيمات النانوية المعدنية فائقة التفاعل إلى شكلها الأيوني. تحول جسيمات النحاس النانوية أيونات الهيدروجين بسرعة أكبر من نظيراتها ذات الحجم الميكروني، مما يؤدي إلى تراكم مفرط لأيونات النحاس في الجسم والسمية الناتجة عن ذلك وتتصاعد هذه السمية مع انخفاض حجم جسيمات النحاس، مع ملاحظة سمية كبيرة عند 17

ميكرومتر لجسيمات النحاس ذات الحجم الميكروني وعند 23.5 نانومتر لجسيمات النحاس النانوية في حين أن النحاس الخامل ذو الحجم الميكروني يسبب انسداداً معوياً فقط عند جرعات عالية للغاية (5000 مجم / كجم)، فإن جسيمات النحاس النانوية شديدة التفاعل في السوائل المعدية تتحول بسرعة إلى شكل أيوني، وتنتقل بسرعة إلى الكبد والكلى للمعالجة الأيضية والإخراج. يؤدي التكوين السريع للعديد من أيونات النحاس بواسطة الجسيمات النانوية إلى زيادة تحميل أيونات النحاس في الجسم، مما يؤدي إلى تلف الكبد والكلى واضطراب وظائف الأنسجة.

تُعزى التأثيرات السامة الداخلية والبيولوجية الأساسية للمواد النانوية إلى حد كبير إلى قدرتها على توليد كميات كبيرة من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مثل جذور الهيدروكسيل، والأكسجين الأحادي، وبيروكسيد الهيدروجين، وجذور الأنيون الفائق الأكسيد، وتتميز هذه الأنواع من الجذور الحرة، بما في ذلك أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) و(RNS)، بتفاعلها العالي بسبب إلكتروناتها غير المزدوجة، مما يؤدي إلى تفاعلها مع هياكل خلوية ودون خلوية مختلفة، مما يؤدي إلى تلف أغشية الخلايا، والليزوزومات، والحمض النووي (DNA)، والميتوكوندريا، مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا من خلال الاستماتة والنخر، ويُعطل الإنتاج المفرط لهذه الجذور الإشارات الخلوية الطبيعية والاستجابات الانقسامية، مما يُضعف وظائف الخلية، يُعد الإجهاد التأكسدي عاملاً حاسماً في السمية الجينية الأولية غير المباشرة، ويعود ذلك أساساً إلى تأثير الجذور الحرة ويمكن لهذه الأنواع التفاعلية أن تتفاعل مع الجزيئات الحيوية الخلوية، بما في ذلك الحمض النووي (DNA)، مما يؤدي إلى تلف خلوي كبير، وتُعد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ضارةً بشكل خاص، إذ يُمكنها أكسدة البيورينات والبيريميديينات في الحمض النووي (DNA)، فضلاً عن التسبب في تكسر الخيوط،

وعلى الرغم من أن الخلايا تمتلك آليات إصلاح لمعالجة هذا الضرر، إلا أن هذه العمليات لا تنجح دائماً، مما قد يؤدي إلى طفرات جينية أو تشوهات كروموسومية واسعة النطاق. علاوةً على ذلك، يُمكن للمواد النانوية أن تُسبب تلفاً في الحمض النووي من خلال آليات إضافية، فقد تتفاعل مباشرةً مع الحمض النووي أو تتداخل مع عمليات تضاعفه وانقسام الخلايا، وكما يُمكن للمواد النانوية أن تؤثر على بروتينات الكيناز، وهي ضرورية لتنظيم أحداث رئيسة في دورة الخلية، مثل تضاعف الحمض النووي وانقسام الخلايا، مما يُسهم في عدم استقرار الجينوم. تم تحديد المواد النانوية مثل Ag ، والسيليكا ، والسيليكا غير المتبلورة ، والذهب ، وأكسيد الزنك على أنها تسبب سمية الخلايا البشرية من خلال زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وإتلاف الحمض النووي (DNA). وبالمثل، لوحظت المواد النانوية القائمة على الكربون مثل الفوليرين C₆₀ fullerene لقدرتها على توليد الجذور الحرة، ويمكن أن تنشط أنابيب الكربون النانوية C₆₀ and single-walled CNTs والأنابيب النانوية الكربونية أحادية الجدار ضوئياً، مما يؤدي إلى عبور بين الأنظمة (ISC) intersystem crossing، والذي يولد إلكترونات حرة وينتج عنه لاحقاً تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية. علاوةً على ذلك، يمكن للجذور الحرة أن تُحفز استجابة التهابية من خلال تراكمها في الخلايا البلعمية النسخية alveolar macrophages وتسبب التهاباً كبيراً. إذا لم يتم علاج هذا الالتهاب، فقد يؤدي إلى أمراض رئوية مختلفة، بما في ذلك سرطان الرئة lung cancer.

9-29. سمية المواد النانوية النموذجية Toxicity of typical nanomaterials

من منظور الأدوية والأجهزة الطبية، تنقسم المخاوف المتعلقة بالسلامة عادةً إلى أربع فئات رئيسية:

1- السمية الجهازية، وهي ذات صلة خاصة بالتعرض طويل الأمد في حالة الغرسات الدائمة.

2- السمية الموضعية.

3- السرطنة.

4- الاعتبارات الخاصة التي تعتمد على استخدام الجهاز، مثل ملامسة الدم أو تفاعله مع الجهاز العصبي المركزي.

يُعدّ إدخال المواد النانوية تقييم كلٍ من هذه القضايا المتعلقة بالسلامة ، إلى جانب البحث الأساسي في التفاعلات بين هذه المواد الجديدة والأنظمة البيولوجية، تُقدّم هذه المراجعة دراسةً موجزةً لمخاوف السلامة المرتبطة بمواد تكنولوجيا النانو التي خضعت لدراسات مكثفة لتعزيز الفهم.

9-30. السمية الجهازية Systemic toxicity

تتأثر السمية الجهازية للمواد النانوية المشتتة، سواءً كانت مصنّعة أو طبيعية، بشكل كبير بحركيتها الحيوية، ويُقيم ذلك عادةً باستخدام إطار ADME(T) framework حيث يُمثل الحرف "A" الإِطاء represents administration، و" D" التوزيع denotes distribution، و" M" الاستقلاب stands for

metabolism، و" E" الإزالة signifies elimination، و" T" السمية refers to toxicity. يُعد فهم التوزيع الحيوي ومعدلات التصفية للمواد النانوية أمراً معقداً وصعباً للغاية، مما أعاق بشكل كبير التطبيق السريري الأوسع للأدوية النانوية والأجهزة القائمة على تقنية النانو.

تناولت مراجعة جويل بوركوين Joël Bourquin's review المصير البيولوجي طويل الأمد لمختلف المواد النانوية ذات الصلة السريرية، بما في ذلك الليبوزومات، والميسيلات، وجسيمات الذهب النانوية، وجسيمات SPIONS، والسيليكا، والبوليمرات [Bourquin, et al. 2018]، وحددت المراجعة للكلية، والخصيتين، والكبد، والطحال كأعضاء مستهدفة رئيسة للمواد النانوية المشتتة. وبالنسبة لجسيمات الذهب النانوية، وجدت الدراسة أن توزيعها واحتفاظها بها يتأثر بعوامل تتجاوز حجم الجسيمات، مثل خصائص السطح ومواد الطلاء. أظهرت جسيمات الذهب النانوية بأحجام مختلفة (تتراوح من 2 إلى 110 نانومتر) أنماطاً متشابهة من تراكم الأعضاء وأوقات تصفية متفاوتة، مما يشير إلى أن الحجم وحده لا يتنبأ بشكل موثوق بسلوكها في الأنظمة البيولوجية، وتُبرز هذه البيانات أن جسيمات الذهب النانوية تُظهر توزيعاً بيولوجياً متسقاً عبر أحجام مختلفة، مع تراكم في عدة أعضاء بغض النظر عن أبعاد الجسيمات. فضلاً عن ذلك، لا ترتبط أوقات تصفية هذه الجسيمات النانوية ارتباطاً مباشراً بالحجم، مما يشير إلى أن عوامل أخرى، بما في ذلك كيمياء السطح والشكل، لها تأثير كبير، وتؤكد أهمية هذه العوامل أن الفهم الشامل لسلوك الجسيمات النانوية يتطلب النظر في خصائص تتجاوز الحجم، مثل خصائص السطح والطلاءات، للتنبؤ بدقة بتفاعلاتها البيولوجية وخلوها.

يمكن أن يؤدي النشاط السطحي العالي إلى التكتل، مما يُسهّل على الخلايا البلعمية التعرف على المواد النانوية وبلعمها، لاسيما في الأعضاء الغنية بالدم مثل الكبد والطحال، وتؤثر عملية التعرف والالتقاط هذه بشكل كبير على التوزيع الحيوي للجسيمات النانوية واستبقائها في الجسم. علاوة على ذلك، تؤدي كيمياء السطح دوراً حيوياً في سلوك الجسيمات النانوية؛ فقد تُسبب بعض خصائص السطح تجمعها، مما يؤدي إلى زيادة تراكمها في أعضاء مثل الكلى وتعقيد عملية إفرازها، فضلا عن ذلك، يمكن أن تؤثر الاختلافات في الشحنة السطحية على كيفية تفاعل الجسيمات النانوية مع خلايا الأنسجة واستيعابها لها، مما يؤثر بشكل أكبر على توزيعها الحيوي، وتؤكد هذه النتائج أن فهم المصير البيولوجي للجسيمات النانوية يتطلب تحليلاً شاملاً لخصائص السطح، لأن هذه العوامل تُعدّ عوامل حاسمة في تفاعلاتها داخل الأنظمة البيولوجية وطريقة التخلص منها في نهاية المطاف من الجسم.

فضلا عن حجمها وخصائص سطحها، يُعدّ شكل المواد النانوية عاملاً حاسماً في تقييم خصائصها السامة. تُجسّد المواد النانوية الكربونية، مثل أكسيد الجرافين (GO)، كيف يُمكن لأشكالها المختلفة - كالصفائح والرقائق والأشرطة النانوية - أن تؤثر على معدل ومدى الاستيعاب الداخلي والتفاعلات مع البنى البيولوجية، وعلى سبيل المثال، تُزال صفائح أكسيد الجرافين غير منتظمة الشكل ببطء أكبر، مما يؤدي إلى تعرّض مُطوّل وزيادة السمية، بينما تُزال جسيمات أكسيد الجرافين النانوية الكروية بسرعة أكبر، مما يُقلّل من السمية طويلة المدى، وفي نهاية المطاف، تعتمد السمية الجهازية للأدوية والأجهزة القائمة على تقنية النانو على فهم شامل لعمليات التوزيع والتنقية الحيوية. لا يتطلب هذا الفهم دراسة مُفصّلة لحجم المواد النانوية وشكلها وخصائصها الفيزيائية والكيميائية فحسب، بل يتطلب أيضاً دراسة كيفية تطبيق هذه المواد في جسم

الإنسان. يجب على المُصنِّعين أيضاً مراعاة احتمالية تكوّن حطام نانوي أثناء الاستخدام طويل المدى، مما قد يؤثر على السلامة والفعالية.

30-9. السمية الموضعية Local Toxicity

غالبًا ما ترتبط السمية الموضعية للمواد النانوية بطريقة إعطائها، مثل التطبيق الموضعي أو موقع الزرع، وقد أظهرت الأبحاث أن جسيمات النانو الفضية، على سبيل المثال، يمكن أن تُسبب سمية موضعية عند نقطة الدخول، مما يُحفز استجابة التهابية من الجهاز المناعي، وعندما تتفاعل المواد النانوية مع الأنسجة الموضعية، فإنها قد تُسبب التهابًا وتؤدي إلى تلفها. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي التعرض المطول لألياف الأسبستوس الطويلة إلى تليف، يتميز بتراكم فائض من النسيج الضام الليفى، مما قد يُضعف وظائف الأعضاء ويؤدي إلى المرض، ويمكن أن تنشأ هذه السمية الموضعية من الخصائص الجوهرية للمواد نفسها أو من تفاعلاتها مع الجزيئات البيولوجية، مما يؤدي إلى التهاب مزمن، ومن الأمثلة البارزة على ذلك سرطان الغدد الليمفاوية كبير الخلايا الكشمي المرتبط بزراعة الثدي - Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)، والذي تم تحديده لدى المرضى الذين لديهم أنواع مختلفة من الغرسات المزخرفة، والتي تُستخدم لإعادة بناء سرطان الثدي ولأغراض تجميلية، ونظرًا لعدم وجود تتبع دقيق لنسيج الغرسات، لا يزال خطر الإصابة بهذا المرض غير قاطع على المستويين الفردي والمجتمعي [Whaley, et al. 2022]. علاوة على ذلك، لم تُدرس آثار تضاريس الأسطح النانوية على التفاعلات مع الأنسجة المحيطة بها على نطاق واسع من منظور علم السموم النانوي، كما هو موضح في المناقشات التنظيمية في قسم "السياسات التنظيمية الحالية حول العالم".

أكدت الدراسات التي أُجريت على المرضى أن خشونة سطح غرسات الثدي السيليكونية تؤثر بشكل كبير على الاستجابات التليفية الحادة والمزمنة في مراحلها المبكرة، ويمكن أن يُسهم التصاق البروتينات بالأسطح الخشنة في حدوث عمليات التهابية وتليفية، مما يُشير إلى أن خشونة السطح تؤدي دورًا في تعديل التليف وتعزيز الاستجابة المناعية. فضلًا عن ذلك، أظهرت دراسة أخرى أن البنى النانوية ذات نسبة العرض إلى الارتفاع الأعلى على ركائز التيتانيوم يُمكن أن تُغير معامل مرونة سطح المادة، مما يُحفز استقطاب الخلايا البلعمية نحو النمط الظاهري **M1 phenotype** يُحفز استجابات مناعية شديدة [Chen, *et al.* 2016]، وتؤكد هذه النتائج على أهمية مراعاة تضاريس السطح عند تصميم المواد النانوية، لما لها من دور حاسم في التفاعلات مع البروتينات والتفاعلات البيولوجية المحلية اللاحقة، بما يتجاوز التأثيرات المدروسة جيدًا لكيمياء السطح.

علاوة على ذلك، تتضاعف الاستجابة الالتهابية بتنشيط نظام المتمم، مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات جاذبة كيميائية تستقطب وتنشط خلايا مناعية فطرية إضافية. على مر السنين، تزايد الاعتراف بدور تنشيط المتمم في تفاعل المواد النانوية المُهندَسة، بما في ذلك الأدوية النانوية، مع الجهاز المناعي، وبينما من الثابت أن خصائص السطح، مثل الكيمياء والمساحة والطاقة، تؤثر على امتصاص البروتين، بما في ذلك بروتينات المتمم، إلا أن الآليات التي يتم من خلالها تنشيط نظام المتمم تحديدًا في مواقع التعرض المحلي للمواد النانوية لا تزال أقل فهمًا. وتُبرز هذه الفجوات في الفهم الحاجة إلى مزيد من البحث في كيفية مساهمة خصائص السطح في الاستجابات المناعية على المستوى الجزيئي.

32-9. السرطنة Carcinogenicity

يعتمد تقييم مخاطر السرطنة للمواد النانوية عادةً على التحليل النظري والبيانات المتوفرة، بدلاً من اختبارات السرطنة الجديدة، لاسيما عندما يُمكن تقييم المخاطر أو إدارتها بشكل كافٍ دون الحاجة إلى دراسات إضافية، وتُعدّ دراسات السرطنة طويلة الأمد مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً، وغالباً ما تستغرق من سنتين إلى ثلاث سنوات لإتمامها، مما يُشكّل مخاوف اقتصادية كبيرة للمُصنّعين. لذلك، يُعدّ فهم السمية الجينية للمواد النانوية أمراً بالغ الأهمية، إذ تُعدّ السمية الجينية جانباً رئيساً من جوانب السرطنة، وقد درست الأبحاث الحديثة على نطاق واسع التأثيرات السمية الجينية للمواد النانوية والآليات التي تؤدي إلى تغيرات جينية عابرة أو دائمة وتصنف السمية الجينية عموماً إلى آليتين رئيسيتين: أولية وثانوية. يمكن تقسيم السمية الجينية الأولية إلى آليات مباشرة وغير مباشرة. تحدث السمية الجينية المباشرة عندما تتفاعل المواد النانوية فيزيائياً مع الحمض النووي (DNA) داخل النواة، مما يؤدي إلى تلفه كالكسور أو الأفات أو التغيرات الكروموسومية، أما السمية الجينية غير المباشرة، فغالباً ما ترتبط بتوليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تُحفزها المواد النانوية أو بإطلاق أيونات سامة نتيجة ذوبانها، ويمكن أن تُسبب هذه الأنواع من الأوكسجين التفاعلي تلفاً كبيراً في الحمض النووي من خلال آليات الإجهاد التأكسدي، مثل تفاعل فينتون **Fenton-type reaction** الموصوف في قسم "الإجهاد التأكسدي والتفاعلية العالية **Oxidative stress and high reactivity**". لتحديد ما إذا كانت السمية الجينية الأولية مباشرة أم غير مباشرة، من الضروري دراسة آليات امتصاص المواد النانوية وقدرتها على دخول النواة، كما هو موضح في قسمي "آليات النقل عبر الخلايا **Transcellular transport**

Paracellular transport mechanisms" و"آلية النقل بين الخلايا mechanism".

وعلى سبيل المثال، يمكن للمواد النانوية الأصغر حجمًا، التي لا يتجاوز حجمها بضعة نانومترات، اختراق النواة عبر المسام النووية، ومع ذلك، فقد لوحظت أيضًا مواد نانوية أكبر حجمًا داخل النواة، مما يشير إلى مسارات بديلة لدخول النواة، مثل البلعمة الخلوية، وتمثل السمية الجينية الثانوية الآلية السائدة للسمية الجينية التي تحدثها المواد النانوية، وتتم بواسطة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تنتجها الخلايا الالتهابية، وعندما تُنشّط المواد النانوية الخلايا البلعية، فإنها قد تُطلق شرارة تأكسدية، مُحفزة استجابة التهابية تهدف إلى إزالة المواد الغريبة، إذا لم تنجح هذه العملية، كما هو الحال غالبًا مع المواد النانوية المُستنشقة، فقد يؤدي ذلك إلى استجابة مناعية مزمنة وتأثيرات سامة جينية مُستمرة، ويُمثل هذا النوع من السمية الجينية تحديًا في الدراسة باستخدام الطرق القياسية في المختبر، وقد دُرست بشكل أساس في الجسم الحي، مع التركيز على الالتهاب المزمن الذي تُسببه الخلايا المناعية مثل الخلايا البلعية والعدلات [Uygun, et al. 2009]، وتؤكد هذه النتائج على أهمية التصميم الدقيق للكيمياء السطحية وحجم المواد النانوية للتحكم في قدرتها على تحفيز أنواع الأكسجين التفاعلية، وهو أمر بالغ الأهمية خلال مرحلة تطوير التصنيع.

وقد سلطت العديد من الدراسات الضوء على التباين في التأثيرات السامة للجينات اعتمادًا على نوع الجسيمات النانوية وطلائها، وعلى سبيل المثال، تم مقارنة سمية جسيمات النانو الفضية النقية المغسولة بالغسيل الكلوي toxicity of dialysed pristine Ag NPs بحجم 15 نانومترًا وجسيمات النانو الفضية المغلفة بـ PEG (PEG-coated Ag NPs (PEGylated Ag NPs)) وقضبان النانو الفضية

عبر سلالات خلوية مختلفة **silver nanorods across various cell lines** فبينت النتائج أن جميع أشكال جسيمات النانو الفضية هذه سامة للجينات لخلايا الدم المحيطية، وكما وجدت دراسات حديثة أن جسيمات النانو الفضية المغلفة بالنشا، والتي تتراوح أحجامها الأولية من 6 إلى 20 نانومتر، كانت سامة للخلايا، وسامة للجينات، ومضادة للتكاثر في الخلايا الليفية البشرية **human fibroblasts** وخلايا الورم الأرومي الدبقي **glioblastoma cells** [AshaRani, *et al.* 2009]، تشير هذه النتائج إلى أن السمية الجينية لجسيمات النانو الفضية تعتمد بشكل كبير على حجمها وطبقتها السطحية، مما يسלט الضوء على أهمية خصائص السطح في تحديد تفاعلاتها وتأثيراتها البيولوجية.

يتجلى دور خصائص السطح أيضًا في أشباه الموصلات، مثل أكاسيد المعادن، التي تُؤد أزواجًا من الإلكترونات والفجوات عند تعرضها للطاقة (مثلًا، من الضوء) وصولاً إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). يتأثر خطر الإجهاد التأكسدي الناتج عن هذه المواد بشكل كبير بالتفاعلات الكيميائية لأسطحها مع البيئة، فقد أظهر روسي وآخرون أن التأثيرات الرئوية الملحوظة في الفئران بعد الاستنشاق الحاد وشبه الحاد لجسيمات نانوية مختلفة من ثاني أكسيد التيتانيوم، سواءً المغلفة أو غير المغلفة، لا يمكن عزوها إلى حجم الجسيمات أو مساحة السطح وحدهما، بل تأثرت هذه التأثيرات بشكل أساس بالطلاء السطحي لجسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم. من بين أربعة أنواع من جسيمات نانوية من ثاني أكسيد التيتانيوم بأقطار تتراوح بين 10 و40 نانومتر، لم تُسبب جسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم غير المغلفة التهابًا رئويًا، ويرجع ذلك على الأرجح إلى اختلافات في اتجاهات إعادة تركيب الإلكترونات والفجوات الناتجة عن الطلاءات، يُعد تأثير إعادة تركيب الإلكترونات والفجوات آلية معروفة في مجال التحفيز

الضوئي [Pesci, *et al.* 2013]. باختصار، تُعدّ السمية الجينية والسرطانية للمواد النانوية ظاهرتين معقدتين تتأثران بعوامل متعددة، منها الحجم، وكيمياء السطح، ومواد الطلاء. ويُعدّ الفهم الشامل لهذه العوامل ضروريًا لتقييم المخاطر المرتبطة بالمواد النانوية بدقة، ولتوجيه تصميمها وتطبيقها الآمن في مختلف المجالات.

