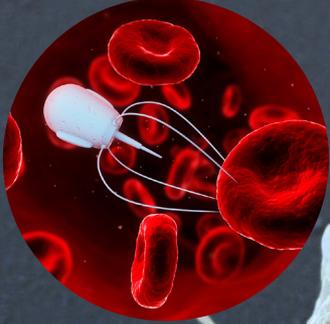




عالم الذرة



مقايسة النوى الدقيقة

البكتريا كروبوتات حية
دقيقة لحاربة السرطان

المفاعلات النمطية الصغيرة

التقدم الحالي في علاج السرطان
باستخدام الخلايا CAR التائية CAR-T



AECS

عالم الذرة

AECS

مجلة دورية تصدر عن هيئة الطاقة الذرية السورية. وتهدف إلى الإسهام في نشر المعرفة العلمية باللغة العربية في الميدانين الذري والنووي وفي كل ما يتعلق بهما من تطبيقات.

المدير المسؤول

AECS

أ. د. إبراهيم عثمان

المدير العام لهيئة الطاقة الذرية السورية

AECS

رئيس هيئة التحرير

أ. د. ناديا حيدر

أعضاء هيئة التحرير

أ. د. فواز كرد علي

أ. د. محفوظ البشير

أ. د. عادل باكير

أ. د. عبد الحميد الرئيس

أ. د. جمال أصفهاني

أ. د. محمد طلاس

أ. د. محمد بهاء الصوص

أ. د. محمد سوقية

أ. د. عبد الغفار اللافي

أ. د. سامي حداد

AECS

AECS

AECS

AECS

الإخراج الفني

أمل قيروط

بشار مسعود

راما الكاج

التدقيق اللغوي

ريما سنديان

التنضيد والأرشفة

غضران ناووز - هنادي كنفاني

AECS

AECS

المحتويات

51



المفاعلات النمطية الصغيرة

62



البكتريا كروبوتات حية دقيقة لمحاربة السرطان

70

أخبار علمية

مظلة الشمس المرتبطة بكويكب قد تساعد في
التخفيف من التغير المناخي

70

تقول دراسة حديثة: دماغك ينقبض لأسوأ الأسباب
شكراً جزيلاً للتطور

72

انقضاء قرن على اكتشاف تبعثر كمبتون

74

كم يمكن أن يبلغ عمر البشر؟

76

براءات اختراع مسجلة في سورية ومعدة من قبل
باحثين في الهيئة

79

مقالات



تدني موثوقية الإلكترونيات المستخدمة في
الفضاء نتيجة تأثير الإشعاع الكوني

8



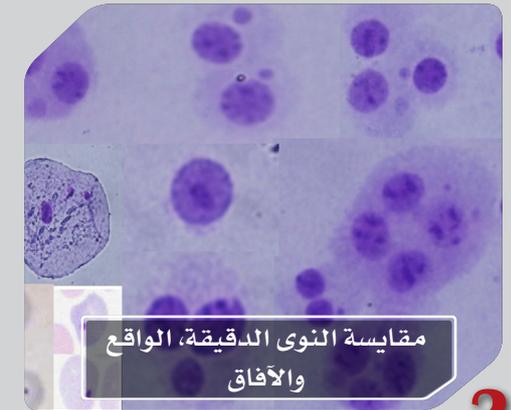
الحفاظ على أهمية المكتبة
في عالم متحول رقمياً

19



التقدم الحالي في علاج السرطان باستخدام
الخلايا CAR التائية CAR-T

24



مقايسة النوى الدقيقة، الواقع
والآفاق

32

قواعد النشر في مجلة عالم الذرة

شروط النشر

- ◀ أن يتوجه المقال لأكبر شريحة علمية ولم يسبق نشره أو إرساله للنشر في مجلة أخرى.
- ◀ أن يكتب المقال بمنهجية علمية صحيحة وبلغة سليمة.

شروط الإعداد

- ◀ يفضل أن يكون عنوان المقال مقتضباً ومعبراً عن المضمون.
- ◀ يلي ذلك ملخص، لا يتجاوز مئة وخمسين كلمة، باللغة العربية وملخص باللغة الإنجليزية، على صفتين منفصلتين.
- ◀ يتضمن كل منهما عنوان المقال، واسم مقدم العمل وصفته العلمية، والمؤسسة العلمية التي يعمل بها وعنوان المراسلة باللغتين العربية والأجنبية tapo@aec.org.sy. يتبع كل ملخص الكلمات المفتاحية على الصفحة نفسها.
- ◀ الجدول: يكتب عنوان الجدول فوق الجدول ويعطى رقماً متسلسلاً. تشرح الرموز الواردة في الجدول إذا لم يرد ذلك في متن النص.
- ◀ الأشكال: يكتب عنوان الشكل تحت الشكل ويعطى رقماً متسلسلاً. تشرح الرموز الواردة في الشكل إذا لم يرد ذلك في متن النص. وتوضع الأشكال في ملف منفصل وتوضع التسميات في الشكل باللغة العربية أو توضع تحت الشكل ترجمة باللغة العربية للكلمات في الشكل.
- ◀ يُشار إلى الحواشي، إن وجدت، بإشارات دالة (*، *، ...x) في الصفحة ذاتها.
- ◀ المراجع: توضع المراجع إذا كانت موجودة آخر النص وترتب أبجدياً. ويتم إعدادها في قائمة على النحو التالي:

الأوراق العلمية:

- ▶ Lodhi MA, Ye GN, Weeden NF et al. (1994). A simple and efficient method for DNA extraction from grapevine cultivars and Vitis species. Plant Molecular Biology Reporter 12(1): 6-13.

الكتب:

- ▶ Al-Khayri JM, Jain SM, Johnson DV (2015). Date Palm Genetic Resources and Utilization, vol 2. Asia and Europe. Dordrecht: Springer.

فصول في كتب:

- ▶ Haider N (2011). Identification of plant species using traditional and molecular-based methods, pp. 162-. In: Wild Plants: Identification, Uses and Conservation (ed. Davis RE). Nova Science Publishers, Inc., New York, USA.

أطروحات:

- ▶ Haider N (2003). Development and Use of Universal Primers in Plants. PhD thesis. The University of Reading, Reading, UK.

مراجع الانترنت:

- ▶ Beauchamp FJC (2016). The history and origin of coffee. Available at: www.fjcollao.com/documents/HistoryOfCoffee.pdf (accessed 25 June 2019).

- ◀ تراعى في كتابة النص على الحاسوب إرشادات التنضيد حول علامات الترقيم والحالات الأخرى الواردة في المجلة والموجودة على موقع مجلة عالم الذرة.
- ◀ يذكر مرة واحدة في المقال، المقابل الأجنبي للمصطلح العربي.
- ◀ تستخدم وحدات قياس الجملة الدولية (SI) في القياس.

- ◀ عدم تأطير الأشكال والخطوط البيانية بأي إطار.
- ◀ كتابة الرموز الأجنبية على شكل نص أو إدراج الرموز المعقدة والمعادلات على شكل صورة. وعدم استعمال محرر المعادلات.
- ◀ استخراج وتصدير المنحنيات البيانية على شكل صور بدقة عالية (أكبر من 300dpi).
- ◀ إرفاق الصور والأشكال البيانية المدرجة في النص بصيغة صورة بدقة عالية (أكبر من 300dpi). كملفات منفصلة إضافة لوجودها في سياق النص.
- ◀ اختيار الورق بقياس 29.7×21 سم (A4). واختيار نوع الخط Simplified Arabic وحجم 14 للنص العربي. وخط نوع Times New Roman وحجم 12 للنص الأجنبي. واختيار فراغ مضاعف بين السطور.
- ◀ يجب ألا يتجاوز عدد صفحات المقال 20 صفحة.

شروط الإيداع والتحكيم

- ◀ تقدم نسخة ورقية من مادة النشر منضدة بالحاسوب ومطبوعة على ورق بقياس A4. يرافق ذلك نسخة إلكترونية بصيغة Word. (ويفضل إرسال نسخة إلكترونية إضافية بصيغة pdf).
- ◀ يحق لإدارة المجلة إعادة البحث لتحقيق المنهجية العلمية وشروط النشر.
- ◀ تخضع مادة النشر للتحكيم ولا ترد إلى أصحابها نشرت أم لم تنشر. و تلتزم هيئة التحرير بإشعار معد المقال بنتيجة التحكيم و يعطى الباحث مدة شهر كحد أقصى للأخذ بملاحظات المحكمين أو الرد على ما تطلبه رئاسة التحرير وتسليم المقال بشكله النهائي للنشر.

إرشادات منشودة إلى المشاركين في المجلة

حول علامات الترقيم وبعض الحالات الأخرى عند كتابة النصوص باستخدام الحاسوب

بقلم المرحوم أ.د. زياد القطب

تساعد علامات الترقيم الكاتب على تقسيم كلامه وترتيبه وتوضيح مقصوده، كما تساعد القارئ على فهم ما يقرأ ومعرفة أماكن التوقف وأداء النبرة المناسبة.

غير أن المقصود من استعراض علامات الترقيم هنا هو كيفية توظيفها وتلافي الأخطاء عندما نستخدم الحاسوب في كتابة النصوص، الأمر الذي يواجه المنضد لدى التحكم في مكان الفراغات بين الكلمات وعلامات الترقيم، ولطالما انعكس ذلك سلباً على كادر التنضيد في مكتب الترجمة بالهيئة عند عدم مراعاة الإرشادات المدرجة أدناه.

لذا فإننا نهيب بالعاملين في أقسام الهيئة ودوائرها ومكاتبها المختلفة التقيّد بمضمون هذا التعميم تلافياً لكل إشكال قد يواجهه كادر التنضيد. وسنورد في طيه مثلاً عن كل واحدة من علامات الترقيم لبيان القاعدة التي ينبغي اتباعها، ذاكرين في هذا السياق الإشكالية التي قد تحصل في حالة عدم التقيد بالقواعد المدونة أدناه. فمثلاً عندما نترك فراغاً بين القوس والكلمة التي تلي قوس البداية أو تسبق قوس النهاية في المثال التالي: "في الواقع قلبت المعالجة بسلفيد الهدروجين الفئران التي تجري عليها تجاربنا من حيوانات ذات دم حار إلى حيوانات ذات دم بارد [3m]"، يتضح الإرباك الذي قد يقع فيه القارئ نتيجة ترك فراغ مفروض من الحاسوب بين الرقم 3 والقوس النهائي دونما قصد من جانب المنضد.

وبهدف تجنب مثل هذه الحالات وتوخيّاً منّا للإخراج المنتاسق والموحد فإننا نأمل التقيد بالملاحظات التالية المتعلقة بقواعد كتابة العلامات المدرجة أدناه:

البند الأول

علامات الترقيم: النقطة (.)، الفاصلة (،)، الفاصلة المنقوطة (:)، النقطتان (:)، علامة الاستفهام (?)، علامة التعجب (!)، النقاط المتتالية (...)، علامة الاعتراض (...-)، علامة الاقتباس ("...")، الواصلة الصغيرة (-)، الأقواس ({}، []، ())، الشرطة المائلة (/).

وذلك مع التنبيه إلى ترك فراغ واحد بعد علامة الترقيم وليس قبلها، كما هو مبين أدناه:

النقطة (.): توضع في نهاية الجملة لتدل على تمام المعنى، وفي نهاية الكلام.

- مثال: صدر اليوم العدد الجديد من مجلة عالم الذرة. نأمل أن يحوز هذا العدد رضاء القارئ الكريم.

الفاصلة (،): توضع بين الجمل القصيرة المتعاطفة أو المتصلة المعنى.

- مثال: ولذلك فإن علماء المناعة لديهم اهتمام شديد، ليس فقط باكتشافات ماهية الجزيئات المشتركة في هذه الحوارات، ولكن أيضاً بكيفية تفاعلها لتتمكن من اتخاذ مثل تلك القرارات الحاسمة.

الفاصلة المنقوطة (:): توضع بين الجمل الطويلة المتصلة المعنى، أو بين جملتين تكون إحدهما سبباً في الأخرى.

- مثال: من أهدافنا نشر المعرفة العلمية؛ بمعنى إتاحتها لجميع الراغبين بالمعرفة.

النقطتان (:): توضعان بعد كلمة قال أو ما في معناها وعند الشرح والتفسير دون ترك فراغ قبلها.

- مثال: الهدفان المهمان هما: إنتاج عمل مهم وإيصاله إلى القارئ الكريم.

علامة الاستفهام (?): توضع بعد الجملة الاستفهامية مباشرة دون ترك فراغ قبلها.

- مثال: أين ذهبت المادة المضادة بكاملها؟

علامة التعجب (!): توضع بعد التّعجب أو النداء أو ما يدل على الفرح أو الألم أيضاً دون ترك فراغ قبلها.

- مثال: كيف كان الكون بعد الانفجار العظيم!

النقاط المتتالية (...): تدل على أن الكلام فيه حذف أو أنه لم ينته ويترك فراغ قبلها وبعدها.

- مثال: يرى هولستون وأبادوراي أن في بعض الأماكن، لا تكون الأمة وسيطاً ناجحاً للمواطنة... وأن مشروع المجتمع القومي للمواطنين، خاصة الليبرالي... يبدو، أكثر فأكثر، كأنه استنفد أغراضه وفقد مصداقيته.

علامة الاعتراض (-...-): وهي خطآن صغيران توضع بينهما جملة معترضة داخلية بين شيئين متلازمين من الجملة كالفعل والفاعل أو الفعل والمفعول به، أو المبتدأ والخبر، أو المتعاطفين.

- مثال: إن المؤتمر الدولي -الجيل الرابع من المفاعلات- مبادرة مهمة.

علامة الاقتباس ("..."): وهي قوسان صغيران يوضع بينهما ما ننقله من كلام بنصّه دون تغيير.

- مثال: أنجز الباحث مقالاً بعنوان "سوق اليورانيوم ومصادره" وهو في طريقه إلى النشر.

الواصلة الصغيرة (-): توضع في أول الجملة وبأول السطر للدلالة على تغير المتكلم اختصاراً لكلمة (قال أو أجاب) أو للإشارة

إلى بند جديد. ونشير هنا إلى ضرورة وضع فراغ بعدها.

- مثال: - المقدمة.

وتوضع للوصل بين كلمتين أو للوصل بين رقمين وذلك بدون ترك فراغ قبلها أو بعدها.

- مثال: مركبات عضوية-معنوية.

وكذلك توضع بين رقمين.

- مثال: انظر المراجع 154-161.

الأقواس {...} [...] (...): عند كتابة أي من هذه الأقواس يُترك فراغ قبلها وآخر بعدها وليس بينها وبين ما بداخلها.

- مثال على واحد من هذه الأقواس: يجب أن يشمل مفهوم الإنتاجية كلاً من القيمة (الأسعار) والكفاءة.

الشَّرْطَةُ المائِلة (/): لا يُترك فراغ قبلها ولا بعدها.

- مثال: نيسان/أبريل.

