الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بعنوان:

التقنيات النانوية في علاج مرض السرطان

الآليات والتطبيقات السريرية والتحديات المستقبلية

بإشراف:

أ.د محمود الغفري

إعداد الطلاب:

عدنان عمر العلاوي محمد أسامة عباس أنور محمود ضبيان

2024-2025

الفهرس

المقدمة 1
1. تعريف مرض السرطان 3
2. أسباب السرطان: الطفرات الجينية والعوامل البيئية 4
2.1 الطفرات الجينية(Genetic Mutations)..... 4
2.1.1 جينات مرتبطة بالسرطان 5
2.2 العوامل البيئية والسلوكية 5
2.2.1 المواد المسرطنة الكيميائية(Carcinogens) 5
2.2.2 الإشعاع (Radiation) 6
2.2.3 نمط الحياة والعوامل الغذائية 6
3. آلية تحول الخلية الطبيعية إلى سرطانية 7
4. التحديات في العلاج التقليدي للسرطان (الجراحة، الكيماوي، الإشعاعي).....9
4.1 الجراحة (Surgery) 9
4.2 العلاج الكيميائي (Chemotherapy) 11
4.3 العلاج الإشعاعي(Radiotherapy) 11
4.4 مقارنة بين تحديات العلاجات التقليدية.....13
5. الأدوية النانوية (Nanomedicine) 14
5.1 مقدمة عن الأدوية النانوية 14
5.2 تاريخ تطور الأدوية النانوية 14

5.2.1 البدايات (القرن العشرين) 14
5.2.2 التطورات الحديثة (1990-2010) 14
5.2.3 العصر الحالي (2020 وما بعد) 14
6. أنواع الجسيمات النانوية المستخدمة في الطب.....15
6.1 تطبيقات الأدوية النانوية في علاج السرطان.....16
6.2 تحديات الأدوية النانوية.....16
6.3 مستقبل الأدوية النانوية.....17
7. لماذا تعتبر الأدوية النانوية حلاً واعدًا لعلاج السرطان.....17
7.1 الدقة في استهداف الخلايا السرطانية (Targeted Delivery) 18
7.2 تقليل السمية والآثار الجانبية(Reduced Toxicity) 18
7.3 تحسين الفعالية العلاجية(Enhanced Efficacy) 19
7.4 تطبيقات واعدة في أنواع السرطان الصعبة 20
8. التحديات المتبقية والبحوث المستقبلية 20
9. أنواع الأدوية النانوية المستخدمة في علاج السرطان.....21
10. الليبوزومات :(Liposomes) حويصلات نانوية ذكية لنقل الأدوية بأمان.....22
10.1 ما هي الليبوزومات.....22
10.2 التركيب والتصميم 22
10.3 كيف تعمل الليبوزومات في علاج السرطان 23

10.4 المزايا مقارنةً بالعلاج الكيماوي التقليدي 24
10.5 تحديات استخدام الليبوزومات 25
10.6 المستقبل: الليبوزومات الذكية 25
11. أنواع الأدوية النانوية المستخدمة في علاج السرطان 25
11.1 الجسيمات النانوية (Nanoparticles) 26
12. أنظمة توصيل الدواء الذكية(Smart Drug Delivery Systems) 27
13. آلية عمل الأدوية النانوية في علاج السرطان 29
13.1 تحسين توصيل الدواء(Enhanced Drug Delivery) 29
13.2 الاستهداف الدقيق(Precision Targeting) 30
13.3 تركيبات المواد النانوية 30
13.3.1 مقدمة عن المواد النانوية 30
13.3.2 أنواع المواد النانوية 30
13.4 طرق تحضير المواد النانوية 32
13.5 خصائص المواد النانوية 32
13.6 تطبيقات المواد النانوية 33
14. الدراسات السريرية والتجارب على الأدوية النانوية للسرطان.....33
14.1 الأدلة السريرية 34
15. التحديات في تقييم الأدوية النانوية 35
15.1 اتجاهات بحثية حديثة 36
16. دور الرنين المغناطيسي في الادوية النانوية الخاصة بعلاج مرض السرطان 36

16.1 آلية عمل الرنين المغناطيسي في الأدوية النانوية 37
17. التطورات المستقبلية لعلاج السرطان باستخدام الأدوية النانوية 38
17.1 العلاج الشخصي الدقيق 38
17.2 العلاج المركب الذكي 39
17.3 التصميم الحاسوبي المتقدم 39
17.4 الإنجازات المتوقعة في المستقبل القريب 39
17.5 التحديات القائمة 39
18. الخاتمة والتوصيات حول علاج السرطان بالأدوية النانوية 40
18.1 التوصيات البحثية المستقبلية 40
18.1 دور الحكومات والشركات 41
18.1.1 الحكومات 41
18.1.2 الشركات 41
19. الآثارالأخلاقية والاجتماعية 42
20. استخدامات الرنين المغناطيسي النووي في مجال الأدوية النانوية لعلاج مرض السرطان ...42
20.1 التصوير والتشخيص الدقيق 43
20.2 توصيل الأدوية الموجه 43
20.3 العلاج الحراري المغناطيسي(Magnetic Hyperthermia) 43
20.4 المراقبة العلاجية في الوقت الحقيقي(Theranostics) 43
20.5 تقييم الاستجابة المناعية والتمثيل الغذائي 44
20.6 تحسين هندسة المواد النانوية 44

21. الرنين المغناطيسي في الأدوية النانوية لعلاج السرطان: آليات وتطبيقات متقدمة 45
21.1 الرنين المغناطيسي كأداة تشخيصية متقدمة في الطب النانوي 46
21.1.1 تحسين التباين في التصوير بالجسيمات النانوية المغناطيسية 46
21.2 الرنين المغناطيسي في توصيل الأدوية النانوية الموجهة 47
21.2.1 آلية التوصيل الذكي باستخدام المجالات المغناطيسية 47
21.3. العلاج الحراري المغناطيسي(Magnetic Hyperthermia) 47
21.3.1 مبدأ العمل 47
21.4. الرنين المغناطيسي في الثيرانوستكس :(Theranostics) الجمع بين التشخيص والعلاج 48
21.4.1 مفهوم الثيرانوستكس 48
21.4.2 تطبيقاته في السرطان 48
21.5 التحديات والاتجاهات المستقبلية 49
21.5.1 التحديات الرئيسية 49
21.5.2 الاتجاهات الحديثة 49
الخاتمة 49
الحالة السريرية 50
المراجع 56

المقدمة

يمثل مرض السرطان أحد أخطر التحديات الصحية التي تواجه البشرية في العصر الحديث، حيث تشير آخر الإحصائيات الصادرة عن منظمة الصحة العالمية إلى تسجيل أكثر من 20 مليون حالة جديدة سنوياً على مستوى العالم، مع توقعات بارتفاع هذا الرقم بنسبة 50% بحلول عام 2040. وفي مواجهة هذه الأزمة الصحية العالمية، تبرز الأدوية النانوية كأحد أهم الابتكارات العلمية الواعدة في مجال علاج الأورام، حيث تقدم حلولاً مبتكرة للتغلب على العديد من القيود التي تواجه العلاجات التقليدية.

تعاني الطرق العلاجية الحالية مثل العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي من عدة مشكلات جوهرية تحد من فعاليتها، أهمها الآثار الجانبية الشديدة الناتجة عن عدم انتقائية هذه العلاجات، حيث تؤثر على الخلايا السليمة بالإضافة إلى الخلايا السرطانية. كما أن ظاهرة مقاومة الأدوية التي تطورها الخلايا السرطانية تشكل تحدياً كبيراً يقلل من فاعلية العديد من العلاجات المتاحة حالياً. في هذا السياق، تقدم تقنيات النانو الطبية حلاً ثورياً يعيد تعريف طرق مكافحة السرطان.

تشمل الأدوية النانوية مجموعة متطورة من الأنظمة الدوائية التي تتراوح أبعادها بين 1-100 نانومتر، والتي تم تصميمها خصيصاً للتغلب على التحديات العلاجية. تعتمد هذه التقنية على ثلاثة مبادئ أساسية: أولاً، تحسين الخواص الدوائية عبر زيادة الذوبانية والاستقرار الدوائي. ثانياً، تعزيز التوزيع الدوائي الحيوي من خلال الاستفادة من تأثير النفاذية والاحتباس المعزز .(EPR) ثالثاً، تحقيق استهداف دقيق للخلايا السرطانية عبر وسائل التوجيه النشط والسلبية.

تتنوع أشكال الأنظمة النانوية المستخدمة في علاج السرطان، ومن أهمها:

الجسيمات الشحمية (Liposomes) مثل دواء دوكسيل المعتمد لعلاج سرطان المبيض

- الجسيمات البوليمرية(Polymeric nanoparticles)
- الجسيمات الذهبية(Gold nanoparticles)
- الدندريمرات(Dendrimers)
- الجسيمات السيلوسومية(Silasomes)

تمتلك هذه الأنظمة خصائص فريدة تمكنها من تجاوز العديد من الحواجز البيولوجية، حيث يمكن تصميمها للاستجابة لمحفزات محددة مثل تغيرات درجة الحموضة (pH) أو وجود إنزيمات معينة في البيئة الورمية، مما يضمن إطلاق الدواء في المكان والزمان المناسبين. كما يمكن تركيبها بأجسام مضادة أو جزيئات استهداف حيوية لتحقيق انتقائية عالية للخلايا السرطانية.

تشير الدراسات الحديثة إلى أن الأدوية النانوية تحقق عدة مزايا علاجية مهمة:

- زيادة تركيز الدواء في موقع الورم بنسبة تصل إلى 10-100 ضعف مقارنة بالعلاجات التقليدية
- تقليل الجرعة الدوائية المطلوبة بنسبة تصل إلى 50%
- خفض الآثار الجانبية بشكل ملحوظ
- التغلب على مشكلة مقاومة الأدوية
- إمكانية الجمع بين التشخيص والعلاج (العلاج النانوي الثيرانوستيكي)

على الرغم من هذه الإمكانات الواعدة، تواجه الأدوية النانوية بعض التحديات التي تحتاج إلى معالجة، أهمها القضايا المتعلقة بالسمية طويلة المدى، وتعقيدات التصنيع، والتكلفة العالية، بالإضافة إلى الحاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية لتأكيد الفعالية والأمان في البشر.

يهدف هذا البحث إلى تقديم تحليل شامل لدور الأدوية النانوية في علاج السرطان، من خلال استعراض الآليات الجزيئية، والأنواع المختلفة، والتطبيقات السريرية، بالإضافة إلى التحديات والآفاق المستقبلية. كما سيناقش البحث أحدث التطورات في هذا المجال، بما في ذلك التوجهات الحديثة نحو الطب الشخصي والأنظمة الذكية القابلة للتحكم عن بعد.

تكمن أهمية هذا البحث في كونه يجمع بين الجوانب العلمية والتطبيقية لهذه التقنية المتطورة، مع تقديم رؤية نقدية للتحديات واقتراحات للتغلب عليها. كما يسهم في تسليط الضوء على أحدث الابتكارات التي قد تشكل مستقبل علاج الأورام في السنوات القادمة.

1. تعريف مرض السرطان

السرطان هو مصطلح شامل لمجموعة كبيرة من الأمراض تتميز جميعها بنمو وتكاثر غير منضبط للخلايا غير الطبيعية التي تمتلك القدرة على غزو الأنسجة السليمة المجاورة والانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم. هذه الظاهرة المرضية تنشأ عندما تفقد الخلايا آلية التنظيم الذاتي التي تتحكم في دورة حياتها الطبيعية، مما يؤدي إلى انقسام متسارع وغير محدود، وتجنب الموت الخلوي المبرمج (الاستماتة)، وتطور قدرات غازية تمكنها من الانتقال عبر الدم أو الجهاز الليمفاوي لتكوين أورام ثانوية في مواقع بعيدة (النقائل).

من الناحية البيولوجية، يحدث السرطان بسبب تراكم الطفرات الجينية في الخلايا، سواء في الجينات المسرطنة (التي تنشط النمو) أو الجينات الكابتة للورم (التي تثبطه). هذه التغيرات الجينية تؤدي إلى فقدان التوازن الطبيعي بين تكاثر الخلايا وموتها، مما يخلق كتلة نسيجية شاذة. مع تقدم المرض، تكتسب الخلايا السرطانية خصائص إضافية تمكنها من التهرب من الجهاز المناعي، وتطوير أوعية دموية جديدة (تكوين الأوعية)، ومقاومة العلاجات المختلفة.

يختلف السرطان عن الأورام الحميدة، التي تنمو بشكل محدود ولا تغزو الأنسجة الأخرى أو تنتشر. كما أن السرطانات تتنوع بشكل كبير في سلوكها السريري، فبعضها ينمو ببطء وقد لا يسبب أعراضًا لسنوات، بينما آخرون يكونون عدوانيين ويحتاجون إلى تدخل طبي سريع. يعتمد مسار المرض ونتائجه على عوامل متعددة تشمل نوع السرطان، موقعه، مرحلة التشخيص، وخصائصه الجزيئية.

من الناحية الطبية، يشكل السرطان تحديًا كبيرًا بسبب تعقيده البيولوجي وتنوعه. ومع ذلك، فإن التقدم في الأبحاث أدى إلى تطوير استراتيجيات علاجية متقدمة مثل العلاجات الموجهة والمناعية، والتي تحسن بشكل كبير من فرص الشفاء أو التحكم طويل الأمد في المرض. يبقى الكشف المبكر عن طريق الفحوصات الدورية عاملاً حاسمًا في تحسين النتائج العلاجية ونوعية حياة المرضى.

يشمل السرطان بشكل عام مجموعة كبيرة من الأمراض التي تتميز بنمو غير طبيعي للخلايا، حيث تنقسم هذه الخلايا بشكل عشوائي ولديها القدرة على غزو الأنسجة المجاورة أو الانتشار إلى أعضاء أخرى في الجسم (عملية تُعرف بـ الانبثاث.(Metastasis)

يبدأ السرطان عندما تتعطل الآليات التي تنظم نمو الخلايا وموتها، مما يؤدي إلى تكاثر غير منضبط. يمكن أن ينشأ السرطان في أي نسيج أو عضو، مثل:

السرطانات الصلبة (مثل سرطان الثدي، الرئة، البروستاتا، القولون).