32-9. اعتبارات خاصة *Special considerations*

في تحليل المخاطر، يجب مراعاة اعتبارات خاصة لسيناريوهات المنتج المحددة، وعلى سبيل المثال، بالنسبة للمنتجات التي تنطوي على ملامسة الدم، فضلًا عن مخاطر السمية التقليدية، ومن الضروري مراعاة التوافق الدموي. ونظرًا لاتساع نطاق هذه المراجعة الشاملة، التي تشمل مجموعة واسعة من أنواع المنتجات، يصعب تحليل كل خطر على حدة بالتفصيل وبشكل منهجي، لذلك، اخترنا تسليط الضوء على بعض الدراسات الحديثة حول المخاطر المرتبطة بالمواد النانوية، تُعدّ مواكبة أحدث نتائج الأبحاث أمرًا حيويًا لتحليل المخاطر، وهو مهم بشكل خاص لمهندسي البحث والتطوير والعلماء في تطوير مواد نانوية آمنة وفعالة.

أنجزت دراسات حول احتمالية السمية لصفائح نانوية من أكسيد الجرافين عالية النقاء، وخالية من المعادن، وخالية من السموم الداخلية وركزت الدراسات على نطاقين محددين بدقة لحجم صفائح نانوية من أكسيد الجرافين: صغير (يتراوح من 2 ميكرومتر إلى 50 نانومتر) وفائق الصغر (يتراوح من 300 إلى 10 نانومتر). كشفت النتائج أنه عند إدخال هذه الصفائح النانوية من أكسيد الجرافين إلى مجرى الهواء البشري، شكّلت تجمعات محمولة جواً بمتوسط حجم يتراوح بين 80 و90 نانومتر. يُعدّ هذا التوزيع الحجمي ذا أهمية كبيرة بالنسبة لمنتجات ملامسة الدم، إذ وجدت الدراسة أيضاً أن أكسيد الجرافين الصغير والصغير جداً يزيدان من تخثر الدم في اختبارات

التخثر المختبرية مقارنةً بالتعرض للهواء، وتشير هذه النتائج إلى ضرورة مراعاة احتمالية تخثر أكسيد الجرافين بعناية عند تصميم المنتجات التي تتضمن ملامسة الدم.

كما أجريت دراسة على ثاني أكسيد السيليكون النانوي (nano-SiO_2) حول التأثيرات السامة للخلايا عند التعرض لجسيمات ثاني أكسيد السيليكون النانوي المُتناولة عن طريق الفم، والتي تتراوح أحجامها بين 20 و30 نانومتر، بجرعات 300 و600 و900 ملغ/كغ/يوم على مدى 20 يومًا [Firouzamandi, *et al.* 2023]، أشارت النتائج إلى مستويات متفاوتة من السمية الخلوية، حيث تُسبب الجرعات العالية سمية كبيرة في الكبد والرئتين، بينما تؤثر الجرعة المتوسطة بشكل أساسي على الكلى والرئتين. تُقدم هذه النتائج رؤى أساسية في تقييم المخاطر لتطبيقات الطب النانوي الفموي، مُسلّطة الضوء على الحاجة إلى تقييمات دقيقة للجرعات والسمية بناءً على حساسية الأعضاء المُحددة، لا تُعمّق هذه الدراسات فهمنا للسمية النانوية فحسب، بل تُبرز أيضًا مدى تعقيد تقييم المخاطر المُرتبطة بالمواد النانوية. كما تُسلّط الضوء على أهمية عدم افتراض السيطرة الكاملة على جميع المخاطر، وضرورة إجراء تقييمات شاملة للمخاطر البيولوجية. بالنسبة للعلماء ومهندسي البحث والتطوير، تُعدّ مراجعة أحدث التطورات البحثية وتحليلها بانتظام أمرًا بالغ الأهمية لتوجيه تطوير مواد نانوية آمنة وفعّالة، ومن خلال دمج أحدث الرؤى العلمية في عمليات التصميم والتقييم، يُمكن للباحثين والمطورين توقع المخاطر المحتملة المرتبطة باستخدام المواد النانوية والتخفيف منها بشكل أفضل.

33-9. المخاطر البيئية Environmental risks

تتمتع تقنية النانو بإمكانية أن تكون أداة مفيدة في جهود تنظيف البيئة، وذلك من خلال المساعدة في معالجة، ومنع التلوث الناتج عن المواد الخطرة، إلا أنها قد تُشكل أيضًا مخاطر على النظام البيئي إذا لم تُدار بشكل صحيح. ومن المخاوف الرئيسية أن الخصائص الفريدة للمواد النانوية، مثل صغر حجمها وتفاعليتها العالية، قد تؤدي إلى عواقب بيئية غير متوقعة، وقد أظهرت الدراسات أن المواد النانوية، مثل جسيمات النانو الفضية وجسيمات نانو ثاني أكسيد التيتانيوم، يمكن أن تُسبب سميةً للكائنات المائية والبرية، مما قد يُخل بالنظم البيئية المحلية والتنوع البيولوجي [Park, *et al.* 2013] في تقييم المخاطر الناجمة عن المواد النانوية المهندسة حديثًا، من المُتفق عليه على نطاق واسع، أن النهج التقليدي لتقييم المخاطر البيئية، والذي يتضمن تقييم كل من التعرض والمخاطر المحتملة، لا يزال قابلاً للتطبيق على تقنية النانو، إلا أنه يجب تكيفه بشكل أكبر لمراعاة الآليات الخاصة الفريدة للمواد النانوية، اجريت مراجعة موسعة تستند إلى المبادئ التوجيهية التنظيمية، بما في ذلك مخطط انسيابي لتقييم السمية في بيئات المياه والتربة وملخص للاختبارات القياسية لمنظمة التعاون الاقتصادي والتنمية Economic Co-operation and Development (OECD) للسمية البيئية [Handi, *et al.* 2088].

فضلاً عن ذلك، وُجّهت دعواتٌ لتوخي الحذر فيما يتعلق بالاعتبارات البيئية، مما يشير إلى أن تقييمات مخاطر المواد النانوية ينبغي أن تشمل أيضًا دراساتٍ حول سلوكها في حالاتها العمرية البيئية، بما في ذلك الكيانات غير النانوية مثل نواتج الذوبان، فبمجرد إطلاق المواد النانوية في النظم البيئية الطبيعية، قد تخضع لتحويلاتٍ تؤثر بشكل كبير على سميتها ومصيرها البيئي، وثمة حاجةٌ إلى بحوثٍ أكثر شمولاً

حول كيفية تأثير الظروف البيئية، مثل الرقم الهيدروجيني ودرجة الحرارة ووجود المواد العضوية الطبيعية، على كيمياء سطح المواد النانوية وحالة تجميعها وذوبانها. وهذه العوامل بدورها تؤثر على تفاعلها مع الكائنات الحية والنظم البيئية وبشكل عام، ينبغي أن يغطي تقييم مخاطر المواد النانوية خمس مراحل على مدار دورة حياتها: اكتساب الموارد، وعملية الإنتاج، ومرحلة الاستخدام، وعملية الإزالة، وإدارة النفايات. علاوةً على ذلك، يجب أن يضمن تقييم المخاطر نزاهة وتوحيد التقييم عبر هذه المراحل، مع التركيز بشكل خاص على مرحلة إدارة النفايات، ويتمثل أحد التحديات الحاسمة في هذا التقييم في تطوير تقنيات رصد بيئي موثوقة يمكنها تتبع تركيز المواد النانوية وتحولها وتوافرها الحيوي في بيئات بيئية مختلفة (مثل الهواء والماء والتربة). ويُقترح نهج أكثر تكاملاً يجمع بين تقنيات متعددة، مثل مطيافية الكتلة البلازمية المقترنة حثيًا للجسيم الواحد **Single-particle inductively coupled plasma mass spectrometry (spICP-MS)** والمجهر الإلكتروني النافذ **Transmission electron microscopy (TEM)**، وتجزئة التدفق الميداني **Field-flow fractionation (FFF)**، إلى جانب كشف تشتت الضوء، لتحقيق كشف دقيق وفي الوقت الفعلي للمواد النانوية في مصفوفات معقدة [Poda, *et al.* 2011].

عند دخولها البيئات الطبيعية، قد تتحلل المواد النانوية إلى أشكال مختلفة تحت تأثير العمليات البيئية، مما يؤدي إلى حالتها البيئية النهائية المتقدمة، والتي تشمل تغيرات مثل تحول السطح والذوبان على سبيل المثال، يمكن أن تؤدي عملية شيخوخة المواد النانوية في البيئات المائية إلى تكوين أنواع جديدة من المواد النانوية ذات تفاعلية وسمية متغيرة، لذلك ينبغي ألا تركز تقييمات المخاطر على المواد النانوية

الأصلية فحسب، بل ينبغي أن تمتد أيضًا إلى الأشكال المتقدمة، لأنها قد تُشكل مخاطر مختلفة، ويُعد الرصد طويل الأمد والنمذجة التنبؤية لهذه الأشكال المتقدمة أمرًا بالغ الأهمية لتقييم آثارها البيئية التراكمية.

أُنجزت بحوث حول شيخوخة دورة حياة المواد النانوية من الفضة وثاني أكسيد التيتانيوم وتوزيعها لمختلف الحالات البيئية المتقدمة، تم تصميم نموذج يوضح أن الإطلاق في المياه السطحية والترربة يحدث بشكل رئيسي بأشكال مُعدلة (بنسبة 34-58% و 78-86% في النسبتين المئويتين 25 و 75 على التوالي، بمتوسط 53% و 82%)، بينما كان الإطلاق في الهواء بشكل رئيس بأشكال غير مُعدلة أو مُغلّفة بمصفوفة (بنسبة 38-46% و 36-44%، بمتوسط 42% و 40%). يُبرز التباين في مسارات الإطلاق عبر مختلف المناطق البيئية الحاجة إلى دراسة أكثر منهجية لأنماط إطلاق المواد النانوية في كل وسط وتأثيرها البيئي والإيكولوجي المُحتمل [Zhao, et al. 2020].

استجابةً لمسارات التحول المعقدة للمواد النانوية، مثل التكتل غير المتجانس، والذوبان، والكبريتة، يُوصى بأن تتضمن تقييمات المخاطر رصدًا تفصيليًا ونماذج تنبؤية لهذه العمليات داخل النظم البيئية الطبيعية، وينبغي أن يركز الرصد على الآثار قصيرة وطويلة المدى للتعرض للمواد النانوية في المجالات البيئية الحرجة، علاوةً على ذلك يُعد دمج البيانات البيئية من مختلف المناطق والنظم البيئية أمرًا ضروريًا لفهم التوزيع العالمي وتأثير المواد النانوية بشكل أفضل، مما يدعم أطرًا تنظيمية أكثر استنارة، وبمجرد دخول المواد النانوية إلى النظم البيئية من خلال المخلفات الصناعية أو الأنشطة الزراعية، فقد تؤثر على نمو وتطور النباتات الطبية النادرة، وإنتاجية

المحاصيل، واستقلاب المستقلبات الأولية والثانوية. درست جسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم النانوية، الشائعة الاستخدام في الحياة اليومية، لمعرفة تأثيرها على اللوتولين Luteolin، وهو فلافونويد حساس مضاد للسرطان sensitive anticancer flavonoid. أظهرت النتائج أن التأثير يتناسب طرديًا مع مستوى تلوث الجسيمات النانوية. يمكن أن تخضع الفلافونويدات لتعديلات كيميائية مختلفة عند تعرضها لجسيمات نانوية من أكسيد معدني، اعتمادًا على عوامل مثل الرقم الهيدروجيني ودرجة الحرارة ووجود أنواع كيميائية أخرى.

في الختام، ينبغي تحسين نهج تحليل المخاطر البيئية ليشمل بشكل كامل الشيوخة البيئية للمواد النانوية من خلال مسارات تحويل محددة، مثل التجميع غير المتجانس، والذوبان، والكبريتات، تعتمد هذه التحولات بشكل كبير على خصائص المادة النانوية، مثل الحجم والطبقة السطحية، فضلًا عن تفاعلها مع مختلف المكونات البيئية، مثل الماء والتربة والكائنات الحية، والتي تعتمد أيضًا بشكل كبير على التركيب الكيميائي لسطح المادة النانوية. لتقييم المخاطر بشكل علمي سليم، وينبغي على الشركات المصنعة أو الجهات المسؤولة الأخرى تطوير أساليب مصممة خصيصًا بناءً على سيناريوهات تطبيق محددة.

34-9. اعتبارات تحليل مخاطر السلامة Safety risk analysis consideration

بناءً على الآليات الموضحة سابقًا، يجب على مصنعي المنتجات الطبية الذين يُجرون تحليل مخاطر المنتجات الطبية المشتقة من تقنية النانو باتباع الإرشادات الآتية:

1- إيلاء اهتمام أكبر للجسيمات النانوية نظرًا لقدرتها العالية على الحركة.

- 2- دراسة خصائص أسطح جميع المواد بعناية وعلى سبيل المثال، قد لا يُطلق الطلاء النانوي جسيمات نانوية، ولكنه قد يُسبب سمية خلوية من خلال آليات التفاعل الفيزيائي عند التلامس المباشر.
- 3- عند تقييم خصائص منتج طبي مشتق من تقنية النانو، ولاسيما المواد النانوية التي قد يحتويها أو يُنتجها طوال دورة حياته (مثل الحجم، وتوزيع الحجم، وتعديل السطح، وإمكانية الأكسدة والاختزال، وما إلى ذلك)، تذكر أنه لا توجد قاعدة عالمية مُحددة. لذلك، من الضروري وجود بروتوكول توصيف قائم على أسس علمية لتوثيق النتائج وموثوقيتها.
- 4- لتصميم بروتوكول توصيف معقول، يُرجى الرجوع إلى الأدلة الفنية ذات الصلة، ومع ذلك، تُعدّ هذه الأدلة مجرد نقطة انطلاق تهدف إلى التمييز بين "المواد السائبة العادية" و"المواد النانوية" لتسهيل التقييم المستقبلي. ينبغي على مصنعي المنتجات الطبية التدقيق في منتجاتهم بدقة.
- 5- بغض النظر عن نتائج التوصيف، فهي تُستخدم فقط كبيانات مدخلة لمزيد من تقييم السمية أو السلامة، وليست مؤشرات جامدة. على سبيل المثال، لا تُظهر مادة ذات أبعاد نانوية سمية أعلى من شكلها الخام دون قيد أو شرط.
- 6- يمكن تحليل أو التحكم في مخاطر السلامة النانوية المرتبطة بالمواد النانوية أو غيرها من المنتجات التي تستخدم تقنية النانو باستخدام الآليات الموضحة أعلاه.

35-9. السياسات التنظيمية الحالية حول العالم

Current regulatory policies around the globe

أبرزت المراجعات السابقة أن الهيئات التنظيمية الإقليمية والوطنية الرئيسية قد شاركت بشكل استباقي في الإشراف على المنتجات المدعومة بالنانو، وتعاونت لتشكيل إجماع عالمي بشأن التقييم والتنظيم، وقد أطلقت أوروبا والولايات المتحدة والصين مبادرات تهدف إلى تقييم المواد النانوية وتنظيمها، في عام 2003، اقترحت الولايات المتحدة رسميًا دراسة الآثار المحتملة للمواد النانوية الاصطناعية على صحة الإنسان والبيئة، وبحلول عام 2004، حددت وكالة حماية البيئة (EPA) في الولايات المتحدة اتجاه أبحاث السلامة البيئية والصحية المتعلقة بالمواد النانوية الاصطناعية، مع التركيز على توزيعها البيئي وحركتها وتحولها، فضلا عن خصائصها السمية، وفي عام 2007، أصدرت وكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة الورقة البيضاء حول تكنولوجيا النانو، التي تناولت بشكل شامل مخاطر السمية البيئية وصحة الإنسان التي تشكلها المواد النانوية الاصطناعية، وفي أعقاب ذلك، أصدرت وكالة حماية البيئة في عام 2009 "استراتيجية أبحاث المواد النانوية"، التي تهدف إلى توجيه العلماء والهيئات التنظيمية في التحقيق في المخاطر البيئية والصحية المحتملة المرتبطة بالمواد النانوية الاصطناعية. وفي عام 2011، أصدر مكتب الرئيس، بالتعاون مع المجلس الوطني للعلوم والتكنولوجيا، ورقة بيضاء بعنوان "استراتيجية أبحاث البيئة والصحة والسلامة في مجال تكنولوجيا النانو"، مُدمجةً بذلك علم السموم النانوية في أجندة البحث الوطنية. وفي العام نفسه، نشرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) إرشادات أولية لمساعدة الشركات في تحديد مدى ملاءمة المواد النانوية لمنتجاتها، وكما أجرى الاتحاد الأوروبي أبحاثاً حول تقييمات البيئة والسلامة البيولوجية للمواد

النانوية المُصنَّعة، وفي عام 2005، أصدرت اللجنة العلمية المعنية بالمخاطر الصحية الناشئة والمُكتشفة حديثاً **Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)** التابعة للمفوضية الأوروبية "المنتجات الصناعية والمنتجات الثانوية لتكنولوجيا النانو"، مُقدمةً مراجعةً منهجيةً لسمية المواد النانوية وآثارها البيئية ومخاطرها الصحية المحتملة، وفي عام 2007، بدأت مناقشات في أوروبا بشأن تعديل لائحة REACH الحالية (Registration, Evaluation, Authorisation, and Restriction of Chemicals) (تسجيل وتقييم وترخيص وتقييد المواد الكيميائية) لتطبيقها على المواد النانوية، علاوة على ذلك، نصّت لوائح مستحضرات التجميل الأوروبية المُحدّثة، اعتباراً من عام 2013، على وجوب وضع علامة واضحة على أي منتجات تحتوي على مواد نانوية اصطناعية.

بشكل عام، ولأغراض تنظيمية، كان من الضروري وضع تعريف أولي واضح، يشمل العوامل التي يجب مراعاتها عند تعريف النانو: (أ) الحجم، (ب) توزيع الحجم، (ج) المساحة السطحية النوعية، (د) تعديل السطح، (هـ) الخصائص الفيزيائية والكيميائية الأخرى، (و) ما إذا كانت المواد النانوية عضوية أم غير عضوية، (ز) المركبات النانوية، (ح) المتانة، (ط) ما إذا كانت المواد النانوية مصنعة أم طبيعية. يعد الحجم المعيار الأساس عند تعريف المواد النانوية، وتعزز توصية المفوضية الأوروبية الصادرة في 10 يونيو 2022، بشأن تعريفات المواد النانوية، هذا المعيار بالالتزام برأي SCENIHR لعام 2010، الذي يُعرّف "المقياس النانوي nanoscale" بأنه يتراوح من 1 إلى 100 نانومتر. وبالمثل، تنص إرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعام 2014 للصناعة بشأن تطبيقات تقنية النانو على أنه لكي يعد أي منتج

ضمن نطاق تقنية النانو، ويجب أن يكون مُصمَّمًا ببُعد واحد على الأقل، أو أن يكون له هياكل داخلية أو سطحية، ضمن نطاق النانو الذي يتراوح بين 1 نانومتر و100 نانومتر تقريبًا، فضلًا عن ذلك، تصف المبادئ التوجيهية لعام 2021 الصادرة عن الجمعية الوطنية للأجهزة الطبية التي تستخدم المواد النانوية المواد النانوية بأنها ذات أي بُعد خارجي أو بنية داخلية/سطحية ضمن النطاق النانوي، وتحديدًا بين 1 و100 نانومتر، وهو نطاق غالبًا، ولكن ليس دائمًا، يُظهر خصائص فريدة لا تُرى في المقاييس الأكبر.

على الرغم من الإجماع العالمي على عتبة الـ 100 نانومتر، يُشدد على أن هذا القياس هو دليل إرشادي وليس مؤشرًا صارمًا على السمية أو السلامة، فالمواد التي يقل حجمها عن 100 نانومتر ليست سامة بطبيعتها، كما أن المواد الأكبر ليست بالضرورة آمنة، وكما ورد في "الأساس العلمي لتعريف مصطلح "المادة النانوية"، فإن مصطلح "المادة النانوية" يشير ببساطة إلى مادة مصنفة حسب حجم أجزائها، ولا يشير بالضرورة إلى خطر أو أخطار محددة. ولا يعني وصف "نانو" بالضرورة أن المادة تمتلك خصائص جديدة مقارنةً بنظيراتها الأكبر أو الأصغر، ومع ذلك، فإن حجم المادة يؤثر على توزيعها الحيوي وحركية توزيعها داخل الكائنات الحية والنظم البيئية، وهو بيان متفق عليه على نطاق واسع في الأوساط العلمية، وهذا يؤدي إلى معيار ثانوي لتعريف المواد النانوية، وهو "تغير الخصائص الفيزيائية والكيميائية". تتناول إرشادات كل من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والجمعية الوطنية للمستحضرات الصيدلانية (NMPA) ما إذا كانت المادة أو المنتج النهائي مصمَّمًا لإظهار خصائص أو تأثيرات، بما في ذلك الخصائص الفيزيائية أو الكيميائية أو البيولوجية، المنسوبة إلى أبعاده، حتى لو كانت هذه الأبعاد خارج نطاق النانو، وتمتد حتى ميكرومتر واحد

(1000 نانومتر). مع ذلك، يبدو أن الهيئة التنظيمية للاتحاد الأوروبي لم تضع معيارًا مماثلاً، ونعتقد أن ذلك يعود إلى التركيز المتعمد على الجسيمات النانوية بدلاً من البنى النانوية، مثل الطلاءات، كما هو موضح في البند 11: "لا ينطبق هذا التعريف على المنتجات أو المكونات الصلبة الكبيرة، حتى وإن كانت ذات بنية داخلية أو سطحية على المستوى النانوي، مثل الطلاءات، وبعض المواد الخزفية، والمكونات النانوية المعقدة، بما في ذلك المواد النانوية المسامية والمركبات النانوية"، وهذا يعني أنه على الرغم من وجود إجماع على تعريف البعد النانوي بأنه من 1 إلى 100 نانومتر، إلا أن اللوائح التنظيمية عبر مختلف المناطق ليست متوافقة تمامًا فيما يتعلق بما إذا كان ينبغي تنظيم المواد صفرية الأبعاد (مثل النقاط الكمومية)، أو أحادية البعد (مثل الأنابيب النانوية والألياف النانوية)، أو ثنائية الأبعاد (مثل الطلاءات السطحية ذات السمك النانوي أو الصفائح النانوية المشتتة) بشكل موحد وفقًا للمعايير نفسها أو الإطار حاليًا، ومن بين المعايير المختلفة المعتمدة لتعريف المواد النانوية، يُعالج شرط الحجم بشكل شائع في العديد من المناطق، بينما أشار الاتحاد الأوروبي تحديدًا إلى مساحة السطح المحددة كمرجع، وسلّطت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والهيئة الوطنية للمواد الصيدلانية (NMPA) الضوء على خصائص فيزيائية وكيميائية فريدة، ومن الجوانب الأخرى التي تتطلب توضيحًا ما إذا كانت المواد "مُصنَّعة أم مُنتجة عرضيًا". ينص البند 6 من بند الاتحاد الأوروبي صراحةً على أن تعريف المواد النانوية ينبغي أن يشمل المواد الطبيعية أو العرضية أو المصنعة، مما يعكس الموقف الصيني حيث تُدرج NMPA المواد النانوية العرضية ضمن إطارها التنظيمي، وعلى النقيض من ذلك، تستخدم إرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) مصطلح "مهندس" تحديدًا للتمييز بين منتجات تكنولوجيا النانو المُعدّلة عمدًا وتلك التي قد تحتوي عن

غير قصد على مواد نانوية، مشيرةً إلى أن الجسيمات النانوية العرضية في المنتجات المصنعة تقليدياً تقع خارج نطاق الإرشادات، وتجدر الإشارة أيضاً إلى أن معايير سلسلة ISO 80004 مُخصصة لتقنيات النانو المهندسة، بما في ذلك الطلاءات وغيرها.