البند الثاني (حالات أخرى):

الأرقام: يجب التقيد بكتابة الأرقام العربية (0, 1, 2, ... 9) وليس الهندية (٠, ١, ٢, ... ٩) وعدم ترك فراغ بين الرقم والفاصلة في حين

يترك الفراغ بالضرورة بعد الفاصلة والرقم الذي يليها.

الأرقام التي نكتبها داخل الأقواس لا يترك فراغ قبل الأول منها ولا بعد الأخير منها (مثال: [1, 4, 7]، أما إذا كانت متتابعة فتكتب على

النحو التالي [1-5]).

الكلمات الأجنبية في النص العربي: داخل النص العربي لا تبدأ الكلمات الأجنبية بحرف كبير إلا إذا كانت اسم علم أو بلد (مثال:

superconductivity، Syria). ولطالما خلقت لنا هذه الإشكالية متاعب جمّة.

الكلمات المفتاحية: نضع الفاصلة بين الكلمة المفتاحية والتي تليها، وإذا كانت الكلمات المفتاحية مترجمة إلى الإنكليزية أو الفرنسية

فنبدؤها بالحروف الصغيرة إلا إذا كانت الكلمة اسم علم أو بلد عندها نكتب الحرف الأول من الكلمة كبيراً (مثال: Alfred).

حرفا العطف (و) و (أو): لا يترك فراغ بعد حرف العطف (و)، مثال: إن التنافسية الاقتصادية هي ضرورة للسوق، وهي أساسية

لمنظومات الجيل الرابع، أمّا إذا بدأت الكلمة التالية لحرف العطف (و) بحرف الواو أيضاً فإنه يُفضّل ترك فراغ بين الواو والكلمة التي تليه

(مثال: تركت أهلي صباح اليوم وودعتهم في المطار).

أما في حالة الأسماء، نضع حرف الواو (و) منفصلاً بين اسم المؤلف وبين الاسم الذي يليه (مثال: طريف شرجي و زهير أيوبي و فاطر محمد).

في حالة (أو)، ينبغي ترك فراغ بعدها (مثال: حُدِّدَت المسائل المتوقع حلّها سواء على المستوى الثقافي أو التنظيمي أو الإداري).

النسبة المئوية (%): نجعلها دائماً على يسار الرقم وبدون فراغ بينها وبين الرقم (مثال: 40%).

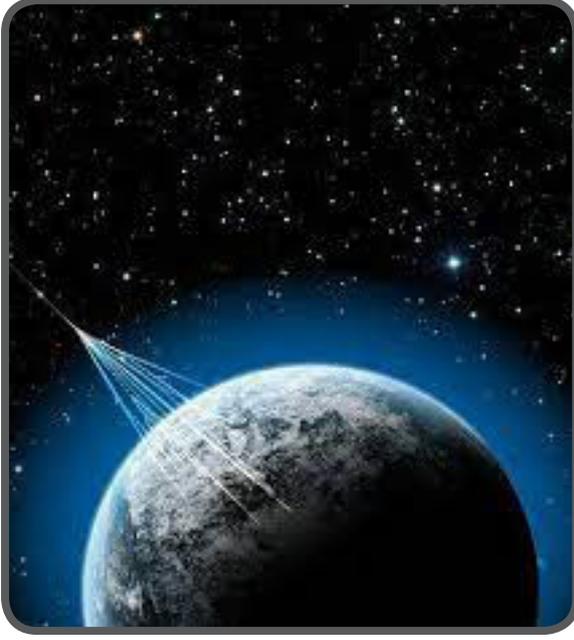
الوحدات (ميغاهرتز، سم، كيلوواط، ...): إذا كانت بالعربية نضعها على يسار الرقم وإذا كانت بالإنكليزية نضعها على يمين

الرقم ونترك فراغاً بينها وبين الرقم ونذكر مثلاً: (15 كيلوغراماً (15 kg)).

أشهر السنة الميلادية: نكتبها كما يلي دون ترك فراغات بينها وبين الشرطة المائلة:

كانون الثاني/يناير، شباط/فبراير، آذار/مارس، نيسان/أبريل، أيار/مايو، حزيران/يونيو، تموز/يوليو، آب/أغسطس، أيلول/سبتمبر،

تشرين الأول/أكتوبر، تشرين الثاني/نوفمبر، كانون الأول/ديسمبر.



تدني موثوقية الإلكترونيات المستخدمة في الفضاء نتيجة تأثير الإشعاع الكوني

ملخص

تُستخدم الدارات الإلكترونية في مجالات عديدة تتطلب تحملها للإشعاع النووي مثل تطبيقات الفضاء والفيزياء والطب والصناعة... إلخ، حيث تتعرض هذه الدارات إلى مختلف أنواع الإشعاعات النووية؛ مما قد يؤدي إلى تغيير في خواصها واحتمال تخريبها ومن ثمّ توقف عمل الأجهزة التي تحوي هذه الدارات. بناءً على ذلك ظهرت الحاجة القصوى لابتكار منهجيات وأساليب تطوير عناصر ودارات إلكترونية مقاومة للإشعاع وضمان جودتها *hardness assurance methodologies*، فمثلاً: إن عناصر الإلكترونيات الفضائية *space electronics* أو *avionic* -أي التي تُستخدم على متن مختلف المركبات الفضائية والطائرات والصواريخ وغيرها، والتي تكون في بيئة تحتوي على جسيمات وإشعاعات ذات طاقة عالية- يجب أن تتميز بمواصفات خاصة تختلف عن مواصفات العناصر الإلكترونية الأخرى المستخدمة في التطبيقات العادية، وهذا يستوجب تصنيعها وتصميمها بشكل يحميها من تأثير هذه الإشعاعات، ويطلق عليها عندئذ الإلكترونيات المنيعة المقاومة للإشعاع *radiation-hardened electronics*.

الكلمات المفتاحية: إلكترونيات الفضاء، الأشعة الكونية، المركبات الفضائية.

من وجهة نظر تاريخية، بدأت دراسة تأثيرات الإشعاع في الدارات الإلكترونية في أوائل ستينيات القرن العشرين كرد فعل على مشكلتين رئيسيتين:

المشكلة الأولى هي الطلب المتزايد على الإلكترونيات المقاومة للإشعاع النووي خاصة الناجم عن الانفجارات النووية، حيث كان سباق التسليح النووي على قدم وساق في ذلك الوقت. يمكن تعريف هذه الإلكترونيات على أنها مكونات ومنتجات إلكترونية تم تصميمها واختبارها لتوفير مستوى معين من الحماية ضد اختراق الإشعاع الذي قد يتسبب -إذا لم تتم إعاقته- في حدوث خلل أو إتلاف للدارات الإلكترونية واللوحات boards الموجودة عليها من تمُّ التسبب في إيقاف تشغيل الجهاز الإلكتروني تماماً، وذلك عندما تتعرض إلى إشعاع فضائي خاصة إذا كان عالي الطاقة. والمشكلة الثانية هي اكتشاف النطاقات الإشعاعية radiation belts الكونية حول الأرض مما دعا للحماية من هذه الإشعاعات مع بدايات استكشاف الفضاء.

بدأت المرحلة الأولى للاستخدام الواسع لإلكترونيات أنصاف النواقل واستخدامها في تجهيزات المنظومات الفضائية مع ظهور أول دارة متكاملة من الجرمانيوم عام 1958 وترانزستورات MOSFET، وصادف ذلك ظهور أول قمر اصطناعي (سبوتنيك 1، 1957)، وأول مسبار فضائي بين الكواكب (بايونير)، وكما كان برنامج أبولو الفضائي معاصراً لأول ذاكرة كمبيوتر بحجم 256 bit. اعتماداً على نوع العنصر الإلكتروني والإشعاع وخصائصهما، فإن تأثير الإشعاع قد يكون تخريبياً كلياً غير قابل للاستعادة أو تخريبياً جزئياً يمكن معالجته.

بيئات الإشعاع radiation environments

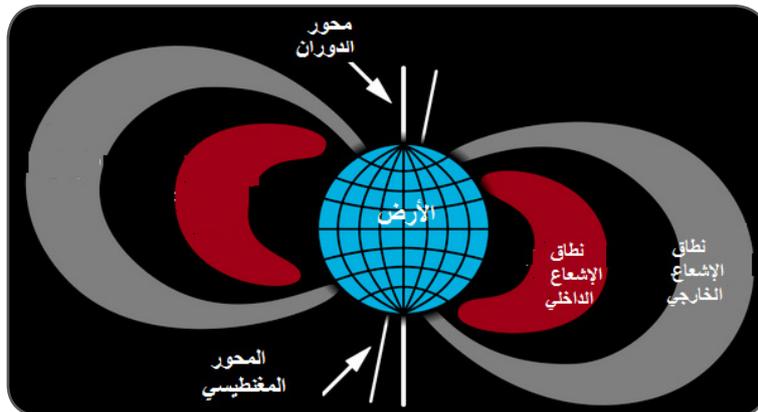
يتم تشغيل عناصر ودارات أجهزة أنصاف النواقل واستخدامها في عدد من البيئات المعادية لها أو المؤثرة عليها وهي:

● بيئة الفضاء space environment

إن الأرض ومحيطها المباشر محمي بواسطة الغلاف الجوي الذي يعمل كدرع شبه منفذ للإشعاعات الكونية حيث يسمح بمرور الضوء والحرارة بينما يحجب الأشعة فوق البنفسجية. وبما أنه لا تتوافر مثل هذه الحماية في الفضاء، فإن البشر والإلكترونيات على متن المركبات الفضائية التي تدور حول الأرض مثل الأقمار الاصطناعية والمكوكات والمجسات الفضائية التي يجب أن تكون قادرة على التعامل مع التعرض للإشعاع بمجموعة من الاحتياطات والتدابير، ويمكن تصنيف بيئة إشعاع الفضاء إلى ثلاثة أنواع وهي:

1. النطاقات الإشعاعية حول الأرض radiation belts

تعرف أيضاً بإشعاع الجسيمات المأسورة trapped particles، حيث ظهر مفهوم النطاقات أو الحزم الإشعاعية أول مرة في عام 1958 من قبل Van Allen في الولايات المتحدة و Vernov في الاتحاد السوفيتي، وقد سميت باسمها ولكنها اشتهرت باسم نطاقات فان آلن، وهي أحزمة ناجمة عن تأثير الحقل المغنطيسي الأرضي في الجسيمات الفضائية، وحسب هذا المفهوم فإن الجسيمات تكون عالقة أو مأسورة بثبات في المجال المغنطيسي الأرضي ذي الكثافة العالية على شكل أحزمة أو نطاقات، حيث يحرف المجال المغنطيسي للأرض تلك الجسيمات المشحونة ويحمي الغلاف الجوي من الدمار. يتخذ هذا الحزام من الناحية الهندسية شكل نطاقين داخلي وخارجي كما يبين الشكل 1، ولا يتوزع هذا الحزام بشكل متناظر حول الأرض، ففي اتجاه الشمس ينضغط بسبب تأثير الرياح الشمسية، وفي الطرف المقابل يتمدد إلى

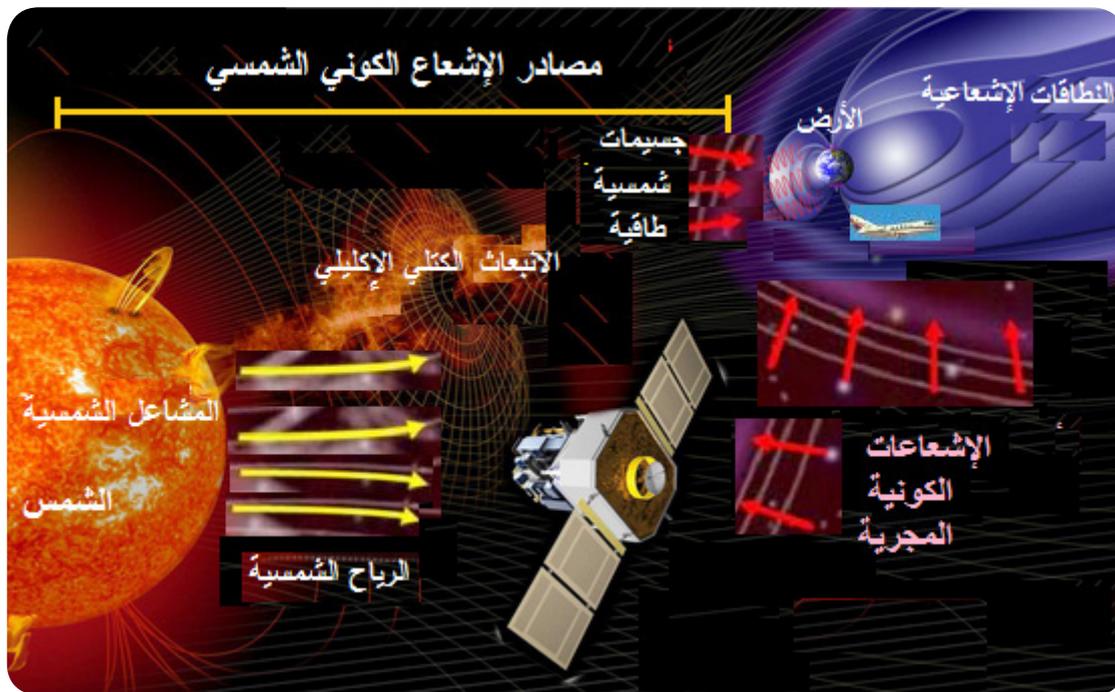


الشكل 1. النطاقات الإشعاعية حول الأرض أو ما يعرف بنطاقات فان آلن الواقعة داخل المجال الجوي الأرضي.

ثلاثة أضعاف قطر الأرض، وتتكون الجسيمات المحاصرة في الحزام الداخلي من البروتونات الطاقية energetic protons، وهي تبعد عن سطح الأرض مسافة تتراوح من 800 إلى 6000 كم، وتتجم من تحلل decay النترونات الناتج عن تفاعل الأيونات الثقيلة أو البروتونات مع الغلاف الجوي الأرضي. أما الحزام الخارجي الذي يقع بين 2500 إلى 36000 كم فوق سطح الأرض، فيحوي بشكل أساسي الإلكترونات الناجمة مباشرة من الرياح الشمسية. يمكن أن تصل طاقة الإلكترونات إلى 30 MeV وطاقة البروتونات إلى حوالي 400 MeV، وفي الحالتين تتعلق قيم تدفق هذه الجسيمات بالارتفاع والطاقة، ويمكن أن تصل قيمها إلى $10^{10}/\text{cm}^2.\text{sec}$.

2. الأشعة الكونية cosmic ray

ويطلق عليها أيضاً مسمى الأشعة الكونية المجرية galactic cosmic ray، وهي جسيمات عالية الطاقة تنتقل عبر الفضاء بحوالي 87% من سرعة الضوء، وقد اكتشفها فيكتور هيس لأول مرة في عام 1912، وحصل على جائزة نوبل في الفيزياء عن هذا الاكتشاف. ويكون مصدرها إما من الشمس أو من خارج النظام الشمسي في مجرتنا أو من المجرات البعيدة. يبين الشكل 2 نطاقات الإشعاعات ومصادرها التي تؤثر على الأرض ومحيطها خارج الغلاف الجوي.