السرطانات الدموية (مثل اللوكيميا - سرطان الدم، والأورام اللمفاوية).

2. أسباب السرطان: الطفرات الجينية والعوامل البيئية

يعد السرطان من أكثر الأمراض تعقيداً من حيث آلية النشوء والتطور، حيث ينتج عن تفاعل عوامل داخلية وخارجية تؤدي في النهاية إلى تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. وتكمن الخطورة في قدرة هذه الخلايا على النمو بشكل غير منضبط، وغزو الأنسجة المجاورة، والانتشار إلى أعضاء بعيدة في عملية تُعرف بـ "النقائل ."لفهم كيفية حدوث هذا التحول الخلوي، لا بد من دراسة العاملين الرئيسيين المسؤولين عن ظهور السرطان :الطفرات الجينية والعوامل البيئية.

2.1 الطفرات الجينية(Genetic Mutations)

تؤدي التغيرات في الحمض النووي DNA إلى تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. تنقسم الطفرات المسببة للسرطان إلى نوعين رئيسيين :

- طفرات مكتسبة (Somatic Mutations)

تحدث في خلايا معينة خلال حياة الشخص بسبب عوامل مثل:

أخطاء في انقسام الخلايا.(DNA replication errors)

التعرض للمواد المسرطنة (مثل التبغ، الأشعة فوق البنفسجية).

معظم السرطانات (90%) ناتجة عن طفرات مكتسبة وليست وراثية.

- **طفرات وراثية (Germline Mutations)**

تنتقل من الآباء إلى الأبناء وتزيد من خطر الإصابة بالسرطان (مثل طفرات جينات BRCA1/BRCA2في سرطان الثدي والمبيض).

تشكل 5-10% من حالات السرطان.

2.1.1 جينات مرتبطة بالسرطان:

الجينات المسرطنة :(Oncogenes) عندما تتحور، تسبب نموًا غير منضبط (مثل HER2في سرطان الثدي).

الجينات الكابحة للورم :(Tumor Suppressor Genes) عند تعطيلها، تفقد الخلية قدرتها على إصلاح DNA أو التدمير الذاتي مثل (p53 و RB1)

جينات إصلاح :DNA عند حدوث خلل فيها، تتراكم الطفرات (مثل جينات MLH1, MSH2في سرطان القولون الوراثي).

2.2 العوامل البيئية والسلوكية

تلعب العوامل الخارجية دورًا كبيرًا في تحفيز الطفرات الجينية المسببة للسرطان، ومن أبرزها:

2.2.1 المواد المسرطنة الكيميائية(Carcinogens)

التدخين: يحتوي على 70 مادة مسرطنة (مثل البنزين، النتروزامين) تسبب سرطانات الرئة، المثانة، وغيرها.

الكحول : يزيد خطر سرطانات الكبد، المريء، والثدي.

الأسبستوس :يسبب سرطان الرئة والميزوثليوما.

اللحوم المصنعة :تحتوي على نترات مرتبطة بسرطان القولون.

2.2.2 الإشعاع (Radiation)

الأشعة فوق البنفسجية (UV) : تسبب طفرات في جلد الإنسان تؤدي إلى سرطان الجلد (مثل الميلانوما).

الإشعاع المؤين :(X-rays, Gamma rays) يزيد خطر اللوكيميا وسرطان الغدة الدرقية.

العدوى الفيروسية والبكتيرية

فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) : يسبب سرطان عنق الرحم، الفم، والحلق.

فيروس التهاب الكبد B و C (HBV, HCV) : يؤدي إلى سرطان الكبد.

بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري (H. pylori) : تزيد خطر سرطان المعدة.

2.2.3 نمط الحياة والعوامل الغذائية

السمنة :ترتبط بسرطانات الثدي (بعد انقطاع الطمث)، القولون، والبنكرياس.

قلة النشاط البدني :تزيد خطر الإصابة بعدة أنواع من السرطان.

نظام غذائي غير صحي:

نقص الألياف ← سرطان القولون.

الأطعمة عالية الدهون ← سرطانات البروستاتا والثدي.

الهرمونات

الإستروجين :ارتفاع مستوياته (طبيعيًا أو عبر العلاج الهرموني) يزيد خطر سرطان الثدي.

التستوستيرون :قد يساهم في سرطان البروستاتا.

2.3 عوامل أخرى

العمر :تزيد احتمالية السرطان مع التقدم في العمر بسبب تراكم الطفرات.

الالتهابات المزمنة :مثل التهاب القولون التقرحي الذي يزيد خطر سرطان القولون.

المناعة الضعيفة :(مثل مرضى الإيدز أو متلقي زراعة الأعضاء) أكثر عرضة لسرطانات معينة (مثل ساركوما كابوسي).

3. آلية تحول الخلية الطبيعية إلى سرطانية

يمثل التحول السرطاني للخلايا عملية معقدة وديناميكية تنطوي على سلسلة من التغيرات الجزيئية والخلوية التي تحول الخلية السليمة المنضبطة إلى خلية شاذة تنمو وتتكاثر بشكل لا يمكن السيطرة عليه. هذه العملية التحولية لا تحدث بين ليلة وضحاها، بل تتطلب تراكمًا تدريجيًا للطفرات الجينية والتغيرات اللاجينية التي تمنح الخلية ميزات سرطانية مميزة. في الأساس، يخضع التحول السرطاني لستة مبادئ رئيسية حددها الباحثون:

- اكتساب إشارات نمو ذاتية
- مقاومة الإشارات المثبطة للنمو
- تجنب الموت الخلوي المبرمج (الاستماتة)
- اكتساب قدرة التكاثر اللانهائي
- تحفيز تكوين أوعية دموية جديدة
- اكتساب القدرة على الغزو والانتشار

تتمثل الخطوة الأولى في هذه العملية في تلف الحمض النووي (DNA) الذي قد ينتج عن عوامل داخلية (مثل أخطاء أثناء انقسام الخلية) أو خارجية (مثل التعرض للإشعاع أو المواد المسرطنة). عندما تفشل آليات إصلاح الحمض النووي في تصحيح هذه الأخطاء، تتراكم الطفرات التي تؤثر بشكل خاص على ثلاث فئات رئيسية من الجينات: الجينات المسرطنة(oncogenes) ، الجينات الكابتة للورم(tumor suppressor genes) ، وجينات إصلاح الحمض النووي.

تؤدي التغيرات في هذه الجينات إلى تعطيل الدورة الخلوية الطبيعية وإلغاء الضوابط الدقيقة التي تنظم نمو الخلايا وتكاثرها. على سبيل المثال، قد تؤدي طفرة في جين مسرطن إلى تحوله إلى شكل نشط

بشكل دائم، مما يدفع الخلية إلى الانقسام المستمر. بالمقابل، قد تعطل طفرة في جين كابت للورم آلية التثبيط الطبيعية لنمو الخلايا.

مع تقدم هذه التغيرات، تكتسب الخلية تدريجياً خصائص أكثر عدوانية. تبدأ بتطوير مقاومة للإشارات التي تطلب منها التوقف عن الانقسام أو الخضوع للموت المبرمج. ثم تكتسب القدرة على تحفيز تكوين أوعية دموية جديدة لتغذية نموها، وأخيراً تنمي القدرة على غزو الأنسجة المجاورة والانتقال إلى مواقع بعيدة في الجسم.

تجدر الإشارة إلى أن هذه العملية لا تتم بمعزل عن البيئة المحيطة بالخلية. فالتفاعلات المعقدة بين الخلية السرطانية والبيئة المكروية للورم (التي تشمل الخلايا المناعية، والخلايا الليفية، والأوعية الدموية) تلعب دوراً حاسماً في تطور المرض. هذه العلاقات الديناميكية تساعد في تفسير لماذا تتصرف الأورام بشكل مختلف في مختلف المرضى، ولماذا تستجيب للعلاجات بدرجات متفاوتة.

فهم هذه الآليات التحولية ليس مجرد تمرين أكاديمي، بل له تطبيقات سريرية مباشرة. فمن خلال تحديد النقاط الحرجة في هذه العملية، يمكن للباحثين تطوير استراتيجيات علاجية أكثر دقة تستهدف مسارات محددة في تطور الورم، مما يفتح آفاقاً جديدة في العلاج الشخصي للسرطان.

تمر الخلية بمراحل متعددة قبل أن تصبح سرطانية، تشمل:

- البداية :(Initiation) طفرة في DNA تسبب تغيرًا جينيًا.
- التطور :(Promotion) عوامل مساعدة (مثل الالتهاب) تحفز نمو الخلايا المتحورة.
- التقدم :(Progression) تكتسب الخلايا المزيد من الطفرات، تصبح غازية، وتنتشر.

يعتبر السرطان مرض معقد ناتج عن تفاعل بين:

- عوامل جينية (طفرات في الجينات المسرطنة أو الكابحة للورم)
- عوامل بيئية (التدخين، الإشعاع، العدوى)
- عوامل مرتبطة بنمط الحياة (التغذية، السمنة، الكحول)

فهم هذه الأسباب يساعد في:

تطوير أدوية مستهدفة (مثل العلاج النانوي).

وضع استراتيجيات للوقاية (مثل اللقاحات ضدHPV ، الكشف المبكر)

السرطان مرض معقد ناتج عن تفاعل بين:

عوامل جينية (طفرات في الجينات المسرطنة أو الكابحة للورم).

عوامل بيئية (التدخين، الإشعاع، العدوى).

عوامل مرتبطة بنمط الحياة (التغذية، السمنة، الكحول)

4. التحديات في العلاج التقليدي للسرطان (الجراحة، الكيماوي، الإشعاعي):

العلاجات التقليدية للسرطان — الجراحة، العلاج الكيميائي، والعلاج الإشعاعي — تُعدُّ حجر الأساس في مكافحة الأورام، لكنها تواجه تحديات كبيرة تتعلق بالآثار الجانبية، مقاومة الأدوية، وحدود الفعالية . فيما يلي تحليل مفصل لكل علاج وتحدياته:

4.1 الجراحة (Surgery)

التحديات الرئيسية:

أ. عدم اكتمال الاستئصال (Incomplete Resection)

بعض الأورام تكون غازية أو قريبة من أعضاء حيوية (مثل الدماغ، الكبد، أو الأعصاب)، مما يجعل الاستئصال الكامل صعبًا.

حتى عند استئصال الورم بالكامل، قد تبقى خلايا سرطانية مجهرية غير مرئية، مما يؤدي إلى انتكاسة المرض.

ب. المضاعفات الجراحية

النزيف والعدوى :خاصة في العمليات الكبيرة مثل استئصال البنكرياس.(Whipple procedure)

فقدان وظيفة العضو :مثلاً:

استئصال المثانة ← يحتاج المريض إلى كيس خارجي للبول.

استئصال الحنجرة ← فقدان القدرة على الكلام الطبيعي.

التشوهات الجمالية :مثل استئصال الثدي (Mastectomy) أو أجزاء من الوجه.

ج. صعوبة الوصول إلى بعض الأورام

أورام الدماغ أو النخاع الشوكي قد تكون في مناطق حساسة يصعب الوصول إليها دون تلف أنسجة عصبية.

الأورام المتنقلة (مثل سرطان المبيض المنتشر) يصعب إزالتها جراحيًا بالكامل.

الأعراض/المشاكل	نوع الضرر
- نقص كريات الدم البيضاء يؤدي إلى عدوى خطيرة. -فقر الدم يؤدي إلى إرهاق شديد. -نزيف بسبب نقص الصفائح.	تثبيط نخاع العظم
غثيان،قيء،إسهال. -تقرحات الفم.	تلف الجهاز الهضمي
بسبب تأثير الأدوية على بصيلات الشعر.	تساقط الشعر
خدر، ألم، أو ضعف في الأطراف (الاعتلال العصبي المحيطي).	تلف الأعصاب
بعض الأدوية مثل (Doxorubicin) تسبب اعتلال عضلة القلب.	تلف القلب

الأعراض/المشاكل	نوع الضرر
تلف الخلايا التناسلية (مبيض/خصية).	العقم

4.2 العلاج الكيميائي (Chemotherapy)

التحديات الرئيسية:

أ. الآثار الجانبية الشديدة (بسبب تلف الخلايا السليمة سريعة الانقسام)

ب. مقاومة الأدوية (Drug Resistance)

الخلايا السرطانية قد تطور آليات للهروب من تأثير العلاج الكيميائي، مثل:

ضخ الدواء خارج الخلية بواسطة بروتينات مثل .(P-glycoprotein)

تغيرات في الجينات المستهدفة (مثل طفرات في جين TUBB3) تقلل فعالية أدوية التاكسان.(

تنشيط مسارات بديلة للنمو (مثل تحفيز مستقبلات نمو أخرى).

الخلايا الجذعية السرطانية (تكون خاملة ومقاومة للعلاج، ثم تعاود النمو لاحقًا).

ج. مشكلة "الجرعة السامة (Therapeutic Index)

الفرق بين الجرعة الفعالة والجرعة السامة صغير، مما يجعل من الصعب تحقيق التوازن بين الفعالية والسمية.

4.3 العلاج الإشعاعي(Radiotherapy)

التحديات الرئيسية:

أ. الآثار الجانبية الحادة والمزمنة

الأعراض/المشاكل	نوع الضرر
احمرار، تقشر، تليف، أو تقرحات.	تلف الجلد والأنسجة
كالتهاب الفم أو المريء (صعوبة البلع).	التهاب الأغشية المخاطية
الرئة:تليفرئوي. -القلب: أمراض شرايين (بعد علاج سرطان الثدي). -الدماغ: تلف إدراكي.	تلف الأعضاء المجاورة
الإشعاع قد يسبب طفرات في الخلايا السليمة، مما يؤدي إلى أورام جديدة بعد سنوات.	السرطانات الثانوية

ب. مقاومة الإشعاع (Radioresistance)

نقص الأكسجة في الورم :(Hypoxia) الخلايا السرطانية في المناطق قليلة الأكسجين تكون أقل حساسية للإشعاع.

