الجمهوريـــــة العربيّـــة الـــســـوريّة

وزارة التعليم العالي والبَحث العلمي

كليّة الصيـــدلة – الجامـــــعة السورية الخاصة

الجسيمات النانوية المغناطيسية في توصيل الأدوية الموجهة لعلاج سرطان الدماغ

Magnetic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery for the Treatment of Brain Cancer

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلـيّة

إعداد الطالب:

معن أحمد المحمد

اشراف:

الأستاذ الدكتور أنس رجب

2025-2026

الفهرس العام

المقدمة **8**

1. الإطار النظري للسرطان

1.1 تصنيف السرطان 10

1.2 التغيرات الجينية ونشأة السرطان 11

1.3 المؤشرات الحيوية للسرطان 12

1.4 أورام الدماغ 13

2. طرق تخليق الجسيمات النانوية المغناطيسية

2.1 الطرق الكيميائية 17

2.2 الطرق الفيزيائية 18

2.3 الطرق البيولوجية 19

3. البنية العامة للجسيمات النانوية المغناطيسية

3.1 جسيمات أكسيد الحديد النانوية 21

3.2 الجسيمات النانوية المعتمدة على الفرايت 22

3.3 الجسيمات النانوية المغناطيسية المعدنية 23

4. الجسيمات النانوية المغناطيسية في سرطان الدماغ

4.1 تُصنيف أنواع الجسيمات النانوية المغناطيسية المستخدمة في سرطان الدماغ ..24

4.2 وظيفة الجسيمات النانوية المغناطيسية 27

4.3 وظيفة السطح والتوافق الحيوي في توصيل الدواء 29

4.4 مبادئ التصميم الناشئة للجسيمات النانوية المغناطيسية الموجهة للدماغ 30

5. آليات عمل الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ

5.1 العلاج الحراري المغناطيسي 32

5.2 التوصيل الدوائي الموجه والإطلاق المضبوط 34

5.3 التصوير بالرنين المغناطيسي للتشخيص والعلاج التشخيصي المتكامل 35

6. التطورات الحديثة في الجسيمات النانوية المغناطيسية لعلاج سرطان الدماغ

6.1 النواقل النانوية المغناطيسية المستجيبة للمحفزات 37

6.2 الفرط الحراري المغناطيسي في علاج الورم الأرومي الدبقي 39

6.3 الجسيمات النانوية المغناطيسية الهجينة متعددة الوظائف 42

6.4 استراتيجيات اختراق الحاجز الدموي الدماغي 44

6.5 مقاربات العلاج الجيني والمناعي 47

7. الدراسات قبل السريرية والسريرية للجسيمات النانوية المغناطيسية في سرطان الدماغ

7.1 الدراسات داخل المختبر ونماذج الأورام 50

7.2 الدراسات داخل الكائن الحي 51

7.3 التجارب السريرية الحالية والتطبيقات البشرية 53

7.4 تحديات التطبيق السريري 54

8. التحديات وآفاق المستقبل

8.1 تحديات استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ 56

8.2 استراتيجيات لتحسين كفاءة الاستهداف 57

8.3 مخاوف السلامة والتوافق الحيوي طويل الأمد 58

8.4 التوجهات المستقبلية في الطب النانوي المغناطيسي 59

9. الدراسات السريرية للعلاج بفرط الحرارة المغناطيسي (MHT) في الأورام الدبقية .. 61

الخاتمة 65

المراجع 66

فهرس الأشكال

الشكل(1): تقنيات تصنيع الجسيمات النانوية 16

الشكل(2): طرق لتصنيع أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية المغناطيسية 16

الشكل(3): أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاجات سرطان الدماغ 27

الشكل (4) تمثيل تخطيطي لأسلوب النقل الدوائي باستخدام تقنية التسخين الموجه (MHT) والتسبب في موت الخلايا من خلال توليد الحرارة 33

الشكل (5): الجسيمات النانوية المغناطيسية في تشخيص وعلاج سرطان الدماغ 36

الشكل (6): تمثيل تخطيطي لخط سير العمل السريري المقترح لـ MHT..... 36

الشكل (7): نظرة عامة على آليات فرط الحرارة 41

الشكل(8): رسم تخطيطي لمنصة توصيل المواد الى الدماغ..... 45

الشكل(9): ملخص لآليات نقل الجسيمات النانوية المغناطيسية عبر الحاجز الدموي الدماغي 49

الشكل(10): تثير الحويصلات المحملة بـ CircPRKD3 في الوقت نفسه تثبيط نمو الورم وإعادة تشكيل بيئة الورم في الورم الدبقي عن طريق تثبيط إشارة STAT3..... 52

الشكل(11): مخطط عمل الجزيئات النانوية لزيادة حساسية الورم الدبقي للجرعات الإشعاعية..... 55

الشكل(12): التحديات والقيود المستقبلية للجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ..... 60

فهرس الجداول

الجدول(1): التطبيقات الحديثة للحرارة المغناطيسية في علاج الورم الارومي الدبقي 42

الجدول(2): يوضح دراسات البشرية حول العلاج ب MHT للأورام الدبقية مع عرض فئة المرضى المعالجين، ونمط توصيل الجسيمات النانوية، ونتائج الدراسات 63

جدول الاختصارات:

الاختصار	المصطلح بالإنكليزية	المصطلح بالعربية
AMF	Alternating Magnetic Field	المجال المغناطيسي المتناوب
BBB	Blood–Brain Barrier	الحاجز الدموي الدماغي
CED	Convection–Enhanced Delivery	الإيصال المُعزَّز بالحمل
CNS	Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
CRISPR/Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Cas9	تقنية كريسبر/كاس9 للتحرير الجيني
CT	Computed Tomography	التصوير الطبقي المحوري
DNA	Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي
DSPE–PEG2000	–phosphoet 1,2–Distearoyl–sn–glycero–3 hanolamine–PEG 2000	فوسفواتانولامين ثنائي الستيارويل مع بولي إيثيلين غليكول 2000
EB	Evans Blue	صبغة إيفانز بلو
EGFRvIII	Epidermal Growth Factor Receptor Variant III	مستقبل عامل النمو البشروي – المتغير الثالث
FCC	Face–Centered Cubic	بنية مكعبة متمركزة الوجوه
FePt	Iron–Platinum Alloy	سبيكة الحديد–البلاتين
FUS	Focused Ultrasound	الأمواج فوق الصوتية المركّزة
GBM	Glioblastoma Multiforme	الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال
GDE	Gene Delivery Exosome	إكسوسومات إيصال الجينات
GMP	Good Manufacturing Practice	ممارسة التصنيع الجيدة
GSH	Glutathione	الغلوتاثيون

HGG	High-Grade Gliomas	الأورام الدبقية عالية الدرجة
HMGB-1	High Mobility Group Box 1	بروتين HMGB-1
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection	اللجنة الدولية للحماية من الإشعاع غير المؤين
IL-6	Interleukin-6	إنترلوكين-6
IL-6ST	Interleukin-6 Signal Transducer	ناقل إشارة إنترلوكين-6
LFUS	Low-Frequency Ultrasound	الأمواج فوق الصوتية منخفضة التردد
LNP	Lipid Nanoparticle	الجسيمات النانوية الدهنية
MDR	Medical Device Regulation	لائحة الأجهزة الطبية الأوروبية
MHT	Magnetic Hyperthermia Therapy	العلاج الحراري المغناطيسي
microRNA	Micro Ribonucleic Acid	ميكرو RNA
MNPs	Magnetic Nanoparticles	الجسيمات النانوية المغناطيسية
MPI	Magnetic Particle Imaging	التصوير بجسيمات مغناطيسية
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
MRgFUS	MRI-Guided Focused Ultrasound	الأمواج فوق الصوتية المركّزة الموجهة بالرنين
MPS	Mononuclear Phagocyte System	جهاز البلعمة أحادية النواة
NB3F18	Nanobody 3F18	نانوبودي F183
NdFeB	Neodymium-Iron-Boron	مغناطيس النيوديميوم-الحديد-البورون
NiFe2O4	Nickel Ferrite	فرايت النيكل
NPs	Nanoparticles	الجسيمات النانوية
OE	Overexpression	فرط التعبير الجيني
PAC	Paclitaxel	باكليتاكسيل

PD-1	Programmed Cell Death Protein 1	بروتين موت الخلية المبرمج 1
PEG	Polyethylene Glycol	بولي إيثيلين غليكول
PET	Positron Emission Tomography	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
PLGA	Poly(lactic-co-glycolic acid)	بوليمر حمض اللاكتيك-حمض الغليكوليك
PNP	Pressure Node Position	موضع عقدة الضغط
PSA	Prostate Specific Antigen	المستضد النوعي للبروستات
RMT	Receptor-Mediated Transport	النقل بوساطة المستقبلات
RNA	Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين التفاعلية
RT	Radiotherapy	العلاج الإشعاعي
SAR	Specific Absorption Rate	معدل الامتصاص النوعي
siRNA	Small Interfering RNA	الحمض النووي الريبي المتداخل الصغير
SPIONs	Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles	جسيمات أكسيد الحديد الفائقة المغناطيسية
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3	ناقل الإشارة ومفعّل النسخ 3
TAAs	Tumor-Associated Antigens	المستضدات المرتبطة بالورم
TfR1	Transferrin Receptor 1	مستقبل الترانسفيرين 1
TPGS — D-α	Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate	توكوفيريل بولي إيثيلين غليكول سكسينات

المقدمة:

تشتمل أورام الدماغ على مجموعة متنوعة من الأورام التي تنشأ في الدماغ أو الحبل الشوكي، حيث تفرض تحديات جسيمة نظراً لطبيعتها البيولوجية المعقدة والوظائف الحيوية للمناطق المصابة. وتُصنف هذه الأورام إلى أورام أولية تنشأ من نسيج الدماغ ذاته، وأورام ثانوية تنتقل من أجزاء أخرى من الجسم. ويتفاوت مآل المرضى المصابين بأورام الدماغ تفاوتًا كبيرًا بناءً على عوامل عدة، منها نوع الورم وموقعه وخصائصه الجينية؛ وعلى الرغم من التقدم المحرز في العلوم الطبية، تظل أورام الدماغ من بين أكثر أشكال السرطان فتكًا، لا سيما ورم الأرومة الدبقية المتعدد الأشكال الذي يُعد من أكثر الأنواع عدوانية ومقاومة للعلاجات.

ويواجه علاج سرطان الدماغ تحديات فريدة من نوعها، إذ يبرز الحاجز الدموي الدماغي كأحد أبرز هذه العقبات، كونه يعمل كدرع واقٍ يحد من نفاذ العديد من العوامل العلاجية إلى الدماغ. ويؤدي هذا الحاجز بدوره إلى تعقيد فعالية العلاج الكيميائي والمناعي التقليدي، مما يفضي غالبًا إلى نتائج علاجية دون المستوى المطلوب. وتزيد الطبيعة الارتشاحية للعديد من أورام الدماغ من صعوبة الاستئصال الجراحي الكامل دون إلحاق الضرر بالأنسجة السليمة المحيطة؛ وبناءً عليه، تؤدي العلاجات القياسية الحالية بما في ذلك الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي إلى فعالية محدودة نتيجة التباين البيولوجي للأورام وآليات المقاومة، مما يستوجب حاجة ملحة لاستراتيجيات علاجية مبتكرة قادرة على استهداف هذه الأورام الخبيثة بفعالية.

وتبرز تكنولوجيا النانو كنهج واعد في علاج السرطان، لا سيما في التغلب على القيود المرتبطة بطرق العلاج التقليدية. ويتمكن الباحثون، من خلال معالجة المواد على مقياس النانو (عادةً من 1 إلى 100 نانومتر)، من تطوير جسيمات نانوية تساهم في تعزيز أنظمة إيصال الأدوية. وتُصمم

هذه الجسيمات لتحسين التوافر البيولوجي واستهداف الخلايا الورمية بشكل انتقائي مع تقليل السمية الجهازية؛ كما تسمح أحجامها المتناهية الصغر بعبور الحاجز الدموي الدماغي، مما يجعلها أدوات قيمة لإيصال العوامل العلاجية مباشرة إلى أورام الدماغ. تحمل الجسيمات النانوية المغناطيسية، من بين الأنواع المختلفة للجسيمات النانوية، وعداً خاصاً في علاج سرطان الدماغ، إذ يُمكن توجيهها إلى مواقع أورام محددة باستخدام مجالات مغناطيسية خارجية، مما يتيح علاجاً مستهدفاً يعزز تراكم الدواء في موقع الورم ويقلل التعرض للأنسجة السليمة، وتتمتع هذه الجسيمات بإمكانية تزويدها بخصائص وظيفية عبر ربطها بأدوية أو عوامل تصوير، مما يوفر قدرات تشخيصية وعلاجية مزدوجة تسمح بالعلاج ومراقبة التأثيرات العلاجية في آن واحد، وتؤهل هذه التعددية في الاستخدام والخصائص الفريدة الجسيمات النانوية المغناطيسية لتكون مكونات أساسية في تطوير علاجات سرطان الدماغ وتحسين نتائج المرضى؛ وخلاصة القول، بينما يفرض سرطان الدماغ تحديات هائلة، تفتح التطورات في تكنولوجيا النانو خاصة من خلال استخدام الجسيمات المغناطيسية آفاقاً جديدة لاستراتيجيات علاجية أكثر فعالية، مما يجعل مواصلة البحث في هذا المجال أمراً حيوياً لتطوير حلول مبتكرة تعزز كفاءة العلاج وتحسن جودة حياة المرضى.

1. الإطار النظري للسرطان

يُعد السرطان مرضًا معقدًا ينجم عن تكاثر غير منضبط للخلايا المتحولة، حيث تخضع هذه الخلايا لعملية تطور تشبه الانتقاء الطبيعي، ما يسمح لها باكتساب خصائص تساعدها على البقاء والنمو والانتشار.

يُعرّف السرطان بأنه حالة تنمو فيها خلايا الجسم بشكل غير قابل للسيطرة وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم. تاريخيًا، تم التعرف على السرطان من خلال مظهره ككتلة نسيجية (ورم) قادرة على النمو والانتشار، دون وجود تمييز واضح بين مصطلحي "الورم" و"السرطان"، حيث لا يزالان يُستخدمان أحيانًا بالتبادل.

تعتمد المفاهيم الحديثة على أن السرطان ليس مجرد نمو غير طبيعي، بل هو عملية ديناميكية تتضمن تفاعلًا بين الخلايا السرطانية والبيئة الدقيقة المحيطة بها. إذ تطور الخلايا السرطانية تكيفات متعددة مثل زيادة استهلاك الموارد، التهرب من الجهاز المناعي، تحفيز تكوّن الأوعية الدموية، وخلق بيئة حمضية تساعدها على البقاء. هذه التغيرات تُعد نتيجة لعملية تطورية تؤدي إلى ظهور السمات المميزة للسرطان (2).

1.1 تصنيف السرطان

تتنوع أنواع السرطان بشكل كبير، ويتم تصنيفها وفقًا لموقعها أو نوع الخلايا التي تنشأ منها. فعلى سبيل المثال، إذا بدأ السرطان في عضو معين وانتشر إلى عضو آخر، فإنه يُسمى حسب موقعه الأصلي (مثل سرطان الثدي النقيلي).

تشمل التصنيفات الرئيسية:

- السرطانات الدموية: مثل اللوكيميا والليمفوما، وتبدأ في خلايا الدم أو الأنسجة المكونة له.
- السرطانات الصلبة: تصيب الأعضاء والأنسجة مثل الثدي والرئة والقولون.

تختلف السرطانات في سلوكها؛ فبعضها ينمو بسرعة وينتشر بسهولة، بينما يكون بعضها بطيئًا أو يعتمد على الهرمونات. لذلك، يُعد تحديد نوع السرطان ومرحلته أمرًا أساسيًا لاختيار العلاج المناسب.

يُستخدم نظام "التصنيف المرحلي" لتحديد مدى انتشار السرطان، حيث تشير المراحل المبكرة إلى انتشار محدود، بينما تدل المراحل المتقدمة على انتشار واسع في الجسم (3).

1.2 التغيرات الجينية ونشأة السرطان

تلعب الجينات دورًا رئيسيًا في تنظيم نمو الخلايا وانقسامها. وعند حدوث طفرات جينية، قد يتم:

- تنشيط الجينات المسرطنة (Oncogenes) التي تحفّز النمو.
- تعطيل الجينات الكابحة للورم (Tumor suppressor genes) التي تنظّم الانقسام أو تحفّز موت الخلايا.

عادةً لا تكفي طفرة واحدة لحدوث السرطان، بل يتطلب الأمر تراكم عدة تغيرات جينية. كما أن بعض التغيرات لا تسبب السرطان مباشرة، لكنها تزيد من قابلية الإصابة به، مثل ضعف قدرة الجسم على التخلص من السموم.

رغم أن الطفرات الجينية كانت تُعتبر السبب الرئيسي للسرطان، إلا أن الأبحاث الحديثة تشير إلى أن الأمر أكثر تعقيدًا. إذ يمكن أن تسهم عوامل أخرى مثل اضطرابات الطاقة الخلوية أو التغيرات في البيئة الداخلية والخارجية للخلايا في نشوء السرطان، مما يدل على أن الطفرات ليست العامل الوحيد المسؤول (4).