الشكل 2. نطاقات ومصادر الإشعاعات المتواجدة في البيئة الفضائية خارج المجال الجوي الأرضي.

تتكون غالبية الأشعة الكونية من نوى الذرات، أي ذرات مجردة من إلكتروناتها الخارجية تتراوح من أخف العناصر في الجدول الدوري إلى أثقلها، حيث تشكل نوى الهيدروجين حوالي 90% بروتونات مفردة و9% من نوى الهيليوم وجسيمات ألفا، وتشكل نسبة 1% المتبقية مزيجاً من نوى العناصر الثقيلة، والإلكترونات عالية الطاقة والبوزيترونات وغيرها، وهي تغطي طيفاً كبيراً من الطاقات من 100 MeV إلى 10 GeV ولها ذروة عند 500 MeV مع قيمة تدفق مرتفع نسبياً. يجب عدم الخلط بين الأشعة الكونية وأشعة غاما (فوتونات الطاقة العالية) التي تشكل أكثر أشكال الإشعاع الكهرومغناطيسي نشاطاً. تشكل أشعة غاما نسبة من مكونات الأشعة الكونية تقدر بأقل من 0.1% تنتج بعد تصادم الجسيمات عالية الطاقة مع المادة.

3. الإشعاع الشمسي solar radiation

وهو الجزء من الأشعة الكونية التي مصدرها الشمس، وتتجم من خلال عمليات عالية الطاقة تحدث على سطح الشمس أو بالقرب منه. على عكس الأشعة الكونية المجرية التي تصل إلى الأرض بتدفق ثابت شبه مستقر، فإن معدل التدفق الشمسي غير منتظم ومتغير، وتُصد معظم هذه الجسيمات بواسطة الحقل المغناطيسي الأرضي، حيث تفتقر معظم البروتونات الشمسية القادمة من الشمس إلى مستوى الطاقة

المطلوب لاختراق المجال المغنطيسي للأرض.

تتكون الأشعة الكونية الشمسية من أيونات ثقيلة وبروتونات ذات طيف أقل نشاطاً من الأشعة الكونية المجرية. مقارنة مع الطاقة القصوى التي تمتلكها بروتونات الأشعة الكونية 10^{10} GeV، فإن طاقة ذروة البروتون الشمسي تكون أصغر بكثير وهي حوالي 20 GeV. ويمكن تمييز عدة ظواهر للإشعاع الشمسي وهي:

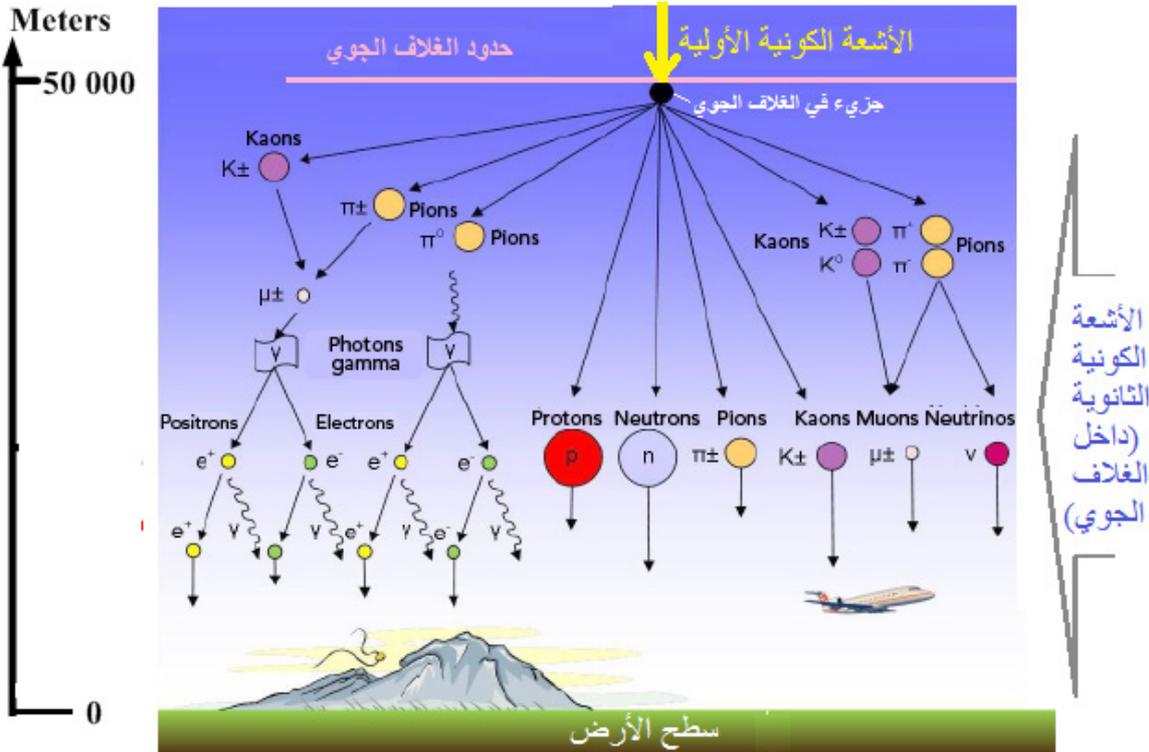
- الانبعاث الكتلي الإكليلي *coronal mass ejections* الذي تنبعث منه بشكل أساسي البروتونات مع ارتفاع الطاقة إلى عدة مئات من MeV.
- التوهج الشمسي الذي يتضمن انبعاثات كبيرة من الأيونات الثقيلة مع طاقات تصل إلى مئات GeV لكل نيوكلون.

- الحوادث المندفعة أو المشاعل الشمسية *impulsive events or solar flares* وهي تنطوي على انبعاث إشعاعات وطاقات كبيرة من الشمس تنفذ عبر مجالها المغنطيسي وتولد جسيمات من البروتونات والأيونات الثقيلة بطاقات تصل إلى مئات GeV لكل نيوكلون، ويتم أسر جزء منها عبر المجال المغنطيسي للأرض مشكلة مشاعل شمسية.

- الرياح الشمسية *solar wind* تتكون من تدفق شعاعي radial للغاز من الشمس والناجم عن تبخر البلازما الإكليلية coronal plasma والتي تصل درجة حرارتها كهالة شمسية إلى عدة ملايين درجة مئوية، مما يؤدي إلى هروب الإلكترونات من جاذبية الشمس، وينجم عنه عدم توازن الشحنة الذي يؤدي إلى تحليق البروتونات والأيونات إلى الفضاء بين الكواكب بسرعة تبلغ حوالي 400km/sec.

● بيئة الأرض earth environment

يتم إبعاد جزء من الأشعة الكونية عن الأرض بفضل مجالها المغنطيسي الذي يشكل الغلاف الجوي للأرض، ولكن هناك جزء من هذه الأشعة يخترق الغلاف، حيث يصل بسهولة عند القطبين مقارنة مع خط الاستواء، وعند الحد الفاصل لهذا الاختراق تصطدم الأشعة الكونية بالجسيمات الموجودة في هذا الغلاف لإنتاج شلال أو ابل shower من الجسيمات مثل النيوترونات والبروتونات والميونات والبيونات والإلكترونات وأشعة غاما كما يوضح الشكل 3. يُظهر تحليل تدفق الجسيمات كتابع للمسافة من سطح الأرض غلبة النيوترونات في الارتفاع الذي تسلكه رحلات الطائرات.



الشكل 3. أنواع الإشعاعات والجسيمات التي تسقط على الأرض وغلافها نتيجة تفاعل الأشعة الكونية مع الغلاف الجوي الأرضي.

إن أهم ثلاثة وسطاء parameters تستخدم لتحديد تنوع تدفق الجسيمات في موقع معين داخل الغلاف الجوي هي الارتفاع وخط العرض والطاقة. يشكل عمق الغلاف الجوي المحدد بالارتفاع عن سطح البحر العامل الأساسي المحدد في تدفق الجسيمات من خلال هذا الغلاف، فمثلاً على ارتفاع 3000 متر يكون تدفق النيوترونات داخل الشلال الجوي الكروي أكبر بحوالي 10 مرات من مستوى سطح البحر.

● البيئة العسكرية military environment

تستخدم الأسلحة النووية نتائج التفاعلات النووية في البيئة العسكرية، وهي تعطي كمية هائلة من الطاقة سواء كانت نتيجة الانشطار الذري أم الاندماج النووي (هدروجين أم نووي حراري)؛ فمثلاً درجة الحرارة المحققة من التفاعلات النووية تصل إلى مئة مليون درجة. يتم إطلاق جزء كبير من طاقة السلاح النووي كأشعة X، ويذهب جزء آخر إلى طاقة حركية للبلازما وكمية صغيرة تحملها النيوترونات وأشعة غاما الناجمة عن الانشطار.

في حالة حدوث انفجار فوق الغلاف الجوي للأرض هناك تأثيران للإشعاع المنبعث من الأسلحة النووية على أنظمة الفضاء الجوي؛ أولهما هو تأثير مباشر للإشعاع على ارتفاعات أعلى من 50-100 كم، ويكون لأشعة X القوية وأشعة غاما والنيوترونات تأثير كبير على الأنظمة الإلكترونية الموجودة على متن الأقمار الاصطناعية، وثانيهما هو التأثير غير المباشر الناجم عن أسر المجال المغنطيسي للأرض للإلكترونات الناتجة من الحطام الانشطاري. إن ذلك يؤدي إلى تكوين نطاقات إشعاع اصطناعية عالية الاستقرار والتي يمكن أن تسبب تعرض الأقمار الاصطناعية إلى جرعات إشعاع أعلى بكثير من الأحزمة الطبيعية. إن أول تخريب بسبب تأثيرات إشعاع الأسلحة النووية هذه كان في عام 1963، ويعود إلى اختبار starfish test حيث أنتجت قنبلة نووية-حرارية thermonuclear bomb ألقىت على ارتفاع 400 كم حزام إشعاعي مكثف أدى إلى تدمير سبعة أقمار اصطناعية على مدى سبعة أشهر، ويرجع ذلك أساساً إلى تأثير الجرعات على ألواحها الشمسية، كما أدى ذلك إلى تحطم القمر الصناعي TELSTAR في شباط 1963 وكان قد أطلق في 10 تموز 1962.

إضافة إلى تأثير الإشعاعات النووية هناك بعض التأثيرات الميكانيكية الناجمة عن تحرك الموجات الهوائية نتيجة الانفجار، أما تأثير الإشعاعات فيمكن تصنيفها إلى فئتين رئيسيتين:

- الإشعاع النووي الأولي وهو الذي يتم إطلاقه في غضون أقل من دقيقة بعد التفجير مثل أشعة X التي تنتشر ثم تتوقف بسرعة على ارتفاع حوالي 500 متر فوق سطح البحر، بينما تبقى كل من النيوترونات وأشعة غاما ثابتة وهي المسؤولة عن تأثيرات الجرعة المؤينة.

- الإشعاع النووي المتبقي، وهو ينجم عن عدة مصادر، منها: الحطام الناتج عن الانشطار الإشعاعي أي مواد الأسلحة التي تم تنشيطها بالنيوترونات واليورانيوم غير المشطور والمواد في البيئة المحيطة التي يصيبها التنشيط الإشعاعي.

ونين أخيراً أنه توجد عدة بيئات ومصادر للإشعاع على سطح الأرض قد تؤثر في الملاحه الفضائية مثل المفاعلات النووية بأنواعها ومختلف التطبيقات ومسرعات الجسيمات ذات الطاقة العالية ومصادر الإشعاع التي تستخدم في مختلف التطبيقات الصناعية والطبية وغيرها. ولكن لا مجال لتفصيلها لأن تأثيرها على التجهيزات الفضائية قليل بينما يمكن أن يكون لها تأثير على الإلكترونيات المستخدمة في التجهيزات القريبة من هذه المصادر وهو ما يمكن الحديث عنه في مقالات أخرى.

بنية العناصر الإلكترونية وتأثير الإشعاع عليها

بنية العناصر الإلكترونية

تشكل الترانزستورات العناصر الأولية في الدارات المتكاملة integrated circuits حيث تتكون كل دارة من عدد كبير من هذه الترانزستورات وذلك من أجل تادية وظيفة معينة، حيث ارتبط مفهوم الإلكترونيات الدقيقة microelectronics بانتشار هذه الدارات ذات الحجم الصغير والمفعول الكبير، كما يمكن تجميع وربط عدد من هذه الدارات على لوحة إلكترونية واحدة من أجل تادية وظيفة أكبر وأشمل. يتكون أي جهاز أو منظومة إلكترونية من هذه الدارات واللوحات، وهي تستثمر من أجل تشغيل معدات وتجهيزات في مختلف التطبيقات. تتكون بنية العناصر الإلكترونية وخاصة الترانزستورات من الركيزة الأساسية من نصف الناقل هو غالباً السيليكون Si، ويمكن أن يتوضع عليها أجزاء أخرى من نصف الناقل بتطعيم مختلف والتي تشكل وصلات الترانزستور، وكمثال على ذلك الترانزستور BJT، أو تضاف إليها طبقة أكسيد السيليكون SiO2 لتشكيل ما يسمى بالقناة في حالة ترانزستورات JFET و MOSFET، وتضاف إلى ذلك وحسب التصميم أقطاب و سطوح معدنية.

تستعمل أغلب الدارات المتكاملة ترانزستورات نوع MOSFET لما تتميز به من مزايا عديدة وخاصة في الإلكترونيات الرقمية digital، ولذلك فإن دراسة تأثير الإشعاع النووي يتركز غالباً على هذا النوع من الترانزستورات.

آليات تفاعل الإشعاع مع مواد العناصر الإلكترونية

يؤثر الإشعاع النووي على كثير من خواص المواد سواء من الناحية الكيميائية أم الكهربائية أم الميكانيكية أم الضوئية... الخ. ويكون عادة هذا التأثير تخريبياً وخاصة على مستوى البنية البلورية للمادة، فيخلق عيوباً defects تكون السبب في تغيرات خواص المادة، ويحدث الشيء نفسه للعناصر الإلكترونية، حيث يبدأ التخريب من تغير وظيفة عمل العنصر وينتهي بتعطيله تماماً عند الجرعات الحدية.

عندما يمر إشعاع نووي (فوتونات أو جسيمات) ذو طاقة ما خلال مادة ما بسيطة أو مركبة فإنه يفقد طاقته من خلال مجموعة من التفاعلات interactions وآليات التبعثر scattering mechanisms. إن هذه التأثيرات تتعلق بنوع الإشعاع وطاقته ومعدل تدفقه ونوع المواد الجزئية التي تتركب منها المادة. يطبق المبدأ نفسه على العناصر الإلكترونية ويضاف إليه علاقة ذلك بالمبدأ الفيزيائي الذي تعمل عليه وبنيتها وجهود الانحياز الكهربائي التي تطبق عليها واللازمة لتشغيلها. تذكر أغلب المراجع أن تأثير الإشعاع النووي بنوعيه الفوتونات والجسيمات على مادة نصف الناقل يتم بشكل رئيسي عبر الآليتين التاليتين:

• التآين

يحصل غالباً من تفاعل الأشعة الكهرومغناطيسية (فوتونات غاما مثلاً) مع ذرات المادة (السيليكون وأكسيده) ويتم ذلك عبر مرحلتين. يجري في المرحلة الأولى تفاعل أولي ناجم عن امتصاص طاقة الفوتونات مثل تفاعل الأثر الكهروضوئي أو تبعثر كومبتون والذي يعطي بدوره إلكترونات أولية (سالبة الشحنة وبطاقة ما) على طول مسار التفاعل، وفي المرحلة الثانية، تؤين هذه الإلكترونات المادة وتنتج إلكترونات ثانوية أخرى.