إصلاح تلف الـ :DNA بعض الأورام تطور أنظمة لإصلاح الشقوق في الحمض النووي الناتجة عن الأشعة.

الخلايا الجذعية السرطانية :قد تنجو من الإشعاع وتعيد نمو الورم.

ج. صعوبة استهداف الأورام المتحركة

الأورام القريبة من أعضاء متحركة (مثل الرئة أو الكبد) تتطلب تقنيات دقيقة مثل التوجيه بالتنفس (Respiratory Gating).

4.4 مقارنة بين تحديات العلاجات التقليدية

مشكلة المقاومة	الآثار الجانبية الشائعة	أكبر تحدٍ	العلاج
الخلايا المتبقية تعاود النمو	النزيف، العدوى، فقدان الوظيفة	عدم استئصال الورم بالكامل	الجراحة
ضخ الدواء خارج الخلايا	تثبيط المناعة، غثيان، تلف الأعضاء	السمية الجهازية	الكيماوي
نقص الأكسجة وإصلاح الـDNA	تليف، التهاب، سرطانات ثانوية	تلف الأنسجة السليمة	الإشعاعي

الحلول المطروحة للتغلب على هذه التحديات

العلاجات المستهدفة (Targeted Therapy) : مثل عقار Trastuzumabلسرطان الثدي HER2+.

العلاج المناعي (Immunotherapy) : مثل مثبطات.(PD-1/PD-L1 (Pembrolizumab

العلاج بالخلايا CAR-T :هندسة مناعية لمهاجمة الخلايا السرطانية.

الجراحة الإشعاعية (Stereotactic Radiosurgery) :كالـ Gamma Knifeلأورام الدماغ.

النانوتكنولوج: إيصال الأدوية بدقة أكبر وتقليل السمية.

العلاجات التقليدية للسرطان فعالة لكنها تواجه تحديات كبيرة، مما يدفع العلم نحو طب شخصي أكثر دقة بأقل آثار جانبية. التطورات في العلاج المناعي، الجيني، والتقنيات الدقيقة تُعتبر أملاً واعدًا لمستقبل علاج السرطان.

5. الأدوية النانوية (Nanomedicine) :

5.1 مقدمة عن الأدوية النانوية:

الأدوية النانوية هي عقاقير تستخدم تكنولوجيا النانو (التعامل مع المواد بحجم 1-100 نانومتر) لتحسين توصيل الأدوية، زيادة فعاليتها، وتقليل آثارها الجانبية. تعتمد على جسيمات نانوية)مثل liposomes، dendrimers، أو quantum dots) تُحمل الدواء وتوجهه بدقة إلى الخلايا المستهدفة.

5.2 تاريخ تطور الأدوية النانوية

5.2.1 البدايات (القرن العشرين)

1965: أول استخدام للجسيمات النانوية في الطب (مثل الليبوزومات كحاملات دواء).

1980s: تطوير جسيمات بوليمرية نانوية لإطالة عمر الدواء في الجسم.

5.2.2 التطورات الحديثة(1990-2010)

1995 : أول دواء نانوي معتمد من FDA Doxil®، ليبوزومات محملة بـ Doxorubicin لعلاج السرطان.

2000s : ظهور أدوية نانوية مستهدفة مثل(Abraxane® ألبومين نانوي مع Paclitaxel لسرطان الثدي).

2010s : تطور العلاج المناعي النانوي (مثل لقاحات نانوية ضد السرطان).

5.2.3 العصر الحالي (2020 وما بعد)

- أدوية نانوية ذكية :تستجيب لـ حموضة الورم أو إنزيمات معينة.
- النانو روبوتات :قيد البحث لتوصيل أدوية داخل خلايا محددة.

6. أنواع الجسيمات النانوية المستخدمة في الطب

الجسيمات النانوية تُستخدم في تطبيقات طبية متعددة مثل التشخيص الدقيق، توصيل الأدوية، والعلاج الموجه للأمراض. تتميز هذه الجسيمات بحجمها المتناهي الصغر (بين 1 و100 نانومتر) وخصائصها الفريدة التي تتيح تفاعلات دقيقة مع الخلايا والأنسجة البشرية.

من بين أبرز أنواع الجسيمات النانوية المستخدمة في الطب :الجسيمات الذهبية النانوية)للتشخيص والعلاج الضوئي(، الجسيمات الشحمية)كحاملات للأدوية(، الكماشات الكربونية)للتوصيل الدوائي(، الجسيمات البوليمرية (القابلة للتحلل الحيوي)، بالإضافة إلى أكاسيد المعادن النانوية (مثل الحديد في التصوير بالرنين المغناطيسي).

أمثلة تطبيقية	الوصف	النوع
) ®Doxilسرطان المبيض، الكابوسي ساركوما.(	جسيمات دهنية تحمل أدوية داخل طبقة ثنائية الفوسفوليبيد.	الليبوزومات (Liposomes)
) ®Genexol-PMسرطان الثدي.(	جسيمات مصنوعة من بوليمرات قابلة للتحلل) مثل.(PLGA	البوليمرات النانوية
في طور التجارب للإيدز والسرطان.	جسيمات متفرعة بدقة عالية، تحمل أدوية على سطحها.	دندرايمرات (Dendrimers)
علاجات تجريبية لسرطان البروستاتا.	تستخدم في التصوير الحراري والعلاج الضوئي.	الجسيمات الذهبية النانوية
أبحاث في العلاج الجيني.	مثل أنابيب الكربون النانوية، تُستخدم في توصيل الجينات.	الكربون النانوي

6.1 تطبيقات الأدوية النانوية في علاج السرطان

أ. تحسين توصيل الأدوية الكيماوية

التغلب على مشكلة الذوبان :بعض الأدوية) مثل (Paclitaxel غير قابلة للذوبان في الماء، لأن النانو يحملها عبر جسيمات مثل ألبومين .(®Abraxane)

تجنب مقاومة الخلايا :الجسيمات النانوية تتخطى مضخات الأدوية) مثل.(P-glycoprotein

ب. التوجيه المستهدف(Targeted Delivery)

الاستهداف السلبي :يستغل تسريب الأوعية الدموية للورم تأثير.(EPR)

الاستهداف النشط :يُستخدم أجسام مضادة أو بروتينات لتوجيه الدواء للخلايا السرطانية (مثل جسيمات مغناطيسية).

ج. تقليل الآثار الجانبية

تقليل تلف الخلايا السليمة لأن الدواء يُطلق بشكل انتقائي في الورم.

6.2 تحديات الأدوية النانوية

أ. التحديات العلمية

صعوبة تصنيع جسيمات متجانسة.

مشاكل في الاستقرار الكيميائي (تجمّع الجسيمات).

ب. التحديات السريرية

سمية بعض المواد النانوية (مثل الجسيمات المعدنية).

صعوبة اختراق الأورام الصلبة (ضغط الورم العالي يمنع وصول النانو).

ج. التكلفة والتنظيم

إنتاج الأدوية النانوية مكلف، ويتطلب موافقات تنظيمية صارمة.

6.3 مستقبل الأدوية النانوية

العلاج المركب :دمج النانو مع العلاج المناعي) مثل.(PD-1 inhibitors

تشخيص وعلاج متزامن :(Theranostics) جسيمات تُستخدم للتصوير والعلاج معًا.

النانو روبوتات :قد تحقن في الدم لتصحيح طفرات جينية أو قتل خلايا سرطانية.

أمثلة على أدوية نانوية معتمدة

الناقل النانوي	المرض المستهدف	الدواء
ليبوزومات	سرطان المبيض، الكابوسي	Doxil®
ألبومين نانوي	سرطان الثدي، البنكرياس	Abraxane®
ليبوزومات	سرطان البنكرياس	Onivyde®

تمثل الأدوية النانوية ثورة في الطب الدقيق، خاصة في علاج السرطان. رغم التحديات، فإنها تقدم أملاً كبيرًا في تقليل السمية، زيادة الفعالية، وتطوير علاجات شخصية .المستقبل قد يشهد نانو روبوتات قادرة على إصلاح الخلايا التالفة أو استهداف السرطان بدقة غير مسبوقة

7. لماذا تعتبر الأدوية النانوية حلاً واعدًا لعلاج السرطان

تقدم الأدوية النانوية حلولًا ثورية للتحديات التي تواجه العلاجات التقليدية للسرطان (مثل الجراحة، الكيماوي، والإشعاع)، وذلك من خلال ثلاث مزايا رئيسية :الدقة في الاستهداف، تقليل السمية، وتحسين الفعالية .

7.1 الدقة في استهداف الخلايا السرطانية (Targeted Delivery)

أ. آلية العمل:

- الاستهداف السلبي:(Passive Targeting)

تستغل الجسيمات النانوية تسريب الأوعية الدموية للورم (ظاهرة EPR – Enhanced Permeability and Retention)، حيث تكون أوعية الورم مسامية فتسمح بتسرب الجسيمات واحتباسها داخل الورم.

- الاستهداف النشط:(Active Targeting)

تزود الجسيمات النانوية بواسطة أجسام مضادة، ببتيدات، أو جزيئات حيوية (مثل حمض الفوليك) لتلتصق بمستقبلات محددة على سطح الخلايا السرطانية.

مثال: جسيمات نانوية مغناطيسية توجه بمجال مغناطيسي خارجي.

ب. المزايا:

تقليل الضرر على الخلايا السليمة (على عكس الكيماوي الذي يدمر جميع الخلايا سريعة الانقسام).

القدرة على الوصول إلى أورام عميقة أو صغيرة يصعب استئصالها جراحيًا.

7.2 تقليل السمية والآثار الجانبية(Reduced Toxicity)

أ. مقارنة بين العلاج بالأدوية النانوية مع العلاج الكيماوي التقليدي:

الأدوية النانوية	العلاج الكيماوي التقليدي	السمية
أقل بسبب التوجيه الدقيق.	نعم (نقص مناعة، فقر دم)	تلف نخاع العظم
نادر (لا يؤثر على بصيلات الشعر).	شائع	تساقط الشعر

الأدوية النانوية	العلاج الكيماوي التقليدي	السمية
أقل مع استخدام ناقلات مثل الليبوزومات.	خطر عالٍ) مثل Doxorubicin)	تلف القلب والكلى

ب. أسباب انخفاض السمية:

إطلاق الدواء بشكل انتقائي داخل الورم (بسبب تغيرات في درجة الحموضة أو إنزيمات الورم).

حماية الدواء من التحلل في الدم قبل الوصول للهدف (مثل استخدام بوليمرات نانوية).

7.3 تحسين الفعالية العلاجية(Enhanced Efficacy)

أ. التغلب على مقاومة الأدوية:

تجنب مضخات الأدوية مثل P-glycoprotein التي تطرد الدواء من الخلايا السرطانية.

زيادة تركيز الدواء داخل الورم بسبب تراكم الجسيمات النانوية عبر ظاهرة EPR

ب. تحسين خصائص الأدوية:

زيادة ذوبانية الأدوية غير القابلة للذوبان في الماء مثال ®Abraxane :يحوّل Paclitaxel إلى صورة نانوية قابلة للحقن.

إطالة عمر الدواء في الجسم (تتحلل الجسيمات ببطء، مما يزيد زمن التعرض للورم)

ج. علاجات متعددة في نظام واحد:(Combinatorial Therapy)

يمكن دمج أدوية متعددة في جسيم نانوي واحد لمهاجمة الورم عبر آليات مختلفة.

مثال: جسيم نانوي يحمل دواء كيماوي + دواء مناعي مثبط.PD-1

7.4 تطبيقات واعدة في أنواع السرطان الصعبة

أ. سرطانات مقاومة للعلاج التقليدي:

سرطان البنكرياس :بسبب صعوبة اختراق الأدوية للورم (النانو يحسن الاختراق).

أورام الدماغ :حاجز الدم-الدماغ (BBB) يمنع وصول الأدوية، لكن الجسيمات النانوية الصغيرة يمكنها عبوره.

ب. أمثلة ناجحة:

الميزة	الاستخدام	الدواء النانوي
ليبوزومات تقلل سمية Doxorubicin على القلب.	سرطان المبيض، الكابوسي ساركوما	Doxil®
ألبومين نانوي يزيد فعالية.Paclitaxel	سرطان الثدي، البنكرياس	Abraxane®
يحسن بقاء المريض مقارنةً بالكيماوي التقليدي.	سرطان البنكرياس المتقدم	Onivyde®

8. التحديات المتبقية والبحوث المستقبلية

أ. التحديات:

تعقيد التصنيع :صعوبة إنتاج جسيمات متجانسة بمواصفات دقيقة.

السمية طويلة الأمد :بعض المواد النانوية (مثل الذهب) قد تتراكم في الكبد.

التكلفة العالية :إنتاج الأدوية النانوية مكلف مقارنةً بالعلاجات التقليدية.

ب. اتجاهات مستقبلية:

النانو روبوتات :جسيمات ذكية تحقن في الدم وتتحكم بها عن بعد لإيصال الأدوية.

العلاج الحراري النانوي :استخدام جسيمات ذهبية لتسخين الخلايا السرطانية بالتزامن مع الأشعة تحت الحمراء.

الدمج مع الذكاء الاصطناعي :لتصميم جسيمات نانوية مخصصة لكل مريض بناء على خريطة الورم الجينية.

الأدوية النانوية تقدم حلولًا غير مسبوقة لدقة الاستهداف، تقليل السمية، وزيادة الفعالية، مما يجعلها أملًا كبيرًا لعلاج السرطانات المستعصية. رغم التحديات، فإن التطورات السريعة في هذا المجال تُبشر بتحول جذري في الطب الدقيق خلال العقد القادم.