1.3 المؤشرات الحيوية للسرطان

تُستخدم المؤشرات الحيوية في الكشف المبكر عن السرطان وتشخيصه ومتابعة تطوره. وتشمل هذه المؤشرات مواد يمكن قياسها في الأنسجة أو السوائل الحيوية مثل الدم، ومنها:

- الحمض النووي (DNA) والحمض النووي الريبي (RNA)
- البروتينات والإنزيمات
- المستقلبات

ساهم التقدم في التقنيات الحيوية مثل التسلسل الجيني ومطيافية الكتلة في تطوير هذه المؤشرات بشكل كبير. تُستخدم المؤشرات الحيوية في:

- الفحص المبكر (مثل PSA لسرطان البروستات)
- التشخيص
- التنبؤ بمسار المرض
- تحديد الاستجابة للعلاج

لكي يكون المؤشر الحيوي فعالًا، يجب أن يتمتع بحساسية وخصوصية عاليتين، وأن يكون قادرًا على الكشف المبكر عن المرض، إضافة إلى كونه اقتصاديًا وسهل التطبيق، مع إمكانية متابعة تطور الورم خلال العلاج (5).

1.4 أورام الدماغ

تُعد أورام الدماغ من الأورام التي تنشأ داخل أنسجة الدماغ أو في البنى المحيطة به، مثل السحايا أو الأعصاب القحفية. وتُصنّف ضمن أورام الجهاز العصبي المركزي، وهي تختلف عن باقي الأورام من حيث الموقع الحساس وتأثيرها المباشر على الوظائف الحيوية والعصبية.

يمكن تعريف أورام الدماغ بأنها نمو غير طبيعي وغير منضبط للخلايا داخل الجمجمة، مما يؤدي إلى ضغط على أنسجة الدماغ السليمة والتأثير على وظائفها. وعلى الرغم من أن بعض هذه الأورام قد تكون حميدة (غير سرطانية)، إلا أنها قد تُسبب أعراضًا خطيرة بسبب محدودية المساحة داخل الجمجمة، في حين أن الأورام الخبيثة تمتاز بقدرتها على النمو السريع وغزو الأنسجة المجاورة (6).

تصنيف أورام الدماغ:

تنقسم أورام الدماغ بشكل رئيسي إلى نوعين:

1. **أورام أولية (Primary Brain Tumors):**

تنشأ مباشرة من خلايا الدماغ أو مكوناته، مثل الخلايا الدبقية (Glial cells). ومن أبرز أمثلتها:

- الأورام الدبقية (Gliomas)
- الأورام السحائية (Meningiomas)
- الأورام النجمية (Astrocytomas)

2. **أورام ثانوية أو نقيلية (Secondary/Metastatic Tumors):**

هي أورام تنتقل إلى الدماغ من أعضاء أخرى في الجسم، مثل الرئة أو الثدي، وتُعد أكثر شيوعًا من الأورام الأولية.

الأسباب والعوامل المؤثرة:

لا يوجد سبب محدد لمعظم أورام الدماغ، ولكن هناك عوامل قد تزيد من خطر الإصابة، مثل:

- الطفرات الجينية
- التعرض للإشعاع المؤين
- بعض المتلازمات الوراثية
- ضعف الجهاز المناعي

تلعب التغيرات الجينية دورًا مهمًا في نشوء هذه الأورام، حيث تؤدي إلى خلل في تنظيم نمو الخلايا وانقسامها، مما يسمح بتكاثرها بشكل غير طبيعي.

الأعراض السريرية:

تعتمد أعراض أورام الدماغ على حجم الورم وموقعه وسرعة نموه، وتشمل:

- الصداع المستمر والمتزايد
- الغثيان والتقيؤ
- نوبات الصرع
- اضطرابات في الرؤية أو السمع
- ضعف أو شلل في أحد أطراف الجسم
- تغيرات في الشخصية أو الوظائف الإدراكية

التشخيص:

يتم تشخيص أورام الدماغ باستخدام تقنيات تصوير متقدمة مثل:

- التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)
- التصوير الطبقي المحوري (CT)

كما يمكن تأكيد التشخيص من خلال أخذ خزعة نسيجية لتحديد نوع الورم ودرجته.

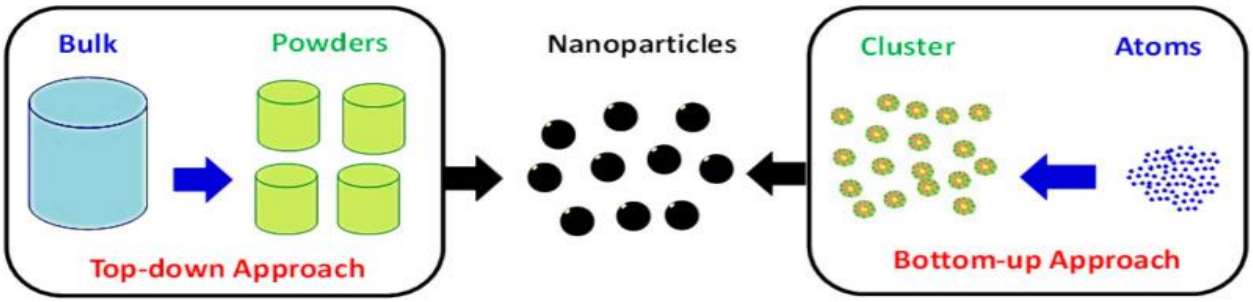
العلاج:

يعتمد علاج أورام الدماغ على نوع الورم ومرحلته وموقعه، ويشمل:

- الجراحة لإزالة الورم
- العلاج الإشعاعي
- العلاج الكيميائي
- العلاجات الموجهة أو المناعية في بعض الحالات

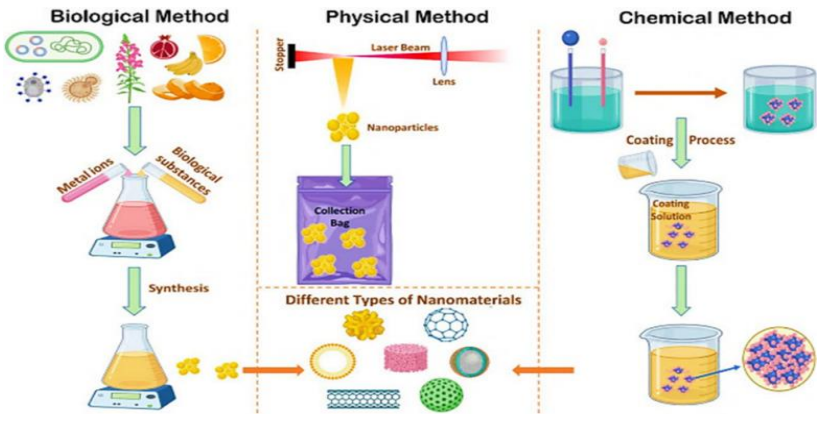
2. طرق تخليق الجسيمات النانوية المغناطيسية

يمكن تخليق الجسيمات النانوية (NPs) باستخدام تقنيتين رئيسيتين هما منهج "من الأعلى إلى الأسفل" (Top–down) ومنهج "من الأسفل إلى الأعلى" (Bottom–up)، كما هو موضح في الشكل (1).



الشكل(1): تقنيات تصنيع الجسيمات النانوية

يُعدّ تخليق الجسيمات النانوية المغناطيسية عاملًا حاسمًا يؤثر في حجمها وشكلها وبنيتها البلورية وسلوكها المغناطيسي وتوافقها الحيوي. وقد طُوِّرت طرائق متعددة لإنتاج هذه الجسيمات بخصائص فيزيائية–كيميائية مضبوطة، ويمكن تصنيفها بشكل عام إلى طرائق كيميائية وفيزيائية وبيولوجية، كما هو موضح في الشكل2 (7).



الشكل(2): طرق لتصنيع أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية المغناطيسية

2.1 الطرق الكيميائية:

تُعدّ الطرق الكيميائية الأكثر استخدامًا لإنتاج جسيمات نانوية متجانسة الحجم (monodisperse) وعالية النقاوة مع إمكانية تعديل خصائص سطحها. وتشمل أبرز هذه التقنيات ما يلي:

- **الترسيب المشترك (Co-precipitation):**

طريقة بسيطة ومنخفضة التكلفة يتم فيها ترسيب Fe^{2+} وFe^{3+} في وسط قلوي لتكوين Fe_3O_4 أو $\gamma-Fe_2O_3$. تُستخدم في تحضير SPIONs للتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، مع أهمية التحكم بـ pH والقوة الأيونية. رغم سهولتها، قد تنتج جسيمات غير متجانسة وتحتاج تحسين الاستقرار.

- **التحلل الحراري (Thermal decomposition):**

تعتمد على تفكك مركبات عضوية-معدنية عند حرارة عالية لإنتاج جسيمات عالية التبلور ومتجانسة.وقد طُوّرت هذه الطريقة لتحقيق تحكم دقيق في حجم جسيمات Fe_3O_4 ضمن نطاق (4–20 نانومتر) لتكون مناسبة للتطبيقات الحيوية. تمتاز بدقة التحكم بالحجم والشكل، لكنها تتطلب مذيبات عضوية وظروف معقدة.

- **المستحلبات الدقيقة (Microemulsion):**

تعتمد على أنظمة نانوية مستقرة بمواد خافضة للتوتر السطحي لضبط التنوية والنمو. مردودها منخفض وتتطلب تنقية، ويمكن تحضير $MnFe_2O_4$ بأقطار 4–15 نانومتر باستخدام مذيلات عكسية في التولوين مع NaDBS.

- **طريقة السول–جل (Sol–gel method):**

تعتمد على التحلل المائي والتكاثف لإنتاج تراكيب نانوية ثابتة، وتستخدم لتغليف الجسيمات بطبقات سيليكا. يمكن تحضير $CoFe_2O_4$ (15–40 نانومتر) وتعديل خصائصه بالتكليس (600–800 °م)، كما يمكن إنتاج هياكل هجينة مثل $Fe_3O_4@TiO_2$ (20–60 نانومتر) تجمع بين الخصائص المغناطيسية والتحفيز الضوئي.

- **التخليق الحراري المائي والمذيب الحراري (Hydrothermal and solvothermal synthesis):**

يتم داخل أوعية مغلقة تحت حرارة وضغط مرتفعين لإنتاج جسيمات عالية النقاوة والاستقرار. تم تخليق جسيمات Fe_3O_4 بحجم 40 نانومتر عند 140 °م لمدة 6 ساعات مع مغنطة 85.8 $emu \cdot g^{-1}$.

- **التخليق الكهروكيميائي (Electrochemical synthesis):**

تعتمد هذه الطريقة على التحليل الكهربائي لأملاح المعادن لتوليد جسيمات نانوية مع تحكم دقيق في الحجم والشكل، إلا أن استخدامها محدود بسبب انخفاض معدلات الإنتاج.

2.2 الطرق الفيزيائية:

تعتمد الطرق الفيزيائية على تقنيات عالية الاستهلاك للطاقة لإنتاج الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs)، وذلك إما من خلال تقليص المواد الضخمة إلى أبعاد نانوية أو عبر تكوين الجسيمات النانوية مباشرةً من المواد الأولية. وتشمل هذه الطرق ما يلي: (7).

- **الطحن الكروي (Ball milling):**

تُطحن المواد المغناطيسية ميكانيكيًا لإنتاج جسيمات نانوية. رغم قابليتها للتوسّع، إلا أنها تعطي توزيعًا واسعًا للحجم. أُنتجت جسيمات حديد <50 نانومتر باستخدام طحن طويل في الأرجون.

- **الاستئصال بالليزر (Laser ablation):**

تعتمد هذه الطريقة على استخدام حزمة ليزر عالية الطاقة لتبخير هدف معدني في وسط سائل أو غازي لإنتاج جسيمات نقية. تم تحضير Fe_3O_4 بحجم 5–30 نانومتر باستخدام ليزر نبضي في الماء، وأظهرت خصائص فائقة المغناطيسية واستخدامات طبية مثل MRI والعلاج الحراري.

- **الترذيذ (Sputtering):**

تقنية ترسيب في الفراغ تعتمد على قذف الهدف بأيونات عالية الطاقة. أُنتجت جسيمات نحاس 10–20 نانومتر بنقاوة عالية وتوزيع ضيق، مناسبة للتطبيقات التحفيزية.

2.3 الطرق البيولوجية:

تعتمد الطرق البيولوجية على أساليب صديقة للبيئة وغير سامة لتخليق الجسيمات النانوية المغناطيسية، وذلك باستخدام الكائنات الحية الدقيقة أو المستخلصات النباتية أو الجزيئات الحيوية كعوامل مختزِلة ومثبِّتة (7).

- **التخليق الميكروبي (Microbial synthesis):**

بعض البكتيريا مثل Magnetospirillum تنتج مغنطيسومات منظمة بدقة عالية. كما تُنتج Pseudomonas aeruginosa جسيمات Fe_3O_4 بحجم 10–30 نانومتر قابلة للتوجيه المغناطيسي.

- **التخليق بوساطة النباتات (Plant-mediated synthesis):**

تحتوي المستخلصات النباتية على مركبات فعالة حيويًا مثل الفينولات والفلافونويدات والتانينات، تختزل أيونات المعادن لإنتاج جسيمات مغناطيسية حيوية. مثال: تحضير فيرايت الزنك باستخدام مستخلص أوراق الجوافة.

- **التخليق بمساعدة الإنزيمات (Enzyme-assisted synthesis):**

تقوم إنزيمات مثل اللاكاز والريدوكتاز باختزال الأيونات لتكوين جسيمات Fe_3O_4 بحجم 5–50 نانومتر. كما تُنتج Clostridium pasteurianum جسيمات مغنيتيت بحجم يقارب 15 نانومتر عبر اختزال إنزيمي داخل الخلايا (7).

3 البنية العامة للجسيمات النانوية المغناطيسية

تتكون الجسيمات النانوية المغناطيسية من نواة مغناطيسية مسؤولة عن خواصها المغناطيسية، وتُغطّى بطبقة سطحية واقية تعمل على تعزيز الاستقرار ومنع التكتل وإتاحة إمكانية التعديل الوظيفي. وتتأثر خصائصها البنيوية بعوامل متعددة تشمل التركيب الكيميائي والترتيب البلوري والتعديلات السطحية، والتي بدورها تحدد مجالات استخدامها في الطب الحيوي والإلكترونيات والعلوم البيئية. يمكن تحضير هذه الجسيمات من تراكيب وأطوار مختلفة، تشمل العناصر المعدنية النقية، وأكاسيد المعادن (مثل Fe_3O_4 و$\gamma-Fe_2O_3$)، والفرايتات (مثل $BaFe_{12}O_{19}$ و$SrFe_{12}O_{19}$ وMFe_2O_4 حيث تمثل M كاتيونات ثنائية التكافؤ مثل Cu وNi وMn وMg)، بالإضافة إلى السبائك المعدنية (مثل CoPt وFePt). وعلى الرغم من أن جسيمات أكسيد الحديد النانوية تُعدّ الأكثر دراسة، فإن مواد أخرى مثل الفرايتات والجسيمات المعدنية النانوية والبنى الهجينة من نوع نواة–غلاف تُظهر أيضًا خصائص مغناطيسية مهمة وتُستخدم في تطبيقات متعددة (7).

3.1 جسيمات أكسيد الحديد النانوية:

تُعدّ الجسيمات النانوية المعتمدة على أكسيد الحديد، مثل Fe_3O_4 و$\gamma-Fe_2O_3$، من أكثر الأنواع استخدامًا نظرًا لتوافقها الحيوي وسلوكها فائق المغناطيسية واستقرارها في البيئات الفيزيولوجية. وتمتلك هذه المواد بنية بلورية من نوع السبينيل، حيث تُشكّل أيونات الأكسجين شبكة مكعبة متمركزة الوجوه (FCC)، بينما تشغل أيونات الحديد مواقع رباعية السطوح وثمانية السطوح. ويوجد الحديد في مركب Fe_3O_4 بحالة أكسدة مختلطة (Fe^{3+}/Fe^{2+})، في حين تسود أيونات Fe^{3+} في $\gamma-Fe_2O_3$ مع وجود بعض الفجوات في الشبكة البلورية. وتؤثر هذه الاختلافات البنيوية بشكل مباشر في الاستجابة المغناطيسية ومقاومة الأكسدة (7).

جسيمات أكسيد الحديد النانوية في التطبيقات الطبية:

تُستخدم هذه الجسيمات على نطاق واسع في التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وتوصيل الأدوية والعلاج الحراري، وذلك بفضل قابليتها للتحكم تحت تأثير الحقول المغناطيسية الخارجية. ومع ذلك، تميل هذه الجسيمات إلى التكتل، مما يستدعي تعديل أسطحها باستخدام مواد مختلفة مثل البوليمرات (كالبولي إيثيلين غليكول (PEG) والدكسترات)، أو المواد غير العضوية (مثل السيليكا والذهب)، أو الجزيئات الحيوية (مثل الأجسام المضادة والببتيدات)، وذلك بهدف تحسين تشتتها وتعزيز كفاءتها الوظيفية (7).

3.2 الجسيمات النانوية المعتمدة على الفرايت:

الفرايتات هي أكاسيد معدنية مختلطة بصيغة MFe_2O_4، حيث تمثل M عناصر مثل Mn وCo وNi وZn، وتُظهر سلوكًا مغناطيسيًا يعتمد على الحجم والتركيب (فيرومغناطيسية جزئية أو فائقة).

- $CoFe_2O_4$: تباين مغناطيسي عالٍ واستقرار كيميائي مرتفع ← مناسب لتخزين البيانات وأجهزة الاستشعار.
- $NiFe_2O_4$: مغنطة متوسطة وتوصيل كهربائي جيد ← يستخدم في التصوير الحيوي والتحفيز الكيميائي.
- $MnFe_2O_4$: خصائص مغناطيسية قابلة للضبط ← مناسب لتوصيل الأدوية والعلاج الحراري.
- $ZnFe_2O_4$: مغنطة منخفضة ← يستخدم في السوائل المغناطيسية وأجهزة الاستشعار.