يمكن القول أنه على مستوى الشبكة البلورية يفك الإشعاع الروابط بين ذرات المادة محرراً منها كمية من الإلكترونات ذات الشحنة السالبة تاركة مكانها ثقباً holes بنفس العدد ولكن بشحنة موجبة. أي يتحرر في النهاية من كل تفاعل فوتون تآيني مع السيليكون أو أكسيده أزواج من حاملات الشحنة السالبة والموجبة، حيث يتناسب عددها طرداً مع طاقة الإشعاع وعكساً مع قيم المجال الطاقي للحزمة المنوعة band gap لنصف الناقل المستخدم.

• انزياح الذرات

يحصل في هذه الآلية انتقال قوي للطاقة بين الجسيمات العالية الطاقة وذرات المادة، وهو انتقال طاقة حركية، فلا تضع طاقة الجسيم عن طريق التآين وإنما عن طريق أنواع من الاصطدام collision مثل التبعثر المرن، مما يؤدي إلى انزياح الذرة عن موقعها بسرعة عالية تاركة مكانها فراغاً vacancy في الشبكة البلورية وهو يشكل عيباً defect ناجماً عن تشويه البنية البلورية. إن وجود مجموعة من العيوب في السيليكون وأكسيده يؤدي إلى إدخال مستويات طاقة ضمن فجوة العصابة المحظورة مشكلة مراكز لعملية إعادة اتحاد recombination أو أسر trapping لحاملات الشحنات الحرة وغيرها مما يؤدي إلى إنقاص عددها وزمن حياتها، ولكي تتمكن الذرة من مغادرة مكانها الأساسي يجب أن تتلقى طاقة أكبر من طاقة انزياحها displacement energy، وينجم هذا الانزياح عملياً بتأثير النيوترونات أو الجسيمات المشحونة الثانوية مثل إلكترونات كومبتون، وإحدى تأثيراته المهمة تكون على الألواح الكهروضوئية أو اللواقي الشمسية المرتبطة مع المركبات الفضائية.

تخريب العناصر الإلكترونية بتأثير الإشعاع

قبل الحديث عن تأثير الإشعاع يجدر التنويه بأنه يوجد في بنية الترانزستور، إضافة إلى مكوناته الأساسية من السيليكون وأكسيده SiO₂، جزيئات مكونة من ارتباط ذرات من الهيدروجين والأكسجين مع ذرات من السيليكون، وهي ناجمة عن مراحل التصنيع التي يستخدم فيها غازات الهيدروجين والأكسجين، وتشكل هذه الجزيئات عيوباً أولية أو ذاتية defects precursors. توجد عيوب الأكسجين في عمق طبقة الأكسيد، في حين توجد عيوب الهيدروجين في الحد الفاصل بين السيليكون وأكسيده Si/SiO₂ وتسمى عادة الحالات البينية interface states. تتعلق جودة العناصر الإلكترونية بوجود أقل كمية ممكنة من هذه العيوب التي يشبه تأثيرها تأثير عيوب الانزياح الذري حيث تقوم بعمليات أسر أو إعادة انضمام لحاملات الشحنة.

عند تفاعل الإشعاع مع مادة الترانزستور توجد ثلاثة مكونات تساهم في النهاية بتخريب الترانزستور أو التأثير على عمله، وهي: جزيئات سليكون-أكسجين وهيدروجين-سليكون الذاتية وعيوب الانزياح الذري والثقوب الموجبة الناجمة حصراً عن عملية التأين وهي ذات حركية بطيئة. إن تفاعل الثقوب مع كل من جزيئات سليكون-أكسجين وسليكون-هيدروجين عبر عدة مراحل يؤدي في النهاية إلى تشكل جزيئات مشحونة أخرى بتراكيب مختلفة، فعندما تتجه الثقوب نحو طبقة الأكسيد يتم أسرها من قبل جزيئات سليكون-أكسجين، وينجم عنها طبقة من الشحنات التي تدعى شحنات الأكسيد الموجبة المأسورة - POTCs positive oxide trapped charges وهي تتموضع داخل طبقة الأكسيد. أما الجزء من الثقوب الذي يكون على السطح الفاصل Si/SiO₂ فيتحد مع جزيئات سليكون-هيدروجين، ويتشكل نمط آخر من الجزيئات المشحونة تتموضع في هذه المنطقة وتسمى مصائد الشحنات البينية interface trap charges- ITCs؛ ويبين الشكل 4 توضع هذه الشحنات الناجمة عن تعرض ترانزستور MOSFET للإشعاع. وبشكل مختصر يحصل التخريب في العناصر الإلكترونية نتيجة وجود هذه الشحنات المأسورة التي تغير من آلية عمل هذه العناصر، من تغيير للحقول والجهود والتيارات الكهربائية بين مختلف وصلاته، وكذلك التسبب بحصول الضجيج الإلكتروني... إلخ.



الشكل 4. رسم تخطيطي يوضح أماكن تواجد الشحنات المأسورة نتيجة تفاعل إشعاع نووي داخل عنصر إلكتروني (MOSFET).

أنماط تأثير الإشعاع على إلكترونيات الفضاء

تبين أغلب المراجع أنه يمكن اعتبار نمطين رئيسيين لهذا التأثير هما:

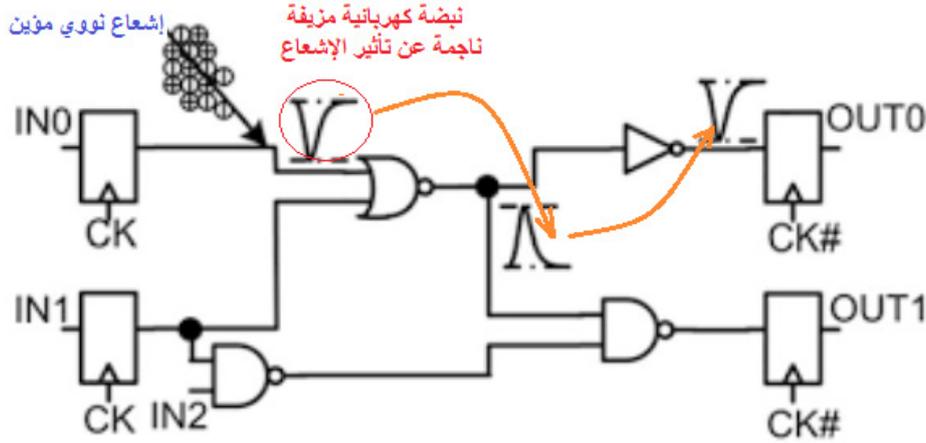
- تأثير جرعة التأين الإجمالية TID total ionization dose، وهو ينتج عن التراكم التدريجي للشحنات المأسورة في المناطق SiO₂ و Si/SiO₂ نتيجة التعرض للإشعاع بشكل مستمر لفترة طويلة، ويكون هذا التأثير تراكمياً ويمكن رؤية آثاره بعد بعض الوقت.

- تأثيرات الحادثة الأحادية SEE single event effects وهو ينتج عن دخول جسيم وحيد مشحون ذي طاقة عالية إلى العنصر الإلكتروني وانتقال طاقته إليه في مكان ذي تأثير كبير على عمله، عندئذ تحصل عملية تأين على طول مسار الجسيم وتنتقل طاقة كبيرة في حجم صغير كما يبين الشكل 5، ويكون تأثيره أنياً ولا يحتاج إلى وقت. إن هذا التأثير مهم جداً في إلكترونيات الطيران avionic وله عدة أنواع نذكر من أهمها اثنين: أولهما، هو اضطراب الحادثة الأحادية SEU single event upset، وهو يؤثر في الذاكر الإلكترونية والدارات المنطقية



الشكل 5. رسم تخطيطي يوضح مفهوم تأثيرات الحادثة الأحادية SEE-Single Event Effects الذي يسببه جسيم مشحون ذو طاقة عالية داخل عنصر إلكتروني (MOSFET).

مثل المعالجات، فمثلاً يغير حالة خلية الذاكرة من صفر لواحد أو بالعكس ويسمى ذلك باسم الخطأ اللين soft error، وهو تأثير لا تخريبي للعنصر حيث يمكن تفاديه بإعادة إقلاع الجهاز أو إعادة معالجة البيانات data، يظهر الشكل 6 مثلاً عن تأثير الإشعاع على عنصر ذاكرة حيث يسبب ظهور نبضة كهربائية مزيفة في منطقة سقوط الإشعاع وهي تنتشر حتى مخرج الذاكرة مؤثرة على قيمة مخرجها، وثانيهما، هو الاحتراق الناجم عن الحادثة الأحادية SEB single event burn-out، حيث يسبب مرور الجسيم نشوء تيار لحظي كبير خلال حوالي 0.1 بيكو ثانية داخل العنصر مما يؤدي إلى احتراقه أو انهيار للطبقة العازلة، وهو تأثير تخريبي دائم غير قابل للاستعادة، ويتطلب تبديل العنصر المعطوب أو ربما كامل اللوحة. يصنف هذا التخريب بأنه عطل مادي hardware failure، ويكون تأثيره في إلكترونيات الطيران كبيراً بينما تأثير الجرعة التآينية يكون خطراً على الطاقم البشري.



الشكل 6. مثال عن تأثير الإشعاع النووي على خلية ذاكرة رقمية.

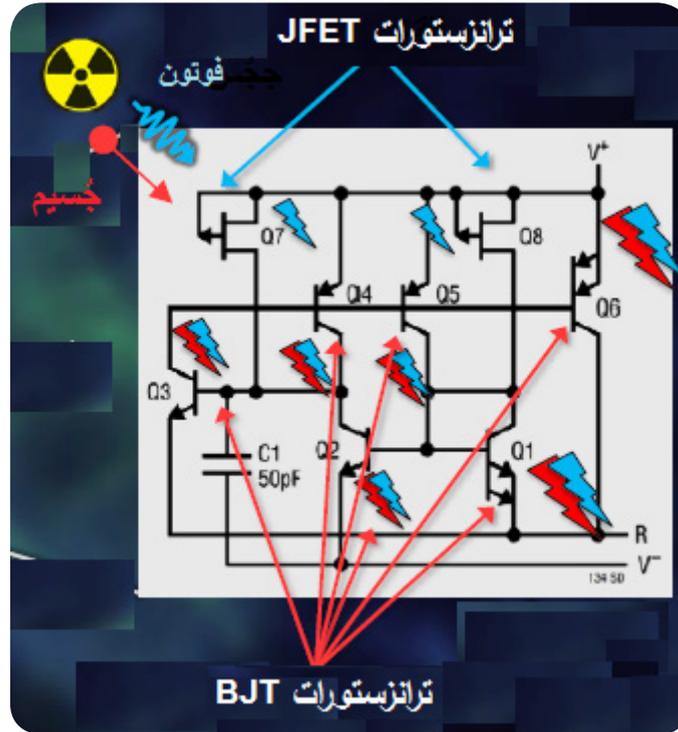
تأمين موثوقية إلكترونيات الفضاء والتقليل من تأثير الإشعاع عليها

تتعرض المركبات الفضائية والأقمار الاصطناعية التي تدور في مدارات فضائية عالية نسبياً وحتى الطائرات لقصف من الجسيمات والإشعاعات عالية الطاقة على مختلف أجزائها. يدفع ذلك إلى متطلبات تصميم واسعة النطاق واتباع مفاهيم هندسية عالية الموثوقية لجميع مكونات النظام في هذه المركبات بما فيها الإلكترونيات. ونبين فيما يلي أهم الوسائل المتبعة للتغلب على هذه الآثار الضارة على العناصر والدارات الإلكترونية:

- **تصغير حجم العناصر والدارات الإلكترونية،** فالتقدم التكنولوجي في صناعة الإلكترونيات يرتبط بصناعة دارات متكاملة صغيرة الحجم تحتوي على عدد كبير من العناصر الإلكترونية الأولية مثل الترانزستورات، والتي هي أيضاً يجب أن تكون صغيرة الحجم ما أمكن؛ وذلك من أجل الحصول على سرعة كبيرة في تنفيذ العمليات ومعالجة البيانات والحصول على ذواكر ذات سعات كبيرة وخاصة في الحواسيب والمعالجات. يبين الشكل 7 مثلاً عن دارة تكاملية تحوي نوعين من الترانزستورات وتأثير نوعين من الإشعاعات عليها. يعد هذا التصغير ذا حدين بالنسبة للتقليل من تأثير الإشعاع؛ فمن جهة يكون مفيداً، إذ إن الحجم الصغير للعنصر الإلكتروني الأولي الذي يتطلب تصغيراً في حجم بعض أجزاء العنصر سواء المعدنية أم مادة السيليكون أم أكسيدها يؤدي إلى التقليل من تأثير الشحنات المسورة وتأثير تيارات التسريب وغيرها، ومن جهة أخرى يعد البعض أن التصغير يجعل هذه الدارات أكثر عرضة للتضرر من الإشعاعات؛ لأن كثافة الشحنات والطاقة الناجمة عن دخول جسيم عالي الطاقة تكون كبيرة مما تؤدي إلى ضرر أكبر.

- **استعمال أنصاف نواقل ذات عرض مجال ممنوع كبير،** ويهدف للتقليل من تحرير أعداد كبيرة من الثقوب نتيجة التأين، لأن هذه الثقوب تؤدي دوراً مهماً في عملية التخريب.