9. أنواع الأدوية النانوية المستخدمة في علاج السرطان

في السنوات الأخيرة، شهدت أبحاث علاج السرطان طفرة نوعية بظهور الأدوية النانوية، التي تُعدُّ أحد أهم التطورات في مجال الطب الدقيق .تعتمد هذه التقنية على تصميم جسيمات متناهية الصغر (بحجم 1-100 نانومتر) تُستخدم كناقلات ذكية للأدوية، مما يحسن فعالية العلاج ويقلل الآثار الجانبية مقارنةً بالعلاجات التقليدية.

تتنوع أشكال الأدوية النانوية المستخدمة في مكافحة السرطان، حيث يُصمم كل نوع ليتغلب على تحديات محددة، مثل:

صعوبة وصول الأدوية إلى الورم.

مقاومة الخلايا السرطانية للعلاج الكيميائي.

السمية العالية على الأنسجة السليمة.

من بين أكثر الأنواع استخدامًا:

- الليبوزومات → (Liposomes) حويصلات دهنية تنقل الأدوية بأمان.

- الجسيمات البوليمرية → (Polymeric Nanoparticles) تتحكم في إطلاق الدواء.
- الدندرايمرات → (Dendrimers) جسيمات متفرعة بدقة عالية.
- الجسيمات الذهبية → (Gold Nanoparticles) للعلاج الضوئي الحراري.
- النانو-ألبومين → (Nano-Albumin) لتحسين ذوبانية الأدوية.

وفي هذا البحث سنستعرض بالتفصيل آلية عمل كل نوع، أمثلة تطبيقية، ومزاياها في تحسين نتائج علاج السرطان.

10. الليبوزومات :(Liposomes) حويصلات نانوية ذكية لنقل الأدوية بأمان

10.1 ما هي الليبوزومات؟

الليبوزومات هي حويصلات كروية نانوية (حجمها 50-200 نانومتر) تتكون من طبقة ثنائية من الدهون الفوسفورية (مشابهة لغشاء الخلية)، تحبس بداخلها الدواء أو المادة الفعالة. تم اكتشافها عام 1965، وأصبحت أول ناقلات نانوية معتمدة لعلاج السرطان.

10.2 التركيب والتصميم

الطبقة الثنائية الدهنية:

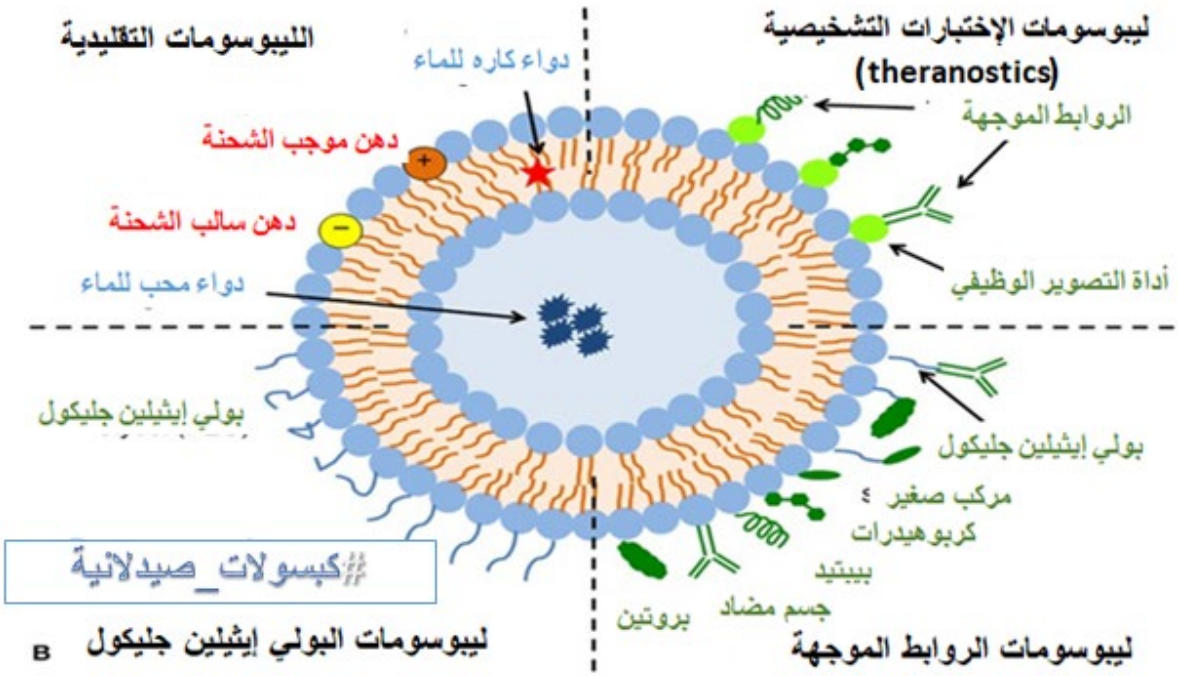
تتكون من فوسفوليبيدات (مثل فوسفاتيديل كولين) ذات رأس محب للماء (هيدروفيلي) وذيل كاره للماء (هيدروفوبي).

تُرتب نفسها تلقائيًا في الماء لتشكل كرة ذات تجويف مائي داخلي (يمكن حمل أدوية ذائبة في الماء) وطبقة دهنية (تحمل أدوية غير قطبية).

تحسينات لتوجيه الدواء:

تعديل السطح :إضافة بولي إيثيلين جلايكول (PEG) لزيادة فترة بقاء الليبوزومات في الدم (تجنب البلعمة بواسطة الجهاز المناعي).

استهداف نشط :ربط أجسام مضادة أو جزيئات (مثل حمض الفوليك) لتوجيهها لمستقبلات الخلايا السرطانية.



شكل توضيحي لتركيب الليبوزومات

10.3 كيف تعمل الليبوزومات في علاج السرطان؟

الاستهداف السلبي ظاهرة: (EPR)

بسبب التسريب في أوعية الورم، تتراكم الليبوزومات في الأنسجة السرطانية.

إطلاق الدواء:

تتحلل الليبوزومات داخل الورم) بسبب انخفاض درجة الحموضة pH أو إنزيمات الورم(، فتُحرر الدواء بشكل انتقائي.

➢ أمثلة على أدوية ليبوزومية معتمدة

الميزة	الاستخدام	الدواء المحمول	الدواء
تقليل سمية القلب بنسبة 50.%	سرطان المبيض، الكابوسي ساركوما، الثدي	Doxorubicin	Doxil®/Caelyx®
تحسين البقاء مقارنةً بالعلاج التقليدي.	سرطان البنكرياس المتقدم	Irinotecan	Onivyde®
زيادة فعالية الدواءين معًا.	سرطان الدم النخاعي الحاد (AML)	Daunorubicin + Cytarabine	Vyxeos®

10.4 المزايا مقارنةً بالعلاج الكيماوي التقليدي

تقليل السمية: حماية الأعضاء السليمة (مثل القلب من سمية الدوكسوروبيسين).

زيادة الفعالية: تركيز أعلى للدواء داخل الورم.

تحسين ذوبانية الأدوية: حمل أدوية غير قابلة للذوبان في الماء) مثل Amphotericin B المضاد للفطريات)

10.5 تحديات استخدام الليبوزومات

التكلفة العالية :تصنيع الليبوزومات معقد ويتطلب تقنيات دقيقة.

عدم الاستقرار :بعض التركيبات قد تتجمع أو تتكسر أثناء التخزين.

الاستجابة المناعية :قد يطور الجسم أجسامًا مضادة ضد الليبوزومات PEGylated بعد جرعات متكررة.

10.6 المستقبل: الليبوزومات الذكية

الليبوزومات هي أحد أنجح الأنظمة النانوية في توصيل الأدوية للسرطان، بفضل قدرتها على:
تقليل الآثار الجانبية.
زيادة تركيز الدواء في الورم.
تحسين أدوية كان يصعب استخدامها.
مع استمرار التطوير، قد تصبح الليبوزومات الذكية حجر الأساس في الطب الشخصي للسرطان

- ليبوزومات حساسة للتحفيز:

تُطلق الدواء عند تعرضها لحرارة، ضوء، أو مجال مغناطيسي.

- دمج مع العلاج المناعي:

حمل مثبطات نقطة التفتيش مثل PD-1 مع أدوية كيماوية.

11. أنواع الأدوية النانوية المستخدمة في علاج السرطان

تعد الجسيمات النانوية (Nanoparticles) من أكثر أنظمة توصيل الأدوية تقدماً في علاج السرطان، حيث تتميز بقدرتها على تحسين فعالية الأدوية وتقليل آثارها الجانبية. تُصنف الجسيمات النانوية المستخدمة في علاج السرطان إلى عدة أنواع رئيسية بناءً على موادها التركيبية ووظائفها:

11.1 الجسيمات النانوية (Nanoparticles) :

هي جسيمات متناهية الصغر (بحجم 1–1000 نانومتر) تُستخدم كحاملات ذكية للأدوية، وتُصنف إلى عدة أنواع رئيسية:

أ. الليبوزومات – (Liposomes) مثلDoxil®

التركيب :حويصلات كروية مكونة من طبقة دهنية ثنائية تحمل الدواء داخلها (ماء/دهون).

المميزات:

تحمي الدواء من التحلل.

تزيد من تراكم الدواء في الورم بفضل تأثير.EPR

مثال Doxil® :(دوكسوروبيسين مغلف بالليبوزومات) لسرطان المبيض والثدي

ب. البوليمرات النانوية – (Polymeric Nanoparticles) مثلPACLIMER®

التركيب :جسيمات مصنوعة من بوليمرات قابلة للتحلل) مثل PLGA أو.(PEG

المميزات:

تتحكم في إطلاق الدواء بشكل بطيء ومستدام.

يمكن تعديلها لاستهداف خلايا محددة.

مثال PACLIMER® :(يحمل باكليتاكسل) لسرطان الرئة والبنكرياس.

ج. الجسيمات الذهبية النانوية(Gold Nanoparticles)

الاستخدام:

العلاج الضوئي الحراري :تسخين الجسيمات بالليزر لتدمير الخلايا السرطانية.

التصوير :تحسين دقة التصوير الطبي (مثل التصوير المقطعي).

د. جسيمات أكسيد الحديد النانوية(Iron Oxide NPs)

الاستخدام:

العلاج المغناطيسي :توليد حرارة لقتل الخلايا السرطانية.

التشخيص :التصوير بالرنين المغناطيسي.(MRI)

12. أنظمة توصيل الدواء الذكية(Smart Drug Delivery Systems)

تعتمد على استجابة الجسيمات النانوية لمحفزات داخل الورم، مما يزيد من دقة العلاج.

أ. ناقلات تستجيب لمحفزات(Stimuli-Responsive Carriers)

الناقلات الحساسة لـ pH: تطلق الدواء في الوسط الحمضي للأورام.

الناقلات الحساسة للإنزيمات :تتحلل بإنزيمات تفرزها الخلايا السرطانية.

الناقلات الحساسة للحرارة : تفعَّل بالحرارة (مثل الليزر أو المجال المغناطيسي).

ب. الناقلات الموجهة بالجسم المضاد – (Antibody-Targeted) : مثلAbraxane®

التركيب :جسيمات نانوية مرتبطة بأجسام مضادة) مثل.(Anti-HER2

المميزات:

تستهدف مستقبلات محددة على الخلايا السرطانية.

مثال Abraxane® :(ألبومين + باكليتاكسل) لسرطان الثدي.

ج. النانو-دواء الهجين(Hybrid Nanodrugs)

التركيب :مزيج من جسيمات نانوية وعقاقير متعددة.

المميزات:

تجمع بين العلاج الكيميائي والمناعي.

مثال: جسيمات تحمل دوكسوروبيسين siRNA + لتعطيل جينات مقاومة العلاج.

مقارنة بين الأنواع الرئيسية

أمثلة دوائية	التحديات	المميزات	النوع
Doxil®	تكلفة عالية، تخزين صعب	آمنة، تحسن توصيل الدواء	الليبوزومات
PACLIMER®	تعقيد التصنيع	إطلاق دواء مُتحكَّم فيه	البوليمرات النانوية
قيد التطوير	سمية محتملة على المدى الطويل	علاج حراري + تصوير	الذهب النانوي
Ferumoxytol	تراكم في الكبد	تشخيص + علاج مغناطيسي	أكسيد الحديد
Abraxane®	حاجة إلى تقنيات متقدمة	استجابة دقيقة للمحفزات	الأنظمة الذكية

13. آلية عمل الأدوية النانوية في علاج السرطان

13.1 تحسين توصيل الدواء(Enhanced Drug Delivery)

أ. آلية النفاذية والاحتباس المعززة(EPR Effect)

- الأساس العلمي:

الأوعية الدموية الورمية تتميز ب:

مسامية عالية (فجوات بين الخلايا البطانية 100-2000 نانومتر)

نظام تصريف لمفاوي معطّل

تسمح هذه الخصائص بتسرب الجسيمات النانوية وتراكمها الانتقائي في الورم

- العوامل المحسنة:

حجم الجسيمات الأمثل (50-200 نانومتر)

شحنة سطحية محايدة (تقلل البلعمة بواسطة البلعميات)

تغليف بولي إيثيلين جليكول (PEGylation) يطيل عمر النصف في الدم

ب. تقليل السمية على الخلايا السليمة

- الآليات:

انخفاض التراكم في الأنسجة الطبيعية (بسبب سلامة أوعيتها الدموية)

تقليل التعرض الجهازي للدواء

- الأدلة:

Doxil®يقلل سمية القلب بـ 5 أضعاف مقارنة بالدوكسوروبيسين الحر

13.2 الاستهداف الدقيق(Precision Targeting)

أ. التوجيه النشط(Active Targeting)

- أنواع الوحدات المستهدفة:

معدل التعبير في الخلايا السرطانية	مثال	نوع المستهدف
25-30%في سرطانات الثدي	تراستوزوماب	مستقبلاتHER2
40%من الأورام الصلبة	فولات	مستقبلات حمض الفوليك
80%في الأورام المنتشرة	ببتيدRGD	متكاملةαvβ3

13.3 تركيبات المواد النانوية

13.3.1 مقدمة عن المواد النانوية

المواد النانوية (Nanomaterials) هي مواد ذات أبعاد تقع في النطاق النانوي (1-100 نانومتر)، مما يمنحها خصائص فريدة تختلف عن نظيراتها ذات الحجم الأكبر. تُستخدم هذه المواد في مجالات متعددة مثل الطب، الإلكترونيات، الطاقة، والهندسة بسبب خصائصها الميكانيكية، الكهربائية، والبصرية المميزة.