بشكل عام، تمتاز جسيمات الفرايت النانوية بثبات عالٍ ومقاومة للأكسدة، ويمكن تعديل خصائصها بسهولة، وغالبًا ما تُغطّى بمواد مثل البوليمرات أو السيليكا لتحسين تشتتها.

3.3 الجسيمات النانوية المغناطيسية المعدنية:

تشمل المعادن النقية (Fe، Co، Ni) والسبائك (FePt، CoPt)، وتتميّز بخصائص مغناطيسية أعلى من الفرايتات، مما يجعلها مناسبة لتخزين البيانات والحماية الكهرومغناطيسية والتحفيز الكيميائي.

- الحديد (Fe): مغنطة قوية لكن سريع الأكسدة ← يحتاج إلى تغليف (كربون/سيليكا).
- الكوبالت والنيكل: قوة إكراهية عالية لكن قد تكون سامة حيويًا ← تتطلب تغليفًا.
- FePt وCoPt: ثبات كيميائي وتباين مغناطيسي مرتفع ← مناسبة للتصوير الحيوي والتخزين المتقدم.
- SmCo وNdFeB: مغناطيسية دائمة قوية ← تستخدم في التطبيقات الصناعية والإلكترونية.

بوجه عام، تتميز الجسيمات المعدنية بمغنطتها العالية، لكنها تحتاج إلى تعديلات سطحية لتحسين ثباتها وتقليل سميتها، خاصة في التطبيقات الحيوية.

4. الجسيمات النانوية المغناطيسية في سرطان الدماغ

تُظهِرُ التطورات الحديثة في مجال الطب النانوي (Nanomedicine) إمكاناتٍ واعدةً للجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) في تعزيز دقة وفعالية العلاجات الموجّهة لأورام الدماغ.

تبرز من بين الأنواع المتعددة لهذه الجسيمات كلٌّ من فيرايت الكوبالت (Cobalt Ferrite, $CoFe_2O_4$)، وفيرايت النيكل (Nickel Ferrite, $NiFe_2O_4$)، وسبائك الحديد–البلاتين (Iron–Platinum Alloys, FePt)، ومركبات الحديد–البورون للأتربة النادرة (Rare Earth Iron Boron Compounds, REFeB) كمرشحين رئيسيين، وذلك نتيجة خصائصها المغناطيسية المتميزة وتوافقها الحيوي (1).

4.1 تُصنيف أنواع الجسيمات النانوية المغناطيسية المستخدمة في سرطان الدماغ

تُعتَبَر الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) عناصر محورية في مجال الطب النانوي، لا سيما في العلاج الموجّه لأورام الدماغ. تتميّز كلٌّ من الماغيميت (Maghemite, $\gamma-Fe_2O_3$) والمغنيتيت (Magnetite, Fe_3O_4) بخصائص فريدة تجعلها مناسبة للتطبيقات الطبية الحيوية. وتُسهِم خصائصها فوق المغناطيسية، وتوافقها الحيوي، وسهولة تعديل أسطحها في تحقيق استهداف دقيق لمواقع الأورام مع تقليل السمية الجهازية. كما تُوفِّر هذه الجسيمات مزايا متعددة في توصيل الأدوية، والتصوير الطبي، والتطبيقات العلاجية، نظرًا لقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي (Blood–Brain Barrier, BBB) (1).

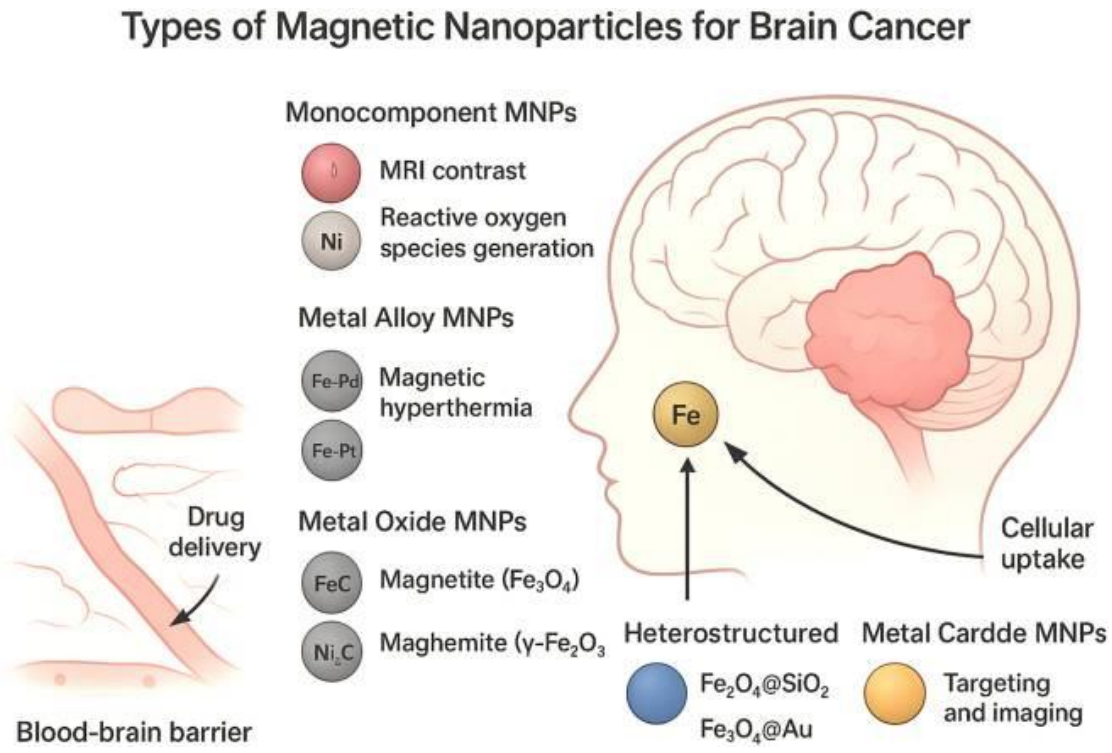
تُظهِر جسيمات المغنيتيت (Fe_3O_4) قدرة فريدة على الاحتفاظ بالمغنطة حتى في غياب مجال مغناطيسي خارجي، مما يُمكِّنها من التوجّه والتراكم الفعّال في مواقع تشريحية محددة مثل أورام الدماغ. ويؤدي تركيبها الداخلي القابل للدوران إلى زيادة أزمنة الاسترخاء، مما يُحسِّن من تباين الصور في تطبيقات التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging, MRI).

تُظهِر الجسيمات النانوية القابلة لتسريع تفاعل فنتون (Fenton-Reaction-Acceleratable MNPs)، مثل الجسيمات الهجينة Fe_3O_4/Gd_2O_3، فعالية في علاج الفيروبتوز (Ferroptosis Therapy) للأورام الدماغية المزروعة موضعيًا. كما يُمكِّن ارتفاع المغنطة الإشباعية للمغنيتيت (حوالي 92 emu/g) من تحقيق استجابات مغناطيسية قوية، مما يجعله مناسبًا لتوصيل الأدوية الموجّهة والعلاج بالحرارة.

وعلى النقيض، تُظهِر جسيمات الماغيميت ($\gamma-Fe_2O_3$) استقرارًا تأكسديًا أعلى وسمّية أقل مقارنةً بالمغنيتيت. وتُعَدَّل هذه الجسيمات من خلال تعديلات سطحية باستخدام بولي إيثيلين غليكول (Polyethylene Glycol, PEG)، أو حمض الفوليك (Folic Acid)، أو الأجسام المضادة (Antibodies) التي تستهدف الواسمات الجزيئية الخاصة بالخلايا الورمية. يتميّز الماغيميت بمغنطة إشباعية أقل نسبيًا (حوالي 74 emu/g)، إلا أن هذا التخصيص يُمكِّن الجسيمات من اختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB) بكفاءة واستهداف الأورام، وهو تحدٍّ رئيسي في علاج هذه السرطانات. كما تُظهِر الدراسات السريرية إمكانية وأمان العلاج الحراري المعتمد على MNPs في الأورام الدماغية الخبيثة المتكررة (1).

تُظهِر الجسيمات النانوية المعدنية مثل الكوبالت (Cobalt, Co) والنيكل (Nickel, Ni) وسبائكهما خصائص مغناطيسية أقوى مقارنةً بأكاسيد الحديد، إلا أن استخدامها الحيوي يظل محدودًا بسبب مخاوف السمية الخلوية وعدم الاستقرار الكيميائي. وللتغلّب على ذلك، تُغلَّف هذه المواد بطبقات خاملة مثل السيليكا أو الذهب للحد من الأكسدة وتعزيز التوافق الحيوي. وبالمثل، تُوفِّر فيرايتات السبينيل (Spinel Ferrites, MFe_2O_4) — حيث يمثّل M أيونًا معدنيًا مثل Co أو Mn أو Zn — خصائص مغناطيسية وفيزيائية–كيميائية قابلة للضبط عبر تغيير تركيب الأيون المعدني. وتُظهِر هذه الجسيمات تطبيقات واعدة تتراوح بين إطلاق الأدوية المُحفَّز مغناطيسيًا والاستشعار الحيوي (Biosensing) (1).

للتغلّب على محدودية الأنظمة أحادية المكوّن، تُهندَس جسيمات نانوية ذات بنية لب–غلاف (Core–Shell Nanoparticles) تجمع بين نواة مغناطيسية وأغلفة بوليمرية أو معدنية أو سيليكية. حيث تُوفِّر هذه البُنى مزايا تآزرية مثل الازدواج الوظيفي (Dual Functionality) — كالجمع بين الاستهداف المغناطيسي والتصوير الفلوري — إضافةً إلى تقليل التكتل في البيئات الفيزيولوجية. فعلى سبيل المثال، تُتيح بُنى Fe_3O_4@Au الجمع بين التوجيه المغناطيسي والعلاج الضوئي الحراري (Photothermal Therapy)، بينما تُسهِّل الجسيمات المغلّفة بالبوليمرات إطلاق الأدوية استجابةً لتغيرات الأس الهيدروجيني أو للإنزيمات.



الشكل (3): أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاجات سرطان الدماغ.

4.2. وظيفة الجسيمات النانوية المغناطيسية:

تُعَدّ الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) أدوات محورية في المجال الطبي الحيوي، وذلك بفضل خصائصها المغناطيسية الفريدة التي تُمكِّنها من تحقيق توصيل دوائي موجّه، وتطبيقات العلاج الحراري، وتقنيات التصوير المتقدمة. تُعتَبَر تغطية هذه الجسيمات بالبوليمرات إحدى الاستراتيجيات الرئيسية في وظيفتها، حيث تُحقِّق هذه الطريقة عدة أهداف متكاملة؛ إذ تمنع تكتل الجسيمات النانوية الذي قد يؤدي إلى انخفاض فعاليتها، كما تُحسِّن بشكل ملحوظ من توافقها الحيوي.

تُستخدَم بوليمرات شائعة مثل بولي إيثيلين غليكول (Polyethylene Glycol, PEG) والكيتوزان (Chitosan) لهذا الغرض. تُساهِم عملية التغليف بـ PEG (PEGylation) في زيادة زمن دوران الجسيمات داخل مجرى الدم، مع تقليل الاستجابة المناعية، وهو أمر بالغ الأهمية في التطبيقات

العلاجية. وبالمثل، يُظهِر الكيتوزان — وهو بوليمر حيوي مشتق من الكيتين (Chitin) — توافقًا حيويًا وقابلية للتحلل الحيوي، مما يجعله مناسبًا لمجموعة واسعة من التطبيقات الطبية الحيوية. ويُعزِّز هذا الغلاف البوليمري التفاعل مع الأنظمة الحيوية، مما يؤدي في النهاية إلى تحسين النتائج العلاجية.

تُعتَمَد مقاربة أخرى أساسية في وظيفة MNPs على ربط الجزيئات الحيوية مثل الأجسام المضادة أو الببتيدات بسطح الجسيمات. تُكسِب هذه التعديلات السطحية الجسيمات قدرة على التوصيل الدوائي الموجّه، من خلال تعزيز تراكم العوامل العلاجية في أنسجة أو خلايا محددة. فعلى سبيل المثال، تُربَط الأجسام المضادة التي تستهدف المستضدات المرتبطة بالأورام (Tumor-Associated Antigens) بسطح الجسيمات، مما يُمكِّن من تحقيق علاج موجّه مع تقليل التأثيرات خارج الهدف (Off-Target Effects). وتُسهِم هذه القدرة على توجيه أنظمة توصيل الدواء نحو الخلايا المريضة في تعزيز الفعالية العلاجية وتقليل السمية الجهازية.

تُمثِّل إضافة الأصبغة الفلورية إلى MNPs استراتيجية مبتكرة لتطوير أنظمة متعددة الوظائف، حيث تُمكِّن من الدمج بين التصوير وتوصيل الدواء في آنٍ واحد. وتُستخدَم الجسيمات الموسومة فلوريًا في تقنيات مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أو التصوير الفلوري، مما يُتيح تتبع توزّعها وتأثيرها العلاجي بشكل لحظي داخل الجسم. وتُعزِّز هذه الازدواجية الوظيفية من القدرات التشخيصية، كما تُسهِم في مراقبة فعالية العلاج.

تُحسِّن تغطية MNPs بالسيليكا أو مواد صلبة أخرى من استقرارها وتُوفِّر وظائف إضافية. ويُشكِّل غلاف السيليكا طبقة واقية حول النواة المغناطيسية، مما يقلل من خطر الأكسدة، كما يُتيح إمكانية

إضافة أدوية أو جزيئات استهداف أخرى. وتعمل هذه الطبقة أيضًا كمنصة لإطلاق الدواء بشكل مُتحكَّم به، مما يُعزِّز من فعالية الأنظمة العلاجية.

تُسهِم الاستراتيجيات المتكاملة — مثل التغليف البوليمري، وربط الجزيئات الحيوية، وإدخال الأصبغة الفلورية، والتعديل بالسيليكا — في تحسين استقرار MNPs وتوافقها الحيوي وقدرتها على الاستهداف. تُعَدّ هذه التطورات أساسية لنقل هذه الأنظمة من المرحلة البحثية إلى التطبيق السريري، مما يُبرز إمكاناتها في إحداث تحول نوعي في توصيل الأدوية، والتصوير التشخيصي، والعلاج التشخيصي المتكامل (Theranostics) (1).

4.3 وظيفة السطح والتوافق الحيوي في توصيل الدواء

تُؤدّي وظيفة السطح دورًا حاسمًا في تحديد الفعالية العلاجية، والتوزّع الحيوي، والتوافق الحيوي للجسيمات النانوية المغناطيسية، لا سيما في التطبيقات الحساسة مثل علاج أورام الدماغ. ويُشكِّل الحاجز الدموي الدماغي (BBB) عائقًا رئيسيًا أمام أنظمة توصيل الأدوية التقليدية، مما يستلزم تصميم MNPs بعناية لتحقيق توصيل موجّه وآمن وفعّال إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS).

تُظهِر الجسيمات غير المُعدَّلة مثل المغنيتيت (Fe_3O_4) ميلًا للتكتل، والتغليف بالبروتينات (Opsonization)، والإزالة السريعة بواسطة الجهاز الشبكي البطاني (Reticuloendothelial System, RES)، مما يحدّ من إمكاناتها السريرية. وتُحسِّن التعديلات السطحية باستخدام بوليمرات محبة للماء مثل PEG أو الدكستران (Dextran) أو الكيتوزان من الاستقرار الغروي وتُقلِّل من امتصاص البروتينات، مما يُطيل زمن الدوران ويُعزِّز التهرّب المناعي. وتُكسِب عملية PEGylation الجسيمات خصائص "التخفي" (Stealth Properties)، مما يُقلِّل من الاستجابة المناعية ويُحسِّن التوافق الحيوي.

تُظهِر الطلاءات ثنائية الشحنة أو المعتمدة على الأحماض الأمينية قدرة على تقليل الامتصاص الخلوي غير النوعي وتنشيط المتممة (Complement Activation)، مما يُعزِّز التوافق الحيوي دون التأثير على الاستجابة المغناطيسية.

تُوظَّف استراتيجيات الاستهداف الجزيئي لعبور BBB وتوجيه الجسيمات نحو الخلايا الورمية، حيث تُعدَّل MNPs بروابط أو أجسام مضادة أو ببتيدات ترتبط بمستقبلات مُفرَطة التعبير على خلايا بطانة الأوعية الدماغية أو الأنسجة الورمية. وتستهدف هذه الروابط مستقبلات الترانسفيرين (Transferrin Receptors) واللاكتوفيرين (Lactoferrin Receptors)، كما تُسهِم ببتيدات Angiopep-2 وRGD في تعزيز الإدخال الخلوي بوساطة المستقبلات (Receptor-Mediated Endocytosis) وزيادة اختراق الورم. كما تُحسِّن الأبتاميرات (Aptamers) والأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجّهة نحو واسمات مثل EGFRvIII وIL13Rα2 من انتقائية الاستهداف في الأورام الدبقية (Gliomas).

تُعزِّز هذه التعديلات امتصاص الخلايا للجسيمات وتُقلِّل من التأثيرات الجانبية خارج الهدف، مما يسمح باستخدام جرعات علاجية أقل مع تحقيق فعالية أعلى. كما تُصمَّم MNPs المحوَّرة سطحيًا لحمل مجموعة واسعة من العوامل العلاجية، بما في ذلك الأدوية الكيميائية (مثل دوكسوروبيسين Doxorubicin وباكليتاكسيل Paclitaxel)، والـ siRNA، والـ microRNA. وبذلك تُعَدّ وظيفة السطح عنصرًا أساسيًا لضمان الاستخدام الآمن والفعّال لهذه الجسيمات في علاج أورام الدماغ(1).