حتى الآن توجد اختلافات وغموض ملحوظان في الحدود التنظيمية لتكنولوجيا النانو، مما قد يؤدي إلى ارتباك بين الشركات التي تفتقر إلى خلفية علمية متينة، والتي تعتمد فقط على النصوص التنظيمية، ومع ذلك، سيظل من المفيد تجميع المصطلحات بدقة، ويقدم مركز الأبحاث المشترك التابع للمفوضية الأوروبية ملخصاً للعناصر الأساسية الموجودة في تعريفات المواد النانوية عبر المنظمات العالمية، كما يقدم الشكل 34 تحليلاً يوضح أوجه التشابه والاختلاف في التعريفات التنظيمية للمواد النانوية عبر أوروبا والولايات المتحدة والصين وغيرها من الدول الكبرى.

على الرغم من اختلاف الشروط التنظيمية من دولة لأخرى، إلا أن هذا لا يعني تجاهل المخاطر المحتملة، مثل الطلاءات النانوية في الاتحاد الأوروبي أو الجسيمات النانوية المنتجة عرضياً في الولايات المتحدة؛ بل ينبغي معالجتها من خلال إطار عمل مُصمم لأوراق تحليل المخاطر، وفي الواقع، دعت جهات مختلفة (مثل الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية (EFSA) عام 2009، وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام 2007، واللجنة الوطنية لتقييم سلامة المواد النانوية (SCENIHR) عام 2009)، إلى اتباع منهجية خاصة بكل حالة على حدة لتقييم سلامة المواد النانوية ومخاطرها، نظراً لأن استنتاج المخاطر من مادة نانوية إلى أخرى ليس عملياً، حتى لو كانت تشترك في التركيب الكيميائي الأساسي نفسه. ويهدف تقديم تفسيرنا لكل من الأساس

العلمي واللوائح إلى مساعدة الشركات والمتخصصين في تحديد توجه أكثر دقة لهذا النوع من تقييم المخاطر.

في مجال الطب وتسجيل الأجهزة الطبية، يشير اعتماد إطار عمل موحد لتقييم المخاطر البيولوجية، استنادًا إلى المعيار ISO 10993، والذي يُعطي الأولوية لنهج تحليل المخاطر على بروتوكولات الاختبار الصارمة، إلى أن غياب التعريفات الدقيقة من غير المرجح أن يعيق الاستخدام المبتكر لتكنولوجيا النانو في تطوير منتجات الرعاية الصحية العالمية، وبالنسبة لتقييم سلامة مواد نانوية محددة، يوفر إطار عمل REACH للبرلمان الأوروبي طريقة متعددة الاستخدامات لتقييم المخاطر وتوصيفها، مما يجعله مناسبًا بشكل خاص للمواد النانوية. كما يشجع REACH على استخدام الأساليب الحسابية، مثل العلاقات الكمية بين البنية والنشاط Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs)، مما سهل تحقيق تقدم كبير في تقييم المخاطر على الرغم من ندرة البيانات التجريبية، علاوة على ذلك، يتماشى المشهد التنظيمي تدريجيًا مع الرأي القائل بأنه ينبغي استخدام اختبارات الحيوانات الفقارية فقط كملاذ أخير، ويدعو إلى اتباع أساليب اختبار بديلة، ومع ذلك، لتعزيز الأطر التنظيمية، ثمة حاجة ماسة لتطوير بيانات موحدة لتوصيف المواد النانوية، باستخدام معايير اختبار موحدة، وضمان الإبلاغ المتسق عن نقاط النهاية، وفي الوقت الحالي، تُقيد القيود المالية والمنافسة التكنولوجية توافر بيانات الاختبار من القطاع الصناعي.

لتحسين الإطار التنظيمي للمواد النانوية عالميًا، من الضروري تطبيق عدة استراتيجيات رئيسية تُعزز الوضوح والاتساق والدقة العلمية.

أولاً، يُسهّل إنشاء قاعدة بيانات عالمية موحدة للمواد النانوية توحيد التعريفات والتصنيفات والاستخدامات وتقييمات المخاطر من مختلف المناطق. ستوفر هذه القاعدة بياناتٍ مركزيةً تُعزز تبادل المعلومات والتنسيق التنظيمي، مما يُمكن الشركات من التعامل بشكل أفضل مع مختلف اللوائح الإقليمية والامتثال لها.

ثانياً، يُعدّ تطوير أدوات وأساليب موحدة لتقييم مخاطر المواد النانوية أمراً بالغ الأهمية، ولن يُبسّط هذا التوحيد عمليات التقييم عبر مختلف الهيئات التنظيمية فحسب، بل سيضمن أيضاً أن تكون تقييمات المخاطر قابلة للمقارنة والاتساق عالمياً، سيساعد هذا في الحد من التباينات في الممارسات التنظيمية، ويوفر نهجاً أكثر تماسكاً لفهم وإدارة المخاطر المحتملة المرتبطة بالمواد النانوية.

ثالثاً، من الضروري إدخال آلية تنظيمية ديناميكية تتطور استجابةً للتطورات التكنولوجية والبحث العلمي الناشئ. يجب أن تكون اللوائح قابلة للتكيف لاستيعاب النتائج والابتكارات الجديدة في مجال تكنولوجيا النانو، مع ضمان بقائها ذات صلة وسليمة علمياً، من شأن هذا النهج أن يمنع تقادم اللوائح وعدم كفايتها، مما يحافظ على مستوى عالٍ من السلامة والفعالية.

رابعاً، يُعدّ تعزيز التعاون البحثي متعدد التخصصات أمراً ضرورياً لفهم شامل لسلوك المواد النانوية وآثارها البيئية والصحية المحتملة، ومن خلال دمج الرؤى المستمدة من مجالات مثل الكيمياء وعلوم المواد والبيولوجيا وعلم السموم، يمكن تصميم الاستراتيجيات التنظيمية بشكل أكثر فعالية لمعالجة الطبيعة المعقدة للمواد النانوية، وأخيراً، من شأن وضع وثائق إرشادية ومعايير فنية واضحة أن يعالج أوجه الغموض الحالية في اللوائح الحالية. ويشمل ذلك تقديم تعريفات ومتطلبات تنظيمية واضحة

للمواد النانوية المنتجة عرضًا، مما يقلل من الالتباس بين الشركات ويضمن تفسيرًا أكثر وضوحًا للوائح.

سيُعزز تطبيق هذه التحسينات كفاءة وفعالية تنظيم المواد النانوية، مما يعزز تطويرًا أكثر أمانًا واستدامة لتكنولوجيا النانو على نطاق عالمي.

36-9. الخاتمة والتوقعات Conclusions and outlook

تعتمد تقنية النانو على مجموعة متنوعة من المواد، بما في ذلك المواد العضوية وغير العضوية والكربونية والمركبة، ومع تقليص الأبعاد إلى مقياس النانومتر، يُقدم علماء المواد مجموعة من خيارات التصميم، مثل الجسيمات المنفصلة، والأشكال الفريدة، والطلاءات النانوية، وغيرها. تُظهر هذه التصاميم فوائد مميزة كأدوية نانوية مبتكرة، تعمل كحاملات للأدوية أو عوامل علاجية، أو عند دمجها لتحسين أداء الأدوية النانوية، مثل تعزيز قدرات الكشف، والخصائص المضادة للبكتيريا، وما إلى ذلك ومع ذلك، عند دخول السوق، يكشف الفحص الشامل لمخاطر دورة حياة المنتج المرتبطة بالسمية النانوية عن العديد من المخاوف المتعلقة بالسلامة، وقد تم استكشاف الآليات المحتملة في هذا البحث.

مخاطر السلامة المرتبطة بتقنية النانو في مجال الرعاية الصحية متعددة الأوجه، وغالبًا ما تتأثر بعوامل مثل تفاعلية السطح وحجم وشكل المواد النانوية، وهذه السمات نفسها، الحاسمة لفعالية الطب النانوي، تُشكل أيضًا مخاطر محتملة على السلامة، ويتطلب فهم هذه المخاطر ومعالجتها التركيز على خصائص السطح وانحرافات عن حالتها الأصلية. تُعد الاعتبارات البيئية بالغة الأهمية طوال دورة حياة منتجات تقنية النانو. وبينما يُمكن تكييف أساليب تقييم المخاطر التقليدية لتلائم الجوانب الخاصة

بتقنية النانو، فإن عملية شيخوخة المواد النانوية تؤثر بشكل كبير على مصيرها البيئي، مما يؤكد على الحاجة إلى تقييمات شاملة، علاوة على ذلك، تتطلب الطبيعة المعقدة للمواد النانوية تقييمات مخاطر مُصممة خصيصًا تُراعي خصائص كل مادة على حدة وخصائصها السمية، ومن شأن اتباع نهج دقيق، يتماشى مع المعايير التنظيمية، أن يُعزز استراتيجيات إدارة المخاطر ويضمن الاستخدام المسؤول لتقنية النانو في مجال الرعاية الصحية.

يُبرز تطور تقنية النانو في مجال الرعاية الصحية الحاجة الماسة للتعاون الوثيق بين الباحثين والمتخصصين في هذا المجال والهيئات التنظيمية وممارسي الرعاية الصحية. ويتطلب النجاح في ترجمة التطورات البحثية إلى تطبيقات جاهزة للسوق إعطاء الأولوية لاستراتيجيات شاملة لتقييم المخاطر، لا سيما فيما يتعلق بالسمية طويلة المدى، التي لا تزال الجانب الأكثر تكلفةً وأهميةً، ونظرًا لتعقيد هذا المجال البحثي، فإن تعزيز التكامل الآمن والفعال لتقنية النانو في مجال الرعاية الصحية يعتمد على تعاون وثيق متعدد التخصصات، ومن خلال العمل معًا، يُمكننا تسخير الإمكانيات التحويلية لتقنية النانو مع الحفاظ على صحة الإنسان والاستدامة البيئية. وسيتضمن ذلك تطوير إطار تنظيمي أكثر شمولاً، مستنيرًا بأحدث الرؤى العلمية، ومدعومًا بتواصل شفاف بين جميع القطاعات، ومن خلال هذه الجهود، يُمكننا ضمان النشر الآمن والفعال والمستدام لتقنية النانو في مجال الرعاية الصحية.

Agrahari V, Agrahari V, Chou ML, Chew CH, Noll J, Burnouf T. 2020. Intelligent micro-/nanorobots as drug and cell carrier devices for biomedical therapeutic advancement: promising development opportunities and translational challenges. *Biomaterials*. 2020;260:120163. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

AshaRani PV, Low Kah Mun G, Hande MP, Valiyaveetil S. 2009. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009;3(2):279–90. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Bartek J, Mistrik M, Bartkova J. 2010. Long-distance inflammatory and genotoxic impact of cancer in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(42):17861–2. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Barua S, Mitragotri S. 2014. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects. *Nano Today*. 2014;9(2):223–43. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Bayda S, Hadla M, Palazzolo S, Riello P, Corona G, Toffoli G, Rizzolio F. 2020. Inorganic nanoparticles for cancer therapy: a transition from lab to clinic. *Curr Med Chem*. 2020;25(34):4269–303. [Article](#) [Google Scholar](#)

Beach MA, Nayanathara U, Gao Y, Zhang C, Xiong Y, Wang Y, Such GK. 2024. Polymeric nanoparticles for drug delivery. *Chem Rev.* 2024;124(9):5505–616. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Burgmann H, Sorum H, Norstrom M, Pons MN, Kreuzinger N, Huovinen P, Stefani S, Schwartz T, Kisand V, Baquero F, Martinez JL. 2015. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):310–7. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. 2016. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharm Res.* 2016;33(10):2373–87. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Bourquin J, Milosevic A, Hauser D, Lehner R, Blank F, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Biodistribution, clearance, and long-term fate of clinically relevant nanomaterials. *Adv Mater.* 2018;30(19):e1704307. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Bozorgi A, Khazaei M, Soleimani M, Jamalpoor Z. 2021. Application of nanoparticles in bone tissue engineering; a review on the molecular mechanisms driving osteogenesis. *Biomater Sci.* 2021;9(13):4541–67. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Chen L, Wang D, Peng F, Qiu J, Ouyang L, Qiao Y, Liu X. 2019. Nanostructural surfaces with different elastic moduli regulate the

immune response by stretching macrophages. *Nano Lett.* 2019;19(6):3480–3489. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00237>.

Chiozzi V, Rossi F. 2020. Inorganic–organic core/shell nanoparticles: progress and applications. *Nanoscale Adv.* 2020;2(11):5090–105.

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google](#)

[Scholar](#) [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Datta D, Das KP, Deepak KS, Das B. 2022. Candidates of functionalized nanomaterial–based membranes. In: Dutta S, Hussain CM, editors. *Membranes with functionalized nanomaterials*. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 81–127.

EUDAMED. 2024. European database on medical devices. 2024. <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>.

FDA. 2024. 510(k) premarket notification database. 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>.

Firouzamandi M, Hejazy M, Mohammadi A, Shahbazfar AA, Norouzi R. 2023. In vivo toxicity of oral administrated nano–SiO₂: can food additives increase apoptosis? *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(10):4769–78. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Furth ME, Atala A. Tissue engineering. In: Lanza R, Langer R, Vacanti J, editors. 2014. *Principles of tissue engineering*. Boston: Academic Press; 2014. p. 83–123.

Furuyama A, Kanno S, Kobayashi T, Hirano S. 2009. Extrapulmonary translocation of intratracheally instilled fine and ultrafine particles via direct and alveolar macrophage-associated routes. *Arch Toxicol.* 2009;83(5):429–37.

Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, Wildgust M. 2004. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest.* 2004;22(5):663–9. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Gao ZY, Ma TC, Zhao EY, Docter D, Yang WS, Stauber RH, Gao MY. 2016. Small is smarter: nano MRI contrast agents—advantages and recent achievements. *Small.* 2016;12(5):556–76.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Handy RD, Owen R, Valsami-Jones E. 2008. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges, and future needs. *Ecotoxicology.* 2008;17(5):315–25.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Heo C, Yoo J, Lee S, Jo A, Jung S, Yoo H, Lee YH, Suh M. 2011. The control of neural cell-to-cell interactions through non-contact electrical field stimulation using graphene

Hoogenboezem EN, Duvall CL. 2018. Harnessing albumin as a carrier for cancer therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;130:73–89.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Hoshyar N, Gray S, Han H, Bao G. 2016. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine*. 2016;11(6):673–92.

Hsu C–Y, Rheima AM, Kadhim MM, Ahmed NN, Mohammed SH, Abbas FH, Abed ZT, Mahdi ZM, Abbas ZS, Hachim SK, Ali FK, Mahmoud ZH, Kianfar E. 2023. An overview of nanoparticles in drug delivery: properties and applications. *S Afr J Chem Eng*. 2023;46:233–70.
[Google Scholar](#)

Hsu JC, Tang Z, Eremina OE, Sofias AM, Lammers T, Lovell JF, Zavaleta C, Cai W, Cormode DP. 2023. Nanomaterial–based contrast agents. *Nat Rev Method Prim*. 2023;3(1):30. [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

Huang R, Zhou X, Chen G, Su L, Liu Z, Zhou P, Weng J, Min Y. 2022. Advances of functional nanomaterials for magnetic resonance imaging and biomedical engineering applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2022;14(4): e1800.
[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Islam R, Maeda H, Fang J. 2022. Factors affecting the dynamics and heterogeneity of the EPR effect: pathophysiological and pathoanatomic features, drug formulations and physicochemical factors. *Expert Opin Drug Deliv*. 2022;19(2):199–212. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Jakubczak M, Szuplewska A, Rozmyslowska–Wojciechowska A, Rosenkranz A, Jastrzebska AM. 2021. Novel 2D MBenes–synthesis,

structure, and biotechnological potential. *Adv Funct Mater.* 2021;31(38):2103048. [Article CAS](#) [Google Scholar](#)

Jiang T, Gonzalez KM, Cordova LE, Lu J. 2023. Nanotechnology-enabled gene delivery for cancer and other genetic diseases. *Expert Opin Drug Deliv.* 2023;20(4):523–40.

Jin L, Hu P, Wang Y, Wu L, Qin K, Cheng H, Wang S, Pan B, Xin H, Zhang W, Wang X. 2020. Fast-acting black-phosphorus-assisted depression therapy with low toxicity. *Adv Mater.* 2020;32(2):e1906050. [Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

Kaasalainen M, Zhang R, Vashisth P, Birjandi AA, S’Ari M, Martella DA, Isaacs M, Makila E, Wang C, Moldenhauer E, Clarke P, Pinna A, Zhang X, Mustafa SA, Caprettini V, Morrell AP, Gentleman E, Brauer DS, Addison O, Zhang X, Bergholt M, Al-Jamal K, Volponi AA, Salonen J, Hondow N, Sharpe P, Chiappini C. 2024. Lithiated porous silicon nanowires stimulate periodontal regeneration. *Nat Commun.* 2024;15(1):487. [Article CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Kadhun WR, Majeed AA, Saleh RO, Ali E, Alhajlah S, Alwaily ER, Mustafa YF, Ghildiyal P, Alawadi A, Alsalamy A. 2024. Overcoming drug resistance with specific nano scales to targeted therapy: focused on metastatic cancers. *Pathol Res Pract.* 2024;255: 155137. [Article CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Lai J, Luo Z, Chen L, Wu Z. Advances in nanotechnology-based targeted-contrast agents for computed tomography and magnetic

resonance. *Sci Prog.* 2024;107(1):368504241228076.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Leong MY, Kong YL, Harun MY, Looi CY, Wong WF. 2023. Current advances of nanocellulose application in biomedical field. *Carbohydr Res.* 2023;532: 108899. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Liang Y, Li M, Huang Y, Guo B. 2021. An integrated strategy for rapid hemostasis during tumor resection and prevention of postoperative tumor recurrence of hepatocellular carcinoma by antibacterial shape memory cryogel. *Small.* 2021;17(38): e2101356.

Liu DX, Cao F, Xu ZF, Zhao CH, Liu ZK, Pang JD, Liu ZX, Moghiseh M, Butler A, Liang SX, Fan WJ, Yang J. 2024. Selective organ-targeting hafnium oxide nanoparticles with multienzyme-mimetic activities attenuate radiation-induced tissue damage. *Adv Mater.* 2024. <https://doi.org/10.1002/adma.202308098>.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Liu R, Poma A. 2021. Advances in molecularly imprinted polymers as drug delivery systems. *Molecules.* 2021;26(12):3589.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Liu X, Zhang P, Song H, Tang X, Hao Y, Guan Y, Chong T, Hussain S, Gao R. 2024. Unveiling a pH-responsive dual-androgen-blocking magnetic molecularly imprinted polymer for enhanced synergistic therapy of prostate cancer. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2024;16(4):4348–60. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Ma, X., Tian, Y., Wang, R., Allahon, L., Chang, J., Williams, G., Knowles, J. and Poma, A. 2024. Nanotechnology in healthcare, and its safety and environmental risks. *J. of Nanobiotechnology*, V 22 (715): 1– 81.

Maier–Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. 2011. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron–oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2011;103(2):317–24.

[Article PubMed Google Scholar](#)

Malik S, Muhammad K, Waheed Y. 2023. Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules*. 2023;28(18):6624. [Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

Malik S, Singh J, Goyat R, Saharan Y, Chaudhry V, Umar A, Ibrahim AA, Akbar S, Ameen S, Baskoutas S. 2023. Nanomaterials–based biosensor and their applications: a review. *Heliyon*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19929>.

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

Moore TJ, Heyward J, Anderson G, Alexander GC. 2020. Variation in the estimated costs of pivotal clinical benefit trials supporting the US approval of new therapeutic agents, 2015–2017: a cross–sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(6): e038863. [Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

Panico S, Capolla S, Bozzer S, Toffoli G, Dal Bo M, Macor P. 2022. Biological features of nanoparticles: protein corona formation and interaction with the immune system. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2605. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122605>.