13.3.2 أنواع المواد النانوية

يمكن تصنيف المواد النانوية بناءً على عدة معايير:

أ. حسب البنية والأبعاد

1. المواد النانوية صفرية الأبعاد:(0D)

- جميع الأبعاد في النطاق النانوي (مثل النقاط الكمومية، الجسيمات النانوية).
- مثال: جسيمات الذهب النانوية المستخدمة في التطبيقات الطبية.

2. المواد النانوية أحادية البعد:(1D)

- أحد الأبعاد خارج النطاق النانوي (مثل الأنابيب النانوية، الأسلاك النانوية).
- مثال: أنابيب الكربون النانوية (CNTs) المستخدمة في تقوية المواد المركبة.

3. المواد النانوية ثنائية الأبعاد:(2D)

- بعدان خارج النطاق النانوي (مثل الأغشية الرقيقة، الجرافين).
- مثال: الجرافين المستخدم في الإلكترونيات عالية الأداء.

4. المواد النانوية ثلاثية الأبعاد:(3D)

- مواد نانوية مجمعة مثل الفوم النانوي أو المواد المسامية النانوية.
- مثال: الهياكل النانوية المستخدمة في تخزين الطاقة.

ب. حسب التركيب الكيميائي

- **المواد النانوية الكربونية :**مثل الأنابيب النانوية الكربونية، الجرافين.
- **المواد النانوية غير العضوية :**مثل أكاسيد المعادن (أكسيد التيتانيوم النانوي).
- **المواد النانوية العضوية :**مثل البوليمرات النانوية.
- **المواد النانوية الهجينة :**مزيج من مواد عضوية وغير عضوية.

13.4 طرق تحضير المواد النانوية

أ. الطرق الفيزيائية

1. الترسيب بالتبخير:
   - تبخير المادة ثم تكثيفها على سطح بارد لتشكيل جسيمات نانوية.
2. الطحن النانوي:
   - استخدام أجهزة الطحن عالية الطاقة لتفتيت المواد إلى جسيمات نانوية.

ب. الطرق الكيميائية

1. التركيب الكيميائي الرطب:
   - تفاعلات كيميائية في المحاليل لإنتاج جسيمات نانوية (مثل طريقة سول-جل).
2. التخليق الحراري:
   - استخدام درجات حرارة عالية لتحلل المركبات وتكوين جسيمات نانوية.

ج. الطرق البيولوجية (التركيب الأخضر)

- استخدام الكائنات الحية (البكتيريا، النباتات) لتركيب جسيمات نانوية صديقة للبيئة.

13.5 خصائص المواد النانوية

أ. الخصائص الفيزيائية

- **تأثير الحجم الكمي :**تغير الخصائص الإلكترونية والبصرية عند تصغير الحجم.
- **زيادة نسبة المساحة السطحية إلى الحجم :**مما يعزز التفاعلات الكيميائية والتحفيز.

ب. الخصائص الميكانيكية

- **صلابة عالية :**مثل أنابيب الكربون النانوية التي تفوق الفولاذ في المتانة.

- **مرونة عالية :**كما في الجرافين القابل للانحناء دون تشقق.

ج. الخصائص الكهربائية والحرارية

- **موصلية كهربائية وحرارية عالية :**خاصة في المواد النانوية الكربونية.

13.6 تطبيقات المواد النانوية

التطبيق	المجال
توصيل الأدوية، التشخيص، علاج السرطان.	**الطب**
خلايا شمسية، بطاريات عالية الكفاءة، تخزين الهيدروجين.	**الطاقة**
شاشات مرنة، معالجات أسرع، أجهزة استشعار.	**الإلكترونيات**
تنقية المياه، تحفيز التفاعلات الكيميائية لإزالة الملوثات.	**البيئة**
خرسانة أقوى، طلاء ذاتي التنظيف.	**البناء**

14. الدراسات السريرية والتجارب على الأدوية النانوية للسرطان:

الأدوية النانوية المعتمدة حالياً

- ®Doxil .ليبوزومات دوكسوروبيسين

التأثير العلاجي:

معدل استجابة 45% في سرطان المبيض المتكرر

زيادة وقت البقيا بدون تقدم المرض إلى 16.5 شهراً (مقابل 11.8 شهراً بالعلاج التقليدي)

السلامة:

انخفاض اعتلال عضلة القلب من 18% إلى 3%

الآثار الجانبية الرئيسية: متلازمة اليد-القدم (25%)، غثيان(35%)

- Abraxane® .ألبومين-باكليتاكسل نانوي
- **الأدلة السريرية:**

في سرطان البنكرياس: تحسن معدل البقيا لمدة عام من 22% إلى 35%

في سرطان الثدي الثلاثي السلبي: زيادة معدل الاستجابة الكاملة إلى 38%

- **السمية:**

اعتلال الأعصاب المحيطية (15% حالات شديدة)

قلة العدلات (8% درجة 3-4)

14.1 أدوية نانوية واعدة في التجارب السريرية

أ. أنظمة الكربون النانوي (مرحلة II)

- التصميم:

أنابيب نانوية كربونية مضغوطة بحجم 50-80 نانومتر

تحمل مزيجاً من جيمسيتابين وسيسبلاتين

- النتائج الأولية:

معدل استجابة موضوعية 48% في سرطان الرئة صغير الخلايا

سمية كبدية قابلة للتحكم (درجة 1-2 في 28% من المرضى)

ب. جسيمات السيليكا النانوية المسامية مرحلة (I/II)

الخصائص:

مسامية عالية (2-5 نانومتر) لتحميل الأدوية

سطح معدل بحمض الهيالورونيك للاستهداف

البيانات الحديثة:

انخفاض حجم الأورام الصلبة بنسبة 40-60%

آثار جانبية هضمية (إسهال درجة 2 في 20% من الحالات)

15. التحديات في تقييم الأدوية النانوية

أ. معضلة الفعالية-السمية

دراسة حالة:®Doxil

فعالية عالية ولكن 25% مرضى يعانون من متلازمة اليد-القدم

الحل: تعديل جرعات (40-50 مجم/م2 بدلاً من 60)

ب. تحديات التصنيع السريري

تحديد معايير الجودة:

حجم الجسيمات (التباين المسموح (%5>

نقاء المواد %99.5>) للسيليكا النانوية)

15.1 اتجاهات بحثية حديثة

أ. الجيل الثالث من الأدوية النانوية

أنظمة "القتل المزدوج:"

جسيمات ذهب نانوية + أدوية كيماوية

نتائج أولية: زيادة الفعالية 60%.

16. دور الرنين المغناطيسى فى الادوية النانوية الخاصة بعلاج مرض السرطان

يقدم الرنين المغناطيسي (MRI) إمكانات تشخيصية متقدمة في مجال الأورام، حيث يعتمد على مبادئ فيزيائية دقيقة لتمييز الأنسجة السرطانية. تعمل عوامل التباين النانوية، وخاصة الجسيمات المغناطيسية، على تحسين حساسية التصوير بشكل كبير، مما يمكن من كشف آفات صغيرة الحجم كان يصعب رصدها سابقاً. تظهر هذه الجسيمات فعالية واضحة في تقصير أزمنة الاسترخاء المغناطيسي، مما يعطي تبايناً واضحاً في الصور.

تطورت تقنيات التصوير الوظيفي بالرنين لتشمل عدة أساليب متقدمة وتقيس تقنية انتشار جزيئات الماء (DWI) حركية هذه الجزيئات في الأنسجة، بينما تقيس تقنية الديناميكا الدموية (DCE) خصائص التوعية الدموية للأورام. أما التحليل الطيفي (MRS) فيوفر معلومات عن التركيب الكيميائي للأنسجة. تظهر هذه التقنيات مجتمعة صورة شاملة عن الخصائص البيولوجية للأورام.

في سياق التطبيقات السريرية، يظهر الرنين المغناطيسي تفوقاً في تشخيص أورام معينة. بالنسبة لأورام الدماغ، يساعد في التمييز بين أنواع الأورام المختلفة وتوجيه العمليات الجراحية بدقة. أما في سرطان الثدي، فإن التصوير الديناميكي مع عوامل التباين يوفر معلومات دقيقة عن طبيعة الآفات. وفي أورام الكبد تظهر بروتوكولات التصوير المتخصصة فعالية في التمييز بين الآفات المختلفة.

يشهد مجال تحليل صور الرنين تطورات كبيرة مع ظهور تقنيات الذكاء الاصطناعي. أصبحت الخوارزميات القادرة على تحليل الأنماط الدقيقة في الصور أداة فعالة في التشخيص المبكر والتنبؤ بسلوك الأورام. كما تطورت تقنيات التصوير الكمي التي تقدم قياسات دقيقة لحجم الأورام وتغيراتها.

تواجه تقنية الرنين المغناطيسي بعض التحديات التقنية، مثل مشاكل الحركة الفسيولوجية ومحدودية التباين في بعض الحالات. لكن الحلول المبتكرة، مثل تقنيات التزامن التنفسي والجسيمات النانوية الذكية، تقدم طرقاً فعالة للتغلب على هذه العقبات.

يتجه مستقبل التصوير بالرنين نحو تطوير تقنيات أكثر تخصصاً، مثل التصوير الجزيئي الذي يستهدف مستقبلات محددة على الخلايا السرطانية. كما تظهر اتجاهات واعدة في مجال التصوير الوظيفي المتقدم الذي يرصد العمليات البيولوجية على المستوى الخلوي. هذه التطورات تمهد الطريق لأنظمة تشخيص شخصية دقيقة تعتمد على الخصائص الفريدة لكل ورم. يؤدي جهاز الرنين المغناطيسي النووي دوراً محورياً في معالجة الأورام السرطانية من خلال آلية متكاملة تجمع بين التشخيص الدقيق والعلاج الموجه. تعتمد هذه التقنية على الخصائص الفيزيائية الفريدة للأنوية الذرية في المجالات المغناطيسية، حيث يتم تحفيز هذه الأنوية بواسطة موجات الراديو لإنتاج إشارات يمكن تحليلها وتحويلها إلى صور تشريحية ووظيفية عالية الدقة.

في سياق علاج الأورام، يتجاوز دور الرنين المغناطيسي مجرد التصوير التشخيصي ليصبح أداة علاجية فعالة. عند حقن جسيمات نانوية مغناطيسية مصممة خصيصاً، يعمل الجهاز على توجيهها بدقة نحو الأنسجة السرطانية مستغلاً الخصائص المغناطيسية لهذه الجسيمات. تتراكم هذه الجسيمات بشكل انتقائي في الورم بسبب الخصائص الفريدة للأوعية الدموية السرطانية المعروفة بتسربها العالي واحتباسها الطويل

16.1 آلية عمل الرنين المغناطيسي في الأدوية النانوية

إن آلية عمل الرنين المغناطيسي في الأدوية النانوية تعتمد على مبادئ فيزيائية دقيقة تترجم إلى تطبيقات علاجية متقدمة. عند حقن الجسيمات النانوية المغناطيسية في الجسم، تتفاعل مع المجال المغناطيسي القوي للماسح، مما يخلق إشارات مميزة يمكن تحليلها. تعمل هذه الجسيمات على تغيير خصائص الاسترخاء المغناطيسي للأنسجة المحيطة، خاصةً في المناطق السرطانية حيث تميل إلى التراكم بسبب الخصائص الفريدة للأوعية الدموية في الأورام.

تظهر الجسيمات النانوية كعوامل تباين قوية، حيث تقوم بتقصير زمن الاسترخاء T2 أوT2 ، مما ينتج عنه مناطق مظلمة في الصورة تشير إلى مواقع الورم بدقة عالية. تزداد هذه الحساسية عند استخدام جسيمات مصممة خصيصاً لتستهدف مستقبلات معينة على سطح الخلايا السرطانية، مما يحسن من دقة التصوير التشخيصي.

عندما تحمل هذه الجسيمات الأدوية العلاجية، يصبح الرنين المغناطيسي أداة متعددة الوظائف. أثناء التصوير، يمكن مراقبة توزيع الجسيمات في الوقت الفعلي، والتأكد من وصولها إلى الهدف المطلوب. وعند التأكد من تراكمها في موقع الورم، يمكن تفعيل إطلاق الدواء باستخدام محفزات خارجية مثل المجالات المغناطيسية المتناوبة أو الحرارة، حيث تعمل هذه المحفزات على تغيير بنية الجسيمات النانوية لإطلاق حمولتها الدوائية.

بعد بدء العلاج يواصل الرنين المغناطيسي لعب دور حيوي في متابعة الاستجابة العلاجية. من خلال مقارنة الصور قبل وبعد العلاج، يمكن قياس تغيرات حجم الورم، وتقييم التغيرات في خصائصه الأيضية والوعائية، مما يوفر معلومات حيوية عن فعالية العلاج. هذه القدرة على الجمع بين التشخيص الدقيق والعلاج الموجه والمتابعة المستمرة تمثل نقلة نوعية في علاج مرض السرطان.

17. التطورات المستقبلية لعلاج السرطان باستخدام الأدوية النانوية

17.1 العلاج الشخصي الدقيق

سيتم تصميم أدوية نانوية مخصصة لكل مريض بناءً على:

التركيب الجيني للورم(DNA)

الخصائص البيولوجية للخلايا السرطانية

مثال: إذا احتوى الورم على طفرة جينية محددة، يتم تصنيع جسيمات نانوية تحمل عقاراً يستهدف هذه الطفرة تحديداً.