4.4 مبادئ التصميم الناشئة للجسيمات النانوية المغناطيسية الموجّهة للدماغ

تُحدِّد الدراسات قبل السريرية مجموعة من المبادئ التصميمية الأساسية اللازمة لتحقيق توصيل فعّال وآمن للجسيمات النانوية المغناطيسية إلى أورام الدماغ. يُعَدّ الحجم والشحنة السطحية من

العوامل الحاسمة، حيث تُوفِّر الجسيمات التي يتراوح حجمها بين 10–100 نانومتر وشحنة سطحية قريبة من التعادل (−10 إلى +10 ملي فولت) توازنًا مثاليًا بين القدرة على اختراق BBB وإطالة زمن الدوران الجهازي. وتُظهِر الجسيمات الأكبر من 100 نانومتر قابلية أعلى للاحتجاز بواسطة RES، بينما تُزال الجسيمات الأصغر من 10 نانومتر بسرعة عبر الكلى.

يُعتَبَر اختيار الروابط الجزيئية للاستهداف بوساطة المستقبلات عاملًا حاسمًا، حيث أثبتت روابط مثل الترانسفيرين واللاكتوفيرين و2–Angiopep وRGD فعاليتها في زيادة امتصاص الخلايا الورمية بمعدل يتراوح بين 2–5 أضعاف مقارنةً بالجسيمات غير المعدلة.

يستلزم تحقيق التوازن بين كفاءة التسخين والسلامة تحسين معدل الامتصاص النوعي (Specific Absorption Rate, SAR)، مع الحفاظ على حاصل ضرب شدة المجال المغناطيسي والتردد ($H \cdot f$) ضمن حدود الأمان ($\geq 5 \times 10^9$ $A \cdot m^{-1} \cdot s^{-1}$) لتجنب التسخين غير النوعي للأنسجة. وتُفضَّل عادةً ترددات تتراوح بين 100–300 كيلو هرتز وسعات مجال بين 5–15 كيلو أمبير/متر في تطبيقات العلاج الحراري داخل القحف.

تُعَدّ قابلية التكرار والمناعية من العوامل الحاسمة في الانتقال إلى التطبيقات السريرية، إذ يجب الحفاظ على تجانس الخصائص المغناطيسية والفيزيائية–الكيميائية بين الدُفعات المختلفة. كما تُسهِم التعديلات السطحية مثل PEGylation أو الطلاءات ثنائية الشحنة في تقليل تنشيط المتممة وتحسين التوافق الحيوي داخل الجسم.

تُساهِم هذه الاعتبارات الفيزيائية–الكيميائية والبيولوجية المتكاملة في تصميم عقلاني لجسيمات MNPs يوازن بين الفعالية العلاجية والسلامة السريرية، مما يُشكِّل الأساس لتطوير استراتيجيات علاجية متقدمة في أورام الدماغ (1).

5. آليات عمل الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ

تُوفِّر الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) منصة متعددة الوظائف لعلاج سرطان الدماغ عبر عدة آليات متكاملة. وتُمكِّن، بعد عبورها الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، من توجيهها نحو مواقع الأورام باستخدام الحقول المغناطيسية الخارجية، مما يُحقِّق توصيلًا دوائيًا موجّهًا ويُقلِّل من السمية الجهازية. وتُولِّد، عند تعرّضها لحقول مغناطيسية متناوبة، حرارة موضعية فيما يُعرَف بالعلاج الحراري المغناطيسي (Magnetic Hyperthermia Therapy, MHT)، مما يؤدي إلى إتلاف أو قتل الخلايا السرطانية بشكل انتقائي مع الحفاظ على الأنسجة السليمة. كما تُستخدَم كعوامل تباين في التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، مما يسمح بالتصوير المتزامن للورم ومراقبة الاستجابة العلاجية، وهو ما يجعلها أداة فعّالة في تطبيقات العلاج التشخيصي المتكامل(1).

5.1 العلاج الحراري المغناطيسي

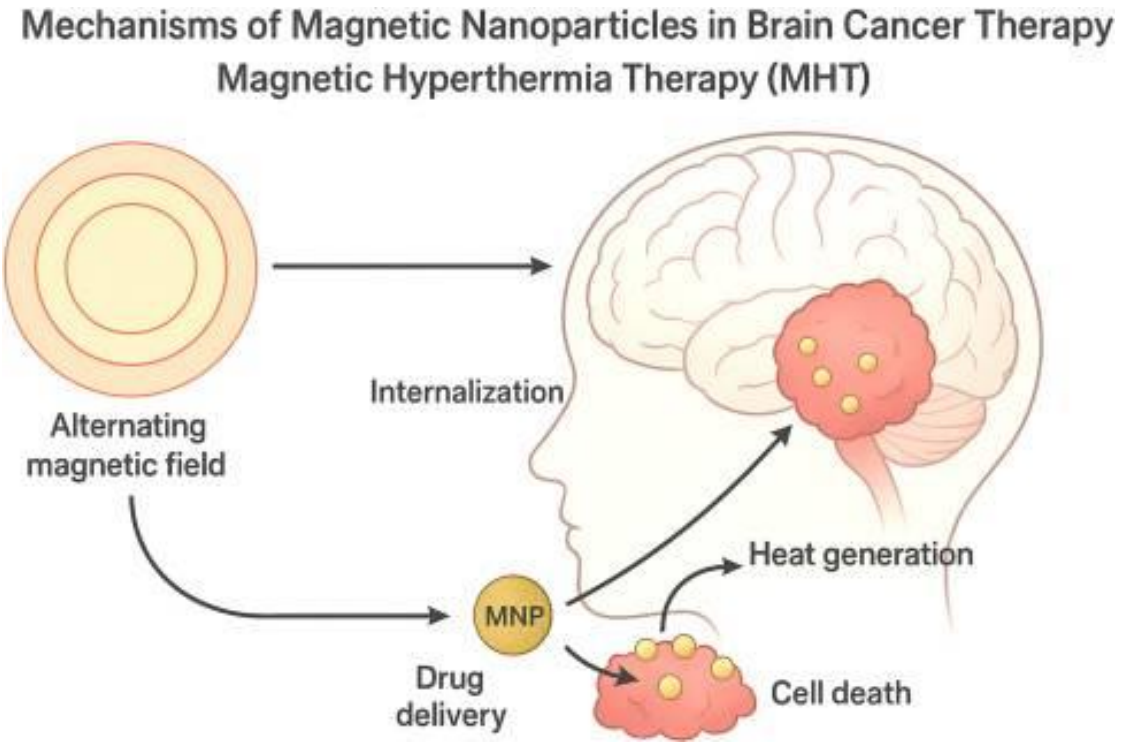
تُظهِر الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) إمكانات كبيرة في علاج سرطان الدماغ، خاصةً الورم الأرومي الدبقي (Glioblastoma). وتُستخدَم في تطبيق MHT الذي يعتمد على توليد حرارة موضعية للقضاء على الخلايا السرطانية. وتُعزَّز فعالية هذا النهج عند دمجه مع توصيل الجزيئات التنظيمية مثل الميكرو RNA (microRNA)، كـ let-7a، الذي يستهدف مسارات بقاء الخلايا ويزيد من الاستماتة في الخلايا السرطانية الدماغية.

تُوفِّر هذه الجسيمات أيضًا إمكانات في توصيل الأدوية عبر BBB، والتصوير الورمي، ومراقبة العلاج. وتتميّز بقدرات متعددة تشمل توصيل الأدوية الموجّه، وتعزيز التباين في MRI، وتطبيق MHT. وتُظهِر جسيمات أكسيد الحديد، بفضل خصائصها فوق المغناطيسية وقابليتها للتعديل بروابط استهداف وعوامل علاجية، إمكانات عالية للانتقال إلى التطبيقات السريرية.

وتُركِّز التطورات الحديثة على تحسين الأداء الحراري لهذه الجسيمات لتعزيز كفاءة MHT، بالإضافة إلى دمجها مع العلاج الكيميائي لتحقيق تأثيرات مضادة للسرطان أكثر فعالية.

تُجرى تجارب سريرية حالية لاستكشاف استخدام جسيمات أكسيد الحديد في MHT لعلاج أورام الدماغ والبروستات. كما تتجه الأبحاث نحو تطوير علاجات متعددة الأنماط تجمع بين MHT وأنماط علاجية أخرى، مع تحسين قدرات التصوير لضبط ظروف الحقول المغناطيسية بدقة.

على الرغم من التحديات المرتبطة بقياس الحرارة بدقة والتحكم في التسخين الورمي، تُظهِر الدراسات السريرية البشرية إمكانية وأمان وفعالية العلاج الحراري المعتمد على MNPs في الأورام الدماغية الخبيثة المتكررة. وتُركِّز الأبحاث المستمرة على تحسين طرق إيصال هذه الجسيمات واستكشاف إمكاناتها الكاملة في علاج سرطان الدماغ (1).



الشكل (4) تمثيل تخطيطي لأسلوب النقل الدوائي باستخدام تقنية التسخين الموجه (MHT) والتسبب في موت الخلايا من خلال توليد الحرارة.

5.2 التوصيل الدوائي الموجّه والإطلاق المضبوط

تُعَدّ الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) أدوات واعدة في التوصيل الدوائي الموجّه لعلاج سرطان الدماغ. تُستخدَم بشكل شائع جسيمات أكسيد الحديد فوق المغناطيسية (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, SPIONs) نظرًا لتوافقها الحيوي وقدرتها على التوجيه بواسطة الحقول المغناطيسية الخارجية.

تُربَط هذه الجسيمات بالأدوية وروابط الاستهداف لتعزيز نوعيتها وفعاليتها. ويُساهِم استخدام الحقول المغناطيسية الخارجية والموجات فوق الصوتية المركّزة في زيادة تراكم الجسيمات داخل الأورام الدماغية، مما يُساعِد في تجاوز BBB.

تُظهِر الدراسات أن أنظمة التوصيل المعتمدة على SPIONs تُحسِّن من استقرار وفعالية العوامل الكيميائية مثل BCNU، مع تقليل التأثيرات الجانبية.

تُستخدَم SPIONs أيضًا في العلاج الحراري عند تعرّضها لحقول مغناطيسية متناوبة، مما يُوفِّر نهجًا علاجيًا مبتكرًا. وتُقدِّم هذه التطورات في مجال Theranostics فرصًا واعدة لتحسين تشخيص وعلاج أورام الدماغ.

يُشكِّل BBB تحديًا رئيسيًا، إلا أن MNPs قادرة على تجاوزه من خلال الاستهداف بوساطة الأجسام المضادة لخلايا بطانة الأوعية الدماغية، إلى جانب استخدام القوى المغناطيسية الخارجية. وتشمل التطبيقات الحديثة لهذه الجسيمات توصيل الأدوية، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الحراري، والعلاج الجيني، والتصوير التشخيصي. تُركِّز الأبحاث الحالية على تحسين خصائص MNPs، وطرق ربط الأدوية بها، وآليات الإطلاق المُتحكَّم به، بهدف تعزيز إمكاناتها العلاجية في سرطان الدماغ (1).

5.3 التصوير بالرنين المغناطيسي للتشخيص والعلاج التشخيصي المتكامل

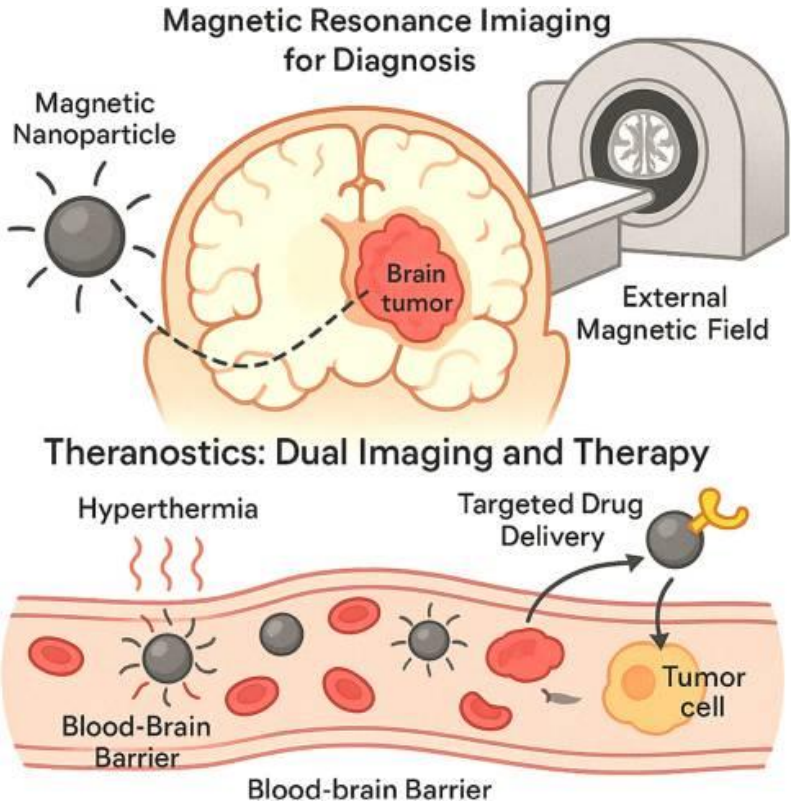
تُستخدَم الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) كعوامل تباين فعّالة في MRI، مما يُعزِّز الكشف المبكر والتشخيص الدقيق للسرطان وخاصة أورام الدماغ. تتميّز جسيمات SPIONs بخصائص مغناطيسية متفوقة، وتوافق حيوي، وقابلية للتحلل الحيوي، مما يجعلها مثالية للتطبيقات الطبية الحيوية.

تُوظَّف هذه الجسيمات، إلى جانب دورها التشخيصي، في توصيل الأدوية الموجّه وتطبيق MHT. وتُمكِّن خصائصها الفريدة من تحديد مواقعها بدقة باستخدام الحقول المغناطيسية الخارجية، مما يُحسِّن من فعالية العلاج. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات تتعلق بزيادة انتقائية الاستهداف الورمي، وتحسين الدقة المكانية (Spatial Resolution)، وتقليل الامتصاص غير النوعي.

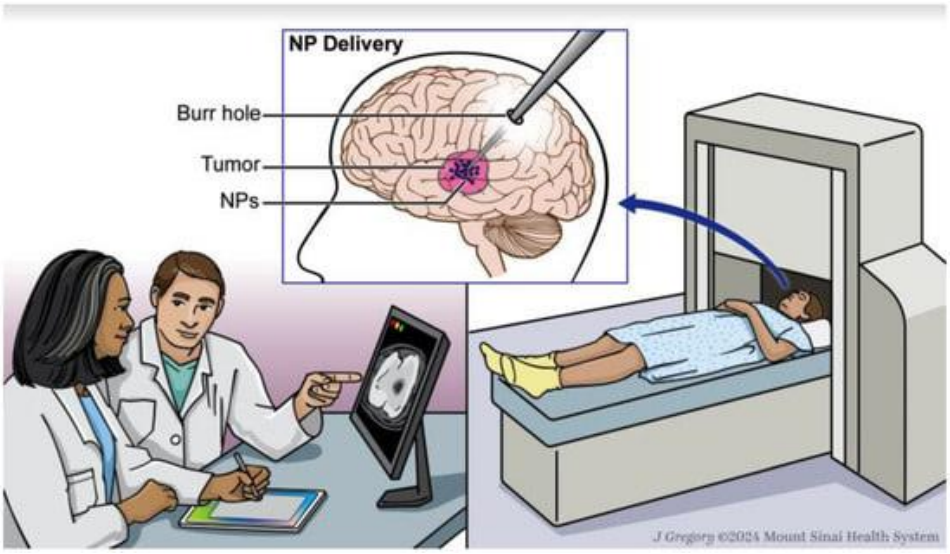
تُوفِّر MNPs قدرات مزدوجة تجمع بين التصوير والعلاج، حيث تُستخدَم كعوامل تباين في MRI وكعوامل علاجية عبر MHT والتوصيل الدوائي الموجّه. وتُتيح إمكانية التحكم الخارجي في توليد الحرارة والقوى المغناطيسية تحقيق إطلاق دوائي مُتحكَّم به والتأثير على إشارات الخلايا.

ويُظهِر الاستهداف المغناطيسي داخل الشرايين (Intra-Arterial Magnetic Targeting) تحسنًا ملحوظًا في تراكم الجسيمات داخل الأورام مقارنةً بالطرق التقليدية. كما يُمكِّن ربط الببتيدات أو الأجسام المضادة بسطح MNPs من استهداف الخلايا الورمية بشكل نوعي، مع إمكانية تعطيل المسارات الإشارية النشطة.

تُؤكِّد الدراسات السريرية إمكانية وأمان وفعالية استخدام MNPs في علاج الأورام الدماغية الخبيثة المتكررة، مما يمهّد الطريق لدراسات انتقالية مستقبلية. وتستمر الأبحاث في تحسين خصائص هذه الجسيمات لتعزيز كفاءة التشخيص والعلاج في سرطان الدماغ (1).



الشكل (5): الجسيمات النانوية المغناطيسية في تشخيص وعلاج سرطان الدماغ، تعزز التشخيص من خلال تحسين تباين التصوير بالرنين المغناطيسي للكشف المبكر عن الأورام، وتمكّن العلاجات المستهدفة مثل التسخين الموجه وتوصيل الأدوية عبر الحاجز الدموي الدماغي، مسترشدة بمجالات مغناطيسية خارجية لضمان علاج دقيق.