Paras K, Yadav P, Kumar DR, Teja S, Chakraborty M, Chakraborty SS, Mohapatra A, Sahoo MMC, Chou CT, Liang DRH. 2022. A review on low-dimensional nanomaterials: nanofabrication. *Charact Appl Nanomater*. 2022;13(1):160. [Google Scholar](#)

Park HG, Yeo MK. 2013. Comparison of gene expression changes induced by exposure to Ag, Cu-TiO₂, and TiO₂ nanoparticles in zebrafish embryos. *Mol Cell Toxicol*. 2013;9(2):129–39.

[Article CAS Google Scholar](#)

Park W, Shin H, Choi B, Rhim WK, Na K, Han DK. 2020. Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications. *Prog Mater Sci*. 2020;114: 100686. [Article CAS Google Scholar](#)

Pesci FM, Wang G, Klug DR, Li Y, Cowan AJ. 2013. Efficient suppression of electron-hole recombination in oxygen-deficient hydrogen-treated TiO₂ nanowires for photoelectrochemical water splitting. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*. 2013;117(48):25837–44. [Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

Poda AR, Bednar AJ, Kennedy AJ, Harmon A, Hull M, Mitrano DM, Ranville JF, Steevens J. 2011. Characterization of silver nanoparticles using flow-field flow fractionation interfaced to inductively coupled

plasma mass spectrometry. J Chromatogr A. 2011;1218(27):4219–25.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Roco MC. 2023. National nanotechnology initiative at 20 years: enabling new horizons. J Nanopart Res. 2023;25(10):197.

[Article](#) [Google Scholar](#)

Salahpour Anarjan F. 2019. Active targeting drug delivery nanocarriers: ligands. NanoStruct NanoObject. 2019;19:100370. [CAS](#) [Google](#)

[Scholar](#)

Samani RK, Tavakoli MB, Maghsoudinia F, Motaghi H, Hejazi SH, Mehrgardi MA. 2020. Trastuzumab and folic acid functionalized gold nanoclusters as a dual-targeted radiosensitizer for megavoltage radiation therapy of human breast cancer. Eur J Pharm Sci. 2020;153:105487. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Sankarakumar N, Tong YW. 2013. Preventing viral infections with polymeric virus catchers: a novel nanotechnological approach to anti-viral therapy. J Mater Chem B. 2013;1(15):2031–7.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Sharma A, Gamta V, Luthra G. 2023. The importance of good manufacturing practices (GMP) in the healthcare industry. J Pharm Res Int. 2023;35(18):75–90. [Article](#) [Google Scholar](#)

Shetty Y, Prabhu P, Prabhakar B. 2019. Emerging vistas in theranostic medicine. Int J Pharm. 2019;558:29–42. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Skalska J, Dabrowska–Bouta B, Frontczak–Baniewicz M, Sulkowski G, Struzynska L. 2020. A low dose of nanoparticulate silver induces mitochondrial dysfunction and autophagy in adult rat brain. *Neurotox Res.* 2020;38(3):650–64. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Soltani M, Moradi Kashkooli F, Souri M, Zare Harofte S, Harati T, Khadem A, Haeri Pour M, Raahemifar K. 2021. Enhancing clinical translation of cancer using nanoinformatics. *Cancers.* 2021;13(10):24. [Article](#) [Google Scholar](#)

Sun M, Chan KF, Zhang Z, Wang L, Wang Q, Yang S, Chan SM, Chiu PWY, Sung JJY, Zhang L. 2022. Magnetic microswarm and fluoroscopy–guided platform for biofilm eradication in biliary stents. *Adv Mater.* 2022;34(34): e2201888. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Sun X, Cai W, Chen X. 2015. 2015. Positron emission tomography imaging using radiolabeled inorganic nanomaterials. *Acc Chem Res.* 2015;48(2):286–94. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed](#) [Central](#) [Google Scholar](#)

Sun XJ, Li H, Qi LJ, Wang F, Hou YC, Li JG, Guan SK. 2024. Construction and biocompatibility evaluation of MOF/ S–HA composite coating on the surface of magnesium alloy vascular stent. *Prog Org Coat.* 2024;189: 108177. [Article](#) [Google Scholar](#)

Uygur B, Craig G, Mason MD, Ng AK. 2009. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanomaterials. *Nanotech Confer Expo Technical Proceed.* 2009;2:383. [CAS](#) [Google Scholar](#)

Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, Gookin JL, Coccaro MR, Proctor W, Colegio OR, Anderson JM. 2008. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 3):298–305. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Vodyashkin A, Stoinova A, Kezimana P. 2024. Promising biomedical systems based on copper nanoparticles: synthesis, characterization, and applications. *Coll Surf B Biointerface.* 2024;237: 113861. [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

Wang C, Zhu J, Wang S, Zhao L, Wei P, Yi T. 2024. Self-assembled nano-CT contrast agent leveraging size aggregation for improved in vivo tumor CT imaging. *Adv Mater.* 2024;36(2): e2309789. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Wang H, Fang T, Wang J, Zhang M, Mu X, Gao T, Wei T, Dai Z. 2024. Adaptive size evolution of an MOFs-in-MOF nanovehicle for enhanced nucleus-targeted tumor chemotherapy. *Nano Lett.* 2024. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.4c02817>. [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Watcharajittanont N, Tabrizian M, Putson C, Pripatnanont P, Meesane J. 2020. Osseointegrated membranes based on electro-spun

TiO₂/hydroxyapatite/polyurethane for oral maxillofacial surgery.

Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2020;108: 110479.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Whaley RD, Aldrees R, Dougherty RE, Prieto Granada C, Badve SS, Al Diffalha S. 2022. Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma: report of 2 patients. Int J Surg Pathol. 2022;30(8):900–7.

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Wojtek NE, Mohs AM. | 2020. Image-guided tumor surgery: the emerging role of nanotechnology. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2020;12(4): e1624. [Article](#) [PubMed](#) [PubMed](#)

[Central](#) [Google Scholar](#)

Wu J, Zhu Z, Liu W, Zhang Y, Kang Y, Liu J, Hu C, Wang R, Zhang M, Chen L, Shao L. 2022. How nanoparticles open the paracellular route of biological barriers: mechanisms. Appl Prospect ACS Nano. 2022;16(10):15627–52. [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

Xie J, Gong L, Zhu S, Yong Y, Gu Z, Zhao Y. 2019. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization. Adv Mater. 2019;31(3): e1802244. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Xie M, Gao M, Yun Y, Malmsten M, Rotello VM, Zboril R, Akhavan O, Kraskouski A, Amalraj J, Cai X, Lu J, Zheng H, Li R. 2023. Antibacterial nanomaterials: mechanisms, impacts on antimicrobial resistance and design principles. Angew Chem Int Ed Engl. 2023;62(17): e202217345.

[Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Xu XC, Zhang J, Liu S, Wang CH, Wang HY, Fan HH, Tong YG, Liu HY, Zhou DS. 2022. New advances in nanomaterial-based antiviral strategies. *Small Struct.* 2022;3(7):2200021. [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

Yao J, Fan Y, Li Y, Huang L. 2013. Strategies on the nuclear-targeted delivery of genes. *J Drug Target.* 2013;21(10):926–39. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Zhang S, Zhou H, Kong N, Wang Z, Fu H, Zhang Y, Xiao Y, Yang W, Yan F. 2021. L-cysteine-modified chiral gold nanoparticles promote periodontal tissue regeneration. *Bioact Mater.* 2021;6(10):3288–99. [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

Zhao J, Lin M, Wang Z, Cao X, Xing B. Engineered nanomaterials in the environment: are they safe? *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2020;51(14):1443–78.

Zhao X, Tang H, Jiang X. 2022. Deploying gold nanomaterials in combating multi-drug-resistant bacteria. *ACS Nano.* 2022;16(7):10066–87. [Article](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Zheng YT, Oz Y, Gu YM, Ahamad N, Shariati K, Chevalier J, Kapur D, Annabi N. 2024. Rational design of polymeric micelles for targeted therapeutic delivery. *Nano Today.* 2024;55: 102147. [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

Zhou L, Liu F, You J, Zhou B, Guo W, Qu W, Ren X, Gao G. 2024. A novel self-pumping Janus dressing for promoting wound

immunomodulation and diabetic wound healing. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(10): e2303460. [Article PubMed](#) [Google Scholar](#)

Zuo S, Song J, Zhang J, He Z, Sun B, Sun J. 2021. Nano-immunotherapy for each stage of cancer cellular immunity: which, why, and what? *Theranostics.* 2021;11(15):7471–87.

الفصل العاشر

تكنولوجيا النانو وتطبيقاتها في التشخيص الطبي

10-1. مقدمة

تقنية النانو هي إنشاء واستخدام المواد والأجهزة والأنظمة من خلال التحكم في المادة على مقياس النانومتر (جزء من مليار من المتر)-الطول، ويُطلق على تطبيقاتها في علوم الحياة اسم "التكنولوجيا الحيوية النانوية Nanobiotechnology"، وغالبًا ما يتم تمثيل تقنية النانو من خلال نهجين مختلفين تمامًا: "من أعلى إلى أسفل" و "من أسفل إلى أعلى" يشير "من أعلى إلى أسفل" إلى صنع هياكل نانوية من خلال التشغيل الآلي والقوالب وتقنيات الطباعة الحجرية، بينما ينطبق "من أسفل إلى أعلى"، أو تقنية النانو الجزيئية، على بناء المواد العضوية وغير العضوية في هياكل محددة، ذرة بذرة أو جزيء بجزيء، غالبًا عن طريق التجميع الذاتي أو التنظيم الذاتي. يشارك علماء الأحياء / الكيميائيون في تخليق المواد النانوية غير العضوية والعضوية والهجينة لاستخدامها في الأجهزة النانوية، وتطوير تقنيات تحليل نانوية جديدة، وأصبحت تقنيات التشخيص النانوي مثل التصوير النانوي **Nanoscale visualization**، والعلامات الحيوية للجسيمات النانوية **Nanoparticle biolabels**، والرقائق الحيوية/المصفوفات الدقيقة **biochips/microarrays**، وتشخيص الأحماض النووية القائمة على الجسيمات النانوية **Nanoparticle-based nucleic acid**، والتشخيص القائم على البروتينات النانوية **diagnostics**، واختبارات البروتيوم **Nanoproteomic-based diagnostics**، واختبارات الباركود الحيوي

، Nanopore technology وتكنولوجيا النانو Biobarcode assays، وأجهزة النانو للحمض النووي DNA nanomachines، والاختبارات المناعية القائمة على الجسيمات النانوية Nanoparticle-based immunoassays، وأجهزة الاستشعار الحيوية النانوية Nanobiosensors وما إلى ذلك، تحظى بشعبية متزايدة في مجال التشخيص الطبي (Jian, *et al.* 2007).

10-2. مصفوفات/رقائق البروتين الدقيقة Protein Microarrays/Chips

تُستخدم عادةً طرق التحليل الكهربائي للهلام ثنائي الأبعاد 2-D gel electrophoresis ومطياف الكتلة mass-spectrometric (حساسية تركيز بروتين الفيمتومول-الأتومول - sensitivity to femtomole-attomole protein

Concentration) كأدوات رئيسة لتحديد البروتينات وتوصيفها بين العينات السليمة والمريضة. فضلا عن الطرق المذكورة أعلاه، تُقدم مصفوفات البروتين الدقيقة أداة فعالة لفحص آلاف البروتينات في وقت واحد، حيث يتم تثبيت مجموعة متنوعة من البروتينات، مثل الأجسام المضادة والإنزيمات، في شكل مصفوفة على شريحة زجاجية بواسطة روبوتات، ثم يُفحص سطح الشريحة الزجاجية بعينة محددة ترتبط بالأجسام المضادة ذات الصلة على الشريحة، والتي سيتم تحليلها باستخدام طريقة الكشف المناسبة على المصفوفة وسيساهم تحسين تصغير المصفوفات الدقيقة (مع ظهور تقنية النانو) في التشخيص الجزيئي وتطوير الطب الشخصي،

وسيتم استخدام تحديد أنماط البروتينات على المصفوفات في التمييز بين بروتينات الخلايا الطبيعية وخلايا السرطان في مراحلها المبكرة وخلايا السرطان الخبيثة النقلية **malignant metastatic cancer cells**، يُستخدم أيضًا لدراسة تفاعل البروتينات، والنشاط الوظيفي للبروتينات، وفي اكتشاف علامات المرض وتشخيصه كما يُمكن استخدامه لتحديد ملامح المصل للتمييز بين مرضى سرطان البنكرياس والمصابين بأمراض بنكرياسية أخرى، وكذلك بين مرضى المجموعة السليمة (Bentzen, *et al*. 2005).

يُعد قصور القلب **Heart failure**، الناتج عن أمراض جهازية أو أمراض عضلة القلب المحددة، أحد الأسباب الرئيسية للمرض والوفيات في البلدان النامية. قد يُوفر النهج القائم على تحليل البروتينات في توصيف التغيرات العامة في التعبير البروتيني في أمراض القلب رؤى جديدة حول الدور الخلوي للتفاعلات.

(Ramachandran, *et al*. 2004) سيمثل استبدال الأوعية الدموية النامية في حالات النوبات القلبية إضافةً إلى تقنية النانو. تُحصَد الخلايا البطانية في قوالب السيليكون على شكل الشعيرات الدموية، وسيتم توصيل هذه الأصناف إلى القلب عبر أجهزة مجهرية تُسمى "رقائق الأوعية الدموية **Angiochips**" والتي ستُصلح الضرر الناجم عن النوبات القلبية، وصولاً إلى إتاحة مصفوفات البروتين الدقيقة إمكانيةً تطوير تحليل شامل وسريع لكامل مجموعة البروتينات، مما يؤدي إلى تشخيصات وعلاجات قائمة على البروتين، وقد طُبقت بنجاح في دراسة السمات المعقدة، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان وداء السكري من النوع الثاني، وقد جاء التطور الأخير في المصفوفات الدقيقة مع تقنية تسمى "الاستشعار المناعي **Immunosensing**"، إذ تم استخدام المصفوفات الدقيقة المنقوشة

للأجسام المضادة لبكتيريا محددة لإجراء سلسلة من الاختبارات المناعية البكتيرية وتوصيفها باستخدام مجهر المسح الضوئي.

رقائق البروتين، القائمة على جسيمات نانوية من السيليكا مرتبطة بالبروتين، لازالت في مرحلة التطوير، ويمكن تكوين سطح جسيم نانوي من السيليكا بقطر أقل من 100 نانومتر باستخدام العديد من بروتينات الالتقاط المختلفة، وتُطبق الجسيمات المكوّنة بهذه الطريقة على حاملات السيليكون في طبقات رقيقة ومتساوية، وبعد ملامسة العينة، يمكن تحليل الرقائق باستخدام أحدث تقنيات مطياف الكتلة (MS) - امتصاص/تأين الليزر - Matrix-Assisted Laser (MALDI) بمساعدة المصفوفة (MALDI).

3-10. المستشعرات الحيوية النانوية Nanobiosensors

هي مستشعرات كيميائية، تعتمد عمليات التعرف فيها على استخدام آليات كيميائية حيوية، وتتكون من عنصر بيولوجي (مسؤول عن أخذ العينات)، وعنصر فيزيائي (يُسمى غالبًا محوّلًا، ينقل نتائج أخذ العينات لمزيد من المعالجة)، المواد النانوية مستشعرات كيميائية وبيولوجية فائقة الحساسية، ولها القدرة على تحديد نوع معين من الخلايا أو مناطق الجسم تُمكن المستشعرات الحيوية النانوية من إيجاد مكانها في التشخيص الطبي. بناءً على الاختلافات في الحجم، والتركيز، والإزاحة، والسرعة، والقوى الجاذبية، والكهربائية، والمغناطيسية، والضغط، أو درجة حرارة خلايا الجسم، قد تتمكن المستشعرات النانوية من التمييز بين خلايا معينة والتعرف عليها، وأبرزها خلايا السرطان، على المستوى الجزيئي لتوصيل الدواء أو مراقبة تطوره إلى أماكن محددة في الجسم. فضلًا عن ذلك، قد تتمكن من اكتشاف التغيرات

العيانية من خارج الجسم وتوصيل هذه التغيرات إلى منتجات نانوية أخرى تعمل داخله.

من أمثلة المستشعرات النانوية استخدام خصائص الفلورسنت لنقاط سيلينيد الكاديوم الكمومية **cadmium selenide** كأجهزة استشعار للكشف عن الأورام داخل الجسم، بحقن الجسم بهذه النقاط الكمومية، يمكن للطبيب تحديد مكان الورم أو الخلية السرطانية من خلال تحديد موقعها، وهي عملية سهلة بفضل فلورسنتها، وتُصمم نقاط المستشعرات النانوية الكمومية خصيصًا لاكتشاف الخلية التي يُهدد الجسم بخطر الإصابة بها. إلا أن من عيوب نقاط سيلينيد الكاديوم أنها شديدة السمية للجسم. ونتيجة لذلك، يعمل الباحثون على تطوير نقاط بديلة مصنوعة من مادة مختلفة وأقل سمية، مع الاحتفاظ ببعض خصائص الفلورسنت، ويدرس الباحثون على وجه الخصوص الفوائد الخاصة لنقاط كبريتيد الزنك الكمومية، والتي على الرغم من أنها ليست بنفس فلورسنت سيلينيد الكاديوم **cadmium selenide**، إلا أنه يمكن تعزيزها بمعادن أخرى، بما في ذلك المنغنيز وعناصر اللانثانيدات **lanthanide elements** المختلفة.

فضلا عن ذلك، تُصبح هذه النقاط الكمومية الحديثة أكثر تألقًا عند ارتباطها بالخلايا المستهدفة، النقاط الكمومية (Quantum) قد تشمل الوظائف المتوقعة المحتملة أيضًا أجهزة استشعار تُستخدم للكشف عن حمض نووي محدد للتعرف على العيوب الجينية الواضحة، خاصةً للأفراد المعرضين لخطر كبير، وأجهزة استشعار مزروعة يمكنها الكشف تلقائيًا عن مستويات الجلوكوز لدى مرضى السكري بشكل أسهل من أجهزة الكشف الحالية. (Fan, et al. 2005)، يمكن أن يعمل الحمض النووي أيضًا كطبقة بديلة لتصنيع دوائر CMOS IC، مما يُدمج جهازًا

نانويًا بقدرات استشعار. لذلك، باستخدام الأنماط البروتينية والمواد الهجينة الجديدة، يمكن أيضًا استخدام أجهزة الاستشعار الحيوية النانوية لتمكين المكونات المركبة في ركيزة شبه موصلة هجينة كجزء من تجميع الدائرة، ومن المتوقع أن يوفر تطوير أجهزة الاستشعار الحيوية النانوية وتصغيرها فرصًا جديدة ومثيرة للاهتمام.

تشمل المنتجات الأخرى المتوقعة عادةً استخدام مستشعرات النانو لبناء دوائر متكاملة أصغر حجمًا، فضلًا عن دمجها في مواد أخرى متنوعة تُصنع باستخدام أشكال أخرى من تقنية النانو لاستخدامها في مجالات متنوعة، بما في ذلك النقل، والاتصالات، وتحسين سلامة الهياكل، والروبوتات، كما قد تُصبح مستشعرات النانو قيمة في نهاية المطاف كأجهزة رصد أكثر دقة لحالات المواد، وذلك للاستخدام في الأنظمة التي يكون فيها الحجم والوزن محدودين، مثل الأقمار الصناعية وغيرها من الآلات الجوية.

4-10. تطبيق الجسيمات النانوية لاكتشاف المؤشرات الحيوية

Application of Nanoparticles for Discovery of Biomarkers

تُستخدم تقنيات التشخيص الجزيئي المتاحة حاليًا للكشف عن المؤشرات الحيوية لأمراض مختلفة، وقد حسّنت تقنية النانو من عملية الكشف عن المؤشرات الحيوية، وكما تُشكل بعض المؤشرات الحيوية أساسًا لاختبارات تشخيصية جزيئية مبتكرة، تجعل الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجسيمات النانوية ومساحاتها السطحية العالية مرشحين مثاليين لتطوير منصات جمع المؤشرات الحيوية، ونظرًا لتنوع تقنيات الجسيمات النانوية المتاحة، يُمكن تصميم أسطح الجسيمات النانوية لربط مجموعة فرعية من المؤشرات الحيوية بشكل انتقائي وعزلها لدراسات لاحقة باستخدام

اختبارات بروتينية عالية الحساسية (Jian, 2003)، ويُعد جمع المؤشرات الحيوية تطبيقًا غير مستغل بشكل كافٍ لتقنية الجسيمات النانوية، ومن المرجح أن يشهد نموًا كبيرًا، ويمكن استخدام الجسيمات النانوية المغلفة بالبوليمر الوظيفي للكشف السريع عن المؤشرات الحيوية وفصل الحمض النووي.

الجسيمات النانوية كحاملات في التطبيقات الطبية:

10-5. تحضير الجسيمات النانوية واستخدامها في تجديد الأنسجة

Nanoparticles as Carriers in Medical Applications:

Preparation and Use of Nanoparticles in Tissue

Regeneration

تتضمن تقنية النانو وتطبيقاتها في الطب، المعروفة باسم الطب النانوي، استخدامًا واسعًا للمواد النانوية لتحفيز وتوجيه خصائص تجديد الخلايا، وعلى وجه الخصوص، يمكن تعزيز تجديد الأنسجة من خلال إطلاق مُتحكم فيه للعوامل العلاجية، والذي يمكن إجراؤه باستخدام الجسيمات النانوية، وتتضمن التطبيقات أساسيات تجديد الأنسجة، مع التركيز على الأنسجة الظهارية، لتوضيح أهمية توصيل العوامل العلاجية بكفاءة واستدامة وفي أماكن محددة. سنتطرق في هذا الجانب إلى تصنيع الجسيمات النانوية المعدنية والبوليميرية. فبينما يمكن تحميل الجسيمات النانوية البوليميرية بعامل أثناء عملية التصنيع، يجب تصنيع الجسيمات النانوية المعدنية أولاً للتفاعل لاحقًا مع العوامل العلاجية. ويمكن ضبط هذا التفاعل بدقة من خلال إضفاء وظائف على الجسيمات النانوية المعدنية مع الجزيئات العضوية، مما يؤدي إلى ارتباط أكثر تحكمًا. سنسلط الضوء على أهمية اختيار

الطريقة المناسبة للتصنيع والإضفاء الوظيفي، والتي يجب تصميمها مع مراعاة نوع الأنسجة المراد تجديدها وطبيعة العامل المراد نقله (Arias-Aranal, *et al.* 2022).