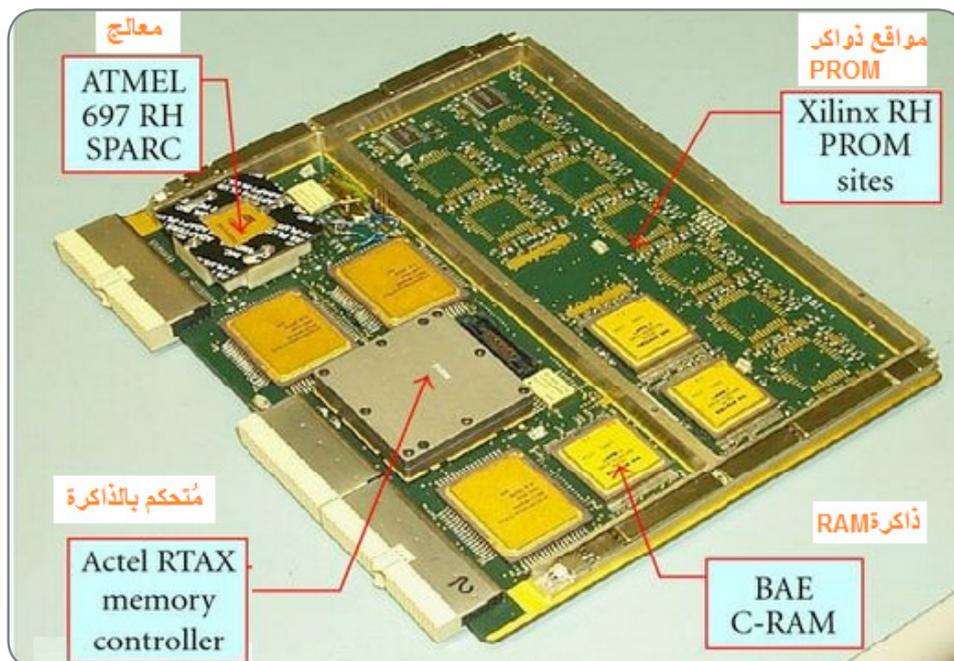
- **استخدام تصاميم خاصة للترانزستورات،** إذ إن تصميم الأنظمة والمكونات المقاومة للإشعاع يمثل تحدياً خاصاً، ولكنه مسعى حاسم للحد من تأثيرات الإشعاع، وكأمثلة على هذه التصاميم: التقليل من سُمك طبقة الأكسيد وغيرها من الأبعاد التي تقلل من تأثير الشحنات المسورة، وكذلك التصميم وفق تكنولوجيا السيليكون فوق العازل (silicon on isolator (SOI)، وغيرها.



الشكل 7. رسم تخطيطي يبين تأثير الإشعاع النووي على محتويات دارة متكاملة تحتوي نوعين من الثرانزستورات.

● التوجه إلى استخدام مصفوفات البوابات القابلة للبرمجة FPGA في تصميم الدارات الإلكترونية، فقد جرى الاهتمام بتصنيع دارات من هذا النمط مضادة للإشعاع، وهي دارات مهمة وكثيرة الاستخدام في المعالجات والذاكر، حيث تقدم الشركات المصنعة أنماطاً من هذه مثل Actel Rad-Hard و Xilinx XQR 4000XL، ويبين الشكل 8 مثلاً عن هذه الدارات الرقمية المقاومة للإشعاع.

● استخدام التحجيب والتدريع radiation hardened shielding/packaging، ويستخدم هذا التحجيب خصوصاً للدارات المتكاملة واللوحات التي تحويها حيث تُحاط الدارة بغلاف يمنع أو يخفف أثر العوامل الخارجية على الدارة. يمكن أن تكون طرق التدريع بمواد مثل النحاس والألمنيوم فعالة للبروتونات والإلكترونات منخفضة الطاقة ولكنها أقل فعالية لأنواع الإشعاع عالية الطاقة الشائعة في الفضاء.



الشكل 8. مثال للوحة إلكترونية board مقاومة للإشعاع ومكونة من دارات مبرمجة تستخدم في حواسيب الطائرات.

يُستخدم التحجيب كوسيلة لتخفيف الأثر التراكمي للشحنات وتخفيف التأثيرات المفردة الناجمة عن الجسيمات ذات الطاقة المنخفضة، ولكنها أقل فائدة في حالة الجسيمات ذات الطاقة العالية.

● **زيادة جودة واعتبارات تصنيع العناصر الإلكترونية**، فكلما كانت هذه الجودة عالية فإنها تقلل من وجود العيوب الأولية أثناء التصنيع والتي تزيد من تأثير الإشعاع النووي. في هذا الإطار يجب التأكد من أن الشركة المصنعة معتمدة وقادرة على تلبية المتطلبات التنظيمية وخاصة المعيار AS9100D لتطوير إلكترونيات طيران صالحة للاستخدام في الفضاء space-ready.

● **استخدام دارات أو طرق كشف مضافة للدائرة الأساسية**، ومن ذلك استخدام طريقة التكرارية أو الوفرة redundancy كوسيلة للحماية من الأحداث قصيرة المدى، حيث إن احتمال فشل الدارات أو اللوحات الإلكترونية المتعددة بتأثير الإشعاع في وقت واحد أقل من احتمال فشل اللوحة الواحدة. يمكن في هذه الطريقة الحصول على القيمة الصحيحة على مخرج دائرة رقمية باستخدام أكثر من دائرة (عادة ثلاث دارات)، وتُحدّد القيمة النهائية بتنفيذ تابع أكثرية أي منظومة تصويت على مخارج هذه الدارات، ومن ثمّ لن يؤدي تغيير قيمة خرج دائرة واحدة نتيجة خطأ ما إلى تغيير القيمة الصحيحة، حيث إن هذه القيمة تتولد من دارات أخرى. وهناك طريقة أخرى تسمى كشف الخطأ وتصحيحه تعتمد على إضافة بتات bits لكل كلمة byte أساسية، وتقرأ هذه البتات لمعرفة حصول تغيير على قيمة الكلمة ومن ثمّ تصحيحها.

● **اعتماد طرق موثوقة ومعايير عالية في اختبار العناصر ومحاكاتها**، حيث تجري عملية اختبار الدارات ضمن بيئة إشعاعية صناعية تُماثل ما أمكن البيئة الفضائية الحقيقية، وتُحدّد الأخطاء الواقعة في الدارات نتيجة تعرضها للإشعاع، وبعد تحديد هذه الأخطاء يمكن معرفة مدى مناعة الدارة ومواعمتها للمهمة التي ستؤديها ضمن الظروف المحيطة. تحدد بعد ذلك مجموعة الإجراءات التي تضمن جودة العناصر من حيث مقاومتها للإشعاع radiation hardness assurance. تعدّ مثل تلك الإجراءات غالية ومكلفة لكنها ضرورية. أما بالنسبة للمحاكاة، فإنه يتم تمثيل هذه البيئة بكل تفاصيلها والعوامل الكثيرة التي تؤثر في عمل الدارة، ونحصل بواسطة المحاكاة على نماذج رياضية لعمل العنصر في بيئة مماثلة للفضاء لمعرفة تأثير الإشعاع على كل جزء من بنية العنصر، وبناء عليه يتم تحديد التصميم الذي يعطي أقل تأثير للإشعاع. وقد توفرت بناء على نتائج المحاكاة برمجيات تركيب synthesis تساعد في إمكانيات التصميم لزيادة المناعة ضد الإشعاع.

● **اختيار مدارات فضائية مناسبة**، فيما يتعلق ببعض المهام الفضائية يمكن اختيار مدارات الأقمار الاصطناعية التي يكون فيها مستوى التعرض للإشعاع قليلاً، كما يمكن إطفاء ما يمكن إطفائه من وحدات التغذية الكهربائية التي تغذي العناصر الإلكترونية عند الدخول في مدارات عالية الخطورة من تأثير الإشعاع، فمثلاً يتم إيقاف تشغيل عمل حساسات مرصد هابل الفضائي حين يمر في مناطق شديدة الإشعاع.

المراجع العربية

– موسوعة العلم والتقانات الإلكترونية الفضائية. <https://arab-ency.com.sy/tech/details/304/3>.

– ج ا عساف (2006). تأثير التشعيع بأشعة غاما وبالنترونات بجرعات عالية على خواص العناصر الإلكترونية N-JFET، ه ط ذ س-خ ع/ت د ع 705.

– ج ا عساف (2019). دراسة استعمال ترانزستورات MOSFET تجارية كمقياس لجرعة لأشعة غاما. ه ط ذ س-خ ع/ت د ع 1246.

المراجع الأجنبية

- Bekkeng JK Radiation effects on space electronics. University of Oslo Department of Physics. Available at: <https://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/FYS4220/h11/undervisningsmateriale/forelesninger-vhdl/Radiation%20effects%20on%20space%20electronics.pdf>.

- Dyer D et al. (2000). Cosmic radiation effects on avionic an increasing hazard in the new millennium ICAS 2000 Congress. Available at: http://icas.org/ICAS_ARCHIVE/ICAS2000/PAPERS/ICA0644.PDF.

- Gaillardin M et al. (2013). Radiation effects in CMOS isolation oxides: differences and similarities with thermal oxides. IEEE Transactions on Nuclear Sciences 60:2623 – 2629.

- George J (2019). An overview of radiation effects in electronics. AIP Conference Proceedings 2160, 060002. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.5127719>.
- Höeffgen SK et al. (2020). Investigating the effects of cosmic rays on space electronics. Frontier of Physics, Sec. Medical Physics and Imaging 8: 1-9.
- Ian Z (2013). Impact of cosmic radiation on aviation reliability and safety. Journal of Applied Engineering Science 11: 217- 223.
- Ratti L (2013). Ionizing Radiation Effects in Electronic Devices and circuits. Available at: https://agenda.infn.it/event/5622/contributions/59843/attachments/43107/51149/Ratti_radiation_effects_on_electronics.pdf.

◀ تأليف: د. جمال الدين عساف، قسم الخدمات العلمية، هيئة الطاقة الذرية السورية.



الحفاظ على أهمية المكتبة في عالم متحول رقمياً

لطالما كانت المكتبات معنية بالتحول الرقمي، تبحث هذه المقالة في تأثير التحول الرقمي على مستقبل عمل المكتبة، كما تعرّف المقالة عناصر تمكين التحول الرقمي ومحركاته وتصف التأثيرات الأربعة المحتملة للتحول الرقمي على المكتبات، وهي: تأثيره على مستقبل منتجات المكتبة وخدماتها، وبكلمات أخرى صناعة بضاعة رقمية، وعلى عمليات المكتبة والحاجة إلى السرعة التشغيلية، وعلى مركزية الزبون، وعلى القوة العاملة في المكتبة.

أصبح التحول الرقمي بعد جائحة كورونا أمراً ملحاً إلا أن العديد من المنظمات والشركات والمكتبات كانت بطيئة في تبنيها للتحول الرقمي خوفاً من أن يسبب إرباكاً في الوضع القائم. تم القيام بمشاريع أصغر وتغييرات أقل إلا أن القفزة المفاجئة نحو العمل عن بعد هي التي فرضت قبول تحول رقمي واسع الانتشار بشكل مؤتمرات فيديو وتعلم عن بعد وخدمات بث وتعاون بعيد المدى وتطبيق عن بعد ومجموعة من المنتجات والخدمات الرقمية الإلكترونية الأخرى.

يبحث هذا المقال في أثر التحول الرقمي على مستقبل عمل المكتبات. يقوم أولاً بتحديد ماهية عناصر تمكين ومحركات التحول الرقمي وبعدها يصف التأثيرات المحتملة للتحول الرقمي على المكتبات، وهي تشمل التأثير على مستقبل منتجات المكتبة وخدماتها؛ وبتعبير آخر إيجاد البضائع الرقمية، والتأثير على عمليات المكتبة والحاجة إلى سرعة وخفة تشغيلية، والتأثير على مركزية الزبون، والتأثير على الحاجات أو المتطلبات الجديدة المعتمدة على طاقم العمل في المكتبة.

ندرك جميعنا أن التحول من عالم تناظري إلى عالم رقمي أصبح أمراً محتوماً حيث إن الاقتصاد والمجتمع والعلم والتربية والثقافة والسياسة وأعمالنا الخاصة بنا غدت جميعها تخضع إلى تحول رقمي.

لم يعد التحول الرقمي مجرد تجربة فحسب بل يتم تطبيقه بشكل كامل باستخدام الذكاء الصناعي وأتمتة التعلم الآلي والبيانات الكبيرة وغيرها من تقنيات المعلومات. ومما تجدر الإشارة إليه أن التحول الرقمي هو ليس مشروع تكنولوجيا معلومات بحد ذاته حيث لم يعد من الصحيح أن تكنولوجيا المعلومات هي فقط التي تدير الأشياء.

تتغير تعريفات التحول الرقمي حسب أهدافها وحسب خلفية من يقوم بالتعريف. بإمكاننا الافتراض أن التحول الرقمي هو القيام بالأعمال بشكل مختلف أي خلق نموذج عمل مختلف تماماً وذلك باستخدام معلومات وتكنولوجيا معلومات حديثة.

يعمل التحول الرقمي على رفع مستوى المعلومات الموجودة بحيث تغير جوهر المنظمة وثقافتها وإستراتيجية الإدارة والخط التقني والإعداد التشغيلي وكذلك تضع الزبون في محور جميع القرارات والأعمال.

عناصر تمكين التحول الرقمي

كان التحول الرقمي قيد الإجراء منذ زمن بعيد وثمة العديد من التطويرات التي مكَّنت من ظهوره وهي:

- 1- الازدياد الكبير لقوة معالجة تكنولوجيا المعلومات.
- 2- سرعة التواصل.
- 3- الأتمتة والروبوتات.
- 4- ظهور الواقع المتزايد الافتراضي والمختلط.
- 5- الذكاء الصناعي والتعلم عبر الآلة.
- 6- قاعدة البيانات الكبيرة.
- 7- التحليلات القوية.
- 8- التخيلات القوية الفعالة.

محركات التحول الرقمي

لقد جُوبِه التقدم البشري في بداية الأمر بمقاومة إلا أن القوة التي تقود نحو التحرك باتجاه استخدام التحول الرقمي كانت كبيرة جداً وتتضمن المظاهر التالية:

- 1- منافسة متزايدة.
- 2- ضغط مالي.
- 3- توقعات المستخدم.
- 4- وضع طبيعي جديد وهو نتاج جائحة كوفيد-19.

علينا ألا ننسى أن وجود أدوات تكنولوجيا معلومات معقدة واستخدامها هي أمور غير كافية بما يلزم لإحداث تغيير هائل. إذ تحتاج المنظمات إلى إدارة حاسمة ورؤية واضحة وقيادة ذات تفكير مستقبلي، كما يحتاج الأمر إلى إنشاء قوالب عمل محدثة بحيث تستخدم حلولاً جديدة تعتمد على تكنولوجيا المعلومات وترفع من سوية المعرفة الحالية وتغير بعمق جوهر المنظمات من حيث ثقافتها واستراتيجيات الإدارة فيها والخلائط التكنولوجية وكذلك الأنظمة التشغيلية. يتم تهيئة كل ذلك نحو السعي باتجاه مصادر دخل جديدة وإنتاج منتجات جديدة واختراع خدمات جديدة.

مستقبل الكتاب

إن تمييز عناصر تمكين التحول الرقمي ومحركاته وتأثيره على الأعمال يطرح سؤالين أساسيين وهما: هل يؤثر التحول الرقمي على مستقبل المكتبات؟ وإذا كان الجواب بالإيجاب فكيف يكون ذلك؟

بقيت المكتبات لقرون عدة غير متغيرة نسبياً حيث تتصف بمكانها الفيزيائي أو المادي ومجموعات الكتب والوثائق وأنواع معينة من الكتالوجات إضافةً إلى مكتبيين يساعدون الزوار على الحصول على المعلومات والمعرفة. إن ظهور الحواسيب كان تحدياً لكل جوانب مفهوم المكتبة التقليدية.

أصبحت المكتبات الإلكترونية تحتل مكان المواقع الفيزيائية حيث يتم الوصول إلى الملايين من الملفات الإلكترونية ويتم تطوير أدوات استرجاع أخرى وغاب الوجود الفيزيائي للمكتبيين الذين يساعدون الزبائن، وتشكل هذه الأمور جميعها بعضاً من التغييرات الحالية التي حدثت.