الشكل (6): تمثيل تخطيطي لخط سير العمل السريري المقترح لـ MHT

6. التطورات الحديثة في الجسيمات النانوية المغناطيسية لعلاج سرطان الدماغ

أدت التطورات الحديثة في مجال الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) الموجهة لعلاج سرطان الدماغ إلى ابتكار أنظمة متعددة الوظائف تدمج بين التصوير الطبي، وتوصيل الأدوية الموجه، والفرط الحراري المغناطيسي. وتشمل هذه الابتكارات تطوير جسيمات نانوية مغناطيسية تستجيب للمحفزات، حيث تعمل على تحرير المواد العلاجية في البيئات النوعية للأورام، بالإضافة إلى استخدام نواقل ذات محاكاة حيوية تهدف إلى تعزيز اختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB) كما ساهمت الخصائص المحسنة للتوجيه المغناطيسي وتوليد الحرارة في رفع مستويات الدقة والفاعلية، ولا سيما في علاج الورم الأرومي الدبقي (Glioblastoma) وتوفر هذه الجسيمات نهجاً "تشخيصياً علاجياً (Theranostic) "واعداً، مما يتيح إجراء التشخيص والعلاج بشكل متزامن وبأقل قدر من التدخل الجراحي (1).

6.1 النواقل النانوية المغناطيسية المستجيبة للمحفزات

استقطبت النواقل النانوية المغناطيسية المستجيبة للمحفزات اهتماماً بالغاً بوصفها منصة ذكية وقابلة للتحكم في علاج سرطان الدماغ، وتحديداً الورم الأرومي الدبقي الذي يتميز بنموه الشرس ومقاومته للعلاجات التقليدية. وتعتمد آلية تصميم هذه النواقل على الاستجابة لمحفزات داخلية محددة (مثل الرقم الهيدروجينيpH ، وحالات الأكسدة والاختزال، والإنزيمات) أو محفزات خارجية (مثل المجالات المغناطيسية، والحرارة، والموجات فوق الصوتية)، مما يسمح بتحرير الدواء بشكل مضبوط مكانياً وزمانياً، وبدقة عالية تحد من السمية الجهازية. فعلى سبيل المثال، طوّر الباحثون جسيمات نانوية سكرية (GCNP) ذات استجابة متتالية، قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي

وتحرير حمولات (CRISPR/Cas9) استجابةً للبيئة الدقيقة للورم التي تتسم بالحموضة وغناها بالجلوتاثيون؛ وقد أدى هذا النهج إلى كبح تعبير (PD−L1) بفاعلية وإطالة معدلات البقاء على قيد الحياة في النماذج المخبرية المصابة بالورم الأرومي الدبقي عند دمجها مع عقار "تيموزولوميد."

وتستغل أنظمة الاستجابة للأكسدة والاختزال المستويات المرتفعة من الجلوتاثيون داخل الخلايا الدبقية لتحفيز تفكك الروابط ثنائية الكبريتيد وتسهيل تحرر الدواء داخل الخلايا. وبالمثل، تسمح الأغلفة الحساسة للرقم الهيدروجيني، والتي تستخدم روابط قابلة للتفكك في الوسط الحمضي مثل "الهيدرازون"، بتحرير الدواء تحديداً داخل الأجزاء الورمية الحمضية أو الحجرات الأندوزومية. وتعمل هذه الأساليب على تعزيز التحرر الانتقائي للعلاجات الكيميائية مثل "دوكسوروبيسين" أو "باكليتاكسيل"، مما يزيد من التراكم داخل الخلايا ويرفع القدرة العلاجية.

وتبرز الأنظمة التي يتم تحفيزها خارجياً، وخصوصاً تلك المستجيبة للمجالات المغناطيسية المتناوبة(AMFs) ، كعنصر جوهري في الطب النانوي المغناطيسي. قد ثبت أن الفرط الحراري المغناطيسي حيث تولد الجسيمات النانوية حرارة موضعية تحت تأثير هذه المجالات لا يقتصر دوره على تحفيز موت الخلايا الورمية فحسب، بل يمتد ليشمل تعزيز نفاذية الأنسجة الورمية وتحفيز انتشار الدواء. كما أظهرت الدراسات الحديثة أن التنشيط الحراري المغناطيسي يمكن أن يتآزر مع توصيل الأدوية المحفز مناعياً لتحسين نتائج العلاج في نماذج الورم الأرومي الدبقي.

وعلاوة على ذلك، بدأت تظهر النواقل النانوية ثنائية أو متعددة الاستجابة كاستراتيجية تصميمية قوية، حيث تجمع بين الاستجابة للرقم الهيدروجيني والمجال المغناطيسي، أو التنشيط الحراري والأكسدة والاختزال. وتتيح هذه الأنظمة آليات تحرر متسلسلة أو تآزرية، مما يعزز التحكم الزماني والمكاني في العلاج. وبالرغم من النتائج قبل السريرية الواعدة، لا تزال هناك تحديات جسيمة قائمة،

تشمل التصفية المناعية بواسطة نظام البلاعم وحيدة النواة(MPS) ، ومحدودية التحلل البيولوجي، بالإضافة إلى عوائق التطبيق السريري مثل التصنيع واسع النطاق والموافقات التنظيمية. ومن الأمثلة على ذلك، استخدام ناقل دوائي من جسيمات مغناطيسية مغلف ببوليمير حساس للحرارة، والذي يظهر تحرراً محكماً للدواء استجابةً لتغيرات درجة الحرارة والرقم الهيدروجيني. كما تم توظيف البوليمرات الطبيعية لإنشاء نواقل مستجيبة للمجال المغناطيسي، مما يوفر مزايا في التوافق الحيوي والتحلل البيولوجي. وفي الختام، تساهم هذه النواقل الذكية في تعزيز تراكم الأدوية في المواقع المستهدفة، والتحكم في تحريرها، وتجاوز المقاومة المتعددة للأدوية، مما يجعلها واعدة للغاية في تحسين فاعلية علاجات السرطان والحد من آثارها الجانبية بفضل قدرتها على الاستجابة للإشارات البيولوجية النوعية في الخلايا السرطانية (1).

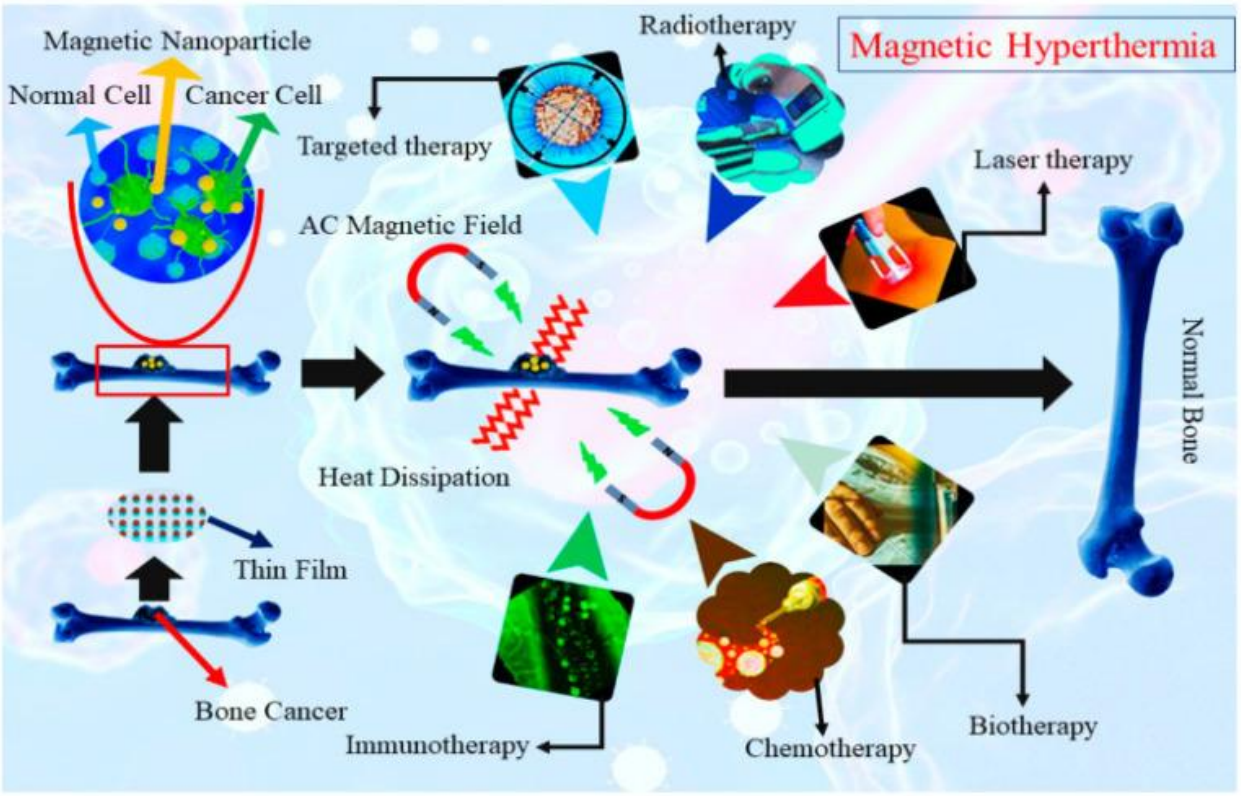
6.2 الفرط الحراري المغناطيسي في علاج الورم الأرومي الدبقي

تُعد تقنية الفرط الحراري المغناطيسي (Magnetic hyperthermia) استراتيجية علاجية مساعدة ناشئة في علاج الورم الأرومي الدبقي(GBM) ، حيث تعتمد على استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) لتوليد حرارة موضعية تتراوح عادة بين 42إلى 45 درجة مئوية عند تعرضها لمجالات مغناطيسية متناوبة(AMFs) وتعمل هذه الحرارة على تحفيز الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) في الخلايا الورمية، بالإضافة إلى تعزيز فاعلية العلاجات التقليدية مثل العلاج الكيميائي والإشعاعي. تتصدر جسيمات أكسيد الحديد النانوية فائقة المغناطيسية (SPIONs)قائمة المواد المستخدمة في هذا المجال نظراً لتوافقها الحيوي، واستجابتها المغناطيسية القابلة للضبط، وقدرتها على اختراق الحاجز الدموي الدماغي عند تعديل سطحها كيميائياً. وقد أثبتت الدراسات الحديثة قدرة جسيمات أكاسيد الحديد على تحسين نقل الحرارة داخل الأنسجة

الورمية، مع تقليل تدفق الدم في الوقت ذاته، مما يساهم في تركيز تأثير الفرط الحراري وتقليل التعرض الحراري الجهازي. وعلى سبيل المثال، صمم الباحثون أغشية رقيقة من "الهيدروكسي أباتيت" المطعم بالنيكل والمدمج بجسيمات نانوية مغناطيسية، قادرة على الوصول إلى درجات حرارة علاجية تصل إلى 45درجة مئوية في غضون 80ثانية فقط تحت تأثير المجال المغناطيسي المتناوب. وأكدت الاختبارات المخبرية حدوث تأثيرات قاتلة للأورام بشكل انتقائي مع الحفاظ على سلامة الأنسجة السليمة، مما يشير إلى مكانية استخدام هذه المنصات في الاستئصال الحراري الدقيق لأورام الدماغ. (الشكل7)

وعلاوة على ذلك، يمكن تحميل هذه العوامل المغناطيسية بالأدوية الكيميائية لتقديم علاج مشترك، مستفيدين من الزيادة الناجمة عن الحرارة في نفاذية الغشاء الخلوي وامتصاص الدواء. ومع ذلك، تبرز السلامة الحرارية كعائق حاسم أمام التطبيق السريري؛ إذ يمكن أن يؤدي التعرض المفرط للمجالات المغناطيسية المتناوبة إلى تسخين غير نوعي في الأنسجة السليمة عبر التيارات الدوامية (Eddy currents)، مما قد يضر بالبنى العصبية المحيطة. كشفت المحاكاة الكهرومغناطيسية أن حدود السلامة التقليدية المقبولة (مثل حد أتكينسون–بريزوفيتش) قد تسيء تقدير المخاطر المحتملة، مما يستوجب ضبط قوة المجال المغناطيسي بشكل أكثر تحفظاً، خاصة في التطبيقات داخل القحف.

يمثل الشكل 7. نظرة عامة على آلية فرط الحرارة المغناطيسي وزيادة حساسية الخلايا للإشعاع الناتجة عن جسيمات أكسيد الحديد النانوية المغناطيسية الفائقة (SPIONs). يُعزز التسخين الموضعي إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ويزيد من تلف الحمض النووي الناتج عن العلاج الإشعاعي، بينما يُحفز الإجهاد الحراري إشارات الاستماتة الخلوية. تشمل المعايير التجريبية النموذجية أقطارًا لبية لجسيمات أكسيد الحديد النانوية المغناطيسية الفائقة تتراوح بين 10 و20 نانومترًا، ومعدلات امتصاص نوعية (SAR) تتراوح بين 100 و800 واط/غرام من الحديد.



الشكل (7): نظرة عامة على آليات فرط الحرارة

وبالرغم من هذه التحديات، يظل دمج الفرط الحراري المغناطيسي ضمن نظام علاجي متعدد الأنماط للورم الأرومي الدبقي أمراً واعداً للغاية. فلا تقتصر التأثيرات الحرارية على إحداث سمية خلوية مباشرة، بل تمتد لتحفيز الموت الخلوي المناعي وتعزيز عرض المستضدات، مما يدعم استراتيجيات العلاج المناعي المشترك. وبناءً على ذلك، تقوم الجسيمات النانوية المغناطيسية بوظائف مزدوجة في علاج هذا الورم عبر تسهيل الفرط الحراري وتحسين نفاذية الحاجز الدموي الدماغي، مما يرسخ مكانتها كعناصر محورية في توجهات الأورام الشخصية المستقبلية.

الجدول(1): التطبيقات الحديثة للحرارة المغناطيسية في علاج الورم الارومي الدبقي

النظام النانوي	التركيب	المحفز المطبق	درجة الحرارة المحققة	النموذج المستخدم	التأثيرات الملحوظة
أفلام رقيقة مدمجة بالنيكل–الهايدروكسي أباتيت	هايدروكسي أباتيت مدمج بالنيكل	مجال مغناطيسي متناوب (AMF)	45 °C في 80 ثانية	نموذج في المختبر (نموذج الأفلام الرقيقة)	تسخين الخلايا السرطانية بشكل انتقائي؛ استقرار حراري محسّن
جسيمات نانوية من أكسيد الحديد (Fe_3O_4)	أكسيد الحديد المغناطيسي الفائق	مجال مغناطيسي + نموذج تدفق الدم المحسن	42–45 °C	نموذج رياضي لتدفق الدم	زيادة نقل الحرارة؛ تقليل سرعة تدفق الدم في الورم
نموذج كهرومغناطيسي	نموذج مدمج للجسيمات المغناطيسية + التشريح البشري	تيار إيدي مع مجال مغناطيسي متناوب (AMF)	تم تعديله للوصول إلى حدود السلامة الدولية لمجال ICNIRP	نماذج الفوكسل البشري	خفض الحد الأقصى للقوة المسموح بها للمجال المغناطيسي مقارنة بنموذج أتكينسون–بريزوفيتش؛ تقليل خطر السخونة الزائدة
حامل نانو يحتوي على الحديد + التيموزولوميد	جسيمات نانوية مغناطيسية تحتوي على الحديد + التيموزولوميد	مجال مغناطيسي متناوب + علاج كيميائي	43–45 °C (تقريبي)	نماذج الفئران المصابة بالورم الأرومي الدبقي (GBM)	قمع الورم بشكل تآزري، وتحسين البقاء على قيد الحياة

6.3 الجسيمات النانوية المغناطيسية الهجينة متعددة الوظائف

تمثل الجسيمات النانوية المغناطيسية الهجينة متعددة الوظائف (MHNPs) التطور التالي في العلاج الموجه لسرطان الدماغ، وذلك من خلال دمج الوظائف المغناطيسية، والعلاجية، والتصويرية في منصة نانوية واحدة .وتُصمَّم هذه الهياكل الهجينة والتي تجمع غالباً بين نوى أكسيد الحديد

المغناطيسية وأغلفة دهنية(Lipid) ، أو بوليمرية، أو معدنية، خصيصاً للتغلب على التحديات البيولوجية للورم الأرومي الدبقي(GBM) ، مثل ضعف نفاذية الدواء عبر الحاجز الدموي الدماغي والتباين غير المتجانس للأورام(Tumor heterogeneity) ، والمقاومة المتعددة للأدوية. واستكمالاً لهذه الجهود، طوّر الباحثون مؤخراً صيغة صيدلانية قامت بتغليف عقار "إيماتينيب ميسيلات (IMT) "وهو أحد مثبطات إنزيم التيروسين كينيز داخل جسيمات نانوية هجينة تتكون من بوليمر (PLGA) ، ومادة(TPGS) ، بالإضافة إلى البولي إيثيلين جليكول (PEG) وأظهرت هذه الجسيمات النانوية الهجينة المكونة من نواة وغلاف (دهني–بوليمري) كفاءةً محسنة في الوصول إلى الدماغ، مع تميزها بتوزيع ضيق لحجم الجسيمات (بمتوسط قطر يبلغ حوالي 155 نانومتر) وتحرير مستمر للعقار على مدى 48ساعة .ومن الجدير بالذكر أن اختبارات السمية الخلوية على خلايا الورم الأرومي الدبقي قد كشفت عن معدل موت خلوي أعلى بكثير عند استخدام هذه الجسيمات النانوية مقارنة بالعقار الحر، ويُعزى ذلك إلى تحسين الامتصاص الخلوي وتقليل الإجهاد التأكسدي عن طريق الحد من أنواع الأكسجين التفاعلية(ROS)

وتُهندَس هذه الجسيمات النانوية الهجينة غالباً لتؤدي دوراً مزدوجاً؛ بوصفها نواقل للأدوية وعوامل مغناطيسية في آن واحد. إذ تتيح نواها ذات المغناطيسية الفائقة إمكانية توجيهها وتراكمها في مناطق الورم عبر مجالات مغناطيسية خارجية، فضلاً عن تسهيل تصويرها بواسطة الرنين المغناطيسي (MRI) أو تصوير الجسيمات المغناطيسية (MPI) وتتضمن بعض التصاميم الهجينة طبقات حساسة للحرارة أو للأكسدة والاختزال، مما يمنحها القدرة على العمل كعوامل حرارية مغناطيسية لتحرير الدواء بشكل مضبوط أو لتطبيقات الفرط الحراري.