6-10. المواد النانوية واستخداماتها في تجديد الأنسجة

Nanomaterials and Their Uses in Tissue Regeneration

تستخدم تقنية النانو في إنشاء واستخدام المواد والأجهزة والأنظمة من خلال التلاعب بالمادة على مقياس النانو، والهدف هو فهم وإنشاء واستغلال الخصائص والوظائف الجديدة التي تكتسبها المادة تحت المقياس المجهرى. وكمثال على الاختلاف في الخصائص بسبب الحجم، نلاحظ أن جسيمات الذهب النانوية (AuNPs) تعمل كعوامل محفزة على الرغم من أن الذهب خامل في طوره السائب، وفي سياق بيولوجي، تثير الجسيمات النانوية (NPs) اهتمامًا إضافيًا نظرًا لقدرتها على عبور الحواجز الخلوية، وهي ميزة لتوصيل الأدوية [Haider and Kang, 2015]، ويُعرف استخدام المواد النانوية في العلوم الطبية الحيوية نحو الحلول الطبية باسم الطب النانوي، وقد دفع التقدم في التشخيص الطبي والأدوية النانوية وتجديد الأنسجة. في التشخيص الطبي، تُستخدم المواد النانوية كجزء من أجهزة الاستشعار الحيوية لتطبيقات الاستشعار في المختبر بسبب الحساسية العالية التي تتمتع بها المعادن مثل الذهب والفضة، والتي نشأت من تأثيرات رنين البلازمون السطحي **surface plasmon resonance**. كذلك، يمكن استخدام الجسيمات النانوية كعوامل تباين منخفضة السمية وعالية الحساسية للتشخيص ومراقبة عمليات الأنسجة القائمة على التصوير داخل الجسم. وعلى وجه الخصوص، يمكن استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية (مثل جسيمات أكسيد الحديد المغناطيسي النانوية،

(MION) لوسم وتتبع نمو الخلايا وتوصيلها. من ناحية أخرى، تُعدّ الأدوية النانوية مواد نانوية تعمل كناقلات للأدوية أو العوامل البيولوجية إلى أجزاء محددة من الجسم بهدف تحفيز أو تثبيط أو تعديل بعض العمليات البيولوجية، وعلى سبيل المثال، يمكن للجسيمات النانوية نقل دواء مضاد للسرطان أو نويدات مشعة إلى الخلايا السرطانية، متفاعلةً مع مستقبلات الخلية من خلال ربيطات محددة مثل الببتيدات والبروتينات والمستضدات، إلخ.

يشير مصطلح تجديد الأنسجة **regeneration refers** إلى العلاجات التجديدية **regenerative therapies** التي تعزز نمو الأنسجة من خلال استخدام الهياكل الداعمة وتوصيل العوامل العلاجية، وتعتمد كلتا الاستراتيجيتين حاليًا بشكل كبير على المواد النانوية. السقالات **Scaffolds** هي هياكل تُعزز نمو الخلايا، ولذلك، يتمثل أحد التحديات المرتبطة باستخدامها في تصميم مواد ذات خصائص ميكانيكية وكيميائية وبيولوجية مرغوبة، ويمكن تصنيع السقالات من معادن (مثل التيتانيوم) أو بوليمرات (هلاميات مائية)، ويُفضل الخيار الأخير لإمكانية ضبط خصائصها بشكل أفضل أثناء عملية التخليق، وإمكانية تصنيعها من مواد قابلة للتحلل الحيوي [Eftekhari, *et al.* 2020]. يمكن تصنيع الهلاميات المائية كمواد مجهرية أو كمواد نانوية (أغشية نانوية أو ألياف نانوية)، باستخدام مواد أولية مثل كحول البولي فينيل **polyvinyl alcohol (PVA)** ، و**بولي إيثيلين جلايكول polyethylene glycol (PEG)** ، و**حمض البولي لاکتيك poly(lactic acid (PLA)**).

يمكن للألياف النانوية **Nanofibers** محاكاة المصفوفة خارج الخلية، وهي البيئة التي تنمو فيها الخلايا وتزدهر. ويمكن تحقيق المزيد من التحسين في هيكل

واسع النطاق من خلال تضمين جسيمات نانوية في البنية الكبرى و/أو عوامل علاجية يمكن إطلاقها بشكل متحكم فيه، وقد ثبت أن جسيمات النانو المعدنية وأكاسيد المعادن يمكن أن تعزز العديد من العمليات المهمة لتجديد الأنسجة، من ناحية أخرى، يمكن للمواد النانوية أيضًا أن تعمل كناقلات للعوامل العلاجية والمواد البيولوجية مثل البروتينات والحمض النووي والجينات لتجديد المنطقة المصابة، في حالة تجديد الأنسجة، يُعد التوصيل المناسب للجزيئات الحيوية مثل السيتوكينات أو عوامل النمو أمرًا بالغ الأهمية لعملية الشفاء، وبالتالي فهو يوفر اللبنات الأساسية للأنسجة المتجددة، بسبب قدرتها على العمل كمكون للسقالات وحامل للأدوية، كانت المواد النانوية مفيدة في تطوير مجال هندسة الأنسجة والطب التجديدي (Tissue Engineering and Regenerative Medicine (TERM) متعدد التخصصات والجديد، والذي يهدف إلى تحسين عملية التجديد واستعادة الوظائف البيولوجية الطبيعية في الأنسجة التالفة [Bellu, et al. 2021].

نُشرت مؤخرًا مراجعات أدبية عالية الجودة تُركز على تلخيص نتائج تطبيق التقنيات النانوية في تجديد الأنسجة، وغالبًا ما تُركز هذه المقالات على استخدام المواد النانوية لتوجيه نمو الخلايا في الهياكل الداعمة (مثلًا، في الأنسجة الوعائية vascular tissue ، وتجديد الجلد skin rejuvenation ، وتجديد العظام bone regeneration ، وأنسجة اللثة periodontal tissue ، إلخ). مع ذلك، لا تُركز هذه المراجعات على تخليق الجسيمات النانوية ووظيفتها لتوصيل الأدوية بكفاءة وموضعية ومستدامة.

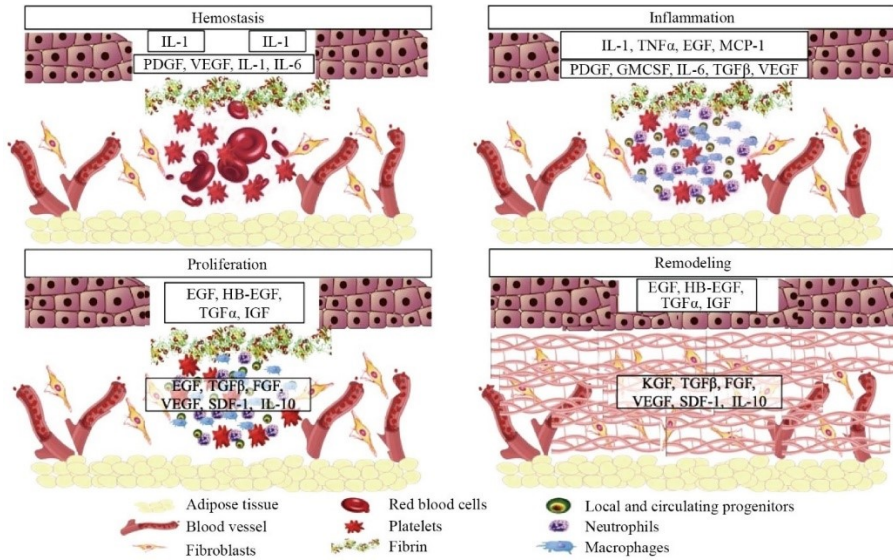
7-10. مفاهيم وآليات تجديد الأنسجة الظهارية / مفاهيم عامة في تجديد

الأنسجة

Concepts and Mechanisms in Epithelial Tissue

Regeneration/ General concepts in tissue regeneration

يُعد تجديد الأنسجة الظهارية Epithelial tissue مثالاً على عملية فسيولوجية حيوية يجب تحفيزها علاجياً لضمان عملية شفاء سريعة وآمنة. يشمل ذلك عموماً أربع مراحل: وقف النزيف، والالتهاب، والتكاثر، وإعادة البناء. تظهر هذه العمليات تخطيطياً في الشكل (1-10)، مع الإشارة إلى مختلف الجزيئات الحيوية والعوامل المشاركة في كل مرحلة.



شكل 1-10. مراحل التئام جروح الجلد: وقف النزيف، والالتهاب، والتكاثر، وإعادة البناء. أنواع الخلايا والبروتينات الرئيسية المشاركة في هذا التئام مُدرجة أسفل الشكل. كما تم الإشارة إلى منظمات السيتوكين الرئيسية لشفاء الأنسجة، والتي تشمل IL-1 (إنترلوكين-1)، و IL-6 (إنترلوكين-6)، و IL-10 (إنترلوكين-10)، و PDGF (عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية)، و VEGF (عامل نمو بطانة الأوعية الدموية)، و TNF α (عامل نخر الورم ألفا)، و EGF

(عامل نمو البشرة)، و **MCP-1** (بروتين جاذب للخلايا الوحيدة-1)، و **GM-CSF** (عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة والبلعمية)، و **TGF β** (عامل النمو المحول بيتا)، و **HB-EGF** (عامل نمو شبيه ب **EGF** يرتبط بالهيبارين)، و **TGF α** (عامل النمو المحول ألفا)، و **FGF** (عوامل نمو الخلايا الليفية)، و **SDF-1** (عامل مشتق من الخلايا اللحمية-1)، و **IGF** (عامل نمو يشبه الأنسولين)، و **KGF** (عامل نمو الكيراتين). مقتبس من "التدخلات العلاجية المعتمدة على تقنية النانو في التئام الجروح: الاستخدامات والتطبيقات المحتملة". عن Hamdan, *et al.* 2017

1- الإرقاء **Hemostasis**، هو العملية التي يتوقف بها النزيف، ويحدث فوراً بعد الإصابة، وهو قصير الأمد نسبياً (من 4 إلى 6 ساعات). تعتمد مدته الدقيقة على طبيعة الإصابة ونوع الأنسجة المصابة، وتتعرض الأوعية الدموية لانقباض، وتلتصق الصفائح الدموية (بمساعدة الكولاجين) بالوعاء المتضرر، ثم تكمل عوامل التخثر لاحقاً تكوين الجلطة.

2- الالتهاب **Inflammation**، إذ يحدث سلسلة من الأحداث الالتهابية، الضرورية لتثبيت أسس التجديد، كيميائياً من خلال نمط التعبير الزمني والمكاني لسيتوكينات وعوامل نمو محددة على وجه الخصوص، تبدأ الخلايا الالتهابية، المعروفة باسم الخلايا الليفية، فصل الكولاجين والإيلاستين وحمض الهيالورونيك وبروتينات أخرى لبدء التجديد. كما تُطلق الخلايا الليفية عدة عوامل لتعزيز تكوين الأوعية الدموية (عوامل مُحفزة لتكوين الأوعية الدموية).

3- التكاثر **Proliferation**، ويشمل تكوين مادة الإصلاح، إذ تهاجر الخلايا الجذعية إلى المنطقة المصابة، وتتكاثر وتتمايز في معظم إصابات الجهاز العضلي الهيكلي، يبدأ النسيج الندبي بالتشكل من الخلايا الجذعية والأرومات الليفية. يبدأ هذا النسيج بسرعة (24-48 ساعة)، ولكنه يصل إلى ذروة نشاطه عادةً بعد

أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من الإصابة في هذه المرحلة، يُعاد بناء الأوعية الدموية والشعيرات الدموية (تكوين الأوعية الدموية)، مما يضمن توصيل الأكسجين والمغذيات بشكل مناسب إلى المنطقة المراد إعادة بنائها.

4- إعادة البناء **Remodeling**، حيث تُعاد بناء المصفوفة خارج الخلية، وتستمر حتى يتحول النسيج إلى ندبة منظمة وعالية الجودة ووظيفية، قادرة على التصرف بشكل مشابه للنسيج الأصلي.

تجدر الإشارة إلى أن جميع الجروح الجلدية التي تمتد عميقًا إلى الأدمة ويزيد قطرها عن سم واحد تتطلب علاجًا متخصصًا في حالة عدم قدرة الجرح على الالتئام تلقائيًا، يمكن أن تؤدي الندوب الواسعة إلى تقييد الحركة وتشوهات تجميلية. نظرًا لأهمية الببتيدات النشطة بيولوجيًا في تجديد الأنسجة كما هو موضح في الشكل (1-10) ، فقد أصبح نقلها مهمًا في علاج TERM؛ يوجد حاليًا أكثر من 100 علاج قائم على الببتيد متوفر تجاريًا ومعتمد للاستخدام السريري، ومع ذلك، فإن فعاليتها السريرية محدودة بسبب تحديات امتصاص الببتيدات بسهولة في الأنسجة: التحلل السريع للببتيد، وضعف دقة التوصيل [Craik, et al, 2013]، ولهذا السبب، فإن الهدف من توصيل الببتيد من الناقل هو تجنب التحلل والتراكم غير الانتقائي للبروتين، والحفاظ على قابليته للذوبان ونشاطه البيولوجي، وتحقيق توزيع متحكم فيه في موقع التأثير، ولتحقيق هذه الغاية، يتم البحث على نطاق واسع في الجسيمات النانوية كمركبات لتوصيل الأدوية نظرًا لحجمها الصغير ونسبة مساحتها السطحية/الحجم الكبيرة لتمكين الإطلاق السريع والقدرة على الاستهداف النشط وبصمة التحلل الصغيرة (في حالة الجسيمات النانوية البوليمرية القابلة للتحلل البيولوجي).

من المسائل المهمة التي يجب مراعاتها في استراتيجيات هندسة الأنسجة والطب التجديدي (TERM Tissue Engineering and Regenerative Medicine) استعمار الكائنات الدقيقة للغرسات أو المواد المستخدمة في العلاج التجديدي، ويؤدي هذا الاستعمار إلى التهابات وتعطيل عملية الشفاء. علاوة على ذلك، قد يؤدي إلى تكوين "غشاء حيوي" قد يوفر بيئة مثالية لتكاثر البكتيريا المقيمة، وقد يكون من الصعب التخلص من هذا الغشاء، قد تُطلق البكتيريا أيضًا مجموعة متنوعة من المنتجات القادرة على تعديل تركيز جزيئات الإشارة وتجنيد الخلايا الالتهابية، مما يؤدي إلى نقص في التجدد. على الرغم من أن عوامل النمو والجزيئات الحيوية الأخرى المشاركة في عملية الشفاء هي وسطاء مُحفزون للالتهابات، إلا أن الالتهاب الذي تُسببه البكتيريا خطير بسبب عدم التحكم في الاستجابة الالتهابية [Sivaraman, et al. 2012]، وهنا تكمن أهمية تطوير غرسة أو مادة تُساهم، فضلا عن مساهمتها في عملية التجدد من خلال نقل الببتيدات النشطة بيولوجيًا المُحفزة للالتهابات، في خصائص مضادة للميكروبات. من المزايا الرائعة لاستخدام الجسيمات النانوية كحاملات أنها قد تمتلك أيضًا خصائص مضادة للبكتيريا، مما يُسهّل تجديد الأنسجة بشكل نظيف ومنضبط. تُعد الجسيمات النانوية الفضية (AgNPs) من أشهر المواد النانوية المضادة للبكتيريا.

8-10. الجزيئات الحيوية في عمليات تجديد الأنسجة

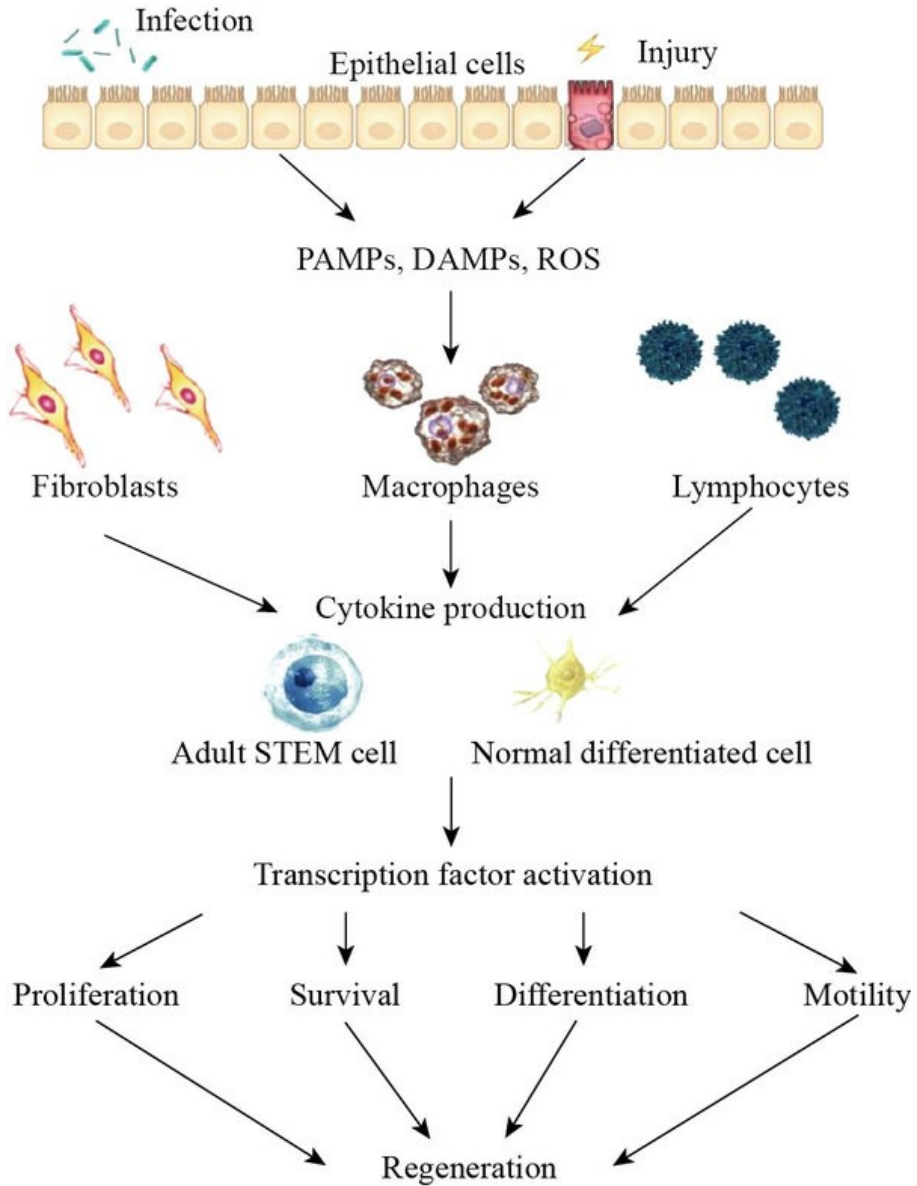
Biomolecules in Tissue Regenerative Processes

أثناء تجديد الأنسجة، لا تتدخل الخلايا الجديدة في توليد خلايا أخرى فحسب، بل تعزز أيضًا ترابط الأنسجة والتواصل الخلوي. تُعزز هذه التفاعلات، وعملية التجديد نفسها، بواسطة ببتيدات نشطة بيولوجيًا تُنظمها وتُوصلها الأنسجة المحيطة. يوضح

الشكل (2-10) الآليات التي تُحفز من خلالها العدوى والإصابة استجابة التهابية تجديدية، يؤدي تلف أو عدوى الأنسجة الظهارية إلى تكوين أنماط جزيئية مرتبطة بمسببات الأمراض **pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)**، وأنماط جزيئية مرتبطة بالضرر **damage-associated molecular patterns (DAMPs)**، وأنواع الأكسجين التفاعلية **reactive oxygen species (ROS)**، والتي تُحفز إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا المناعية [Hayley, *et al.* 2008]، تُحفز هذه السيتوكينات الالتهابية مسارات الإشارات في الخلايا الجذعية البالغة أو الخلايا المتميزة الطبيعية، والتي تؤدي بدورها إلى تنشيط عوامل النسخ. وأخيرًا، يُحفز هذا التنشيط استجابة تجديدية عن طريق تحفيز الجينات التي تُشفر عوامل النمو **growth factors (GFs)**، وتُحفز تقدم دورة الخلية، وتمنع موت الخلايا، وتزيد من حركتها (قدرتها على الحركة تلقائيًا).

من بين هذه الببتيدات النشطة بيولوجيًا، كما ذكرنا سابقًا، تبرز عوامل النمو **(GFs)** والسيتوكينات في الواقع، شهدت السنوات الأخيرة زيادة كبيرة في الأبحاث المتعلقة بدورها أثناء عملية التجديد. عوامل النمو هي بببتيدات تعمل كرسول في العديد من المسارات لتنظيم سلوك الخلايا مثل الالتصاق والتكاثر والهجرة والتميز وموت الخلايا. تؤدي عوامل نمو البشرة والكبد **(EGF و HGF)**، على التوالي دورًا بارزًا في التئام الجروح. فهي تحفز تكاثر الخلايا وتحسن هجرتها. يمكن للسيتوكينات أيضًا نقل الرسائل بين الخلايا أثناء إصلاح الأنسجة. هناك نوعان رئيسيان من السيتوكينات يشاركان في إصلاح الأنسجة، وهما إنترلوكين-1 بيتا **interleukin-1 beta (IL-1 beta)** وإنترلوكين-6 **(IL-6)**. يتم إنتاج هذا النوع من الببتيدات بواسطة الخلايا المناعية وتؤدي دورًا في تنظيم التوازن الداخلي

والاستجابة المناعية. في الواقع، فقد ثبت أن السيتوكينات تسمح بوقت علاج
مخفض مقارنة بعوامل النمو [DeCarbo, 2009].