إن عرض سيناريوهات مستقبل المكتبات يبين أنه يوجد وجهات نظر وتوقعات حول ما يمكن أن يكون عليه هذا المستقبل.

وتتراوح وجهات النظر بين الذين يدعون إلى تحقيق الحد الأدنى وبين المعتدلين والراديكاليين والمتطرفين:

الذين يدعون لتحقيق الحد الأدنى من التطور: يعتقد هؤلاء أن المكتبة مؤتمتة ومتطورة مسبقاً لذلك فهي قادرة مع تغييرات بسيطة أن تواجه مكتبات المستقبل وبتعبير آخر سوف تبقى المكتبات في وضع كما هي عليه اليوم.

المعتدلون: يدعم هؤلاء أحداث تغيير كبير من خلال ازدياد تدريجي ومكثّر إلا أن المكتبات سوف يمكن تمييزها عما يمكن اعتباره اليوم مكتبة معاصرة.

الراديكاليون: يتوقع هؤلاء تغييراً كبيراً مع تحوّل جوهري، حيث بالكاد يمكن تمييز المكتبات كوجود فيزيائي لكنها تبقى مكتبات من حيث الاعتبار وبتعبير آخر سوف تكون المكتبة عبارة عن مجموعات من النصوص الإلكترونية المؤتمتة بشكل كبير وتتم معالجتها بواسطة تطبيقات معقدة قائمة على الذكاء الصناعي وتقدم فهماً وتفسيراً للنص وتجميعاً للأفكار ومناقشة ذكية وتقديماً معقداً للمفاهيم الحالية.

المتطرفون: تؤمن هذه المجموعة بأنه لن يكون ثمة مكتبات في المستقبل أو على الأقل لن يكون هناك مكتبات كذلك التي نعرفها الآن بدلاً من ذلك سيتم الاستعاضة عنها بآلات ذكية ذات طاقة كمية حسابية قصوى تحتوي على جميع المعارف التي تم تسجيلها وتتعامل بالبيانات الكمومية للمعرفة، وهي قادرة على الإتيان بأفكار جديدة تقدم حلولاً خلاقة تبدو كالخيال العلمي إلا أن بعض جوانب هذه المنظومة المستقبلية هي موجودة مسبقاً أو يتم تطويرها.



البضائع الرقمية

ثمة خمسة أمور تمثل أساسيات البيانات الكبيرة أو بيانات المعلومات وهي:

التنوع والكم والمصادقية والسرعة والقيمة. لقد تحولت المكتبات من مجموعات ذات وجود مادي إلى تنوع في الصيغ أو الأشكال المعلوماتية والعديد منها رقمي، كما اتسع حجم المعلومات المتوافرة عبر المكتبات طارحاً أسئلة حول الاستدامة والتخزين. أما مصادقية المعلومات فهي أمر مهم في عالم المكتبات، فنحن نهتم جداً بالمعلومات الجديرة بالثقة والدقيقة والحقيقية، ويتم الرجوع إلى المكتبة كي تعمل بسرعة الإنترنت حيث يأتي روادها متوقعين خدمة سريعة. إن إعادة تصور قيمة المكتبات يمكن أن ينظر إليه كجزء من التحول الرقمي.

ولنضع هذه القيم الخمس في الحسبان؛ إذ كانت أول مكتبة آشورية في القرن السابع قبل الميلاد في مدينة نينوى في العراق الحالي وكانت تتضمن 30 ألف لوح مسماري تم تنظيمها حسب الموضوع، وفي وقتنا الحاضر يتم نشر 2.2 مليون كتاب سنوياً في العالم، وتمتلك مكتبة الكونغرس 170 مليون مادة أما أمازون وهي منصة امتلاك وبيع فتمتلك 50 مليون كتاب. أما جوجل فلهذه مجموعة ضخمة من حوالي 56.5 بليون صفحة إنترنت.

بإمكاننا التساؤل حول ماذا يمكن أن تجلب الإصدارات المستقبلية للمساعدات الافتراضية التي تعمل بالذكاء الصناعي. كيف للإصدارات المستقبلية من Amazon و Alexa و Apple Siri و Google Assistant و Baidu DuerOS أن تغير العالم؟

السرعة التشغيلية

يمكن تعريف السرعة التشغيلية على أنها قدرة المنظمة على تطويع وتكييف عملياتها والتكنولوجيا والمعلومات مع متطلبات العمل المستقبلية باستمرار والتي ينتجها التحول الرقمي وديناميكيات السوق وضغوطات المنافسة واضطراب العمل، وتعدّ السرعة التشغيلية المرحلة التالية من مرونة العمل. إن المنظمات التي لديها عمليات تشغيل مرنة بما يكفي للتكيف مع التغيير هي في موقع أفضل للحفاظ على عمليات تشغيل مستمرة مع حماية العاملين والزبائن وتدفعات المعلومات.

كي تُحقّق السرعة تحتاج المكتبات إلى تحديد مدى قوتها والفرص الحالية والتهديدات التي تواجهها، كما تحتاج إلى التركيز على فريق عمل متعدد الاختصاصات وإلى وضع خطة للصيانة المستمرة وحاجات التطور وإلى تشجيع الابتكار.

مركزية الزبون

إن إحدى أهم سمات المكتبات هي علاقاتها القوية مع الزبائن وتوجهها نحو تقديم خدمات عالية المستوى. يركز التحول الرقمي على الزبائن الأمر الذي يعطي فرصة مهمة للمكتبيين في مواجهة حاجات المكتبات المستقبلية وبيئات العمل الجديدة.

لا يكون المستقبل المحتمل للمكتبات في الاسترجاع الجيد للمعلومات والإدارة الناجحة للوثيقة وإنما في توفير خدمة زبائن من الطراز الأول. هذا الأمر يتطلب مهارات استماع وتواصل عالية وفضاءات مرتبطة برب العمل وخدمة زبون شخصية ورضا الزبون واستخدام تحليلات مناسبة. لا بد أن يكون هدف المكتبة هو تزويد الزبائن بخبرة إيجابية وبناء علاقات طويلة الأمد تجعلهم يعاودون زيارة المكتبة مراراً.

كفاءة قوة العمل

سيشعر كل من مديري المعلومات والعاملين في المكتبة بأثر التحول الرقمي على حد سواء. من المفترض أن تكون التغييرات ضرورية وتحتاج إلى الكفاءات التالية:

- معرفة رقمية (محو أمية رقمية) أو معرفة فنية.
- تفرغ كامل.
- التعامل مع المعلومات والتحميل المعرفي الزائد.
- المرونة والقدرة على التكيف.
- التطوير الذاتي والتعلم الميكروي الدائم.
- الذكاء العاطفي والمهارات الاجتماعية.
- تنوع ثقافي وأشكال أخرى منه.
- منهج انضباطي.
- قوة متقلبة وعمل عن بعد.
- فهم لفجوة الجيل.
- أخلاقيات رقمية عالية المستوى.

وبحسب الندوة الاقتصادية العالمية المنعقدة في تشرين الأول 2020 بعنوان "مستقبل المهنة"، فإنه يمكن لازدياد الوظائف الحالية عبر التكنولوجيا أن تحرر العاملين من معظم مهام معالجة البيانات والبحث في المعلومات. وبتعبير آخر لن تكون ثمة حاجة للوظائف الموجهة غالباً نحو استرجاع المعلومات والبحث وتسليم المعلومات كما هو الحال في معظم المكتبات الحالية.

سوف تخضع القوة العاملة لتغييرات كبيرة، ومن الجدير التنويه إلى أن تطور التكنولوجيا يتخطى دائماً بنية مكان العمل الحالية كما هو الأمر بالنسبة للتحويل الرقمي؛ إذ إن خطوط القيادة والتسلسل الهرمي الصارم وعدم وجود سرعة وعمليات صنع قرار طويلة الأمد والحاجة إلى المرونة والهيكلية المعقدة وحلول الموارد البشرية هي بعض من الأمور التي يجب أن تتعامل معها كل الشركات التي تخضع للتحويل الرقمي.

أهداف التنمية المستدامة

يقود التحويل الرقمي إلى تغييرات غير مسبوقة في العالم كالتالي نعرفها هذه الأيام. لقد خضع عالم المكتبات إلى تغييرات معتبرة فيما يتعلق بطبيعة المجموعات والملكية والولوج الإلكتروني والخدمات المقدمة. يحتاج المكتبيون وقادة العمل والمديرون إلى اكتساب مهارات جديدة كي يصبحوا فعالين ويمتلكون السرعة، ولا بد من تعزيز العمل كفريق والتعاون ومن رفع روح الإبداع إلى الحد الأقصى وتشجيع الابتكار على التكنولوجيا المتوافرة كي تقوم بخدمة مستخدمي المكتبات وتطوير النوعية وتقديم خدمات مكتبية أسرع.

يساهم كل من مستقبل المكتبات وإدارة المعلومات ومشاركة المعرفة في تحقيق أهداف التنمية المستدامة التي وضعتها الأمم المتحدة، إلا فيما يتعلق بالمكتبات كي تكون مستدامة عليها أن تتبع تريندات تكنولوجيا المعلومات الحديثة، وأن تستفيد من التدريب والخبرة في إدارة البيانات والمعلومات والمعرفة، وأن تطور مهاراتها وتصبح سريعة بشكل كلي وتعزز التعاون مع قادة معلومات آخرين وتضع خدماتها في موقع استراتيجي كجزء أساسي من الحلول المستقبلية.

السلع الرقمية

المكتبة الأشورية 700 قبل الميلاد

30.000 رقيم مسماري



الرقيم المسماري

الوقت الراهن

60 مليون كتاب في أمازون

170 مليون في مكتبة الكونغرس

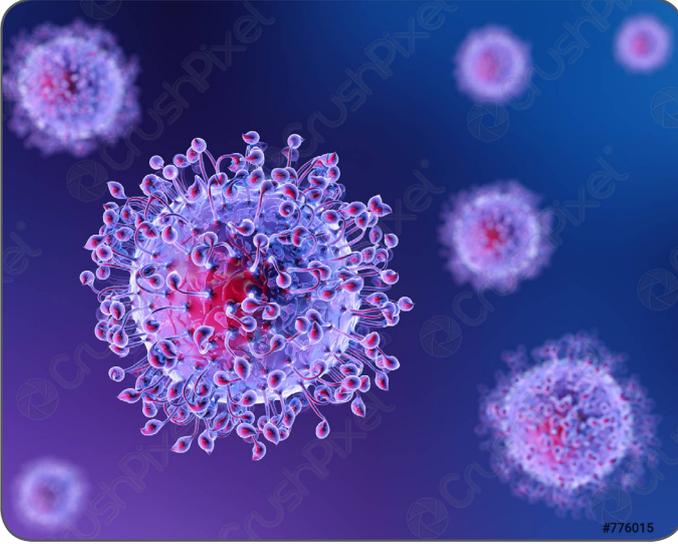
56.5 بايت صفحات ويب في غوغل



اللوح الرقمي

المقالة المترجمة بعنوان:

Dobrica Savić. 2022. Keeping Libraries Relevant in a Digitally Transformed World. Online Searcher 46(1): 1-6.



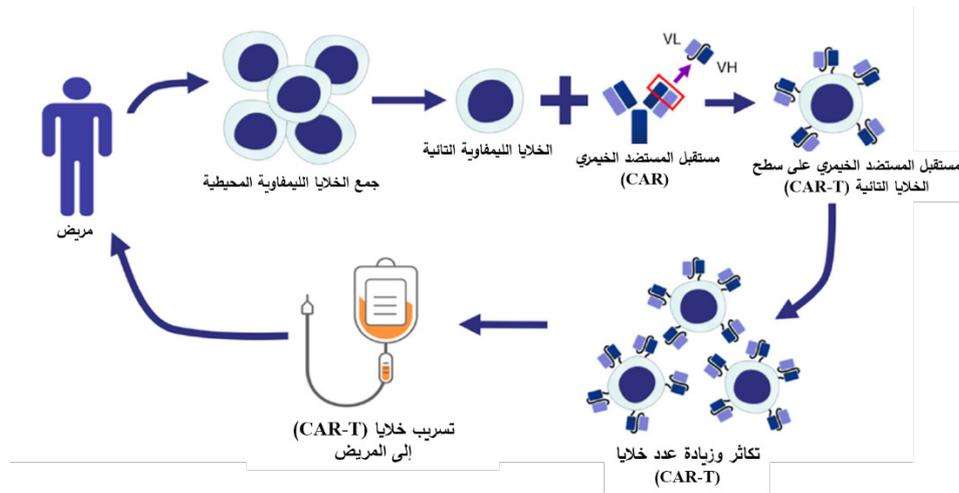
التقدم الحالي في علاج السرطان باستخدام الخلايا CAR التائية CAR-T

ملخص

مستقبلات المستضدات الخيميرية على سطح الخلايا التائية CAR-T هي نوع من العلاج المناعي للسرطان، وتعدّ تقنية متقدمة في العلاج السريري للأورام بشكل عام. إن المبدأ الأساسي لهذه الطريقة هو استخراج الخلايا التائية للمريض وتزويدها بمستقبلات التعرف على الخلايا السرطانية وإعادتها إلى جسم المريض للتعرف على الخلايا السرطانية وقتلها بشكل انتقائي. ومعظم المعالجات بالخلايا التائية من نوع CAR-T تستخدم في علاج أمراض الدم مثل اللوكيميا أو الأورام اللمفاوية وتحقق نتائج مشجعة. قد تتطلب تقنية الخلايا التائية CAR-T في علاج الأورام الصلبة المزيد من الأبحاث والتطوير، مع أنها أثبتت فعالية واعدة في علاج الأورام الخبيثة في الدم. في الوقت الحاضر تكمن صعوبة هذا العلاج بشكل أساسي في كيفية تقليل ردود الفعل السلبية وتأثيرات عدم نجاح استهداف خلايا سرطانية محددة أثناء العلاج، ويهدف تطوير تقنية العلاج بالخلايا التائية CAR-T بشكل أساسي إلى تحسين بنية هذه الخلايا وإيجاد أهداف سرطانية مناسبة والجمع بينها وبين مثبطات نقاط التفتيش المناعية لتعزيز فعالية هذا العلاج وسلامته. تتطرق هذه المقالة إلى التطبيق السريري لتقنية الخلايا التائية CAR-T بهدف توفير مرجع للممارسات السريرية والأبحاث العلمية المتعلقة بعلاج السرطان.

الكلمات المفتاحية: مستقبلات المستضد الخيميري، الخلايا التائية، علاج الأورام، علاج مناعي.