17.2 العلاج المركب الذكي

استخدام أنظمة نانوية تحمل:

عقاقير كيميائية تقضي على الخلايا السرطانية

أدوية مناعية تنشط جهاز المناعة

آلية العمل: تقوم المواد الكيميائية بتمهيد الطريق بينما يعزز الجهاز المناعي الاستجابة العلاجية

17.3 التصميم الحاسوبي المتقدم

استخدام برامج حاسوبية متطورة ل:

- حساب الشكل والحجم الأمثل للجسيمات النانوية
- تحديد أنسب طرق إطلاق الدواء داخل الورم
- تسريع الأبحاث وتخفيض التكاليف

17.4 الإنجازات المتوقعة في المستقبل القريب

- روبوتات نانوية تدخل الجسم لإصلاح الخلايا التالفة
- جسيمات ذكية تتوجه تلقائياً إلى مواقع الأورام
- علاجات فعّالة بجلسات قليلة وآثار جانبية محدودة

17.5 التحديات القائمة

ارتفاع التكاليف (التي من المتوقع انخفاضها تدريجياً)

ضرورة ضمان السلامة على المدى الطويل الحاجة إلى فترات طويلة للحصول على الموافقات الرسمية

سيشهد المستقبل علاجات:

أكثر سهولة (حقن أو أقراص بدلاً من العلاج الكيميائي التقليدي)

أكثر دقة (تستهدف الخلايا السرطانية فقط)

أكثر ذكاءً (تتكيف مع تغيرات الورم وخصائص الجسم)

كل يوم يشهد اكتشافات جديدة، وما كان يعد خيالاً علمياً قبل عقد من الزمن أصبح اليوم حقيقة ملموسة.

18. الخاتمة والتوصيات حول علاج السرطان بالأدوية النانوية

إيجابيات وسلبيات العلاج النانوي

الإيجابيات:

دقة عالية في استهداف الخلايا السرطانية مع تقليل الأضرار للأنسجة السليمة

زيادة فعالية الأدوية التقليدية عبر تحسين توصيلها

إمكانية التخصيص حسب التركيب الجيني لكل ورم

دمج متعدد الوظائف)علاج + تشخيص + متابعة(

تقليل الآثار الجانبية مقارنة بالعلاجات التقليدية

السلبيات:

التكلفة المرتفعة للإنتاج والتصنيع

مخاوف السلامة على المدى الطويل (تراكم الجسيمات)

تعقيد الموافقات التنظيمية

تحديات التخزين والنقل خاصة للأنظمة الحساسة

مقاومة الأدوية المحتملة مع الاستخدام المطول

18.1 التوصيات البحثية المستقبلية

- تحسين الجدوى الاقتصادية

تطوير طرق تصنيع قليلة التكلفة مثل: تقنيات النانو-طباعة ثلاثية الأبعاد

استخدام مواد أكثر وفرة بدائل للذهب والفضة في الجسيمات المعدنية

تبسيط معايير ضبط الجودة لتسريع الإنتاج

- تعزيز الدقة والسلامة

تصميم جسيمات قابلة للتحلل الذاتي بعد إتمام مهمتها

تحسين أنظمة الاستجابة للمحفزات)مثل: الحرارة، الإنزيمات، الأس الهيدروجيني(

دراسات طويلة المدى لفهم تأثيرات التراكم النانوي

- التغلب على مقاومة الأدوية

تطوير أنظمة هجوم متعددة المسارات)مثل: دواء كيماوي + siRNA + علاج مناعي(

استخدام الذكاء الاصطناعي للتنبؤ بآليات التكيف السرطاني

- تسريع التطبيق السريري

إنشاء بروتوكولات موحدة لتقييم الأدوية النانوية

تعاون دولي لتبسيط إجراءات الموافقات التنظيمية

18.1 دور الحكومات والشركات

18.1.1 الحكومات:

- زيادة التمويل للأبحاث الأساسية والتطبيقية
- إنشاء مراكز متخصصة للطب النانوي
- تطوير تشريعات داعمة توازن بين الابتكار والسلامة
- دعم التعاون بين الجامعات وشركات الأدوية

18.1.2 الشركات:

الاستثمار في البحوث التطبيقية لتحويل النظريات إلى منتجات

تبني تقنيات التصنيع المتقدمة مثل: النانو روبوتات

التركيز على علاجات الأمراض المستعصية سرطانات الدماغ، البنكرياس

الشفافية في نشر بيانات السلامة والفعالية.

العلاج النانوي للسرطان ليس مجرد خيار مستقبلي، بل هو ثورة قيد التطور تحتاج لدعم متواصل لتحقيق إمكاناتها الكاملة. التعاون بين الباحثين، الحكومات، والقطاع الخاص سيكون المفتاح لإنقاذ الملايين من الأرواح.

19. الآثار الأخلاقية والاجتماعية

أ. تكلفة العلاج وإتاحته

التحديات:

قد تصل تكلفة الجرعة الواحدة من الأدوية النانوية إلى 10,000دولار مثل ®Yescarta للعلاج

خطر زيادة الفجوة الطبية بين الدول الغنية والفقيرة.

الحلول المقترحة:

تطوير أنظمة تمويل مبتكرة (مثل: التأمين الصحي الشامل للأدوية النانوية).

تشجيع إنتاج أدوية مكافئة (Biosimilars) بأسعار معقولة.

20. استخدامات الرنين المغناطيسي النووي في مجال الأدوية النانوية لعلاج مرض السرطان

يعد الرنين المغناطيسي (MRI) أداة متعددة الاستخدامات في مجال الأدوية النانوية لعلاج السرطان، حيث يُستخدم في التشخيص، التوجيه العلاجي، المراقبة، وتحسين فعالية العلاج. فيما يلي أبرز مجالات استخدامه:

20.1 التصوير والتشخيص الدقيق

- كشف الأورام مبكرًا:

تُستخدم جسيمات نانوية مغناطيسية) مثل أكاسيد الحديد النانوية (SPIONs - كعوامل تباين لتحسين دقة صور الرنين المغناطيسي، مما يُساعد في اكتشاف الأورام الصغيرة جدًا.

- تمييز الأنسجة السرطانية:

تُستهدف الجسيمات النانوية بمستقبلات حيوية (مثل الأجسام المضادة) للالتصاق بالخلايا السرطانية، مما يُعزز التباين في الصورة ويُسهل تمييزها عن الأنسجة السليمة.

20.2 توصيل الأدوية الموجه

- الاستهداف الدوائي الذكي:

تُحمل الأدوية على جسيمات نانوية مغناطيسية، ويُستخدم مجال مغناطيسي خارجي لتوجيهها إلى الورم بدقة، مما يقلل الآثار الجانبية على الخلايا السليمة.

- إطلاق الدواء المتحكم به:

يُمكن تحفيز إطلاق الدواء من الجسيمات النانوية عن طريق التسخين الموضعي (العلاج الحراري المغناطيسي) أو تغيير درجة الحموضة في الورم.

20.3 العلاج الحراري المغناطيسي(Magnetic Hyperthermia)

- عند تعريض الجسيمات النانوية المغناطيسية) مثل (SPIONs لمجال مغناطيسي متناوب، تُنتج حرارة تُدمر الخلايا السرطانية بشكل انتقائي (عند 42-45°م).
- يُستخدم الرنين المغناطيسي لمراقبة توزيع الحرارة داخل الورم وتعديل العلاج بدقة.

20.4 المراقبة العلاجية في الوقت الحقيقي(Theranostics)

- الجمع بين التشخيص والعلاج:

تُستخدم الجسيمات النانوية نفسها كعوامل تباين للرنين المغناطيسي وحوامل للأدوية، مما يُتيح تتبع توزيع الدواء وتقييم استجابة الورم أثناء العلاج.

- تقييم فعالية العلاج:

يُراقب تغير حجم الورم أو تدفق الدم داخله بعد الجرعات العلاجية باستخدام الرنين المغناطيسي الوظيفي.(fMRI)

20.5 تقييم الاستجابة المناعية والتمثيل الغذائي

- يُستخدم الرنين المغناطيسي الطيفي (MRS) لدراسة التغيرات الأيضية في الخلايا السرطانية بعد العلاج النانوي (مثل مستويات اللاكتات أو الكولين).
- يُساعد في كشف مقاومة الأدوية أو تكرار الورم مبكرًا.

20.6 تحسين هندسة المواد النانوية

- يُستخدم الرنين المغناطيسي لاختبار خصائص الجسيمات النانوية (مثل التوزيع الحجمي، الاستقرار في الدم) قبل الاستخدام السريري.

أمثلة تطبيقية:

- جسيمات نانوية مغناطيسية مغلفة بالبوليمر:

تحمل دواء كيماويًا وتُوجه للمنطقة المصورة بالرنين المغناطيسي.

- العلاج المناعي النانوي:

مراقبة تفاعل الخلايا المناعية مع الورم بعد تحفيزها بأدوية نانوية.

التحديات:

- الحاجة إلى تحسين حساسية وكفاءة الجسيمات النانوية.
- ضمان السلامة الحيوية (تجنب السمية طويلة المدى).

باختصار، يُساهم الرنين المغناطيسي في تطوير طب النانو الدقيق للسرطان عبر دمج التشخيص الدقيق مع العلاج الفعال، مما يُحسن نتائج المرضى ويقلل الآثار الجانبية.

ماهو استخدام الرنين المغناطيسي في مجال الأدوية النانوية التي تعالج مرض السرطان من دون تعدادات

يُستخدم الرنين المغناطيسي (MRI) في مجال الأدوية النانوية لعلاج السرطان كأداة متكاملة للتشخيص الدقيق، التوجيه العلاجي، والمراقبة في الوقت الفعلي. فهو يعزز تصوير الأورام بدقة عالية باستخدام جسيمات نانوية مغناطيسية كعوامل تباين، مما يُمكّن من اكتشافها مبكرًا وتمييزها عن الأنسجة السليمة.

كما يُساهم في توصيل الأدوية الذكي، حيث تُوجّه الجسيمات النانوية المحملة بالدواء إلى الورم عبر مجالات مغناطيسية خارجية، مع إمكانية إطلاق الدواء بشكل انتقائي. بالإضافة إلى ذلك، يُستخدم في العلاج الحراري المغناطيسي، حيث تُولّد الجسيمات حرارةً لقتل الخلايا السرطانية عند تنشيطها بمجال مغناطيسي، بينما يُراقب الرنين المغناطيسي توزيع الحرارة وضبط الجرعة.

أخيرًا، يدمج الرنين المغناطيسي بين التشخيص والعلاج (الثيرانوستكس)، حيث يُقيّم استجابة الورم للعلاج النانوي عبر تتبع التغيرات الأيضية أو الهيكلية، مما يُحسّن الفعالية ويُقلل الآثار الجانبية.

هل يمكن اضافة شرح بشكل اكبر بشكل اعمق بما لا يقل عن 5 صفحات

21. الرنين المغناطيسي في الأدوية النانوية لعلاج السرطان: آليات وتطبيقات متقدمة

يشكل مرض السرطان تحديًا كبيرًا في المجال الطبي بسبب طبيعته المعقدة وقدرته على التكيف مع العلاجات التقليدية. ومع تطور تقنيات الطب النانوي، أصبحت الأدوية النانوية (Nanomedicine) أداة واعدة لتحسين تشخيص وعلاج الأورام السرطانية. ومن بين التقنيات التشخيصية والعلاجية المتقدمة، يبرز التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) كأحد أهم الأدوات بسبب دقته العالية وقدرته على التكامل مع الأنظمة النانوية.

سنستعرض الاستخدامات المتقدمة للرنين المغناطيسي في مجال الأدوية النانوية المضادة للسرطان، بدءًا من تحسين التصوير التشخيصي، مرورًا بتوصيل الأدوية الموجهة، وصولًا إلى العلاج الحراري والمراقبة العلاجية في الوقت الحقيقي. كما سنناقش التحديات المستقبلية والاتجاهات الحديثة في هذا المجال.

21.1 الرنين المغناطيسي كأداة تشخيصية متقدمة في الطب النانوي

21.1.1 تحسين التباين في التصوير بالجسيمات النانوية المغناطيسية

يتميز الرنين المغناطيسي بقدرته على تمييز الأنسجة الرخوة بدقة عالية، لكنه يعتمد أحيانًا على عوامل التباين (Contrast Agents) لتحسين إشارة الأورام. في هذا السياق، تلعب الجسيمات النانوية المغناطيسية، مثل:

- أكاسيد الحديد فائقة المغناطيسية(SPIONs)
- الجسيمات النانوية القائمة على الجادولينيوم(Gd-based NPs)

دورًا حاسمًا في تعزيز إشارة الرنين المغناطيسي، وخاصة في نمطي T1و .T2 حيث تعمل هذه الجسيمات على:

- تقصير زمن الاسترخاء (Relaxation Time) للبروتونات، مما يحسن وضوح الصورة.
- الاستهداف النشط (Active Targeting) عبر ربطها بأجسام مضادة أو جزيئات حيوية مثل Folate أو RGD peptides للارتباط بمستقبلات الخلايا السرطانية.

يمكن للرنين المغناطيسي المدعوم بالجسيمات النانوية أن يكشف عن التغيرات الجزيئية المرتبطة بالسرطان قبل ظهور التغيرات التشريحية الكبيرة. على سبيل المثال:

- كشف نقاط التماس بين الخلايا السرطانية والبيئة المحيطة Tumor) Microenvironment - TME).
- رصد المؤشرات الحيوية (Biomarkers) مثل) HIF-1α المؤشر لنقص الأكسجين في الأورام).

21.2 الرنين المغناطيسي في توصيل الأدوية النانوية الموجهة

21.2.1 آلية التوصيل الذكي باستخدام المجالات المغناطيسية

تعتمد فكرة التوصيل الدوائي الموجه على استخدام جسيمات نانوية مغناطيسية محملة بأدوية كيماوية أو علاجات بيولوجية) مثل siRNA أو الأدوية المناعية .(يتم توجيهها إلى الورم عبر:

1. التوجيه المغناطيسي الخارجي :(External Magnetic Field Guidance) حيث تُستخدم مغناطيسات قوية لتركيز الجسيمات في منطقة الورم.
2. الاستهداف النشط :(Active Targeting) عبر تعديل سطح الجسيمات بمستقبلات نوعية للخلايا السرطانية.