شكل 2-10. الآليات التي تُحفّز بها العدوى والإصابة الاستجابة التهابية متجددة. تُحفّز الإصابة
أو العدوى في الأنسجة الظهارية تكوّن أنماط جزيئية مرتبطة بمسببات الأمراض - pathogen

(PAMP) associated molecular patterns، وأنماط جزيئية مرتبطة بالضرر (DAMP) damage-associated molecular patterns، وأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). تُحفّز هذه الأنماط إنتاج السيتوكينات (عامل نخر الورم، والإنترلوكين (IL)-6، والإنترلوكين (IL-11)، والإنترلوكين (IL-17)، والإنترلوكين (IL-22) tumor necrosis factor, interleukin (IL)-6, IL-11, IL- or IL-22) من خلال مكونات الأنسجة، مثل الخلايا المناعية. تُحفّز بعض السيتوكينات الالتهابية الأكثر شيوعًا مسارات إشارات في الخلايا الجذعية البالغة أو الخلايا المتميزة الطبيعية، والتي تُنشّط عوامل النسخ التي تُحفّز بدورها استجابةً تجديديةً تُشجّع تقدّم دورة الخلية وهجرة الخلايا المحلية. عن (Arias-Aranal, *et al.* 2022).

في سياق تطبيق تقنية النانو والجزيئات الحيوية في تجديد الأنسجة، يمكن ربط الببتيدات بالجسيمات النانوية لاستهداف مواقع إصلاح الأنسجة أو تجديدها بفعالية، عوّل على سبيل المثال، سبق ربط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية vascular endothelial growth factor (VEGF) وعامل مشتق من الخلايا السدى stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) بالجسيمات النانوية البوليمرية وتوصيلهما إلى الفئران في هذا التطبيق، والعديد من التطبيقات الأخرى التي تهدف إلى تعزيز تجديد الأنسجة، من المهم ضمان توافر الببتيدات النقية بشكل كافٍ، والذي يمكن تحقيقه إما عن طريق العزل والتنقية من مصدر بيولوجي أو عن طريق التخليق المباشر، ويمكن تحضير الببتيدات اللازمة لتعزيز تجديد الأنسجة عند الطلب بطريقة بسيطة نسبيًا، وهو ما ينطبق أيضًا على الإنتاج واسع النطاق [Merrifield, 1985]، وغالبًا ما يتم تخليق الببتيدات باستخدام طريقة الطور الصلب، والتي تتضمن ربط حمض أميني واحد في كل مرة على دعامة صلبة غير قابلة للذوبان وخاملة للكواشف والمذيبات المستخدمة، مما يسمح بإجراء التخليق

على النحو المطلوب، ويتم استخدام العديد من الاختبارات للكشف عن وجود الأمينات (على سبيل المثال، الاختبار اللوني باستخدام النينهيدرين **colorimetric test** with ninhydrin) لمراقبة التراكم المتسلسل لتسلسل الأحماض الأمينية نحو توليد الجزيء الحيوي المطلوب.

9-10. الجسيمات النانوية كحاملات في تجديد الأنسجة

Nanoparticles as Carriers in Tissue Regeneration

تتميز الجسيمات النانوية بخصائص تجعلها بدائل جذابة كناقلات للعوامل العلاجية أثناء تجديد الأنسجة، من هذه الخصائص صغر حجمها وارتفاع نسبة سطحها إلى حجمها، مما يوفر احتمالية عالية للتفاعل مع الركائز البيولوجية، فضلاً عن معدلات إطلاق عالية للأدوية، علاوة على ذلك، يُمكن صغر حجم الجسيمات النانوية من تعزيز اختراقها لمجموعة متنوعة من الأنسجة وامتصاصها داخل الخلايا، مما يعني انخفاضاً في الجرعات أثناء العلاج. من المزايا الأخرى للجسيمات النانوية حماية العامل العلاجي من خلال الحفاظ على استقراره داخل الجسم الحي، فضلاً عن الحماية من الاستجابات المناعية الناتجة عن التعرض المزمّن للأدوية غير المغلفة. تتميز الجسيمات النانوية بمجموعة متنوعة من الأحجام، والتصاميم المعمارية، والثبات، ومعدلات إطلاق الدواء، وآليات التحكم، والأشكال، وغيرها من الخصائص. يجب ضبط هذه الخصائص بدقة لتلبية مجموعة محددة من متطلبات العامل العلاجي والبيئة البيولوجية التي سستهدف فيها للتأثير العلاجي، بغض النظر عن خصائصها، يجب أن تتميز الجسيمات النانوية بثلاث خصائص رئيسية:

1- يجب أن تكون التفاعلات بين الجسيمات النانوية والدواء أو المادة البيولوجية قوية بما يكفي لنقلها إلى المنطقة المطلوبة، وضعيفة أيضًا بما يكفي لإطلاقها بمجرد وصولها إلى المنطقة المعنية.

2- يجب أن تكون الجسيمات النانوية ذات حجم مناسب يرتبط بشكل أساسي بالمنطقة المحددة التي سيتم توصيل الدواء إليها. على سبيل المثال، إذا رغب المرء في توصيل الدواء إلى الدماغ، يجب أن يكون ناقل النقل أصغر من 10 نانومتر.

3- يجب أن تكون الجسيمات النانوية قابلة للتوجيه نحو المنطقة المطلوبة، ويمكن أن يكون هذا التحكم سلبيًا (على سبيل المثال، من خلال الانتشار) أو فعالًا (على سبيل المثال، تطبيق مجال مغناطيسي على الجسيمات النانوية المغناطيسية).

تتميز الجسيمات النانوية أيضًا بمزايا تتعلق بالسلامة، وتُظهر العديد من أنواع الجسيمات النانوية، مثل الجسيمات النانوية القابلة للتحلل الحيوي، سمية خلوية محدودة في الأنظمة البشرية نظرًا لصغر أثر تحللها الحيوي، وتُظهر تراكمًا ضئيلاً في الجسم. كما يمكن توجيه بعض الجسيمات النانوية إلى مواقع محددة بواسطة قوى خارجية، مثل المجالات المغناطيسية للجسيمات النانوية المغناطيسية، مما يسمح بالتوصيل المُتحكم به إلى منطقة مُحددة، ومع ذلك، من المهم الإشارة إلى أن بعض الجسيمات النانوية تُثير القلق بسبب سميتها الخلوية. على سبيل المثال، يُمكن لجسيمات النانو الفضية تعطيل العمليات الخلوية، إما عن طريق التصاق الجسيم النانوي بالغشاء الخلوي أو بعضياته الداخلية، أو عن طريق تكوين وإطلاق أيونات معدنية و/أو أنواع أكسجين تفاعلية [Stensberg, *et al.* 2011]، وغالبًا ما يُفترض أن الجسيمات النانوية الأخرى، مثل جسيمات النانو الذهبية، خاملة

ومتوافقة حيويًا، بينما يُفترض أن جسيمات أخرى مثل أكسيد الحديد غير ضارة لأنها تُولد أيونات حديد ذات آثار جانبية محدودة، ومع ذلك، فمن المهم دائمًا التأكد من أن المواد النانوية ومنتجات تحللها لا تتداخل مع العمليات البيولوجية الأخرى أو تتراكم بيولوجيًا في الأعضاء المحيطة.

من المزايا الإضافية إمكانية تعديل سطح الجسيمات النانوية باستخدام ربيطات جزيئية حيوية، مما يسمح باستهدافها بفعالية لمناطق محددة في الأنظمة البيولوجية، مما يمنحها خصوصية وانتقائية أثناء توصيل الدواء، ويمكن تعديلها باستخدام جزيئات حيوية مثل الببتيدات والبروتينات والأحماض النووية الريبوزية والبوليمرات، مما يزيد من توافقها الحيوي ويقلل من سميتها. وتُعد الببتيدات، على وجه الخصوص، الجزيئات الحيوية المثالية القابلة للتصاق، إذ يمكنها "التعرف" كيميائيًا على الخلية من خلال تفاعلات محددة بين الربيطات والمستقبلات على أغشية الخلايا، ويمكن تحميل الجسيمات النانوية البوليمرية بمجموعة كبيرة من العوامل العلاجية. تحمي هذه البوليمرات الجزيئات الحيوية من التفاعلات غير المرغوب فيها في البيئة المحيطة، مما يُحسن استقرارها، ويُقلل من نشاط الجهاز المناعي، ويُطيل مدة الدورة الدموية داخل الجسم، وصولاً إلى تقليل البروتينات والببتيدات المُعطاة باستخدام الجسيمات النانوية البوليمرية polymeric nanoparticles (PNPs) من تواتر الجرعات وتُحسن عملية التجديد. على وجه الخصوص، أظهر استخدام الجسيمات النانوية البوليمرية peptides-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles (PLGA NPs) المحملة بالببتيدات نتائج بارزة. على سبيل المثال، أدى تطبيق أنظمة تعتمد على الجسيمات النانوية البوليمرية المحملة بـ VEGF و FGF إلى تحسين عدد وترتيب

الخلايا البولية الظهارية المُجددة وخلايا العضلات الملساء، فضلا عن كثافة الأوعية الدموية الدقيقة ونضجها أثناء تجديد أنسجة المثانة في نموذج أرنب في الآونة الأخيرة، أظهرت جزيئات PLGA المحملة بـ IGF والمدمجة في هيكل بولي-ε-caprolactone (3D-printed poly-ε-caprolactone) المطبوع ثلاثي الأبعاد تكاثراً خلويًا أعلى وتوافقًا أفضل في هندسة أنسجة الغضاريف [Stensberg, et al. 2020].

فيما يتعلق بالجسيمات النانوية المعدنية، تُعد تلك المصنوعة من الذهب والفضة من أكثر الأدوات الواعدة والمُستكشفة في مجال الطب النانوي في الواقع، يُمكن استخدام جسيمات النانو الذهبية AuNPs في TERM كأدوات متعددة الوسائط لتحسين خصائص الهياكل الداعمة، مما يُساعد في تمايز الخلايا وفي توصيل عوامل النمو. في أول مثال مُبلّغ عنه لتوصيل الجسيمات النانوية داخل الخلايا، تم ربط الألبومين المُعدّل بجسيمات النانو الذهبية، ثم تم توصيله لاحقًا إلى سيتوبلازم ونوى الخلايا الوظيفية. من ناحية أخرى، استُخدمت جسيمات النانو الذهبية في التطبيقات الموضوعية أو تم تشريبها في الهياكل الداعمة، حيث تُسرّع خصائصها المضادة للميكروبات والالتهابات من التئام الجروح [Chaudhury, et al. 2014].

الجسيمات النانوية المعدنية الأكثر استخدامًا والمتوفرة تجاريًا هي جسيمات النانو الفضية، وتتميز هذه الجسيمات النانوية بنشاط مضاد للبكتيريا واسع النطاق ضد أنواع مختلفة من البكتيريا بما في ذلك تلك المقاومة للمضادات الحيوية. وقد تمت دراسة جسيمات النانو الذهبية على نطاق واسع كنواقل نقل، ولكن في السنوات الأخيرة تبين أنها تُظهر أيضًا خصائص مبيدة للجراثيم ضد البكتيريا

المعوية والبكتيريا موجبة الجرام، علاوة على ذلك، تبين أيضًا أن جسيمات النانو الفضية ثنائية المعدن (لب فضي داخل غلاف ذهبي) تتمتع بقوة مضادة للبكتيريا أكبر من جسيمات النانو الفضية وجسيمات النانو الذهبية وحدها، مما يفتح المجال لضبط الخصائص المضادة للبكتيريا من خلال التحكم في نسبة الذهب/الفضة، وتعتمد القوة المبيدة للجراثيم لكل من جسيمات النانو الفضية وجسيمات النانو الذهبية على شكلها وحجمها والجرعة المقدمة، وقد اقترح أن القوة المضادة للبكتيريا تزداد مع تناقص حجمها، وذلك لأن الجسيمات النانوية الأصغر حجمًا تتمتع بطاقة سطحية أكبر، مما يعني تفاعلها الأكبر، وصولاً إلى التفاعل بمعدل أسرع مع البكتيريا، وهناك أربع آليات محتملة يمكن لجسيمات النانو الفضية من خلالها التأثير على البكتيريا [Das, et al. 2017]:

1- يُمكن أن يُغيّر تراكم الجسيمات النانوية وتحللها في الغشاء البكتيري نفاذيتها، مما يؤدي إلى إطلاق جزيئات حيوية داخل الخلايا لاحقًا.

2- يُسبب تكوّن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) داخل الخلية ضررًا تأكسديًا لاحقًا.

3- يؤدي دخول الأيونات المعدنية والجسيمات النانوية إلى الخلية إلى تعطيل إنتاج ATP وتلف الحمض النووي.

4- يُمكن للجسيمات النانوية وأيوناتها الارتباط بالإنزيمات داخل الخلية وتعطيلها، مما يؤدي إلى توقف التنفس الخلوي.

كما ذكر سابقًا، في TERM، ثمة حاجة جوهرية للحفاظ على منطقة إصلاح الأنسجة بأقل تعرض ممكن للكائنات الدقيقة، وتجنب تكوّن الأغشية الحيوية البكتيرية، واطالما شكّل التخلص من هذه الأغشية الحيوية تحديًا نظرًا لمقاومتها

للعلاجات المضادة للميكروبات التقليدية، ولضرورة عدم عرقلة عملية الشفاء، وفي هذا السياق، تُعد الجسيمات النانوية المضادة للميكروبات مفيدة، حيث تعمل كعوامل ناقلة ومواد قاتلة للبكتيريا.

Arias–Arana¹, A., Palomino–Marcelo¹, L., Gakiya–Teruya¹, M. Areche–Vargas, P., , Ramamurthi, A., Rodriguez–Reyes, J. 2022. Nanoparticles as Carriers in Medical Applications: A Review Focusing on the Preparation and Use of Nanoparticles in Tissue Regeneration. *J. of Nano Biomedicine and Engineering*, V. 14 (1): 90 – 106. DOI: 10.5101/nbe.v14i1.p90–106

Bellu E., Medici S., Coradduzza D., et al. 2021. Nanomaterials in skin regeneration and rejuvenation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(13). [Crossref Google Scholar](#)

Bentzen E.L, House F, Utley T.J, Crowe J.E and Wright D.W. 2005. Progression of respiratory syncytial virus infection monitored by fluorescent quantum dot probes. *Nano Lett.*,5: 591–5.

Chaudhury K., Kumar V., Kandasamy J., et al. 2014. Regenerative nanomedicine: Current perspectives and future directions. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9(1): 4153–4167. [Crossref Google Scholar](#)

Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., et al. 2013. The Future of Peptide–based Drugs. *Chemical Biology and Drug Design*, 2013, 81(1): 136–147. [Crossref Google Scholar](#)

Das B., Dash S.K., Mandal D., et al. 2017. Green synthesized silver nanoparticles destroy multidrug resistant bacteria via reactive oxygen

species mediated membrane damage. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, 10(6): 862–876. [Crossref](#) [Google Scholar](#).

DeCarbo W.T. 2009. Special Segment: Soft Tissue Matrices — Apligraf Bilayered Skin Substitute to Augment Healing of Chronic Wounds in Diabetic Patients. *Foot & Ankle Specialist*, 2009, 2(6): 299–302. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Eftekhari A., Dizaj S.M., Sharifi S., et al. 2020. The use of nanomaterials in tissue engineering for cartilage regeneration; current approaches and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(2). [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Fan R., Karnik R, Yue M, Li D, Majumdar A and Yang P. 2005. DNA translocation in inorganic nanotubes. *Nano Lett.*, 5:1633–7.

Haider A., Kang I.K. 2015 Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: A comprehensive review. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2015, 2015. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Hayley B., Frenkel E. 2008. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol. Oncol.* , 2008, 26: 57–64. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Jain K.K. (2007) *Nanobiotechnology: Applications, Markets and Companies*. Basel: Jain PharmaBiotech Publications.

Jain K.K. 2003. Nanodiagnostics: application of nanotechnology in molecular diagnostics. *Expert Rev. Mol Diagn.*, 3: 153–161.

Merrifield R.B. 1985. Solid Phase Synthesis (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1985, 24(10): 799–810. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Ramachandran N., Hainsworth E, Bhullar B, Eisenstein S, Rosen B and Lau A.Y. 2004. Self-assembling protein microarrays. *Science*. 305:86 –90.

Sivaraman B., Bashur C.A. 2012. Ramamurthi A., Advances in biomimetic regeneration of elastic matrix structures. *Drug Delivery and Translational Research*, 2012, 2(5): 323–350. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., et al. 2011. Toxicological studies on silver nanoparticles: Challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. *Nanomedicine*, 2011, 6(5): 879–898. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Wei P., Xu Y., Gu Y., et al. 2020. IGF-1-releasing PLGA nanoparticles modified 3D printed PCL scaffolds for cartilage tissue engineering. *Drug Delivery*, 2020, 27(1): 1106–1114. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

الفصل الحادي عشر

تخليق الجسيمات النانوية

Nanoparticle Synthesis

11-1. نظرة عامة على تخليق الجسيمات النانوية المعدنية والبوليميرية

Overview of metallic and polymeric nanoparticle synthesis

بشكل عام، يمكن تعريف استراتيجيات تخليق الجسيمات النانوية بناءً على المركب الأولي أو طريقة التخليق والتي قد تكون تنازلية أو تصاعدية في النهج التنازلي، تُستخدم كتل كبيرة أو مجهرية كمواد أولية، ثم تُجزأ للحصول على جسيمات نانوية، أما في النهج التصاعدي، فتبدأ العملية بجزيئات أو أيونات تتبلور وتنمو لتكوين الجسيمات النانوية، وتُصنف هذه الاستراتيجيات أيضًا إلى طرق فيزيائية أو بيولوجية أو كيميائية [Arias–Arana, et al. 2022].

11-1-1. الطرق الفيزيائية Physical methods

في هذه الطرق، تُعرض المواد لطاقة ميكانيكية، أو كهرومغناطيسية، أو حرارية، أو كهربائية لتوليد جسيمات نانوية عن طريق التآكل، أو الاستئصال، أو التحلل الضوئي، أو التبخر/التكثيف، وتتبع معظم هذه الطرق نهجًا تنازليًا، مثل الاستئصال بالليزر، إذ تُعرض مادة صلبة لشعاع ليزر قوي بما يكفي لإحداث تحلل كبير في بنيتها، مما ينتج عن ذلك إطلاق جسيمات نانوية في وسط مُثبَّت أو على ركيزة مُستهدفة، وتشمل الإجراءات التنازلية الأخرى:

1- الطحن فائق الدقة، إذ يُنشَّط مركب أولي ميكانيكيًا لتكوين مجموعات صغيرة تنمو في الحجم لتصبح جسيمات نانوية.

2- التحلل الضوئي، إذ يمكن للركيزة تكوين جسيمات نانوية عند تعرضها للضوء المرئي.

3- التبخر/التكثيف، إذ تُشعَّع الركيزة بطاقة من مصادر حرارية أو كهربائية، مما يُصدر ذرات غازية تتكثف على السطح المطلوب [Christensen, *et al.* 2010]، وبشكل عام، لا تتطلب هذه الطرق مذيبيًا، وتُنتج جسيمات نانوية يعتمد حجمها على معايير قابلة للتحكم، مثل الجهد، وشدة/تردد الموجات الكهرومغناطيسية، والوقت، ودرجة الحرارة، ومع ذلك، غالبًا ما تُسبب هذه الطرق تكلفةً مرتفعةً نظرًا لمصادر الطاقة المتخصصة للغاية المطلوبة.

2-1-11. الطرق البيولوجية Biological methods

تعتمد هذه الطرق على إنتاج نواتج ثانوية نتيجة أيض الكائنات الحية (البكتيريا والفطريات، إلخ) من خلال تعريضها لأوساط تحتوي على سلالات جسيمات نانوية، وحسب السلالات، يمكن عد هذه الاستراتيجيات من أعلى إلى أسفل أو من أسفل إلى أعلى، ففي الطرق البيولوجية من أعلى إلى أسفل، تُنتج الكائنات الدقيقة جسيمات نانوية من أجزاء مُبتلعة من ركيزة، بينما يتضمن التجميع من أسفل إلى أعلى تناول سلالات أيونية تُستقلب وتُطرح على شكل جسيمات نانوية، وتُعد كلتا الطريقتين مفيدتين نظرًا لانخفاض سميتهما وفعاليتهما من ناحية التكلفة والكفاءة [Singj, *et al.* 2016].

3-1-11. الطرق الكيميائية Chemical methods

على الرغم من وجود مجموعة واسعة من التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى تكوين جسيمات نانوية، إلا أن أكثرها استخدامًا، يعتمد على اختزال أيونات المعادن بدمجها مع عوامل اختزال في محلول، ويتم تحسين التحكم في خصائص جسيمات النانو الناتجة باستخدام مركبات مختارة، مثل حمض كلوروأوريك **chloroauric acid (HAuCl₄)** وسترات الصوديوم في طريقة توركيفيتش **Turkevich method** ، أو نترات الفضة **silver nitrate (AgNO₃)** وبوروهيدريد الصوديوم **sodium borohydride** في طريقة كريتون **Creighton method**، ويمكن تسهيل عملية الاختزال ضوئيًا أو كهروكيميائيًا أو باستخدام الموجات فوق الصوتية، ولا يعتمد نجاح هذه الطرق على العامل الأولي فحسب، بل يعتمد أيضًا على اختيار المذيب، ومادة الاختزال، ووجود/غياب عوامل التثبيت، وغيرها من المعايير الفيزيائية والكيميائية، مثل التركيز، ودرجة الحرارة، إلخ.. يوضح الجدول (11-1) تأثير العامل الأولي والمذيب على شكل وحجم جسيمات النانو الفضية، وتشمل الطرق الأكثر تطورًا لتخليق الجسيمات النانوية بالوسائل الكيميائية استخدام تقنيات الطور البخاري، مثل الترسيب الكيميائي للبخار أو الترسيب الطبقي الذري، حيث تُرسب مادتان أوليتان على ركيعة، عادةً عند درجات حرارة عالية، وتتضمن تفاعلات تُنتج جسيمات نانوية ومنتجات ثانوية غازية [Singh, *et al.* 2016]. تقتصر هذه التقنيات على تصميم وتطوير المحفزات نظرًا لتكلفتها العالية.