وفقاً لتقييم الصحة العالمية الصادر عن منظمة الصحة العالمية WHO في عام 2020 تشير التقديرات إلى أنه في العشرين عاماً القادمة قد يزداد عدد حالات السرطان العالمية بنسبة 60%. من المعلوم أن الطرق التقليدية في علاج الأورام والتي تشمل العلاج الكيميائي والإشعاعي تسبب ضرراً كبيراً للمرضى والأثر العلاجي غير مُرضٍ في كثير من الحالات؛ لذلك تم اختراع طريقة علاج جديدة تختلف عن الطرق التقليدية، وهي العلاج بالخلايا التائية لمستقبل الخيميري CAR-T cell therapy. تعتمد هذه الطريقة من العلاج على تعديل/تحويل الخلايا التائية المأخوذة من الدم المحيطي لمريض السرطان عن طريق تقانات الهندسة الوراثية في الزجاج *in vitro*، ومن ثم يعاد حقنها في المريض ذاته لتصبح قادرة على التعرف على الخلايا السرطانية وقتلها وبالتالي يتحقق العلاج، كما هو موضح في الشكل 1. حقق العلاج بالخلايا CAR-T نتائج مرضية في علاج الأورام الخبيثة المكونة للدم²، حيث تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA على العلاج بالخلايا CAR-T لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد للخلايا البائية ALL في عام 2017 بواسطة المنتج Kymriah، وهو يعد أول منتج CAR-T معتمد عالمياً³. بعد ذلك العديد من منتجات CAR-T تم اعتمادها من قبل FDA لعلاج أورام الدم الخبيثة وهي: Breyanzi Abecma و Relma-cel و Tecartus و Yescarta و Kymirah و Carvykti. كما تم تلخيصها في الجدول 1.



الشكل 1. رسم تخطيطي يوضح مبدأ العلاج بالخلايا التائية CAR-T يتم الحصول على الخلايا الليمفاوية من المرضى ويتم عزل الخلايا التائية. يتم نقل جينات CAR محددة إلى هذه الخلايا التائية من خلال ناقلات فيروسية أو غير فيروسية وبالتالي تتحول إلى خلايا CAR-T. يتم توسيع خلايا CAR-T في المختبر وإعادتها إلى جسم المريض لتتعرف على خلايا الورم وقتلها بشكل انتقائي.
CAR-T: مستقبل المستضد الخيميري على سطح الخلايا التائية؛ VL: المنطقة المتغيرة للسلسلة الخفيفة؛ VH: المنطقة المتغيرة للسلسلة الثقيلة.

الجدول 1: منتجات خلايا CAR-T المعتمدة من قبل FDA لعلاج أورام الدم الخبيثة.

العلاج	المستضد الهدف	الأمراض المستهدفة	تاريخ الموافقة	المكان المسموح بتداول العلاج	دليل السعر
Kymriah	CD19	B-ALL; DLBCL	آب 2017	الولايات المتحدة الأمريكية	475000 USD
Yescarta	CD19	DLBCL; RRFL	تشرين الأول 2017	الولايات المتحدة الأمريكية	373000 USD
Tecartus	CD19	R/R MCL	تموز 2020	الولايات المتحدة الأمريكية	373000 USD
Breyanzi	CD19	DLBCL	شباط 2021	الولايات المتحدة الأمريكية	437000 USD
Abecma	BCMA	R/R MM	آذار 2021	الولايات المتحدة الأمريكية	12000000 RMB
Relma-cel	CD19	DLBCL	أيلول 2021	الصين	460000 USD
Carvykti	BCMA	R/R MM	شباط 2022	الولايات المتحدة الأمريكية	460000 USD

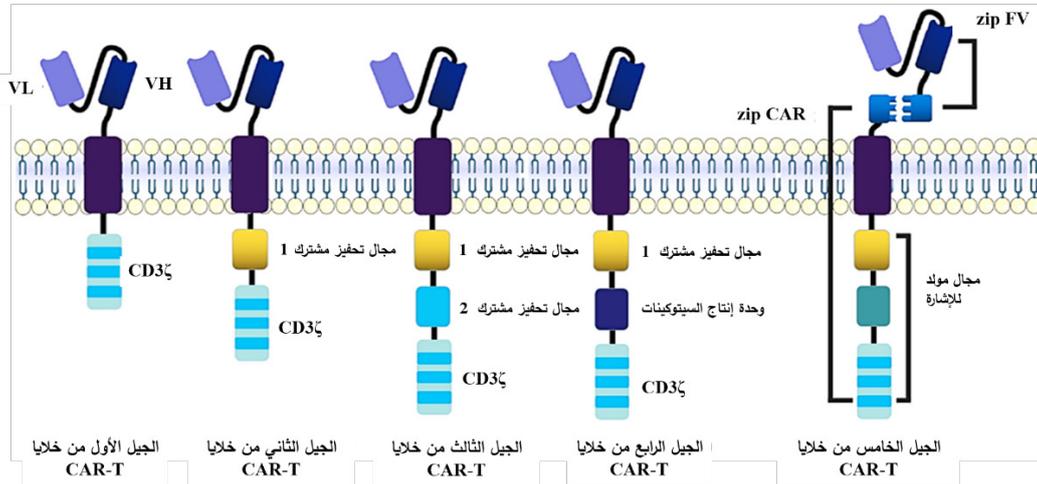
السعر المذكور يشمل علاجاً كاملاً لمريض واحد. B-ALL: ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد من الخلايا؛ DLBCL: ورم الغدد الليمفاوية للخلايا البائية الكبيرة المنتشرة؛ FL: ورم الغدد الليمفاوية الجرابي؛ MCL: ورم الغدد الليمفاوية لخلايا الوشاح؛ MM: المايلوما المتعددة.

وبالتالي أصبحت طريقة العلاج بالخلايا CAR-T وعملية تسويق منتجاتها معترف بها رسمياً من قبل FDA. على الرغم من ذلك، فإن طريقة العلاج بهذه الخلايا مازالت محدودة في علاج الأورام الصلبة، ويعود ذلك لكون الخلايا السرطانية الصلبة تعبر بشكل متكرر عن مستضدات ورمية مختلفة على سطحها مما يقلل من تأثير الاستهداف الموجه لها؛ إضافة إلى ذلك، قد يعاني المرضى الذين يتلقون العلاج بالخلايا CAR-T من آثار جانبية مثل قلة الكريات البيض وتزداد لديهم مخاطر الإصابة بالعدوى بسبب قلة العدلات neutropenia وكبت المناعة السابق للعلاج وعملية التصريف للمفاوي^{4,5}. كما يمكن التعبير عن المستضدات التي يتم اختيارها بواسطة العلاج بالخلايا CAR-T على سطح الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية على حد سواء مما يتسبب في مهاجمة خلايا CAR-T للخلايا الطبيعية عن طريق الخطأ وينتج عنها تأثيرات غير مستهدفة. إضافة إلى ذلك، فإن خلايا CAR-T معرضة لتحرير السيتوكينات بشكل مفرط بعد دخول جسم المريض مما يؤدي إلى متلازمة إطلاق السيتوكينات (CRS) cytokine release syndrome (CRS) قد يعاني المرضى المصابون بـ CRS من التهاب حاد، وانخفاض ضغط الدم، ونقص تأكسج الدم أو حتى الموت، مما يقلل بشكل كبير من فعالية وسلامة العلاج بالخلايا CAR-T، لذلك نلخص في هذه المقالة تقدم الأبحاث العلمية الجارية عن طريقة العلاج بالخلايا CAR-T بهدف تحسين فعالية وسلامة هذه الطريقة في علاج السرطان.

تطوير منتجات خلايا CAR-T

تؤدي الخلايا التائية دوراً أساسياً في عملية المناعة المضادة للورم، ويتطلب تنشيط الخلايا التائية إشارات متعددة بما في ذلك تعرف مستقبلات الخلايا التائية TCR على المعقد "مستضد-معقد التوافق النسيجي الكبير MHC" المعروض على سطح الخلايا العارضة للمستضد APC يتبع ذلك عامل التحفيز المشترك وانطلاق إشارات إطلاق السيتوكينات. نظراً لأن MHC ينشط بشكل أساسي TCR، فإن الخلايا السرطانية تخفض التعبير عنه لتجنب التعرف عليها من قبل الجهاز المناعي، في حين تكون مستقبلات المستضد الخيمري CAR قادرة على التعرف على المستضد الورمي بشكل مباشر وليس عن طريق MHC وبالتالي العلاج بخلايا CAR-T يتغلب على مشكلة انخفاض تعبير الخلايا السرطانية عن معقد التوافق النسيجي الكبير. قام Gross وآخرون⁷ في عام 1989 ببناء جزيئات خيمرية مكونة من غلوبولين مناعي مرتبط بمستقبل الخلايا التائية TCR كمستقبلات وظيفية تتمتع بالقدرة على تحديد نوع الجسم المضاد، وهذا المستقبل قادر على التعرف على المستضدات المسببة للأمراض وتنشيط الخلايا التائية؛ نظراً لأن جزء الجسم المضاد أحادي السلسلة scFv المتكون من المناطق المتغيرة للسلسلة الثقيلة والسلسلة الخفيفة للجسم المضاد الذي له نفس وظيفة التعرف على المستضد مثل منطقة الـ Fab من الجسم المضاد. لاحقاً قام Eshhar وآخرون⁸ باستبدال الـ TCR بقطعة scFv التي تندمج مع السلسلة CD3؛ هذا البروتين الاندماجي يعزز بشكل فعال تنشيط الخلايا التائية ويقتل خلايا الليمفوما السرطانية التي تعبر عن مستضدات خاصة في الزجاج *in vitro*، وهذا ما يشار إليه بالجيل الأول من خلايا CAR-T. سريريًا، يتم استخراج الخلايا التائية للمريض وتدمج مع مستقبلات المستضد الخيمري CAR المعدلة وراثيًا، ثم تحقن في المريض ذاته لتهاجم بشكل انتقائي الخلايا السرطانية وتقتلها من خلال التعرف على المستضدات الورمية بواسطة scFv بشكل مباشر دون وساطة جزيئات MHC ما يميزها عن الخلايا التائية التقليدية. يشتمل الهيكل الأساسي لمستقبل المستضد الخيمري على منطقة ربط المستضد المرتبط بالورم (TAA) tumor associated antigen ومنطقة مفصلية خارج خلوية، ومنطقة عبر الغشاء الخلوي ومستقبل مناعي داخل خلوي عبارة عن محفز تنشيط قائم على التيروسين (ITAM) immunoreceptor tyrosine-based activation motif. يتم التعبير عن المستضد المرتبط بالورم TAA بكثرة على سطح الخلايا السرطانية في حين نادراً ما يتم التعبير عنه في الأنسجة الطبيعية، ويمكن استخدام العديد من هذه المستضدات الورمية كأهداف لخلايا CAR-T حيث يعد المستضد الورمي الهدف أمراً حاسماً في انتقائية وفعالية هذا العلاج وسلامته. تطورت خلايا CAR-T بشكل متسارع في السنوات الأخيرة، بشكل عام تكون المناطق خارج الخلوية من الخلايا CAR-T هي عبارة عن المناطق المتغيرة V من الأجسام المضادة، أما المنطقة عبر الغشاء الخلوي تقريباً ما تكون متماثلة عبر تطور هذه الخلايا، ولكن البنية داخل الخلوية هي ما يميز خلايا CAR-T خلال تطورها إلى عدة أجيال، كما هو موضح في الشكل 2. في الجيل الأول من الخلايا CAR-T يكون الجزء داخل الخلوي بسيطاً نسبياً؛ يتكون بشكل أساسي من منطقة ITAM للسلسلة CD3 من جزيء CD3 ويحتوي فقط على ثلاثة أزواج من ITAM وهي تفتقر إلى مجالات التحفيز المشترك costimulatory molecules. قد تسبب خلايا CAR-T من الجيل الأول تكاثراً مؤقتاً للخلايا التائية وتقليل إفراز السيتوكينات، ولا يمكنها أن توفر تأثيراً مستداماً مضاداً للورم وبالتالي يكون العلاج السريري غير مرض؛ نظراً لعدم كفاءة الخلايا في إرسال الإشارات وقصر مدة خلايا CAR-T حياً في المرضى، ولذلك صُنفت دراسات عديدة خلايا CAR-T من الجيل الأول على أنها "ليس لها تأثير كبير ولكن تملك إمكانات كبيرة"^{9,10}. أما مجالات التحفيز المشترك التي تضاف إلى الجزء داخل الخلوي لخلايا الجيل الثاني من CAR-T، فمنها على سبيل المثال: CD 28, 4-1 BB (CD137) والعضو 4 من عائلة مستقبلات عامل النخر الورمي OX40 أو

جزئي تحفيز مشترك معرض. إن مجالات التحفيز المشترك بشكل عام تعرض مسارات إشارة كل من ERK و JNK و NF- κ B في الخلايا التائية؛ مما يجعل لها تأثيراً كبيراً قاتلاً للخلايا السرطانية. ومع ذلك، فإن معظم النواقل المستخدمة في الجيل الثاني من خلايا CAR-T هي فيروسات قهقرية retroviruses قد تحمل شظايا جينية محدودة مما يقيد وظيفة هذه الخلايا، بينما في خلايا CAR-T من الجيل الثالث تستخدم الفيروسات البطيئة lentiviruses كنواقل، وهذه الفيروسات قد تحمل قطعاً جينية أكبر إلى الخلايا التائية. إن الجزء داخل الخلوي غالباً ما يحتوي على اثنين أو أكثر من مجالات التحفيز المشترك لتعرض الخلايا التائية على تحرير العديد من السيتوكينات؛ مما يجعل خلايا CAR-T من الجيل الثالث تتمتع بتأثير مضاد للورم أقوى مقارنة مع خلايا CAR-T من الجيل الثاني^{11,12}. أما في الجيل الرابع من تقنية العلاج بخلايا CAR-T فقد تم إدخال مورثة IL-12 إلى خلايا CAR-T لتعزيز قدرتها على قتل الخلايا السرطانية؛ إذ عندما تتعرف خلايا CAR-T على الخلايا السرطانية يتم تفعيلها، فتفرز كمية كبيرة من IL-12 في موقع الورم وتجنّد مختلف أنواع خلايا المناعة الفطرية لقتل الخلايا السرطانية. كما ذكرنا سابقاً، تستخدم خلايا CAR-T بشكل أساسي لعلاج أورام الدم ولم تحقق نتائج مرضية في علاج أنسجة الورم الصلبة؛ يعود ذلك إلى أن خلايا CAR-T لا يمكنها دخول الورم الصلب، لذلك يتم إضافة مستقبلات معينة للسيتوكينات أو الكيموكينات إلى CAR لزيادة قدرة الخلايا للمفاوية التائية إلى أنسجة الورم، وبالتالي تعزيز الأثر القاتل للورم الصلب، وهذه الإضافة تندرج أيضاً ضمن خلايا CAR-T من الجيل الرابع¹³⁻¹⁵. من الجدير بالذكر أن خلايا CAR-T من الجيل الثالث والرابع تحوي العديد من مجالات التحفيز المشترك لإفراز المزيد من السيتوكينات، مما قد يتسبب في استجابة مناعية قوية في الجسم الحي، لذلك نستخدم تقنية الجيل الثاني بدلاً من الجيل الثالث أو الرابع لعلاج أورام الدم بناءً على اعتبارات سلامة العلاج. إضافة إلى ذلك، تملك العلاجات الذاتية بالخلايا CAR-T قيوداً عديدة، بما في ذلك التكلفة العالية والوقت الطويل في التصميم والتصنيع ومصادر الخلايا المحدودة. إضافة إلى ذلك، فإن بعض المرضى غير مناسبين للعلاج الذاتي بالخلايا CAR-T لأسباب جسدية كورم متقدم و/أو ضعف جسدي مصحوب بعدوى شديدة أو ضعف نشاط المناعة بعد تكرار العلاج الكيميائي أو الإشعاعي. والعلاج بالخلايا CAR-T ذو تكلفة عالية، على سبيل المثال، تبلغ تكلفة علاج Kymriah حوالي \$ 475000 لكل مريض في الولايات المتحدة، وهو مبلغ لا يمكن تأمينه بسهولة بالنسبة لعائلة عادية. ويعود سبب التكلفة الباهظة إلى أن العلاج بالخلايا CAR-T يتم إعداده وفقاً للاختلافات الفردية لكل مريض وكأنها خدمة طبية شخصية. للتغلب على هذا العائق اقترح العلماء الجيل الخامس من هذه الخلايا والتي تسمى بالخلايا العامة (UCAR-T) والتي تعدّ قفزة علمية كبيرة¹⁶.