فوائد هذه الطريقة:

- تقليل الجرعة الدوائية المطلوبة.
- تخفيض السمية على الخلايا السليمة.

يمكن تصميم الجسيمات النانوية لتطلق الدواء عند تعرضها لمؤثرات محددة داخل الورم، مثل:

- التغير في درجة الحموضة) (pH-Responsive Release حيث يكون وسط الورم حمضيًا).
- التسخين المغناطيسي.(Magnetic Hyperthermia-Triggered Release)
- الإنزيمات المتواجدة بكثرة في البيئة السرطانية.(Enzyme-Responsive Release)

21.3. العلاج الحراري المغناطيسي(Magnetic Hyperthermia)

21.3.1 مبدأ العمل

عند تعريض الجسيمات النانوية المغناطيسية) مثل (SPIONs لمجال مغناطيسي متناوب(AMF) ، تمتص الطاقة وتولد حرارة موضعية (42-47°م)، مما يؤدي إلى:

- تلف انتقائي للخلايا السرطانية)حساسيتها للحرارة أعلى من الخلايا الطبيعية.(
- تحفيز موت الخلايا المبرمج.(Apoptosis)

.3.2دور الرنين المغناطيسي في مراقبة العلاج الحراري

يُستخدم التصوير الحراري بالرنين المغناطيسي (MR Thermometry) لرسم خريطة توزيع الحرارة داخل الورم بدقة، مما يضمن:

- تجنب ارتفاع درجة الحرارة في المناطق السليمة.
- ضبط شدة المجال المغناطيسي لتحقيق الفعالية القصوى.

21.4. الرنين المغناطيسي في الثيرانوستكس :(Theranostics) الجمع بين التشخيص والعلاج

21.4.1 مفهوم الثيرانوستكس

هو دمج التشخيص (Diagnostics) والعلاج (Therapeutics) في نظام نانوي واحد، مما يسمح بـ:

- مراقبة توزيع الدواء في الوقت الحقيقي.
- تقييم استجابة الورم للعلاج بشكل ديناميكي.

21.4.2 تطبيقاته في السرطان

- متابعة فعالية العلاج المناعي النانوي :مثل تتبع نشاط الخلايا التائية بعد تحفيزها بجسيمات نانوية.
- تقييم التغيرات الأيضية :عبر الرنين المغناطيسي الطيفي (MRS) لقياس مستويات اللاكتات والكولين.

21.5 التحديات والاتجاهات المستقبلية

21.5.1 التحديات الرئيسية

- السمية المحتملة للجسيمات النانوية(مثل تراكم الجادولينيوم في الأنسجة).
- صعوبة توسيع نطاق التصنيع للأنظمة النانوية المعقدة.

21.5.2 الاتجاهات الحديثة

- النانو روبوتات المغناطيسية (Magnetic Nanorobots) الموجهة بدقة عالية.
- الذكاء الاصطناعي لتحليل صور الرنين المغناطيسي وتحسين جرعات العلاج.

يعد التكامل بين الرنين المغناطيسي والأدوية النانوية نقلة نوعية في علاج السرطان، حيث يوفر تشخيصًا دقيقًا وعلاجًا شخصيًا مع تقليل الآثار الجانبية. ومع التطورات المستقبلية في تقنيات النانو والتصوير، من المتوقع أن يصبح هذا النهج أكثر فعالية في القضاء على الأورام الصلبة وتحسين نتائج المرضى.

الخاتمة :

الأدوية النانوية تمثل طفرة غير مسبوقة في علاج السرطان، لكنها تحتاج إلى:

بحوث تطبيقية لخفض التكاليف.

ضوابط أخلاقية لضمان العدالة في الوصول للعلاج.

تعاون عالمي لتسريع التطوير السريري.

الجدول الزمني المتوقع:

2030: جعل العلاج النانوي الخيار الأول لـ 50% من السرطانات.

"العلاج النانوي ليس رفاهية، بل استثمار في إنقاذ الأرواح." — د. أحمد زويل (مستقبل علم النانو).

الحالة السريرية

الحالة السريرية: الأدوية النانوية في علاج سرطان الثدي المتقدم

دخلت مريضة إلى مشفى البيروني

- **الاسم** :سيدة أ.م (45 سنة).
- **الجنس** :أنثى.
- **الحالة الاجتماعية** :متزوجة ولديها طفلان.
- **التاريخ الطبي**:
  - تم تشخيصها بسرطان الثدي) النوع (HER2-positive :منذ عامين.
  - خضعت لاستئصال جزئي للورم مع جلسات علاج كيميائي تقليدي (دواء دوكسوروبيسين + سيكلوفوسفاميد)، لكنها عانت من انتكاسة مؤخرًا.

القصة المرضية الحالية :

الأعراض الرئيسية عند الدخول :

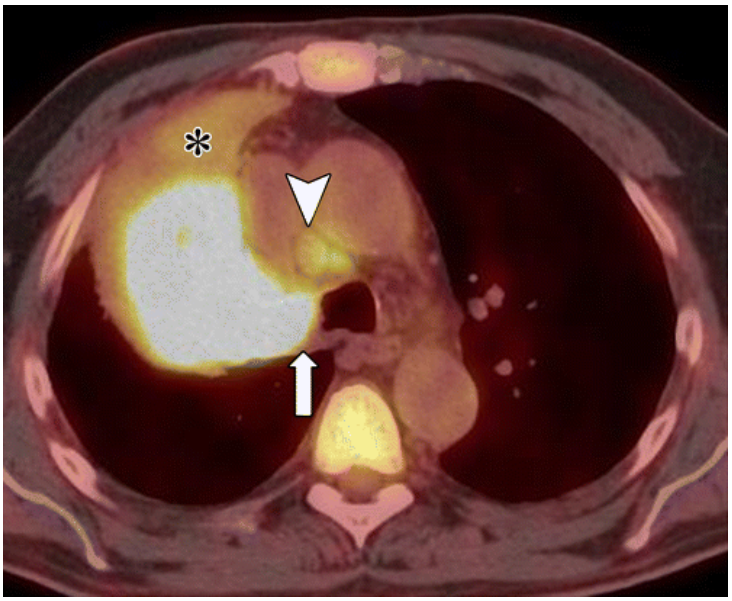
1. **ألم شديد** في نز مصلي في الثدي الأيمن مع تورم واحمرار موضعي.
2. **فقدان وزن غير مبرر** 7 (كجم خلال شهرين .)
3. **ضيق تنفس** عند بذل مجهود خفيف)بسبب انتشار محتمل إلى الرئة(.
4. **إرهاق عام** وفقدان الشهية.

العلامات : علامة قشر البرتقال

- **الفحص السريري** :
  - وجود كتلة صلبة في الثدي مع تضخم في الثدي الأيمن (حجم ~5 سم) مع تضخم في العقد اللمفاوية الإبطية.
  - علامات **انصباب جنبي**)أصوات تنفسية مكتومة في القاعدة الرئوية اليمنى.(

التحاليل والإشعاعات:

1. **تحاليل الدم:**
   - **علامات الورم** :ارتفاع مستوى (125 U/mL) **CA 15-3**، الطبيعي .(30>
   - **وظائف الكبد** :ارتفاع طفيف في **ALT** 150 U/L و **AST** (55 U/L(يشير إلى احتمال انتشارفي الكبد.
   - **عدد الكريات البيضاء** :منخفض (2900/µL) بسبب العلاج الكيميائي السابق.
2. **التصوير** :
   - **Mammogram & Ultrasound**: كتلة غير منتظمة الحواف مع تكلسات دقيقة(BI-RADS 5)
   - **PET-CT**:
     - انتشار إلى العقد اللمفاوية الإبطية والرئة والكبد (آفات صغيرة 2>سم.(
     - **التشخيص النهائي** :سرطان ثدي متقدم) مرحلةIV ، .(HER2+



صورة توضيحية للورم باستخدام الرنين المغناطيسي النووي

الخطة العلاجية باستخدام الأدوية النانوية:

1.العلاج المختار:

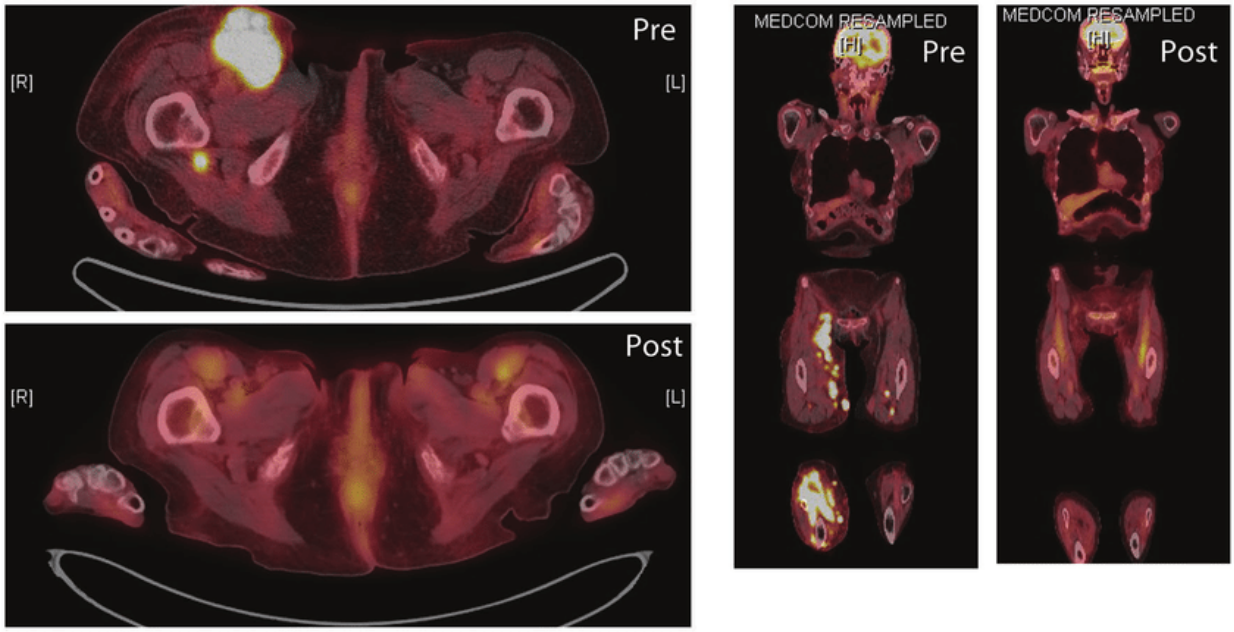
- **الدواء - Trastuzumab Emtansine (T-DM1)** :دواء نانوي عبارة عن جسم مضاد (Trastuzumab)مُقترن بجسيمات نانوية تحمل الدواء الكيميائي.(Emtansine)
- **آلية العمل:**
  - يستهدف مستقبلات **HER2**على الخلايا السرطانية تحديدًا.
  - يُطلق الدواء الكيميائي داخل الخلية فقط، مما يقلل السمية على الخلايا السليمة.

2.الجرعة والإعطاء:

- **3.6 mg/kg**كل 3 أسابيع عن طريق الوريد.
- **المدة** 6 :دورات مع متابعة التصوير بعد الدورة الثالثة.

3.المتابعة والنتائج:

- **بعد 3 أشهر:**
  - انخفاض حجم الورم الأساسي إلى ~2 سم (بـ .(**MRI**
  - اختفاء الآفات الرئوية في .**PET-CT**
  - تحسن الأعراض (اختفاء الألم، تحسن الشهية).
- **الآثار الجانبية:**
  - **خفيفة** :غثيان بسيط (تم التحكم به بمضادات القيء).
  - **انخفاض الصفائح الدموية** - (80,000/μL)تم تعديل الجرعة مؤقتًا.



رسم توضيحي لآلية عمل PET-CT قبل وبعد العلاج

المناقشة العلمية :

لماذا تم اختيار العلاج النانوي

(Trastuzumab Emtansine (T-DM1

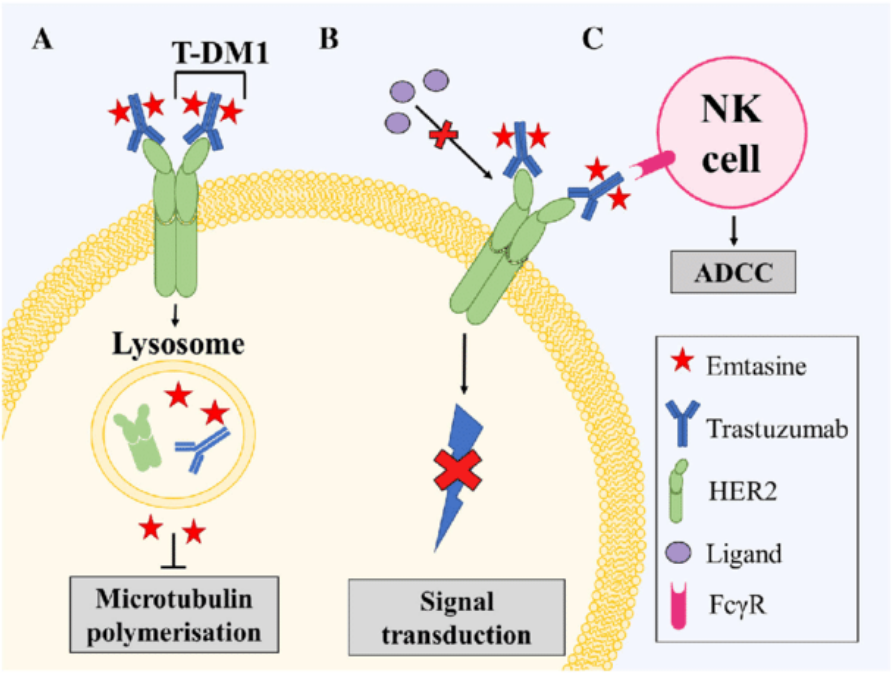
1. **الدقة في الاستهداف :**

تجنب تلف الخلايا السليمة مقارنةً بالعلاج الكيميائي التقليدي.