علاوة على ذلك، يتيح دمج طبقات متعددة (مثل الدهون، والبوليمرات، والببتيدات) لهذه الجسيمات استهداف مستقبلات الأورام في آن واحد، وتخطي مضخات الطرد الخلوي(Efflux pumps) ، مع توفير تحرير مستدام للدواء. في هذا السياق، أكد الباحثون أن الجسيمات النانوية البوليمرية متعددة الوظائف تُظهر إمكانات واعدة لتوصيل العلاجات الكيميائية، والمناعية، والمواد المحسسة للإشعاع عبر الحاجز الدموي الدماغي، مع استجابتها لإشارات البيئة الدقيقة للورم مثل الرقم الهيدروجيني الحمضي أو النشاط الإنزيمي.

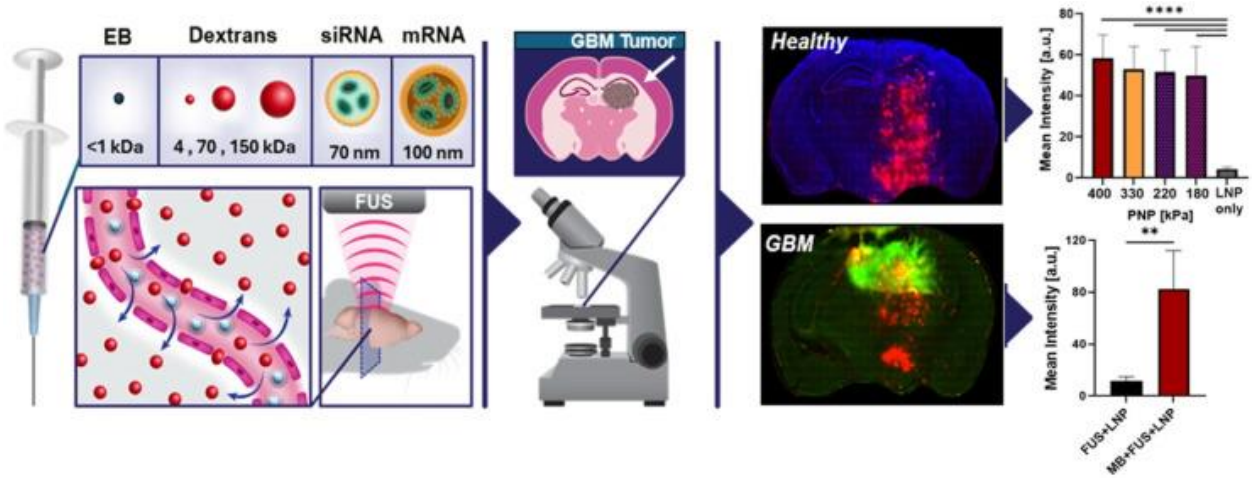
بالرغم من هذه التطورات الملموسة، لا تزال التحديات الانتقالية قائمة؛ إذ يمكن للهياكل المعقدة أن تعيق عمليات التصنيع واسع النطاق، كما يتطلب تقييم السلامة طويلة الأمد داخل الجسم الحي دراسات مستفيضة .ومع ذلك، يظل بوسع هذه النواقل النانوية المغناطيسية الهجينة بفضل قدرتها على دمج آليات التشخيص، والعلاج، والاستهداف، والتحرير المحكم أن تفتح آفاقاً واعدة للغاية في دفع عجلة الطب الشخصي الدقيق لعلاج الورم الأرومي الدبقي (1).

6.4 استراتيجيات اختراق الحاجز الدموي الدماغي

يواجه التوصيل الفعال للأدوية إلى الأورام الأرومية الدبقية (GBM) تحدياً حرجاً يتمثل في الحاجز الدموي الدماغي(BBB) ، وهو واجهة منظمة بدقة تعمل على حماية الجهاز العصبي المركزي ولكنها تقيد في الوقت ذاته مرور العوامل العلاجية. وتبرز الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs)كحوامل واعدة للتغلب على هذا الحاجز، نظراً لإمكانية ضبط أحجامها، وخصائصها السطحية، واستجابتها للمجالات الخارجية.

تُركز الاستراتيجيات الحديثة على إحداث اضطراب مؤقت في الحاجز الدموي الدماغي، والاستهداف القائم على الروابط(Ligands) ، واستغلال آليات النقل الطبيعية. تتضمن إحدى الطرق البارزة استخدام الموجات فوق الصوتية المركزة منخفضة التردد (LFUS) بالاقتران مع الفقاعات الدقيقة لإحداث فتح مؤقت وعكوس في الحاجز الدموي الدماغي. وقد نجحت الدراسات في إيصال الجسيمات النانوية الدهنية (LNPs) المحملة بالحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير (siRNA) إلى أنسجة الورم الأرومي الدبقي باستخدام موجات فوق صوتية بتردد 850 كيلو هرتز، و ضغط 125 كيلو باسكال. الشكل 8 حيث ساهم هذا البروتوكول في زيادة توصيل (siRNA)بمقدار 6.7 أضعاف في النماذج المخبرية مقارنة بمجموعات الضبط، مما أتاح توصيلاً فعالاً وغير جراحي لكل من حمولات (siRNA) و (mRNA)إلى نسيج الدماغ.

يوضح الشكل 8. رسم تخطيطي لمنصة توصيل المواد إلى الدماغ وقياسها بطريقة غير جراحية. تم تحفيز فرط نشاط الدماغ باستخدام جسيمات دقيقة وموجات فوق صوتية مركزة منخفضة الكثافة موجهة إلى نصف الكرة المخية الأيمن.



الشكل(8): رسم تخطيطي لمنصة توصيل المواد الى الدماغ

يتمثل مسار آخر يحظى ببحث واسع في النقل الخلوي عبر المستقبلات(RMT) ، حيث صُممت جسيمات نانوية تعتمد على "الفيريتين" لاستغلال مستقبلات الترانسفيرين من النوع الأول (TfR1) المنتشرة بكثافة على الخلايا البطانية للحاجز الدموي الدماغي. وأثبتت التجارب أن ناقلات الفيريتين المحملة بالعوامل العلاجية يمكنها عبور الحاجز بكفاءة عبر هذا المسار مع الحفاظ على التوافق الحيوي وانخفاض الاستجابة المناعية. كما أدى التعديل السطحي لهذه الجسيمات إلى تحسين استقرارها وارتباطها بالروابط الموجهة للدماغ، مما عزز من فائدتها التشخيصية والعلاجية في اضطرابات الجهاز العصبي المركزي.

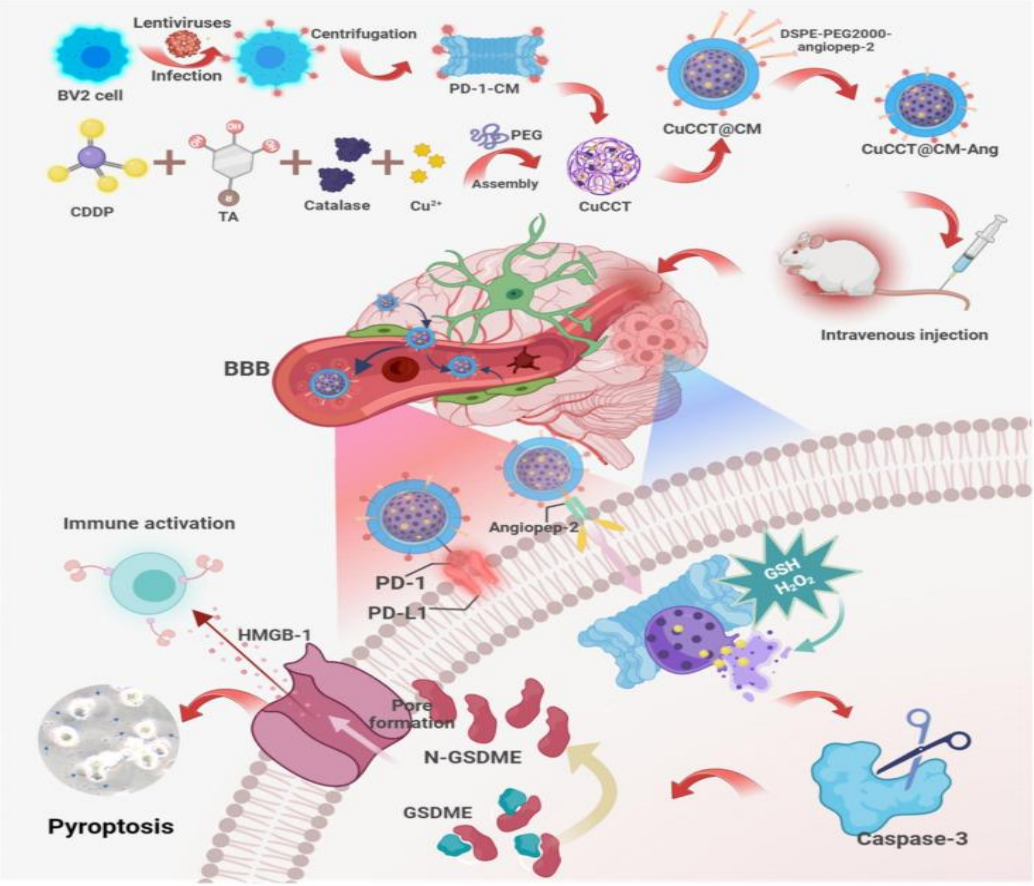
علاوة على ذلك، تُجرى أبحاث حول تقنيات التلاعب الكيميائي والفيزيائي بالحاجز الدموي الدماغي، بما في ذلك العلاج بفرط الأسمولية (مثل فتح الحاجز باستخدام المانيتول)، والتوصيل بالانتشار الموجه (Controlled Environment Delivery,CED) ، والموجات فوق الصوتية المركزة الموجهة بالرنين المغناطيسي (MRgFUS) وتخضع هذه الطرق حالياً للتقصي السريري، حيث توفر مسارات لتجاوز الحاجز أو تعديله مؤقتاً للسماح للعلاجات ذات الجزيئات الكبيرة بالوصول إلى الأهداف داخل القحف. ختاماً، تُظهر النواقل النانوية ذات الاستجابة المتتالية المصممة لتحرير حمولاتها العلاجية فقط عند مواجهة ظروف نوعية للورم مثل الرقم الهيدروجيني الحمضي أو ارتفاع مستويات الجلوتاثيون قدرة محسنة على اختراق الحاجز الدموي الدماغي وزيادة النوعية داخل الورم. وفي هذا السياق، طوّر الباحثون جسيمات نانوية سكرية قادرة على نفاذ الحاجز وتنشيط تقنية (CRISPR/Cas9) في أنسجة الورم الأرومي الدبقي، مما أدى إلى تقليص العبء الورمي بشكل كبير وتحسين معدلات البقاء على قيد الحياة في النماذج الحية (1).

6.5 مقاربات العلاج الجيني والمناعي

تطورت علاجات الجينات والمناعة بشكل متسارع لتصبح وسائط علاجية قوية للورم الأرومي الدبقي(GBM) ، وهو ورم دماغي يتميز بشراسة عالية ومقاومة شديدة للعلاجات التقليدية. وتُستخدم حالياً الجسيمات النانوية المغناطيسية ومتعددة الوظائف على نطاق واسع كمركبات توصيل دقيقة لهذه العلاجات، حيث تساهم في عبور الحاجز الدموي الدماغي(BBB) ، وتعزيز الامتصاص الخلوي، وتسهيل التنشيط النوعي داخل الورم. يُركز العلاج الجيني في حالات الورم الأرومي الدبقي على إيصال الحمض النووي (DNA) أو الحمض النووي الريبوزي (RNA) أو أدوات تحرير الجينوم مثل تقنية (CRISPR/Cas9) إلى الخلايا الورمية. ويستعرض الباحثون بشكل شامل النواقل الفيروسية (مثل الفيروسات الغدية والفيروسات البطيئة) والنواقل غير الفيروسية (مثل الليبوزومات والجسيمات النانوية) المستخدمة لإيصال الأحماض النووية العلاجية التي تستهدف الجينات المسرطنة أو نقاط التفتيش المناعية. وتعمل هذه الأنظمة على تحفيز السمية الخلوية المباشرة، أو زيادة حساسية الأورام للعلاج الكيميائي والإشعاعي، أو تنشيط المناعة المضادة للأورام من خلال إعادة البرمجة الجينية. ويبرز كنموذج لافت في هذا المجال منصة الجسيمات النانوية السكرية ذات الاستجابة المتتالية، والتي عبرت الحاجز الدموي الدماغي بفاعلية وأوصلت حمولات (CRISPR/Cas9)التي تستهدف بروتين (PD-L1) في الورم الأرومي الدبقي. وأدى هذا النهج إلى كبح الورم بشكل ملحوظ، وأظهر جدوى عملية مع مؤشرات فاعلية قوية في النماذج قبل السريرية عند دمجه مع العقار الكيميائي "تيموزولوميد." وعلى صعيد العلاج المناعي، تساهم الجسيمات النانوية المهندسة في تعديل البيئة الدقيقة للورم وتعزيز التنشيط المناعي. فقد طوّر الباحثون مركباً نانوياً ذو محاكاة حيوية يحمل عقار "سيسبلاتين" ومركبات "البوليفينول"، مُغلفاً

بأغشية خلايا دبقية صغيرة (Microglial membranes) تُعبّر عن مستقبلات الموت المبرمج-1 بكثافة، ومقترناً بمركب (Angiopep-2) لاستهداف الحاجز الدموي الدماغي. ولم يقتصر دور هذا النظام على تحفيز الموت الخلوي الالتهابي (Pyroptosis) للخلايا الورمية عبر تنشيط بروتين (GSDME) فحسب، بل ساعد أيضاً في تعزيز نضج الخلايا التغصنية وتسلل الخلايا التائية القاتلة في النماذج المخبرية، مما حقق تآزراً قوياً بين العلاج الكيميائي والمناعي. الشكل 9 وعلاوة على ذلك، بدأت الأنظمة القائمة على الإنزيمات النانوية (Nanoenzymes) بالظهور كمنصات هجينة للعلاج الجيني والمناعي المشترك؛ حيث تؤدي هذه الإنزيمات أدواراً متعددة الوظائف في علاج الورم الأرومي الدبقي، وتبرز قدرتها العالية على تحفيز التفاعلات الكيميائية في الموقع(in situ) ، وتعديل ظروف الأكسدة والاختزال، والعمل كعوامل تشخيصية وعلاجية في آن واحد. وتسمح هذه الأنظمة بتضخيم التأثيرات العلاجية مع ضمان حصر النشاط الحيوي داخل البيئة الدقيقة للورم فقط (1).

يوضح الشكل 9. ملخص لآليات نقل الجسيمات النانوية المغناطيسية عبر الحاجز الدموي الدماغي، وهي عبارة عن مركب نانوي مُهندس حيويًا من السيسبلاتين والبوليفينول، يُستخدم في العلاج الكيميائي المناعي لورم الأرومة الدبقية عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج الالتهابي. المعايير النموذجية: حجم الجسيمات النانوية 10-80 نانومتر، جهد السطح من -10 إلى +10 ملي فولت، وشدة المجال المغناطيسي أقل من 15 كيلو أمبير/متر لضمان التعرض الآمن داخل الجمجمة.



الشكل(9): ملخص لآليات نقل الجسيمات النانوية المغناطيسية عبر الحاجز الدموي الدماغي

7. الدراسات قبل السريرية والسريرية للجسيمات النانوية المغناطيسية في سرطان الدماغ

تخضع الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) لدراسات مكثفة في النماذج قبل السريرية لسرطان الدماغ، لا سيما الورم الأرومي الدبقي (GBM)، والذي يُعَدّ الشكل الأكثر عدوانية من أورام الدماغ الأولية. تُظهِر تقنية NanoTherm®، التي تعتمد على جسيمات أكسيد الحديد المغلّفة بالأمينوسيلان (Aminosilane–Coated Iron Oxide Nanoparticles) لتطبيق العلاج الحراري المغناطيسي (MHT)، تقدمًا ملحوظًا، حيث حصلت على موافقة في أوروبا لعلاج GBM المتكرر. تُشير التجارب السريرية إلى تحسّن في السيطرة الموضعية على الورم وزيادة البقاء دون تقدّم المرض عند استخدامها مع العلاج الإشعاعي–الكيميائي القياسي. وتؤكِّد النتائج قبل السريرية والسريرية المبكرة الإمكانات التحويلية لـ MNPs كمنصات متعددة الوظائف تشمل التشخيص، والعلاج الموجّه، والمراقبة اللحظية (1).

7.1 الدراسات داخل المختبر ونماذج الأورام

تُعَدّ الدراسات داخل المختبر (In Vitro Studies) الخطوة الأساسية في التقييم قبل السريري لمنصات MNPs الموجّهة لأورام الدماغ مثل GBM. وتُتيح تقييمًا دقيقًا لامتصاص الخلايا، والسمّية الخلوية، وانتقائية الاستهداف، وكفاءة العلاج الحراري، وتفاعلات الجسيمات مع البيئة الدقيقة للورم (Tumor Microenvironment).