جدول 1-11. طرق الاختزال الكيميائي لتخليق جسيمات النانو الفضية وشكل وحجم الجسيمات الناتجة.

| Solvent /Reducing agent | Stabilizing agent | Morphology and particle size |
|------------------------------------|-------------------|------------------------------|
| H ₂ O /Sodium citrate | Sodium Citrate | Nanofibers (30 nm diameter) |
| N, N-dimethylformamide | Polyvinylpyridone | Nanoprisms & nanospheres |
| H ₂ O/NaBH ₄ | Dodecanethiol | Nanospheres |
| H ₂ O /Tollens reactant | -- | Nanospheres (20–50 nm) |
| Acetonitrile | Polyvinylpyridine | Dendritic particles |
| H ₂ O /Sodium citrate | Sodium citrate | Nanospheres (30–50 nm) |

11-2. تخليق الجسيمات النانوية البوليمرية عديمة الترابط

Synthesis of polymeric Nanoparticles

تُصنف الجسيمات النانوية البوليمرية (PNPs) والجسيمات الدقيقة (PMPs) وفقاً لحجمها ووظيفتها، إذ يتراوح قطر الجسيمات النانوية البوليمرية من 1 إلى 250 ميكرومتر، بينما يتراوح حجم الجسيمات النانوية البوليمرية بين 10 و1000

نانومتر، وتستخدم تقنيات تبخير مذيبات المستحلب بشكل متكرر لإنتاج الجسيمات النانوية البوليمرية والجسيمات الدقيقة، والتي تتطلب عادةً المركبات الآتية:

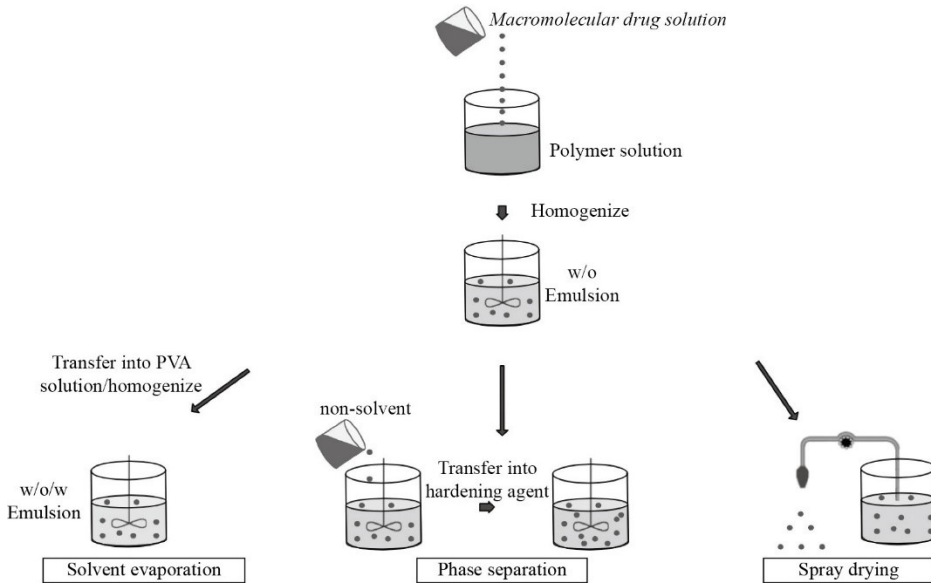
البوليمر Polymer: يجب تشنّيته في مذيب، وتُحدد خصائص البوليمر والكتلة الجزيئية الشكل والحجم النهائيين للجسيمات النانوية، ومن بين المركبات الأكثر استخدامًا: بولي (حمض اللاكتيك-كو-جليكوليك) (Poly lactic-co-glycolic acid) (PLGA) و كحول البولي فينيل (polyvinyl alcohol) (PVA)، والألجينات alginates، وبولي إيثيلين جلايكول polyethylene glycol (PEG)، إلخ.

المثبت Stabilizer: مركب يتفاعل مع الجسيمات النانوية النامية لتحديد حجمها، وعادةً ما يُحدده، ويمكن للمثبتات أن تساعد في تكوين ترتيبات شجرية أو ميسيلية.

المذيب Solvent: وسط تُشتت فيه البوليمرات لتكوين النواة لاحقًا، فضلًا عن الوسط المائي، يمكن تعليق البوليمرات في الكحولات أو المذيبات غير القطبية مثل الكلوروفورم والبنزين، إلخ..

هناك ثلاث طرق تُستخدم بشكل رئيس لتغليف جزيء حيوي داخل جسيمات نانوية/جسيمات نانوية من NPs/MPs PLGA: تقنية مستحلب الماء-الزيت-الماء (water-oil-water emulsion technique (w/o/w)) وطرق فصل الطور phase separation methods، والتجفيف بالرش spray drying، ويُعرض الأسلوب الأول تخطيطيًا في الشكل (3-11) بدءًا من الببتيدات أو البروتينات في محلول مائي والتي تُشتت في محلول عضوي من PLGA، مما ينتج مستحلب الماء في الزيت (w/o)، وتُنفذ مرحلة التشتت الأولى هذه باستخدام مجانسات عالية السرعة أو الموجات فوق الصوتية، وتُنْتِج الجسيمات النانوية

والجسيمات النانوية إما عن طريق استخلاص المذيب العضوي بمجرد تشتت مستحلب الماء في الزيت الأول هذا في محلول مائي مُثبَّت أو عن طريق إضافة مادة غير مذيِّبة مثل زيت السيليكون، مما يُحفز التكتيف المشترك، وغالبًا ما يُشار إلى هذه العملية الأولى باسم طريقة الماء/الزيت/الماء (w/o/w)، بينما تُعرف الأخيرة باسم تقنية فصل الطور. في كلتا الحالتين، يحدث تكوين الجسيمات في الطور السائل. في تقنية التجفيف بالرش، يتم تحقيق تكوين الجسيمات عن طريق نثر المستحلب في تيار من الهواء الساخن تحت تبخر قوي للمذيب [Mundargi, et al. 2008].

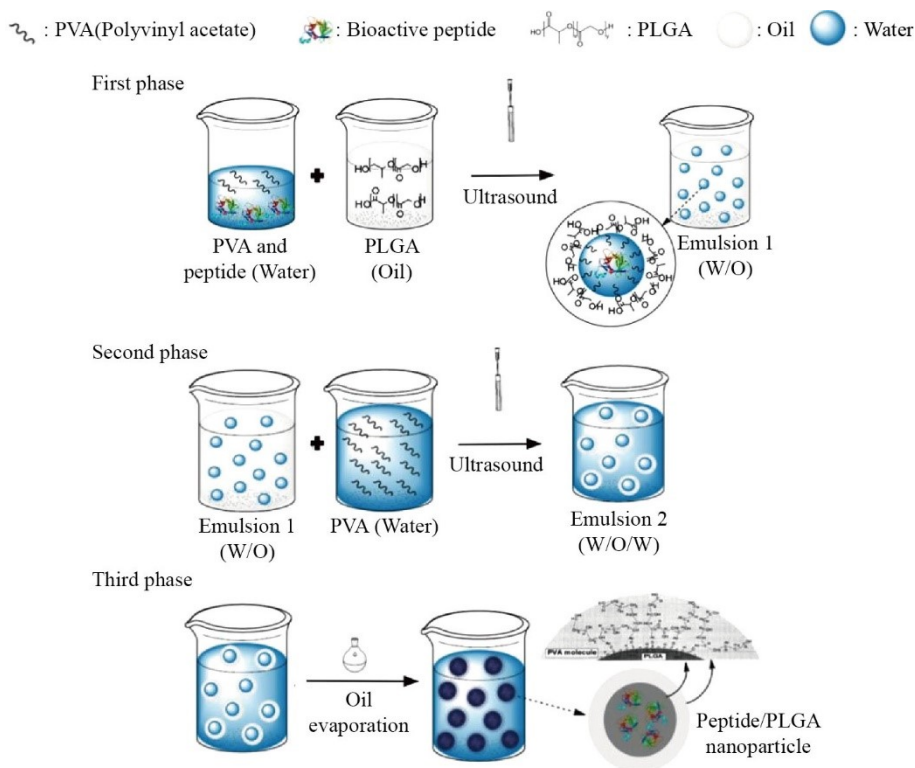


شكل 3-11. طرق التغليف النانوي/الميكروي: (اليسار) مستحلب الماء/الزيت/الماء، (الوسط) فصل طور البوليمر، و(اليمن) التجفيف بالرش. يُشتت المحلول المائي في المحلول البوليمري باستخدام مستحلب بدون موجات فوق صوتية. عن (Arias-Aranal, et al. 2022).

من الجوانب المهمة التي يجب مراعاتها أن معظم البروتينات والبيبتيدات محبة للماء، وأن أي محاولة لتحميلها في PLGA (كارهة للماء) تصبح مهمة صعبة، لحل هذه المشكلة، يلزم استخدام وسط، وعلى الرغم من استخدام طريقة o/w على نطاق واسع، إلا أن البيبتيدات غالبًا ما تُطرد من PLGA الكارهة للماء إلى وسط تشتت الماء أثناء الخلط، مما ينتج عنه جزيئات صلبة، ولتقليل هذا التقسيم للدواء بين مرحلتين غير قابلتين للامتزاج، فإن طريقة المستحلب المزدوج w/o/w هي الأكثر استخدامًا لتخليق جسيمات PLGA النانوية المحملة بالبيبتيدات النشطة بيولوجيًا، ومع ذلك، فإن البيبتيدات المغلفة بواسطة w/o/w في جسيمات PLGA النانوية وMPS معرضة للتحلل والتجمع والأكسدة والانقسام. تم التغلب على هذه المشكلات بإضافة مُثَبِّتات مثل البروتينات الحاملة، مثل الألبومين، أو PVA خلال مرحلة المستحلب الأولي، أو جزيئات الهالوجين وكبريتات المنغنيز في مرحلة البروتين. يوضح الشكل (4-11) المخطط العام لتخليق جسيمات نانوية من PLGA، باتباع المنهجية الموصوفة في المراجع العلمية. يتكون هذا من تعليق بوليمر PLGA في الكلوروفورم، متبوعًا بإضافة البيبتيد المُختار الذي قد يكون في محلول مائي.

باستخدام مسبار الموجات فوق الصوتية ultrasound probe، يُمكن إنتاج مستحلب ماء في زيت، حيث يكون البيبتيد في الطور المائي، ويُغلفه بوليمر PLGA، ويُضاف هذا المستحلب لاحقًا إلى محلول مائي من كحول البولي فينيل، وتُطبَّق عليه الموجات فوق الصوتية مرة أخرى، للحصول على مستحلب ماء في زيت في ماء، تُجرى عملية الموجات فوق الصوتية عند درجة حرارة صفر مئوية لتجنب أي ارتفاع في درجة الحرارة بسبب تأثير الموجات فوق الصوتية لمدة دقيقتين، ثم يُحرَّك

المستحلب لمدة 16 ساعة في درجة حرارة الغرفة، ويُجفّف أخيرًا لإزالة المذيبات العضوية، وبعد عملية الطرد المركزي الفائق، تُفصل الجسيمات النانوية عن المذيب.



شكل 4-11. مخططات تخليق جسيمات نانوية من (Poly lactic-co-glycolic acid) PLGA. تمثل الخطوة الأولى تكوين المستحلب 1 (ماء في زيت)، والذي يُستخدم في الخطوة الثانية لتحضير المستحلب 2 (ماء في زيت في ماء). تمثل الخطوة الثالثة تبخير الزيت لتحقيق تغليف الببتيد/الدواء. (Arias-Aranal, *et al.* 2022).

3-11. تخليق الجسيمات النانوية المعدنية Synthesis of metallic nanoparticles

في السنوات الأخيرة، ظهرت طرقٌ متنوعةٌ لتخليق الجسيمات النانوية المعدنية، إلا أننا نركز هنا على التخليق الكيميائي من منظورٍ أوسع، إذ يعتمد التخليق الكيميائي على اختزال أيونات المعادن إلى ذرات، يليه تجمع الذرات، وتكوين التكتلات، وأخيرًا، الجسيمات النانوية المعدنية، وتُستخدم عوامل الاختزال التالية بشكل شائع:

1- مواد غير عضوية (مثل الهيدرازين، وبوروهيدريد الصوديوم، وهيبوفوسفيت، إلخ) أو عضوية (مثل السترات، والفورمالديهايد، والهيدروكينون، وحمض الأسكوربيك، والجلوكوز، إلخ).

2- الإلكترونات المذابة الناتجة عن الإشعاع المؤين.

3- الإلكترونات الضوئية الناشئة عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو الليزر.

4- الإلكترونات الكاثودية الناتجة عن التحليل الكهربائي للمحاليل التي تحتوي على أملاح المعادن المقابلة. بناءً على عوامل الاختزال المستخدمة (1) إلى (4)، يُطلق على التخليق اسم التخليق الكيميائي، والتخليق بواسطة الإشعاع، والتخليق الكيميائي الضوئي، والتخليق الكهروكيميائي، على التوالي. في كل حالة، تُستخدم المثبتات لمنع تجمع الجسيمات وتوفير حالة مستدامة للنظام [Egorova, *et al.* 2016]، ولتوضيح أدوار المثبتات والمذيبات وعوامل الاختزال بشكل أكبر، نعرض خصائصها العامة وأمثلة عليها:

(أ) **المذيبات Solvents**: يعد الماء عمومًا أفضل مذيب متاح لتخليق الجسيمات النانوية، ومع ذلك، يُمكن أيضًا استخدام المذيبات العضوية للتحكم بشكل أفضل في

حجم وشكل الجسيمات النانوية الناتجة. مع ذلك، يُثير استخدام المذيبات العضوية مخاوف بيئية نظرًا لصعوبة التخلص منها في كثير من الأحيان.

(ب) المُختزلات Reducers: يستخدم التخليق بتفاعلات الأكسدة والاختزال (الأكسدة والاختزال) عادةً بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride، والهيدرازين hydrazine، وحمض الأسكوربيك ascorbic acid، وبروميد سيثيل ثلاثي ميثيل الأمونيوم cethyltrimethylammonium bromide، وكحول البولي فينيل polyvinyl alcohol، وبولي فينيل بيريدين polyvinylpyridine كعوامل اختزال ومثبتات، ومن المهم مراعاة أن العديد من المُختزلات المُحتملة تُظهر درجةً من السمية في التطبيقات الطبية والبيئية. لذلك، ثمة مبادرة فعالة لاستخدام ما يُسمى "المُختزلات الخضراء green reducers" مثل الجلوكوز والسكروز وبعض عديدات السكاريد مثل الهيبارين وحمض الهيالورونيك والنشا والسليولوز وحمض الألبينيك والديكستران والكيروزان، ترتبط قدرة الكربوهيدرات وعديدات السكاريد على الاختزال بوجود مجموعات اختزال مثل الألدهيدات، فضلًا عن ذلك، يمكن لمجموعات الكحول (OH^-) الموجودة بكميات كبيرة في عديدات السكاريد في بعض الطحالب أن تعمل أيضًا كمُختزلات [Chaudhary, *et al.* 2020].

(ج) المُثبِّتات Stabilizers: تتكون عوامل التثبيت من جزيئات قادرة على الالتصاق بالجسيمات النانوية المُعلَّقة النامية، أو جزيئات كبيرة قادرة على تثبيتها في مصفوفة، وفي كلتا الحالتين، تُقلِّل المُثبِّتات من تفاعلية الجسيمات النانوية النامية، مما يحدُّ من نموها ويُغيِّر شكلها إلى أشكال مُحدَّدة، ويجب أن تحتوي الجزيئات المُختارة كمُثبِّتات على مجموعة تفاعلية تسمح بتفاعل قوي مع الجسيمات النانوية، في حالة

جسيمات النانو الذهبية، على سبيل المثال، تحتوي مُعظم المُثَبِّتات على مجموعة ثيول (thiol group (-SH) بسبب قوة تفاعل الذهب والكبريت. كما يُمكن أن تعمل بوليمرات التثبيت أيضًا عن طريق تكوين روابط مستقرة من خلال التفاعلات بين الجزيئات، مثل قوى فان دير فالس van der Waals forces في حالة التفاعل بين جسيمات النانو الذهبية والمجموعات العطرية (- aromatic groups (C₆H₅). يمنع استخدام البوليمرات تكوين روابط كيميائية شكلية، مما قد يُغير الخصائص الإلكترونية للجسيمات النانوية، وفي بعض الحالات، يعمل المُختزل أيضًا كمُثَبِّت على سبيل المثال، في حالة بوروهيدريد الصوديوم، يُغطي أنيون بوروهيدريد الجسيمات النانوية ويمنحها شحنة سطحية سالبة تُسبب تأثيرًا تنافريًا بينها. من بين التنوع الكبير في الطرق الكيميائية البحتة لتخليق الجسيمات النانوية، هناك اهتمام على الاختزالات باستخدام سترات الصوديوم sodium citrate وبوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride.

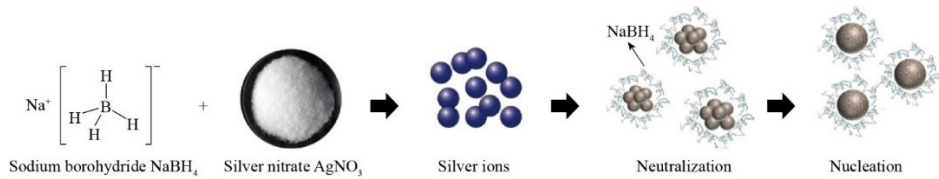
4-11. طريقة بوروهيدريد الصوديوم Sodium borohydride method

تُستخدم هذه الطريقة لتحضير جسيمات نانوية معدنية من العديد من المعادن الانتقالية والثقيلة، مثل الذهب، والفضة، والنحاس، والبلاتين، والروديوم، والبلاديوم، والحديد، والكوبالت، والنيكل، وغيرها، تزداد كفاءة الاختزال مع انخفاض الرقم الهيدروجيني (pH) نتيجةً للتحلل المائي لـ hydrolysis of BH₄⁻ مما ينتج عنه منتجات بسيطة ذات خصائص اختزال أكثر وضوحًا، ويمكن أن يؤدي دمج بوروهيدريد الصوديوم مع عوامل التثبيت إلى إنتاج جسيمات نانوية صغيرة تتجمع ببطء. على سبيل المثال، تم تحضير جسيمات نانوية كروية أحادية التشتت من الفضة بنسب مختلفة من بوروهيدريد إلى تركيز أيونات الفضة ([BH₄⁻]/[Ag⁺])،

والتي حافظت جميعها على استقرارها لمدة عام واحد على الأقل، فقد تم التحكم في النظام عن طريق قياس أطراف الامتصاص، وكشفت الملاحظات الأولية أن متوسط حجم الجسيمات النانوية يبلغ 5 نانومتر، ولم يتغير متوسط حجمها مع تغير رباعي في نسبة التركيز المذكورة سابقاً، ومع مرور الوقت، ازدادت الكثافة الضوئية القصوى وانزياح نطاق الامتصاص نحو الأحمر، مما يشير إلى زيادة حجم الجسيم، ويوضح المعادلة (1): اختزال أيونات الفضة بواسطة أيونات البوروهيدريد [Tri] [Handoko, *et al.* 2019].



يمكن إجراء تحليل كفاءة تخليق الجسيمات النانوية باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية التي تُؤد أشكال وأحجام الجسيمات النانوية المختلفة امتصاصات مميزة في النطاق المرئي نتيجةً للتأثيرات البلازمونية على كلا العنصرين في المقياس النانوي. يُظهر الشكل (5-11) مخططاً يُبرز خطوات آلية تكوين الجسيمات النانوية الفضية: الاختزال، والتنوي، والنمو.



شكل 5-11. مخطط يمثل تركيب جسيمات النانو الفضية عن طريق الأكسدة والاختزال باستخدام بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride كعامل اختزال و نترات الفضة كعامل أولي. (Arias-Aranal, *et al.* 2022).