قلة فعالية العلاج التقليدي السابق
أثبتت التحاليل عدم وجود مستقبلات هرمونية ولا اختلال في مستوى Estrogen و Progesterone
وبالتالي لا يمكن استخدام اي علاج هرمومي

2. **تحسين الفعالية:**

- دراسة (Von Minckwitz et al., 2019) أظهرت أن **T-DM1** يزيد معدل البقاء دون تقدم المرض إلى **11.2شهرًا** مقابل **6.8أشهر** مع العلاج الكيميائي التقليدي.



رسم توضيحي لآلية عمل T-DM1

3. **تقليل السمية:**

   - لا يسبب تساقط الشعر الشديد أو تلف عضلة القلب (مشكلة شائعة مع الدوكسوروبيسين).

التحديات:

- **التكلفة العالية** 5000~ :دولار للجرعة الواحدة.
- **الحاجة إلى مراقبة دقيقة** لوظائف الكبد والصفائح الدموية.

الخاتمة:

- تُظهر هذه الحالة كيف يمكن للأدوية النانوية (مثل T-DM1) أن تُحدث فرقًا في علاج السرطان المتقدم عبر **زيادة الفعالية وتقليل السمية**.
- التحدي المستقبلي يكمن في جعل هذه التقنيات **متاحة على نطاق أوسع** مع تخفيض التكاليف.

المراجع

1.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

2.Hu J, Huang W, Huang S, ZhuGe Q, Jin K, Zhao Y. Magnetically active Fe3O4 nanorods loaded with tissue plasminogen activator for enhanced thrombolysis. Nano Research. 2016;9:2652–61. [Google Scholar]

3.Huang L, Hu J, Huang S, Wang B, Siaw-Debrah F, Nyanzu M, Nanomaterial Applications for Neurological Diseases and Central Nervous System Injury. Prog Neurobiol. 2017. [DOI] [PubMed]

4.Tran S, Degiovanni PJ, Piel B, Rai PJC, Medicine T. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. 2017; 6: 44. [DOI] [PMC free article] [PubMed]

5.Huang D, Wu K, Zhang Y, Ni Z, Zhu X, Zhu C, Recent Advances in Tissue plasminogen activator-based nanothrombolysis for ischemic stroke. 2019; 58: 159.

6.Hu J, Huang S, Zhu L, Huang W, Zhao Y, Jin K. et al. Tissue Plasminogen Activator-Porous Magnetic Microrods for Targeted Thrombolytic Therapy after Ischemic Stroke. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10:32988–97. doi: 10.1021/acsami.8b09423. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

7.Chaturvedi VK, Singh A, Singh VK, Singh MP. Cancer Nanotechnology: A New Revolution for Cancer Diagnosis and Therapy. Current drug metabolism. 2019;20:416–29. doi: 10.2174/1389200219666180918111528. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

8.Ye F, Zhao Y, El-Sayed R, Muhammed M, Hassan MJNT. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. 2018; 18: 103-23.

9.Bharali DJ, Mousa SA. Emerging nanomedicines for early cancer detection and improved treatment: current perspective and future promise. Pharmacology & therapeutics. 2010;128:324–35. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

10.Kim D, Jeong YY, Jon SJAN. A Drug-Loaded Aptamer?Gold Nanoparticle Bioconjugate for Combined CT Imaging and Therapy of Prostate Cancer. 2010; 4: 3689-96. [DOI] [PubMed]

11.Akhter S, Ahmad I, Ahmad MZ, Ramazani F, Singh A, Rahman Z. et al. Nanomedicines as cancer therapeutics: current status. Current cancer drug targets. 2013;13:362–78. doi: 10.2174/1568009611313040002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

12.Wang J, Sui M, Fan W. Nanoparticles for tumor targeted therapies and their pharmacokinetics. Current drug metabolism. 2010;11:129–41. doi: 10.2174/138920010791110827. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

13.Popescu RC, Fufă MO, Grumezescu AM. Metal-based nanosystems for diagnosis. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2015;56:635–49. [PubMed] [Google Scholar]

14.Singh R. Nanotechnology based therapeutic application in cancer diagnosis and therapy. 3 Biotech. 2019. 9: 415. [DOI] [PMC free article] [PubMed]

15.Wan X, Song Y, Song N, Li J, Yang L, Li Y. et al. The preliminary study of immune superparamagnetic iron oxide nanoparticles for the detection of lung cancer in magnetic resonance imaging. Carbohydrate research. 2016;419:33–40. doi: 10.1016/j.carres.2015.11.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

16.Sherry AD, Woods M. Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. Annual review of biomedical engineering.

2008;10:391–411. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151929. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17.Kim HS, Oh SY, Joo HJ, Son KR, Song IC, Moon WK. The effects of clinically used MRI contrast agents on the biological properties of human mesenchymal stem cells. NMR in biomedicine. 2010;23:514–22. doi: 10.1002/nbm.1487. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

18.Jafari A, Salouti M, Shayesteh SF, Heidari Z, Rajabi AB, Boustani K. et al. Synthesis and characterization of Bombesin-superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a targeted contrast agent for imaging of breast cancer using MRI. Nanotechnology. 2015;26:075101. doi: 10.1088/0957-4484/26/7/075101. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

19.Stocke NA, Meenach SA, Arnold SM, Mansour HM, Hilt JZ. Formulation and characterization of inhalable magnetic nanocomposite microparticles (MnMs) for targeted pulmonary delivery via spray drying. International journal of pharmaceutics. 2015;479:320–8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.050. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

20.Garrigue P, Tang J, Ding L, Bouhlel A, Tintaru A, Laurini E. et al. Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystem for PET imaging of tumors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018;115:11454–9. doi: 10.1073/pnas.1812938115. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21.Ji T, Zhao Y, Wang J, Zheng X, Tian Y, Zhao Y, Tumor Fibroblast Specific Activation of a Hybrid Ferritin Nanocage-Based Optical Probe for Tumor Microenvironment Imaging. 2013; 9: 2427-31. [DOI] [PubMed]

22.Parungo CP, Ohnishi S, De Grand AM, Laurence RG, Soltesz EG, Colson YL. et al. In vivo optical imaging of pleural space drainage to lymph nodes of prognostic significance. Annals of surgical oncology. 2004;11:1085–92. doi: 10.1245/ASO.2004.03.054. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

23.Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. Nature biotechnology. 2004;22:969–76. doi: 10.1038/nbt994. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

24.Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, Noireaux V, Brivanlou AH, Libchaber A. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. Science (New York, NY) 2002;298:1759–62. doi: 10.1126/science.1077194. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

25.Zhang Y, Yang H, An X, Wang Z, Yang X, Yu M. et al. Controlled Synthesis of Ag(2) Te@Ag(2) S Core-Shell Quantum Dots with Enhanced and Tunable Fluorescence in the Second Near-Infrared Window. Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany) 2020;16:e2001003. doi: 10.1002/smll.202001003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

26.Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE. et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003;100:13549–54. doi: 10.1073/pnas.2232479100. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

27.Loo C, Lin A, Hirsch L, Lee MH, Barton J, Halas N. et al. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer. Technology in cancer research & treatment. 2004;3:33–40. doi: 10.1177/153303460400300104. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

28.Nunes T, Pons T, Hou X, Van Do K, Caron B, Rigal M. et al. Pulsed-laser irradiation of multifunctional gold nanoshells to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancer. Journal of experimental & clinical cancer research: CR. 2019;38:306. doi: 10.1186/s13046-019-1305-x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29.Fu N, Hu Y, Shi S, Ren S, Liu W, Su S. et al. Au nanoparticles on two-dimensional MoS(2) nanosheets as a photoanode for efficient

photoelectrochemical miRNA detection. The Analyst. 2018;143:1705–12. doi: 10.1039/c8an00105g. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

30.Fu F, Li L, Luo Q, Li Q, Guo T, Yu M. et al. Selective and sensitive detection of lysozyme based on plasmon resonance light-scattering of hydrolyzed peptidoglycan stabilized-gold nanoparticles. The Analyst. 2018;143:1133–40. doi: 10.1039/c7an01570d. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

31.Shrivas K, Nirmalkar N, Thakur SS, Deb MK, Shinde SS, Shankar R. Sucrose capped gold nanoparticles as a plasmonic chemical sensor based on non-covalent interactions: Application for selective detection of vitamins B(1) and B(6) in brown and white rice food samples. Food chemistry. 2018;250:14–21. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.01.002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

32.Das PM, Bast RC Jr. Early detection of ovarian cancer. Biomark Med. 2008;2:291–303. doi: 10.2217/17520363.2.3.291. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33.Kuk C, Kulasingam V, Gunawardana CG, Smith CR, Batruch I, Diamandis EP. Mining the ovarian cancer ascites proteome for potential ovarian cancer biomarkers. Mol Cell Proteomics. 2009;8:661–9. doi: 10.1074/mcp.M800313-MCP200. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

34.Fredolini C, Meani F, Luchini A, Zhou W, Russo P, Ross M. et al. Investigation of the ovarian and prostate cancer peptidome for candidate early detection markers using a novel nanoparticle biomarker capture technology. AAPS J. 2010;12:504–18. doi: 10.1208/s12248-010-9211-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

35.Di Michele M, Marcone S, Cicchillitti L, Della Corte A, Ferlini C, Scambia G. et al. Glycoproteomics of paclitaxel resistance in human epithelial ovarian cancer cell lines: towards the identification of putative biomarkers. J Proteomics. 2010;73:879–98. doi: 10.1016/j.jprot.2009.11.012. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

36.Geho DH, Liotta LA, Petricoin EF, Zhao W, Araujo RPJCOiCB. The amplified peptidome: the new treasure chest of candidate biomarkers. 2006; 10: 50-5. [DOI] [PubMed]

37.Zhou M, Lucas DA, Chan KC, Issaq HJ, Petricoin EF 3rd, Liotta LA. et al. An investigation into the human serum "interactome". Electrophoresis. 2004;25:1289–98. doi: 10.1002/elps.200405866. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

38.Merrell K, Southwick K, Graves SW, Esplin MS, Thulin CDJJoBTJ. Analysis of Low-Abundance, Low-Molecular-Weight Serum Proteins Using Mass Spectrometry. 2005; 15: 238-48. [PMC free article] [PubMed]

39.Geho DH, Jones CD, Petricoin EF, Liotta LA. Nanoparticles: potential biomarker harvesters. Current opinion in chemical biology. 2006;10:56–61. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.01.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

40.Luchini A, Fredolini C, Espina BH, Meani F, Reeder A, Rucker S. et al. Nanoparticle technology: addressing the fundamental roadblocks to protein biomarker discovery. Current molecular medicine. 2010;10:133–41. doi: 10.2174/156652410790963268. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

41.Terracciano R, Pasqua L, Casadonte F, Frascà S, Preianò M, Falcone D. et al. Derivatized mesoporous silica beads for MALDI-TOF MS profiling of human plasma and urine. Bioconjugate chemistry. 2009;20:913–23. doi: 10.1021/bc800510f. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

42.**a)** Saghazadeh S, Rinoldi C, Schot M, Kashaf SS, Sharifi F, Jalilian E, Nuutila K, Giatsidis G, Mostafalu P, Derakhshandeh H, Adv. Drug Deliv.Rev. 2018, 127, 138; [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]; **b)** Elkhoury K, Russell CS, Sanchez-Gonzalez L, Mostafavi A, Williams TJ, Kahn C, Peppas NA, Arab-Tehrany E, Tamayol A, Adv. Healthc. Mater. 2019, 8, 1900506. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43.**a)** Besenhard MO, Baber R, LaGrow AP, Mazzei L, Thanh NT, Gavriilidis A, Cryst. Eng. Comm. 2018, 20, 7082; [Google Scholar]; **b)** Zhou X.-x., Liu J.-f., Jiang G.-b., Environ. Sci. Technol. 2017, 51, 3892. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

44.Farzin A, Ahmadian M, Fathi M, Mater. Sci. Eng. C 2013, 33, 2251. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

45.Tong R, Langer R, Cancer J. 2015, 21, 314. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

46.Choi CHJ, Zuckerman JE, Webster P, Davis ME, Proc. Natl. Acad. Sci. 2011, 108, 6656. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47.**a)** Yildirimer L, Thanh NT, Loizidou M, Seifalian AM, Nano today 2011, 6, 585; [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]; **b)** ud Din F, Aman W, Ullah I, Qureshi OS, Mustapha O, Shafique S, Zeb A, Int. J. Nanomedicine 2017, 12, 7291. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48.Alagiri M, Muthamizhchelvan C, Ponnusamy S, Synth. Met. 2011, 161, 1776. [Google Scholar]

49.Kallumadil M, Tada M, Nakagawa T, Abe M, Southern P, Pankhurst QA, J. Magn. Magn. Mater. 2009, 321, 3650. [Google Scholar]

50.**a)** Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J, Phys J. D Appl. Phys. 2003, 36, R167; [Google Scholar]; **b)** Dobson J, Drug Dev. Res. 2006, 67, 55. [Google Scholar]

51.Lee N, Hyeon T, Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 2575. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

52.**a)** Lee H, Yoon T-J, Figueiredo J-L, Swirski FK, Weissleder R, Proc. Natl. Acad. Sci. 2009, 106, 12459; [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]; **b)** Li G, Sun S, Wilson RJ, White RL, Pourmand N, Wang SX, Sens. Actuator A Phys. 2006, 126, 98. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

53.Tran N, Webster TJ, J. Mater. Chem. 2010, 20, 8760. [Google Scholar]

54.Gupta AK, Gupta M, Biomaterials 2005, 26, 3995. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

55.Frullano L, Meade TJ, J. Biol. Inorg. Chem. 2007, 12, 939. [DOI] [PubMed] [Google Scholar