توسّعت الابتكارات الحديثة من النماذج ثنائية الأبعاد (D2) التقليدية نحو نماذج ثلاثية الأبعاد (D Tumor Models3) التي تُحاكي بشكل أفضل الفيزيولوجيا المرضية داخل الجسم. وتُطوِّر نماذج حيوية مُحاكية مثل مركّب الورم الدبقي–العصبون–الخلايا النجمية (Glioma–Neuron–Astrocyte Biomimetic Composite) باستخدام هلام حمض الهيالورونيك–اللامينين

(Hyaluronic Acid–Laminin Hydrogel) الذي يُحاكي المصفوفة خارج الخلوية الدماغية. وتُمكِّن هذه النماذج من إعادة إنتاج السلوك الغزوي للورم ومراقبة تفاعل الجسيمات النانوية وتقدّم الورم بشكل لحظي.

تُركِّز الدراسات أيضًا على انتقائية الاستهداف، حيث تُظهِر الأجسام النانوية مثل NB3F18 قدرة على الارتباط الانتقائي ببروتينات غشائية مثل FREM2 المُفرَطة التعبير في الخلايا الجذعية للورم الأرومي الدبقي. وتُؤكِّد تقنيات قياس التدفق الخلوي والمجهر متحد البؤر (Confocal Microscopy) امتصاصًا انتقائيًا لهذه الجسيمات في الخلايا الورمية مع تجنّب الخلايا السليمة.

تُبيِّن هذه الدراسات تنوّع الاستراتيجيات المستخدمة، بما في ذلك العلاج الحراري، والتوصيل الجيني، والعلاج المناعي الموجّه. وعلى الرغم من النتائج الواعدة، يتطلّب الانتقال إلى النماذج الحية مزيدًا من التحقق من السلامة والاستقرار والأداء الوظيفي (1).

7.2 الدراسات داخل الكائن الحي

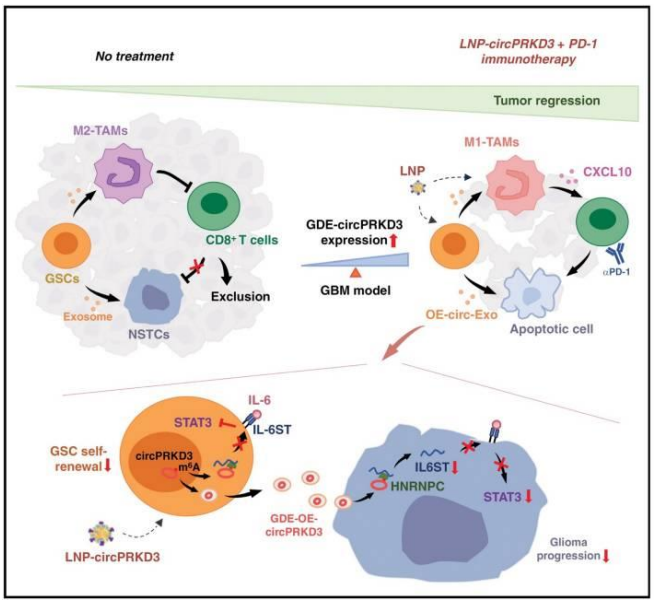
تُعَدّ الدراسات داخل الكائن الحي (In Vivo Studies) ضرورية للتحقق من الإمكانات الانتقالية للعلاجات المعتمدة على MNPs. تُتيح هذه النماذج تقييم التوزّع الحيوي، واختراق BBB، واستهداف الورم، والفعالية العلاجية، والاستجابات المناعية، والسلامة ضمن ظروف فيزيولوجية واقعية.

تُمكِّن تقنيات التصوير المتقدمة من تتبّع سلوك الجسيمات النانوية بشكل لحظي. وتُظهِر الجسيمات غير العضوية مثل أكسيد الحديد والأنظمة الهجينة مع الذهب دورًا مزدوجًا في التشخيص والعلاج، حيث تُتيح تحديد موقع الورم باستخدام MRI مع تطبيق العلاج الحراري أو الضوئي الحراري.

تُساهِم استراتيجيات التعديل المناعي في تعزيز الفعالية، حيث تُظهِر منصات نانوية ليبيدية محمّلة بجزيئات مثل circPRKD3 قدرة على تثبيط مسارات STAT3 وتعزيز ارتشاح الخلايا التائية CD8+، مما يُبرز التآزر بين MNPs والعلاج المناعي.

تُحسِّن استراتيجيات التعديل الوظيفي من إمكانيات التتبع والتصوير، حيث تُوسَم الجسيمات بعوامل فلورية أو إشعاعية أو عوامل تباين لـ MRI، مما يسمح بمراقبة توزيعها وإطلاق الدواء واستجابة الورم دون الحاجة إلى التضحية بالحيوانات. وتُظهِر نماذج حيوانية مثل الفئران الحاملة لأورام دبقية موضعية أهمية كبيرة في دراسة اختراق BBB، حيث تُظهِر الجسيمات المغلّفة بالليبيدات والمزوّدة بروابط مثل Angiopep-2 أو Transferrin قدرة على العبور والتراكم في الأورام.

وعلى الرغم من هذه التقدّمات، تستمر تحديات مثل استقرار الجسيمات، والتراكم خارج الهدف (الكبد والطحال)، واختراق الورم العميق، وتقليل الاستجابة المناعية. كما يجب تفسير نتائج اختراق BBB بحذر، نظرًا لاختلافات الفيزيولوجيا بين النماذج الحيوانية والإنسان (1).



الشكل (10) تثير الحويصلات المحملة بـ CircPRKD3 في الوقت نفسه تثبيط نمو الورم وإعادة تشكيل بيئة الورم في الورم الدبقي عن طريق تثبيط إشارة STAT3.

7.3 التجارب السريرية الحالية والتطبيقات البشرية

يشهد التطبيق السريري للعلاجات المعتمدة على MNPs تقدمًا ملحوظًا، خاصةً في علاج GBM المتكرر. وتصل عدة استراتيجيات، مثل العلاج الحراري الموضعي، والمُحسِّسات الإشعاعية النانوية (Nano-Radiosensitizers)، والعلاج التشخيصي المتكامل، إلى مراحل التجارب السريرية المبكرة (Phase I/II).

تُعَدّ تقنية NanoTherm® أحد أكثر الأنظمة التي أحرزت تقدماً سريرياً، حيث تُحقِّق تحسينًا في البقاء الكلي بعد النكس والبقاء دون تقدم المرض، مع مستوى مقبول من الأمان رغم حدوث وذمة دماغية في بعض الحالات. وتحتفظ هذه التقنية بموافقة CE في الاتحاد الأوروبي، بينما لا تزال قيد التقييم من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA).

تُقيَّم أنظمة أخرى مثل AGuIX® — وهو نظام نانوي قائم على الغادولينيوم (Gadolinium-Based Nano-Radiosensitizer) — بالتزامن مع العلاج الإشعاعي-الكيميائي وتموزولوميد (Temozolomide)، بهدف تعزيز الحساسية الإشعاعية وتحسين نتائج العلاج.

تُستكشَف أيضًا لقاحات قائمة على الجسيمات النانوية الليبيدية المحمّلة بالحمض النووي الريبي (RNA-Lipid Nanoparticles, RNA-LP) في المرضى المصابين بـ GBM المتكرر، حيث تُقيَّم السلامة والاستجابة المناعية.

تشمل الاستراتيجيات الأخرى نواقل نانوية مشعة (Radio-Liposome Nanocarriers) وجسيمات SPIONs المرتبطة بالأدوية أو الموجّهة بالتصوير، إضافةً إلى استخدام الموجات فوق الصوتية المركّزة لفتح BBB بشكل مؤقت. وتُظهِر هذه الدراسات تسارعًا واضحًا نحو تطوير علاجات نانوية مغناطيسية دقيقة وموجّهة بالتصوير في علم الأورام العصبي (1).

7.4 تحديات التطبيق السريري

تواجه العلاجات المعتمدة على MNPs تحديات معقّدة تشمل الجوانب البيوفيزيائية، والدوائية، والتنظيمية. يُعَدّ التعقيد البيولوجي أحد أبرز هذه التحديات، حيث لا تعكس النماذج الحيوانية بشكل كامل التغايرية الورمية والخصائص المناعية وخصائص BBB لدى الإنسان.

تُشكِّل مسألة اختراق BBB والتوزّع الحيوي تحديًا رئيسيًا، إذ لا يزال تحقيق تراكيز علاجية فعّالة داخل الورم متفاوت بين البشر، رغم استخدام تقنيات مثل PEGylation والموجات فوق الصوتية المركّزة. كما يُثير التراكم خارج الهدف مخاوف تتعلق بالسلامة طويلة الأمد.

تُعَدّ صعوبات التصنيع والتوسّع الصناعي من العوائق المهمة، حيث يتطلب إنتاج جسيمات متجانسة بخصائص مغناطيسية وفيزيائية دقيقة التزامًا صارمًا بمعايير الممارسة التصنيعية الجيدة (Good Manufacturing Practice, GMP). كما تؤثر الاختلافات في الحجم والشحنة السطحية وسلامة الطلاء على الفعالية والسمّية.

تُشكِّل القيود المرتبطة بالمجالات المغناطيسية تحديًا إضافيًا، إذ يتطلب تحقيق تسخين موضعي دقيق في الدماغ البشري تجهيزات متقدمة ومراقبة دقيقة للجرعة الحرارية.

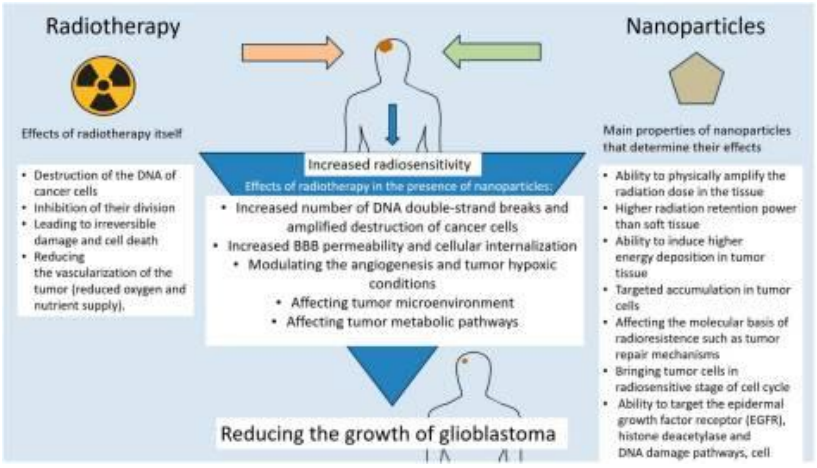
تُعقِّد التحديات التنظيمية عملية الاعتماد، حيث تُصنَّف MNPs كمنتجات هجينة تجمع بين الأجهزة والأدوية، مما يستلزم تقييمًا مشتركًا من الجهات التنظيمية. كما تُثير مسائل الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics) والمناعية والتراكم طويل الأمد تساؤلات حول تقييم المخاطر والفوائد.

تُضاف إلى ذلك تحديات تصميم التجارب السريرية في الأورام العصبية، مثل محدودية عدد المرضى، وعدم وجود معايير موحّدة لتقييم الفعالية (مثل قياس الحرارة أو التباين التصويري أو الاستجابة المناعية).

تُصنَّف الأنظمة المعتمدة على MNPs ضمن إطار تنظيمي متداخل، حيث تُنظَّم في الاتحاد الأوروبي وفق لائحة الأجهزة الطبية (EU MDR 2017/745) كأجهزة مزروعة نشطة من الفئة الثالثة، بينما تُقيَّم في الولايات المتحدة عبر مكتب المنتجات المركّبة (Office of Combination Products) بالتعاون بين مراكز الأجهزة والأدوية.

تتطلب مسارات الاعتماد السريري التحقق من دقة قياس الحرارة وضمان بقاء قيم (H·f) ضمن حدود الأمان، إضافةً إلى مراقبة التراكم طويل الأمد في الجهاز الشبكي البطاني (RES). وتُستخدَم تقنيات مثل MRI ومؤشرات الحديد المصلية وسجلات المرضى لمتابعة التوزّع الحيوي بعد العلاج.

تتوافق مراقبة ما بعد التسويق مع معايير ISO 13485 وISO 10993، مع ضرورة الإبلاغ المستمر عن الأحداث الضارة وتقييم تحلل الجسيمات. ويُساهِم إنشاء سجلات متكاملة لهذه العلاجات — على غرار أجهزة القلب — في تعزيز السلامة والثقة العامة (1).



الشكل (11): مخطط عمل الجزيئات النانوية لزيادة حساسية الورم الدبقي للجرعات الإشعاعية.

8. التحديات وآفاق المستقبل

8.1. تحديات استخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ

تُظهر الجسيمات النانوية المغناطيسية إمكانات متزايدة في علاج أورام الدماغ، إلا أن تطبيقاتها السريرية تظل مُقيدة بعدة تحديات بيولوجية وتقنية. يُعد الحاجز الدموي الدماغي واجهة انتقائية عالية الديناميكية تُقيّد دخول معظم العوامل العلاجية، بما في ذلك الجسيمات النانوية المغناطيسية المُعطاة جهازيًا. تُظهر استراتيجيات مثل الموجات فوق الصوتية المركزة أو النقل بوساطة المستقبلات قدرة محتملة، إلا أن تحقيق اختراق ثابت وآمن للحاجز الدموي الدماغي لا يزال يُمثل عائقًا كبيرًا.

تتمثل إحدى القيود الأخرى في التوزع الحيوي غير النوعي. تميل الجسيمات النانوية المغناطيسية بعد دخولها الدورة الدموية إلى التراكم في الكبد والطحال نتيجة التقاطها بواسطة الجهاز الشبكي البطاني، مما يُقلل من كمية العلاج الواصلة إلى موقع الورم الدماغي. يُعيق عدم تجانس الأوعية الدموية الورمية وارتفاع ضغط السائل الخلالي داخل أورام الدماغ الاختراق العميق والتوزيع المتجانس للجسيمات النانوية ضمن الكتلة الورمية.

لاتزال السمية والتوافق الحيوي طويل الأمد للجسيمات النانوية المغناطيسية، خاصةً تلك المعتمدة على طلاءات اصطناعية أو نوى معدنية، مخاوف لم تُحسم بعد. تُعتبر جسيمات أكسيد الحديد النانوية آمنة بشكل عام، إلا أن نواتج تحللها وشحنتها السطحية وثبات الطلاء قد تؤثر في الاستجابات المناعية واحتباسها في الأعضاء.

علاوة على ذلك، لا تزال إمكانية التوسع في إنتاج الجسيمات النانوية المغناطيسية ذات الجودة السريرية وتوحيد معايير العلاج الحراري المغناطيسي (مثل التردد والسعة وزمن التعرض للمجال) غير متطورة، مما قد يؤثر سلبًا على النتائج العلاجية وقابلية المقارنة بين الدراسات (1).

8.2 استراتيجيات لتحسين كفاءة الاستهداف

للتغلب على هذه القيود، يجري استكشاف عدة استراتيجيات مبتكرة. يُعدّ أحد الأساليب الواعدة هو إضفاء الوظيفية السطحية على الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) باستخدام لواقط (مثل الأجسام المضادة، والببتيدات، والأبتامرات) التي ترتبط بشكل نوعي بالمستقبلات مفرطة التعبير على الخلايا السرطانية، مثل EGFRvIII، ومستقبل الترانسفيرين، أو الإنتغرينات. يمكن أن يعزز ذلك بشكل كبير الامتصاص الانتقائي بواسطة الخلايا السرطانية ويقلل من الآثار الجانبية غير المرغوب فيها. كما يجري تحسين أنظمة التوجيه المغناطيسي باستخدام مغناطيسات خارجية لتعزيز تراكم الجسيمات النانوية المغناطيسية في موقع الورم. وقد أظهرت التطورات الحديثة في التحكم الديناميكي بالمجال المغناطيسي تحسنًا في عمق الاستهداف والاحتفاظ في النماذج قبل السريرية. وتتمثل استراتيجية ناشئة أخرى في تطوير جسيمات نانوية مغناطيسية مستجيبة للمحفزات قادرة على الاستجابة للرقم الهيدروجيني الحمضي للورم، أو النشاط الإنزيمي، أو بيئة الأكسدة والاختزال، مما يؤدي إلى تحفيز إطلاق الدواء فقط داخل البيئة الدقيقة للورم. تعزز هذه الآلية الذكية لإطلاق الدواء بفعالية مع تقليل السمية الجهازية.

كما يجري تصميم أنظمة جسيمات نانوية هجينة تجمع بين نوى مغناطيسية وبوليمرات متوافقة حيويًا أو دهون أو إكسوسومات، بهدف تحسين زمن الدوران، وتفادي التعرف المناعي، وتسهيل عبور الحاجز الدموي الدماغي عبر النقل بوساطة المستقبلات. وبالمثل، يستفيد التوصيل بوساطة الخلايا باستخدام الوحيدات أو الخلايا الجذعية المحمّلة بالجسيمات النانوية المغناطيسية من القدرة الفطرية لهذه الخلايا على التوطن لاختراق مواقع الورم بكفاءة. وعلى صعيد النقل السريري، وإن الجسيمات النانوية المغناطيسية متعددة الوسائط، التي تدمج بين التصوير (بالرنين المغناطيسي MRI والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET) والعلاج (توصيل الدواء، والمعالجة الحرارية) ضمن منصة واحدة، تمهد الطريق نحو التتبع الآني وتعديل العلاجات بشكل شخصي(1).

8.3 مخاوف السلامة والتوافق الحيوي طويل الأمد

تُعدّ مسألة السلامة طويلة الأمد والتوافق الحيوي للجسيمات النانوية المغناطيسية من القضايا المحورية قبل تحقيق التطبيق السريري الكامل رغم التقدم الملحوظ في استخدامها لعلاج أورام الدماغ.