5-11. طريقة سترات الصوديوم Sodium citrate method

تعمل سترات الصوديوم كعامل اختزال وتثبيت، لذلك، يُحدد تركيزها معدل الاختزال، وحركية النمو، واستقرار الجسيمات النانوية. تُستخدم هذه الطريقة عادةً لتحضير جسيمات النانو الذهبية، مع إمكانية تطبيقها أيضًا على تخليق جسيمات النانو الفضية، ويوضح تفاعل اختزال أيون المعدن للفضة باستخدام سترات الصوديوم كعامل اختزال في المعادلة (2): اختزال أيون الفضة بواسطة سترات الصوديوم:

-2



يحدث التخليق عند درجة غليان المحلول المائي لخليط الكاشف، وهي 100 درجة مئوية تحت الضغط الجوي. تتأثر عملية تكوين الجسيمات النانوية بشدة بنسبة أيونات المعدن إلى تركيز عامل الاختزال، ودرجة حموضة المحلول، وزمن الغليان، وسرعة خلط الكواشف، إذا كان تركيز السترات غير كافٍ لتثبيت التكتلات الموجودة في المحلول، يحدث نمو الجسيمات من خلال التكتل، علاوة على ذلك، تؤثر سرعة خلط الكواشف على معدل تكوين الكتلة ونمو الجسيمات النانوية. على سبيل المثال، يؤدي الحقن السريع لعامل الاختزال إلى تكوين نوى سريع للغاية، يليه نمواً أبطأ، بسبب التركيز العالي للنوى، يزداد احتمال تجمعها، مما يؤدي إلى زيادة متوسط حجم الجسيمات النانوية، وفي المقابل، عند حقن السترات تدريجيًا، ينخفض معدل اختزال أيونات المعدن، وتستمر عمليات تكوين النواة ونمو الجسيمات النانوية في وقت واحد، ويكون احتمال التجمع وحجم الجسيمات النانوية أصغر مما كان عليه

في الحالة السابقة، وينخفض متوسط حجم الجسيمات النانوية ودرجة تعدد تشتتها مع زيادة قيم الرقم الهيدروجيني في نطاق 4.5-6.5، ويفترض أن ذلك يرجع إلى زيادة كثافة الشحنة السالبة للجسيمات النانوية، مما يعزز استقرار حماية السترات، ويمنع التجمع في النهاية فضلاً عن ذلك، يعتمد شكل الجسيمات النانوية أيضاً على الرقم الهيدروجيني، وعلى سبيل المثال، عند درجة الحموضة 4.5، تتكون جسيمات نانوية متعددة السطوح وإهليلجية، وعند درجة الحموضة 5 > > 6 تتكون جسيمات نانوية إهليلجية في الغالب، وعند درجة الحموضة 6.5 تتكون جسيمات نانوية كروية، تؤدي إلى طريقة تخليق جسيمات النانو الفضية باستخدام السترات إلى اختزال أبطأ وميل إلى التجمع؛ ومع ذلك، يُفضل استخدامها عند البحث عن طريقة بديلة منخفضة السمية، ويؤدي الاختلاف في تركيز السترات وملح الفضة ودرجة الحموضة إلى تغيير في شكل جسيمات النانو، وعلى سبيل المثال، يؤدي تخليق جسيمات النانو الفضية باستخدام السترات عند درجة الحموضة 9 واستخدام هيدروكسيد الصوديوم لتنظيم درجة الحموضة إلى تكوين قضبان نانوية أو أسلاك نانوية ذات قوة مضادة للبكتيريا أقل من جسيمات النانو الكروية المتكونة عند درجة الحموضة 6 [Mehanna, *et al.* 2014].

6-11. وظائف الجسيمات النانوية المعدنية

Functionalization of metallic nanoparticles

يتضمن توظيف الجسيمات النانوية تعديل سطح الجسيمات النانوية باستخدام أنواع مختلفة من الجزيئات التي يمكنها الارتباط بهذا السطح، ويتطلب كل تطبيق ممكن استراتيجيات محددة لوظائف الأسطح، لأن هذه التفاعلات تؤثر على استقرار الجسيمات النانوية وخصائصها الفيزيائية والكيميائية، وتعد المواد النانوية الوظيفية

المصممة لإجراء تفاعلات محددة ذات أهمية كبيرة في التشخيص الطبي، وتوصيل الأدوية، وتطبيقات المحفزات، على الرغم من أن العديد من الجسيمات النانوية تتمتع بخصائص فيزيائية وكيميائية ممتازة، إلا أنها قد لا تتمتع بخصائص سطحية كافية لبيئات أو ظروف محددة، علاوة على ذلك، فإن التوظيف المتحكم به لأسطح الجسيمات النانوية باستخدام جزيء مناسب يُغير بنية المادة، فضلا عن تركيب سطحها وشكلها، مع الحفاظ على خصائصها الكلية سليمة، ومن المعروف أيضًا أن تعديل سطح المواد النانوية أمر أساسي، إذ تُسهّل هذه الطبقة تقليل طاقة السطح من خلال توفير طبقة واقية تمنع الجسيمات النانوية من التكتل والنمو بشكل غير منضبط [Ravindran, *et al.* 2013].

أحد أنواع الجسيمات النانوية التي دُرست وظائفه على نطاق واسع هو جسيمات النانو الذهبية (AuNPs)، وذلك لأن وظائفها لها تطبيقات واسعة في علم الأحياء، والطب النانوي، والبصريات، والتحفيز. يمكن إجراء وظائف جسيمات النانو الذهبية (AuNPs) من خلال تقنيات مختلفة مثل التخليق المباشر *direct synthesis*، وتفاعل تبادل الربيطات *ligand exchange reaction*، وعمليات درجات الحرارة العالية *high temperature processes*. تعتمد معظم استراتيجيات وظائف جسيمات النانو الذهبية على استخدام جزيئات منتهية بالثيول *thiol-terminated (-SH) molecules*، إذ أن التقارب بين الذهب والكبريت يُنتج تلقائيًا روابط Au-S، وعلى سبيل المثال، تم الإبلاغ عن تعديل الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) بمجموعات الثيول (-SH) لتوجيه اقترانه مع جسيمات النانو الذهبية للتوصيل الخلوي، علاوة على ذلك، يتم تعديل الكيانات غير العضوية الأخرى مثل الفوليرينات *fullerenes*

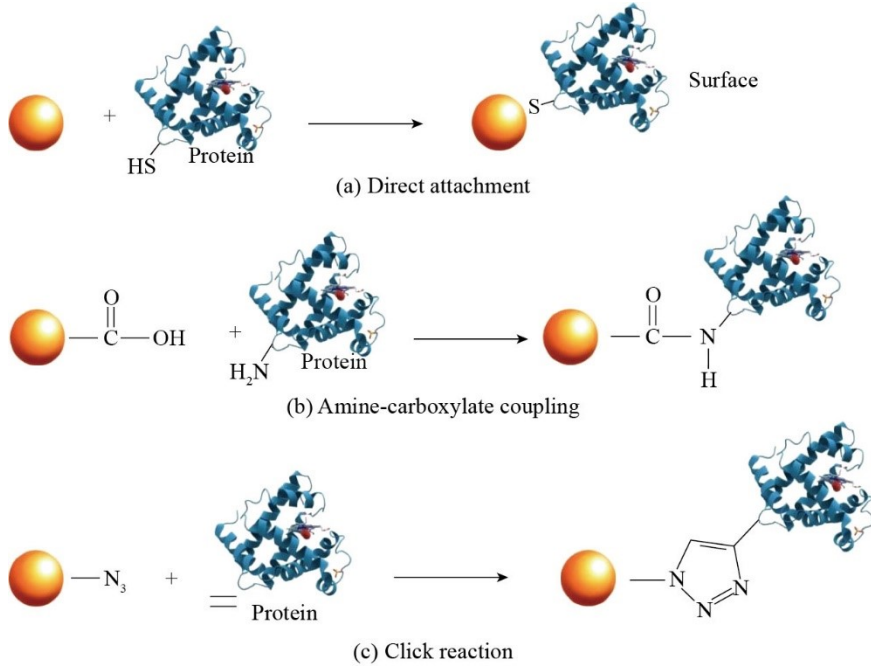
(C60)، وعناقيد الكاربوران، carborane clusters، والسيليسيسكيوكسانات الأوليغومرية (POSS) oligomeric silsesquioxanes عادةً باستخدام مجموعات الثيول لوظيفتها على جسيمات النانو الذهبية، وتحقيق التناظر بين جسيمات النانو الذهبية وتعديل سطحها [Dumur, *et al.* 2020].

7-11. تفاعلات الببتيد مع الجسيمات النانوية

Peptide-nanoparticle Interactions

يمكن ربط الجزيئات الحيوية بالجسيمات النانوية باتباع طرق مباشرة أو غير مباشرة، وتتميز الطريقة المباشرة بإضافة جزيئات حيوية إلى معلق من الجسيمات النانوية العارية، ويمكن امتزاز هذه الجزيئات على سطح الجسيمات النانوية عن طريق التفاعلات الكهروستاتيكية والكارهة للماء وتفاعلات فان دير فالس والتنسيق، تحدث التفاعلات الكهروستاتيكية بين بقايا الجزيئات الحيوية المشحونة موجبًا ووسطح الجسيمات النانوية المشحونة سالبًا، وتحدث التفاعلات الكارهة للماء عندما يتم امتزاز الجزيء الحيوي على سطح الجسيمات النانوية من خلال جزيئاته الكارهة للماء من ناحية أخرى، تحدث تفاعلات فان دير فالس عندما يتم امتزاز الجزيئات الحيوية على الجسيمات النانوية ولكن من خلال تجاذب ثنائي القطب، وأخيرًا، تحدث تفاعلات التنسيق عندما تنشأ رابطة إحداثية بين الجسيمات النانوية والجزيئات الحيوية عبر الطرق المباشرة لاقتزان الجزيئات الحيوية بالجسيمات النانوية بسيطة نسبيًا وتضمن تفاعلًا ملائمًا بين الجسيمات النانوية والببتيد، وفي حالة الطرق غير المباشرة، يُستخدم جزيء يربط الجسيمات النانوية بجزيء حيوي، ويُعرف فيما بعد باسم الرابط، ليتم ربطه عبر تفاعل تنسيقي مع الجسيمات النانوية. ثم، من خلال تفاعل، يُكوّن رابطة تساهمية مع الجزيء الحيوي، وهذا يسمح للاتحاد بين الجزيئات

الحيوية والجسيمات النانوية بأن يكون أكثر استقرارًا ضد التفكك، وهو أمر مهم للعديد من التطبيقات [Rana, *et al.* 2010]. يوضح الشكل (6-11) بعض اقترانات الجسيمات النانوية والبروتينات من خلال الرابطة التساهمية.



شكل 6-11. اقتران الجسيمات النانوية مع البروتين **NP-protein conjugation** بتكوين رابطة تساهمية. (a) الاتحاد المباشر لمجموعة ثيول البروتين **protein's thiol group** على سطح الجسيمات النانوية. (b) اقتران الأمين مع الكربوكسيل **Amine-carboxylate coupling**. (c) اقتران الجسيمات النانوية مع البروتين **NP-protein coupling** باستخدام تفاعل النقر. مقتبس من "هندسة واجهة الجسيمات النانوية مع البروتين: التطبيقات والإمكانيات". (Arias-Aranal, *et al.* 2022).

عند الرغبة في تحميل الجسيمات النانوية بجزئيات حيوية تحافظ على نشاطها البيولوجي، يُفضّل استخدام الطرق غير المباشرة، وعلى الرغم من أن الطرق المباشرة أسهل في التنفيذ، إلا أن عيوبها الكبير يكمن في إمكانية تغيير طبيعة بنية الجزيء

الحيوي، مما يُضعف نشاطه البيولوجي، ومع ذلك، قد يعتمد ذلك على طبيعة الجزيء الحيوي، والنسبة المولية للجزيئات الحيوية إلى الجسيمات النانوية، وظروف الوسط الذي تتفاعل فيه، وعلى سبيل المثال، تُظهر الدراسات السابقة للتفاعل المباشر بين ألبومين مصل البقر (BSA) وهو بروتين قياسي يُستخدم نظرًا لتقاربه العالي مع الجسيمات النانوية غير العضوية، وجسيمات النانو الفضية أن BSA يتفاعل بشكل رئيس مع جسيمات النانو الفضية من خلال قوى فان دير فالس، ويحافظ على بنيته الشبيهة بالطبيعية في نطاقات مولية محددة تعتمد على الرقم الهيدروجيني للوسط، ومن المرجح أن يُحسن BSA أيضًا استقرار جسيمات النانو الفضية، على غرار ما ذُكر لجسيمات النانو الأخرى، مثل Fe_3O_4 ، وتجدر الإشارة إلى أن جسيم النانو يُمكن أن يُعدّل بنية الجزيء الحيوي نتيجةً للتفاعلات المختلفة التي قد تحدث، على سبيل المثال، بين المجموعات الوظيفية في الجزيء وسطحه، لتجنب التعديلات الهيكلية في الجزيء الحيوي، يُمكن اختيار مجموعات مُحددة قادرة على التفاعل مع جسيمات النانو بطريقة مُتحكم بها، على سبيل المثال، يُمكن للبروتينات التي تحتوي على مجموعة سيستين استخدام هذا الجزء للارتباط بجسيمات النانو بشكل إيجابي، مما يُقلل من احتمالية حدوث تفاعلات غير مرغوب فيها أخرى [Aubin–Tam, *et al.* 2009].

بذلت جهودٌ عديدةٌ لمنع تَفكُّك البروتين أثناء اقترانه، ويُعدُّ اختيار الرابط المناسب أمرًا بالغ الأهمية لمنع تَفكُّك الجزيء الحيوي. يُعدُّ أوليغو إيثيلين جليكول oligo ethylene glycol (OEG) أحد أكثر الروابط استخدامًا، إذ يُقلِّل التفاعلات غير النوعية، ويُوفِّر درجاتٍ إضافيةً من الحرية للمجموعات الوظيفية الطرفية، و أن تُوظَّف الجسيمات النانوية مع جزيء الرابط، يُمكن ربط البروتين بالجسيمات النانوية

المُوظَّفة بعدة طرق، إحداها هي طريقة اقتران الأمين-الكربوكسيل القياسية، ومن الطرق الأخرى المُستخدمة اقتران الكربودي إيميد carbodiimide coupling ومن الطرق الأحدث المُستخدمة تفاعل "النقرة click" الذي يتكون من تفاعل أزيد وألكاين مُحفَّز بالنحاس copper-catalyzed reaction of an azide. وقد استُخدمت هذه الطريقة لربط الجسيمات النانوية بالجزيئات الحيوية مثل، واللوسيفراز، والبيروكسيديز، والأجسام المضادة دون فقدان نشاطها البيولوجي، وهناك أنواع أخرى من تفاعلات النقر مثل اقتران الثيول-أمين الاتجاهي غير المحفز uncatalyzed thiol-amine directional coupling. وعلى الرغم من أن تفاعل النقر المحفز بالنحاس شائع جدًا، إلا أن هذا المحفز يمكن أن يثبط نشاط البروتين وهو سام للمضيف في جرعات معينة، وهو أمر يمثل مشكلة عند إجراء التفاعل في الجسم الحي، وعلى الرغم من ذلك، فإن التطور السريع لتفاعلات النقر واضح من استخدامه في مجموعة متنوعة من التخصصات، بما في ذلك الكيمياء الطبية، وعلوم المواد والبوليمرات نظرًا لمزاياه العظيمة، مثل أدائه العالي في اقتران الجسيمات النانوية بالجزيئات الحيوية [Coxon and Stoddart, 1975 Coxon A.C.,].

[Stoddart

7-11. الأعمال والفرص المستقبلية Future Work and Opportunities

أثبت تطبيق الاستراتيجيات القائمة على تقنية النانو إمكانات هائلة في مجال الطب النانوي، فقد أثبتت الجسيمات النانوية المعدنية والبوليمرية فعاليتها في توصيل المواد العلاجية بشكل آمن ومنضبط، فضلا عن استخدامها في الهياكل الداعمة وفي الوسم والاستشعار، وقد سلَّطت هذه المراجعة الضوء على آليات تخليق الجسيمات

النانوية، ووظائفها، وربط الجزيئات الحيوية بها لاستخدامها في توصيل المواد العلاجية لتجديد الأنسجة، وفي سياق أوسع، يتطلب التطبيق الناجح للمواد النانوية في هندسة الأنسجة والطب التجديدي اتخاذ إجراءات على أربعة مستويات مختلفة:

1- تطوير مواد نانوية ومركبات نانوية جديدة ذات خصائص كيميائية وبيولوجية مناسبة، في حالة الجسيمات النانوية المستخدمة في السقالات، يجب أيضًا دراسة الخصائص الميكانيكية للمادة الناتجة جيدًا. وقد استشهدت هذه المراجعة بأبحاث استخدمت جسيمات النانو الذهبية (AuNPs) وجسيمات النانو الفضية (AgNPs) وأيونات الميثان (MIONS) ومواد غير عضوية أخرى، فضلًا عن بوليمرات البوليمرات (PLGA) والكيروزان ومواد بوليمرية (عضوية) أخرى، وقد ذُكر أن خصائص المواد النانوية قد تم ضبطها بناءً على استراتيجيات مثل التحكم في الحجم والوظيفة، وإجراء البلمرة المشتركة، وخط المعادن لتكوين سبائك نانوية (مثل Ag-Au) أو تطعيم جسيمات النانو من أكسيد المعادن بأيونات معدنية أخرى. وتكمن وراء هذه الاستراتيجيات إمكانية تطوير مركبات نانوية هجينة (مثل الجسيمات النانوية المغناطيسية في جسيمات نانوية من الهيدروجيل تحتوي على عامل علاجي)، مما يسمح بضبط خصائص المركبات النانوية بدقة وتحسين توصيل وإطلاق الجزيء، وهذا يفتح فرصًا جديدة للمتخصصين في الكيمياء والفيزياء وعلوم المواد.

2- إدراك الحاجة إلى مواد مختلفة ليس فقط لأنواع الأنسجة المختلفة، بل أيضًا لكل خطوة من خطوات عملية التجديد. ويكتسب هذا الأمر أهمية خاصة، إذ كما بيّنا، تتطلب كل خطوة مجموعات محددة من الجزيئات الحيوية والعوامل، بل وحتى الخلايا، وقد أبرزت هذه المراجعة أن بعض المواد متوافقة حيويًا (مثل

الذهب) أو قابلة للتحلل الحيوي (مثل الكيتوزان)، ومع ذلك، في هذا السياق، لا تقتصر الدراسات المخبرية على تقييم تأثير المواد النانوية والمركبات النانوية في تجديد الأنسجة فحسب، بل تشمل أيضًا تقييم طرق إزالة هذه المواد أو تحللها بشكل يمكن التحكم فيه بعد انتهاء عملها، ويتطلب تحميل الجسيمات النانوية (المحملة بعامل علاجي) وتوصيلها وإزالتها في كل خطوة منظوريًا هندسيًا، ويتمتع المتخصصون في الهندسة الحيوية والهندسة الكيميائية والمجالات المماثلة بخلفية كافية لفهم عملية تجديد الأنسجة كمجموعة من العمليات التي يجب التحكم فيها، مع ضمان التخلص السليم من بقايا الجسيمات النانوية وبقايا العوامل العلاجية من الخطوات السابقة.

3- ضمان سلامة المواد بعد الدراسات المخبرية، يُعدّ نقص الدراسات على الكائنات الحية من أبرز معوقات تطبيق المواد النانوية، ويُعدّ البحث التطبيقي أساسًا في هذا السياق، خاصةً أنه بالإضافة إلى القضايا المحلية، مثل السمية الخلوية أثناء نمو الخلايا، يجب تقييم قضايا أخرى، ومن الأمثلة على ذلك التراكم الحيوي للجسيمات النانوية في أعضاء أخرى، أو حدوث تفاعلات غير مرغوب فيها (أو تدهور) للمواد النانوية أثناء انتقالها إلى المنطقة المصابة عبر الكائن الحي، حتى إطلاق العوامل العلاجية يحتاج إلى دراسة متأنية فيما يتعلق بتأثيرها على الأنسجة والأعضاء المحيطة، وهذا من اختصاص المتخصصين في الطب التطبيقي.

4- تجدر الإشارة إلى أن هذه العملية تكرارية، إذ تعود إلى المختبر لتحسين خصائص المادة الحاملة النانوية حتى يتم التأكد من تقليل العيوب إلى الحد الأدنى بحيث لا تُشكّل تهديدًا للمرضى، وكما تم تسليط الضوء عليه في هذا

القسم الأخير، فإن استخدام الجسيمات النانوية المرتبطة بالجزيئات الحيوية الرئيسية المشاركة في عملية التجديد (من خلال طرق مباشرة أو غير مباشرة) يتطلب عملاً متعدد التخصصات، حين يعمل المتخصصون في العلوم والهندسة والطب بشكل تعاوني في مختلف المراحل، من العمل المختبري إلى التجارب السريرية.

Arias-Arana¹, A., Palomino-Marcelo¹, L., Gakiya-Teruya¹, M. Areche-Vargas, P. Ramamurthi, A., Rodriguez-Reyes, J. 2022. Nanoparticles as Carriers in Medical Applications: A Review Focusing on the Preparation and Use of Nanoparticles in Tissue Regeneration. *J. of Nano Biomedicine and Engineering*, V. 14 (1): 90 – 106. DOI: 10.5101/nbe.v14i1.p90-106

Aubin-Tam M.E., Hwang W. 2009. Hamad-Schifferli K., Site-directed nanoparticle labeling of cytochrome c. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(11): 4095-4100. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Chaudhary R., Nawaz K., Khan A.K., et al. 2020. An overview of the algae-mediated biosynthesis of nanoparticles and their biomedical applications. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1-35. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Christensen S.T., Feng H., Libera J.L., et al. 2010. Supported Ru-Pt bimetallic nanoparticle catalysts prepared by atomic layer deposition. *Nano Letters*, 2010, 10(8): 3047-3051. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Coxon A.C., Stoddart F. 1975. Synthesis of a [2]-cryptand with carbon ridgeheads. *Carbohydrate Research*, 1975, 44(1): 4-7. [Crossref](#)

Dumur F., Dumas E., Mayer C.R. 2020. Functionalization of gold nanoparticles by inorganic entities. *Nanomaterials*, 2020, 10(3). [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Egorova E.M., Kubatiev A.A., Schvets V.I. 2016. Biological Effects of Metal Nanoparticles [Internet]. 1st ed. Springer International Publishing, 2016. [Crossref](#)

Mehanna M.M., Mohyeldin S.M., Elgindy N.A. 2014. Respirable nanocarriers as a promising strategy for antitubercular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 2014, 187: 183–197. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Mundargi R.C., Babu V.R., Rangaswamy V. 2008. et al., Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D, L–lactide–co–glycolide) and its derivatives. *Journal of Controlled Release*, 2008, 125(3): 193–209. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Rana S., Yeh Y.C., Rotello V.M. 2010. Engineering the nanoparticle–protein interface: Applications and possibilities. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, 14(6): 828–834. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Ravindran A., Chandran P., Khan S.S. 2013. Biofunctionalized silver nanoparticles: Advances and prospects. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 105: 342–352. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Singh P., Kim Y.J., Zhang D., et al. 2016. Biological Synthesis of Nanoparticles from Plants and Microorganisms. *Trends in Biotechnology*, 2016, 34(7): 588–599. [Crossref](#) [Google Scholar](#)

Tri Handoko C., Huda A., Gulo F. 2019. Synthesis Pathway and Powerful Antimicrobial Properties of Silver Nanoparticle: A Critical Review. *Asian Journal of Scientific Research*, 2019, 12(1): 1–17. [Crossref](#) [Google Scholar](#)