تُستخدم جسيمات أكسيد الحديد النانوية بشكل واسع نظرًا لتوافقها الحيوي النسبي نتيجة تشابهها مع مخازن الحديد الداخلية، إلا أن الجرعة وحجم الجسيمات وكيمياء السطح وحركية التحلل تؤثر بشكل حاسم في أنماط السمية.

تُعدّ مسألة التراكم في الأعضاء غير المستهدفة، خاصة الكبد والطحال والكلى، من أبرز المخاوف بعد الإعطاء الجهازي. تؤدي نواتج التحلل، خصوصًا الأيونات المعدنية أو الطلاءات السطحية الاصطناعية، إلى تحفيز الإجهاد التأكسدي أو الالتهاب أو تنشيط الجهاز المناعي. علاوة على

ذلك يؤدي الاحتفاظ طويل الأمد للجسيمات النانوية ضعيفة التحلل الحيوي إلى سمية مزمنة محتملة لا تزال غير مفهومة بالكامل نتيجة نقص الدراسات السريرية الطولية.

تُستخدم الطلاءات السطحية مثل الديكستران أو البولي إيثيلين غليكول أو السيليكا أو البوليمرات لتحسين زمن الدوران ومنع التكتل، إلا أنها قد تُحفّز استجابات مناعية أو تُسرّع الإزالة اعتمادًا على الوزن الجزيئي والبنية. إضافة إلى ذلك فإن الجرعات المتكررة اللازمة لإدارة الأورام الدماغية العدوانية تثير مخاوف تتعلق بالذاكرة المناعية والعبء التراكمي على الأعضاء.

هناك حاجة ماسة لإجراء دراسات حيوية دقيقة داخل الجسم الحي باستخدام نماذج مناسبة لتقييم التوزع الحيوي ومسارات الإطراح والتغيرات النسيجية المرضية في الأعضاء الحيوية. تستدعي الحاجة توحيد معايير السلامة ووضع أطر تنظيمية واضحة للعلاجات المعتمدة على الجسيمات النانوية نظرًا لتأخر الأطر الحالية عن مواكبة تطور الطب النانوي (1).

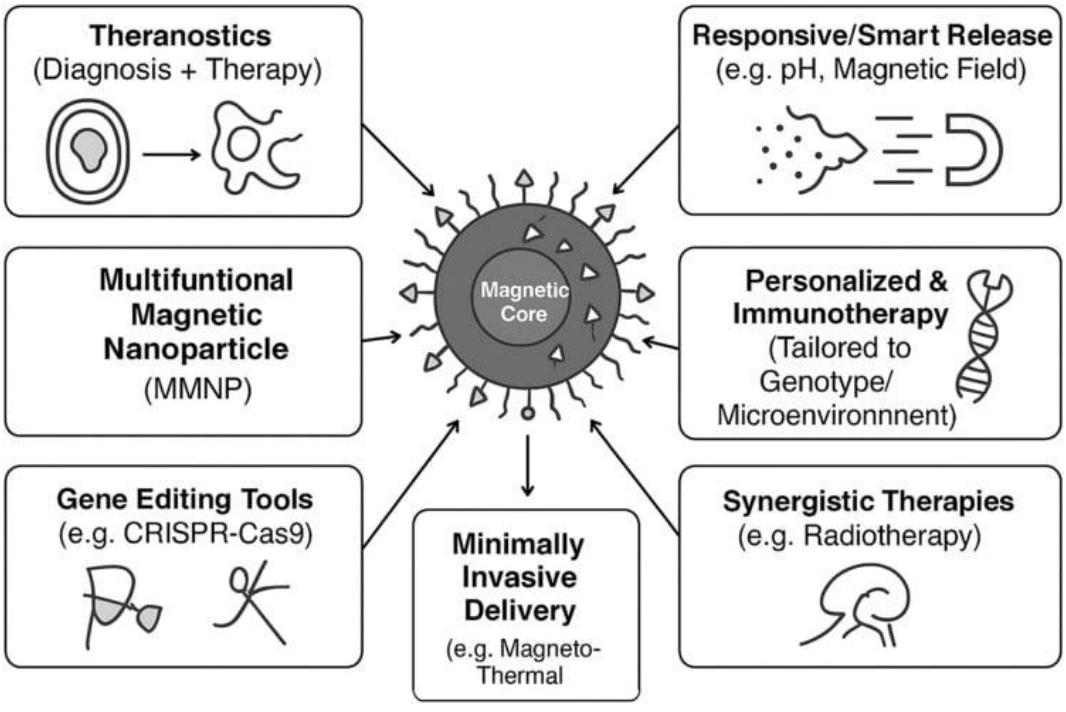
8.4 التوجهات المستقبلية في الطب النانوي المغناطيسي

يتجه الطب النانوي المغناطيسي نحو تطوير منصات متعددة الوظائف مصممة بدقة تدمج بين التشخيص والاستهداف والعلاج ضمن نظام متكامل.

تُطوَّر الجسيمات النانوية المغناطيسية التشخيصية العلاجية بحيث تُستخدم في تشخيص الأورام وعلاجها مع تمكين المراقبة الآنية للاستجابة العلاجية عبر تقنيات التصوير مثل الرنين المغناطيسي. تُصمَّم تطبيقات الطب النانوي المخصص للمريض بحيث تُعدَّل تركيبات الجسيمات النانوية المغناطيسية وفق النمط الجيني للورم والبيئة المناعية الدقيقة ونفاذية الحاجز الدموي الدماغي، مما يُعزز الفعالية ويُقلل السمية الجهازية. إضافة إلى ذلك تُطوَّر أنظمة جسيمات نانوية

مغناطيسية مستجيبة وقابلة للتكيف تستجيب للمؤشرات الفيزيولوجية مثل تغيرات الرقم الهيدروجيني أو النشاط الإنزيمي أو تغيرات المجال المغناطيسي الخارجي، مما يُتيح إطلاقًا دوائيًا أكثر تحكمًا وموضعية. تُدمج الجسيمات النانوية المغناطيسية مع علاجات تآزرية مثل العلاج المناعي والعلاج الإشعاعي وتقنيات تحرير الجينات مثل CRISPR–Cas9 بهدف تجاوز المقاومة العلاجية والقضاء على الخلايا الورمية المتبقية.

وأخيرا تُطوَّر تقنيات إيصال قليلة التوغل مثل الجراحة العصبية الحرارية المغناطيسية أو التسريب الموجَّه بالقسطرة المغناطيسية لتعزيز دقة الاستهداف للأورام الواقعة في مناطق عميقة أو حساسة تشريحيًا كما هو موضح في الشكل 12 (1).



الشكل (12): التحديات والقيود المستقبلية للجسيمات النانوية المغناطيسية في علاج سرطان الدماغ.

9. الدراسات السريرية للعلاج بفرط الحرارة المغناطيسي (MHT) في الأورام الدبقية

على مدى العقود الثلاثة الماضية، تم إجراء عدد من التجارب السريرية التي درست استخدام العلاج بفرط الحرارة المغناطيسي (MHT) في الأورام الدبقية عالية الدرجة (High-Grade Gliomas, HGG). وقد شمل ذلك مجموعة واسعة من الدراسات السريرية التي تم تلخيصها ضمن الجدول(2)

كانت أولى هذه التجارب السريرية قد أُجريت في اليابان عام 1991، حيث تم تطبيق العلاج بفرط الحرارة المغناطيسي على 25 مريضاً يعانون من أورام دماغية خبيثة، كان 13 منهم مصابين بأورام دبقية عالية الدرجة. تم زرع الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) إما داخل التجويف الجراحي (intracavitary implantation) أو عبر تقنية التوصيل بالانتشار الموجّه (CED)، وذلك وفقاً لحجم الورم. وقد أظهرت النتائج أن العلاج ارتبط بنسبة استجابة إيجابية بلغت 34.8% لدى مرضى الأورام الدبقية عالية الدرجة، بما يتماشى مع معايير الاستجابة الكاملة أو الجزئية المعتمدة في تقييمات العلاج السريري.

تلت هذه الدراسة تجربتان سريريتان أُجريتا لاحقاً، حيث تم في الأولى تقييم جدوى العلاج بفرط الحرارة المغناطيسي على 28 مريضاً من مرضى الأورام الدبقية عالية الدرجة باستخدام تسريب الجسيمات النانوية عبر تقنية التوصيل بالانتشار الموجّه، متبوعاً بتطبيق العلاج الحراري. وقد أظهرت النتائج أن متوسط البقاء على قيد الحياة بلغ 20.6 شهراً (8).

أما الدراسة التالية فقد قارنت بين مجموعة تلقت العلاج بفرط الحرارة المغناطيسي مع العلاج الإشعاعي الموضعي (Brachytherapy) ومجموعة ضابطة تلقت العلاج الإشعاعي الموضعي وحده. قد أظهرت النتائج أن خطر الوفاة في المجموعة التي تلقت العلاج المدمج كان أقل بشكل ملحوظ، حيث بلغ معامل الخطر 0.53 مقارنة بالمجموعة الضابطة.

لاحقاً، تم تقييم العلاج في دراسات سريرية على مرضى مصابين بالورم الأرومي الدبقي النكس، حيث تم حقن الجسيمات النانوية المغناطيسية باستخدام التوجيه التجسيمي، ثم تطبيق العلاج بفرط الحرارة بالتزامن مع العلاج الإشعاعي التجسيمي. وقد أظهرت نتائج الدراسة التحسينية أن متوسط البقاء دون تقدم المرض بلغ 13.4 شهراً، بينما بلغ متوسط البقاء الكلي 23.2 شهراً، وهي قيم أعلى من المتوسطات القياسية للعلاج التقليدي. كما أظهرت الدراسات النسيجية بعد الوفاة تراكم الجسيمات في مواقع الزرع ومناطق النخر الورمي. قد ساهمت هذه النتائج في تعزيز إدخال هذا النمط العلاجي إلى الممارسة السريرية في بعض المراكز.

وفي دراسات أحدث، تم زرع الجسيمات النانوية المغناطيسية داخل مرضى يعانون من أورام دبقية عالية الدرجة نكسية باستخدام تقنية تعتمد على طلاء جدار التجويف الجراحي بطبقات من المستحضر النانوي الممزوج بمواد حيوية داعمة. وأظهرت الفحوص النسيجية استمرار حدوث النخر في المناطق المحيطة بالجسيمات. كما سجلت الدراسة استجابة علاجية مستمرة لدى نسبة من المرضى، مع تحقيق بقاء كلي تجاوز 23 شهراً.

بشكل عام، أظهرت الدراسات السريرية حتى الآن نتائج إيجابية ومتسقة تدعم الفعالية العلاجية المحتملة للعلاج بفرط الحرارة المغناطيسي في الأورام الدبقية عالية الدرجة. ومع ذلك، ما تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتعزيز اعتماد هذا العلاج كخيار قياسي على مستوى عالمي.

كما أن دعم الأبحاث من الناحية التمويلية وتعزيز التعاون بين المؤسسات الأكاديمية يُعدان عاملين أساسيين لتطوير هذا المجال وتوسيع تطبيقاته السريرية في علاج مرضى الأورام الدبقية (8).

الجدول(2): يوضح دراسات البشرية حول العلاج ب MHT للأورام الدبقية مع عرض فئة المرضى المعالجين، ونمط توصيل الجسيمات النانوية، ونتائج الدراسات..

عنوان الدراسة	عدد المرضى (N)	طريقة إيصال الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNP)	نوع الجسيمات النانوية المستخدمة	نتائج الدراسة
فرط الحرارة الخلالي لأورام الدماغ الخبيثة باستخدام نظام تسخين مزروع: خبرة سريرية	25	الزرع المباشر + التوصيل المعزز بالحمل (CED)	سبيكة Fe–Pt	إتمام العلاج بنجاح لدى 23 من أصل 25 مريضًا مع معدل استجابة إجمالي قدره 34.8%
علاج الأورام الدبقية الخبيثة باستخدام التشعيع الخلالي والعلاج الحراري	28	التوصيل المعزز بالحمل (CED)	سبيكة Ni–Si	إثبات إمكانية تطبيق العلاج الحراري الخلالي لأورام الدماغ باستخدام زرعات مغناطيسية حديدية، مع بقاء وسطي للمريض يبلغ 20.6 شهرًا منذ التشخيص
مقارنة بين التشعيع الخلالي والعلاج الحراري الإشعاعي الخلالي للأورام الدبقية الخبيثة فوق الخيمة: تحليل مقارن للبقاء	62	التوصيل المعزز بالحمل (CED)	سبيكة Ni–Si	خطر الوفاة عند العلاج بالحرارة مع المعالجة الكثبية كان 0.53 مرة مقارنةً بالمجموعة الضابطة المعالجة بالمعالجة الكثبية فقط

لعلاج الحراري داخل القحف باستخدام الجسيمات النانوية المغناطيسية مع العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية: نتائج دراسة جدوى على مرضى الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال	14	حقن موجه بالتوضيع التجسيمي	Fe_3O_4 مغلف بالأمينوسيلان	تم تحمل علاج بدرجة حرارة داخل الورم قصوى وسطية بلغت 44.6 درجة مئوية لدى جميع المرضى (14 مريضًا)
فعالية وسلامة العلاج الحراري داخل الورم باستخدام جسيمات أكسيد الحديد النانوية المغناطيسية مع العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية لدى مرضى الورم الأرومي الدبقي المتكرر	66	حقن موجه بالتوضيع التجسيمي	Fe_3O_4 مغلف بالأمينوسيلان	بقاء إجمالي بعد تشخيص الورم الأولي بلغ 23.4 شهرًا، وبقاء إجمالي بعد تشخيص أول نكس للورم بلغ 13.4 شهرًا
العلاج الحراري داخل التجويف باستخدام جسيمات أكسيد الحديد النانوية مع العلاج الإشعاعي كخيار علاجي موضعي في مرضى الورم الأرومي الدبقي المتكرر	6	زرع مباشر	Fe_3O_4 مغلف بالأمينوسيلان	ظهار تفاعل التهابي حول تجويف الاستئصال بعد العلاج الحراري داخل التجويف بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي، مما قد يحفز استجابة مناعية مضادة للأورام قوية

الخاتمة

تمثل الجسيمات النانوية المغناطيسية (MNPs) أفقًا واعدًا في علاج أورام الدماغ، إذ تُمكّن من إيصال الأدوية بشكل موجّه، والتصوير الطبي، والعلاج الحراري المغناطيسي. وقد أدّت التطورات في تعديل خصائص الأسطح، والاستجابة للمؤثرات، والاستهداف المغناطيسي إلى تحسين دقتها؛ إلا أن تحديات مثل اختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، والسمّية الجهازية، والسلامة طويلة الأمد لا تزال تمثل عقبات رئيسية.

في سياق الطب الشخصي، تُظهر الجسيمات النانوية المغناطيسية إمكانات كبيرة، إذ إن قدرتها على دمج التشخيص والعلاج تجعلها مرشحة مثالية للعلاج الفوري والتكيفي المصمم وفقًا للخصائص الفردية للأورام.

وبالنظر إلى المستقبل، سيكون الابتكار متعدد التخصصات والتحقق السريري الصارم أمرين أساسيين لنقل تقنيات النانو الطبية المغناطيسية من المختبر إلى التطبيق السريري، مما يقربنا من علاجات دقيقة، قليلة التوغل، ومخصصة للمريض في أورام الدماغ. وعلى الرغم من استمرار التحديات، فإن مجال العلاج بالجسيمات النانوية المغناطيسية لسرطان الدماغ يشهد تطورًا سريعًا. إن معالجة هذه القيود من خلال مقاربات متعددة التخصصات تشمل علوم وتكنولوجيا المواد الحيوية، وأورام الجهاز العصبي، والهندسة الطبية الحيوية ستكون حاسمة لترجمة النجاح المخبري إلى فائدة سريرية للمرضى. إن مستقبلًا يعتمد فيه العلاج بالنانو المغناطيسي على تقديم علاج دقيق، قليل التوغل، وتكيفي لأورام الدماغ أصبح قريبًا، لكنه يتطلب استمرار الابتكار، والتحقق الصارم، والتعاون البحثي المشترك.

المراجع

1) Preetam S, Rabbee MF, Mishra R, et al. Targeting brain tumours with precision: advances in magnetic nanoparticle therapy. *Nanoscale Adv*. 2025;8(2):458–478. Published 2025 Dec 9. doi:10.1039/d5na01046b
2) Brown, J.S., Amend, S.R., Austin, R.H., Gatenby, R.A., Hammarlund, E.U. and Pienta, K.J., 2023. Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, *21*(11), pp.1142–1147.
3) American Cancer Society, P.O. Box 6704. Hagerstown, MD 21741. https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer.html
4) Hanselmann RG and Welter C (2022) Origin of Cancer: Cell work is the Key to Understanding Cancer Initiation and Progression. *Front. Cell Dev. Biol.* 10:787995. doi: 10.3389/fcell.2022.787995
5) Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, et al. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell*. 2024;187(7):1617–1635. doi:10.1016/j.cell.2024.02.041
6) McFaline-Figueroa, J. Ricardo, and Eudocia Q. Lee. "Brain tumors." *The American journal of medicine* 131.8 (2018): 874–882.
7) Fahim YA, Hasani IW, Mahmoud Ragab W. Promising biomedical applications using superparamagnetic nanoparticles. Eur J Med Res. 2025 Jun 2;30(1):441. doi: 10.1186/s40001-025-02696-z. PMID: 40452035; PMCID: PMC12128481.
8) Rodriguez, B.; Rivera, D.; Zhang, J.Y.; Brown, C.; Young, T.; Williams, T.; Huq, S.; Mattioli, M.; Bouras, A.; Hadjpanayis, C.G. Magnetic Hyperthermia Therapy for High-Grade Glioma: A State-of-the-Art Review. *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, 300. https://doi.org/10.3390/ph17030300