الشكل 2. مراحل تطور منتجات الخلايا التائية CAR-T؛ إذ تحتوي خلايا CAR-T من الجيل الأول فقط على وحدات إشارة مشتقة من CD3 ζ . بينما تحتوي خلايا CAR-T من الجيل الثاني على وحدة إشارة مشتقة من CD3 ζ ومجال تحفيزي مشترك. وتحتوي خلايا CAR-T من الجيل الثالث على وحدة إشارة مشتقة من CD3 ζ ومجال تحفيزي مشترك ووحدة إنتاج من CD3 ζ ومجالين تحفيزيين مشتركين. كما تحتوي خلايا CAR-T من الجيل الرابع على وحدات إشارة مشتقة من CD3 ζ ، ومجال تحفيزي مشترك ووحدة إنتاج سيتوكين مثل IL-12. تتكون خلايا CAR-T من الجيل الخامس من ZipCAR و zipFV مع محولات الليوسين.

CAR-T: مستقبل المستضد الخيمري على سطح الخلايا التائية؛ VL: المنطقة المتغيرة للسلسلة الخفيفة؛ VH: المنطقة المتغيرة للسلسلة الثقيلة؛ FV: جزء متغير.

إن العلاج بالخلايا UCAR-T يشمل اثنين من الاستراتيجيات، هما: خلايا تائية عامة ومستقبل مستضد خيمري عام UCAR-T. غالباً ما يكون للعلاج المناعي بخلايا CAR-T ذاتية المنشأ قيود عديدة ومن الصعب توليد أعداد كافية من الخلايا الفعالة لأسباب مختلفة قد يصعب التنبؤ بها. قد يكون للخلايا التائية الخيفية allogenic CAR-T المشتقة من متبرعين أصحاء فعالية سريرية عالية لكنها قد تحفز أيضاً رد

فعل عند إعادتها إلى المرضى أو ما يسمى داء الطعم ضد الثوي (GVHD) ولكن خلايا UCAR-T تستطيع التغلب على هذه العقبة. بشكل عام، يتم تحضير UCAR-T ضمن خطوات تشمل عزل الخلايا للمفاوية التائية من المتبرعين الأصحاء ونقل مورثات CAR ومورثات أخرى مثل مورثات مجالات التحفيز المشترك أو مورثات القتل إلى هذه الخلايا من خلال نواقل فيروسية أو تعطيل المورثات gene knockout المرتبطة بالـ GVHD وهي الـ TCR أو مستضد الكريات البيض البشرية HLA من خلال تقنيات التحوير/التعديل الجيني في الزجاج. تشمل UCAR-T اثنين من المستقبلات؛ المستقبل العام وهو عبارة عن الخلايا التائية مع محول الليوسين ZipCAR والجزء الرابط هو عبارة عن سلسلة مفردة من القطع المتغيرة ZipFv مدمجة مع رابط الليوسين الذي يرتبط بمحول الليوسين وهو القادر على استهداف المستضدات الورمية. وبذلك تكون خلايا UCAR-T قادرة على التبديل والتغير لاستهداف مستضدات ورمية مختلفة أو حتى التعرف على مستضدات ورمية متعددة في آن واحد دون المزيد من التعديل على الخلايا التائية¹⁷. إن تطوير UCAR-T ما يزال في مرحلة التجارب ما قبل السريرية، ومن المتوقع أن يضمن العلاج بالخلايا UCAR-T نتيجة مثالية من حيث السلامة والفعالية في علاج السرطان¹⁸.

تطبيقات خلايا CAR-T في علاج سرطانات الدم

● سرطان الخلايا البائية *B-cell ALL*: هو سرطان دموي شائع صعب التشخيص في حالات عديدة. حالياً، تعدّ زراعة نخاع العظم العلاج الأفضل. أما سابقاً، فقد كان علاج *B-cell ALL* بالخلايا CAR-T المستهدفة للمستقبل CD19 غير مرضٍ في علاج حالات *B-cell ALL* المنتكسة أو المقاومة للعلاج *R/R relapsed or refractory*¹⁹. في دراسة أخرى شملت 50 مريضاً بالغاً مصابين بـ *B-cell ALL* تلقوا العلاج بالخلايا CAR-T CD19⁺ حقق 43% منهم استجابة كاملة للعلاج²⁰. وأشارت تجارب سريرية أخرى إلى أنه من بين 30 مريضاً يعانون من انتكاس *B-cell ALL* وتلقوا العلاج ذاته، 27 مريضاً منهم حققوا استجابة كاملة للعلاج أي ما يعادل 90%، وكان معدل البقاء على قيد الحياة الإجمالي 78%. ومع ذلك، فإن 27% من هؤلاء المرضى تعرضوا لمتلازمة إطلاق السيتوكينات CRS والتي تمت معالجتها باستخدام أجسام مضادة ضد مستقبل IL-6²¹. في حالة المرضى الذين هم عرضة للانتكاس بعد تلقي العلاج المناعي المستهدف لـ CD19 يتم علاجهم باستخدام استراتيجية بديلة وهي العلاج بالخلايا CAR-T التي تستهدف كلاً من المستقبلات CD19 و CD22 في آن واحد. 6 مرضى ممن يعانون من *R/R B-cell ALL* تلقوا هذا العلاج وحققوا الحد الأدنى من المرض المتبقي (MRD) minimal residual disease دون الوصول إلى استجابة كاملة²².

● سرطان الخلايا التائية *T-cell ALL*: هو سرطان دموي خبيث ناتج عن التحول الخبيث والتوسع النسيلى للخلايا التائية السلفية في نخاع العظم والغدة الصعترية (التيوس). يحدث هذا النوع من السرطان بشكل رئيسي عند الأطفال والمراهقين وهو ذو معدل تكرار عالٍ ومعدل بقيا على قيد الحياة أقل مقارنة مع *B-cell ALL*²³. أشارت الدراسات إلى أن العلاج بخلايا CAR-T المضادة للمستقبل CD7 يؤدي دوراً مهماً في علاج هذا النوع من سرطان الدم. حيث يعد CD7 هدفاً علاجياً واعداً يتم التعبير عنه بشكل كبير على سطح معظم الخلايا التائية السرطانية. في المرحلة الأولى من التجارب السريرية تلقى 20 مريضاً العلاج بالخلايا CAR-T anti-CD7 وحصل 90% منهم على استجابة كاملة للعلاج. معظم المرضى عانوا من CRS ولكن كان مسيطراً عليها وقابلة للعلاج، ولكن توفي مريض واحد منهم بسبب نزيف رئوي مرتبط بالالتهاب الرئوي الفطري²⁴. أكدت دراسة أخرى تضمنت 14 مريضاً يعانون من *R/R T-cell ALL* و ستة مرضى يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية، تلقوا العلاج نفسه وحقق 19 منهم MRD في نخاع العظم دون الحصول على استجابة كاملة وذلك بحلول اليوم 28 من بداية العلاج²⁵.

● اللانودجكين ليمفوما *NHL*: هو سرطان دموي غير متجانس من حيث نوع الخلايا الدموية المسببة للسرطان، 70-85% يكون بسبب تسرطن الخلايا البائية. على الرغم من التقدم الكبير في نظم العلاج الكيميائي والعلاجات المناعية الجديدة يبقى هذا السرطان غير قابل للشفاء. أما في حالة المرضى الذين يعانون من ليمفوما الخلايا البائية الكبيرة المقاومة للعلاج فإن استخدام العلاج بالخلايا CAR-T axicabtagene CD19⁺ (Axi-cel) له تأثير كبير بعد فشل العلاج التقليدي، حيث كان معدل الاستجابة الكاملة للعلاج 54% ومعدل البقاء على قيد الحياة بلغ 52% بعد 18 شهراً من المتابعة في هذا العلاج²⁶. إضافة إلى ذلك، إن علاج الفئران التي تمت إصابتها بالليمفوما باستخدام خلايا CXCR5⁺ CAR-T القادرة على التعرف على معزز مستقبل الكيموكين 5 (CXCR5) الذي يعبر عنه بشكل كبير على سطح خلايا الليمفوما حقق نجاحاً كبيراً في قتل خلايا سرطان الغدد اللمفاوية بشكل انتقائي، مما يوفر استراتيجية واعدة لعلاج *NHL*²⁷.

● المايلوما المتعددة *MM*: هو ورم دموي خبيث للخلايا البائية ناتج عن الانتشار غير الطبيعي للخلايا البلازمية. تعبر هذه الخلايا السرطانية على سطحها بشكل كبير عن مستضد نضج الخلايا البائية (BCMA) B cell maturation antigen بدلاً من المستقبل CD19، وهذا ما يجعل

هذا النوع من السرطان الدموي مميّزاً عن لوكيميا الخلايا البائية والليمفوما؛ لذلك يعد BCMA هدفاً علاجياً مهماً لحالات MM، وحققت عدة علاجات استهدفت هذا المستقبل نتائج مشجعة في علاج الماييلوما المتعددة²⁸. في عام 2021 وافقت FDA على أول علاج خلوي للمصابين بالمايلوما المتعددة وهو idecabtagene vicleuceل وهو²⁹. يوجد مستضدات أخرى على سطح الخلايا البلازمية تعدّ أهدافاً جديدةً واعدةً لعلاج الماييلوما المتعددة باستخدام الخلايا CAR-T وهي: CS1 أو مايعرف بـ CD319 و CD38.

تطبيقات خلايا CAR-T في علاج الأورام الصلبة

أشارت أحدث بيانات السرطان العالمية في عام 2021 إلى أن معظم حالات السرطان هي من الأورام الصلبة، وبالتالي فهي محور التركيز الرئيسي في أبحاث وتجارب القضاء على السرطان³⁰. مع ذلك، فإن العلاج بالخلايا CAR-T لم يحرز تقدماً كبيراً في علاج الأورام الصلبة، ومعظم التجارب السريرية لاتزال في مراحلها المبكرة. والسبب الرئيسي لذلك هو أن الخلايا السرطانية الصلبة تعبر عن مستضدات ورمية متعددة وبشكل متكرر، وبالتالي تكون أصعب استهدافاً مقارنة مع سرطانات الدم. يمكن التغلب على هذه العقبة من خلال استهداف عدة مستضدات ورمية بأن واحد، كمثال على ذلك خلايا CAR-T التي تستهدف مستقبل عامل نمو البشرة EGFR وجزئيء التصاق الخلايا الظهارية ومستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER2) وهذا العلاج يمتلك قدرة كبيرة على قتل الخلايا السرطانية مثل K562 وMDA-MB-231 وNCI-H1975³¹. إضافة إلى ذلك، تشكل الخلايا السرطانية والخلايا الطبيعية المحيطة بها بيئة ورمية مكروية tumor microenvironment (TME) تتصف هذه البيئة بنقص الأكسجة والتنافس على العناصر الغذائية، إضافة إلى أن الاستهلاك المرتفع للغلوكوز من قبل الخلايا السرطانية يشارك بحرمان خلايا CAR-T من مصادر الطاقة الكافية وبالتالي تفقد كفاءتها³². مع ذلك يعد استهداف مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي 2 الذي يتم التعبير عنه بشكل مفرط في الأوعية الدموية الورمية استراتيجية واعدة لعلاج الأورام الصلبة التي تولد عدداً كبيراً من الأوعية الدموية اللازمة لتغذية الورم³³. إن العديد من العلاجات بخلايا CAR-T تستهدف مستضدات ورمية خاصة بكل نوع من الأورام الصلبة ملخصة في الجدول 2.

الجدول 2: بعض الأهداف الشائعة في علاج الأورام الصلبة باستخدام خلايا CAR-T.

موقع الورم/أصل الورم	الهدف العلاجي المحتمل للعلاج
الجلد	GD2, VEGFR
الرأس والعنق	EGFR
الدماغ	EGFRvIII, HER2, IL-13RA
الخلايا العصبية	GD2, PHOX2B
الرثتان	CEA, EGFR, HER2, MSLN, CLDN18, ROR, GD2
الثدي	GD2, EGFR, ROR, TEM8, HER2, MSLN
المعدة	CEA, HER2, EpCAM, CLDN18, MSLN
الكبد	CEA, GPC3, HER2
البنكرياس	CEA, MSLN, MUC1, HER2, CLDN18, EGFR
المبيض	CEA, MSLN, L1CAM, MUC16, CLDN18, PSCA
الكلية	CAIX, VEGFR
البروستات	PSMA, PSCA
الكولون	CEA, GUCY2C, CLDN18
الأنسجة الرخوة	GD2, HER2

GD2: ثنائي سيالو غانجليوسيد 2؛ VEGFR: مستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي؛ EGFR: مستقبل عامل نمو البشرة؛ EGFRvIII: متغير EGFR III؛ HER2: مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2؛ IL-13RA: أنترلوكين 13RA؛ PHOX2B: الشبيه بـ homebox 2B المقترن؛ MSLN: ميزوثلين؛ CLDN18: كلاودين 18؛ ROR: مستقبلات غشاء بروتين تيروزين كيناز؛ TEM8: علامة بطانة الورم 8؛ CEA: مستضد سرطاني جنيني؛ EpCAM: جزئيء التصاق الخلايا الظهارية؛ GPC3: جليسيبان 3؛ MUC1: موسين؛ L1CAM: جزئيء التصاق الخلايا L1؛ PSCA: مستضد الخلايا الجذعية للبروستات؛ CAIX: كربونيك أنهيدراز التاسع؛ PSMA: مستضد غشاء خاص بالبروستات؛ GUCY2C: غوانيلات سيكلاز C2.

ملخص وتوقعات

أثبتت التجارب السريرية أن العلاج بالخلايا CAR-T كان مشجعاً في علاج أورام الدم الخبيثة ولكن هناك عقبات في علاج الأورام الصلبة. لتطوير علاج السرطان باستخدام خلايا CAR-T يجب الأخذ بعين الاعتبار تحسين التأثير المضاد للورم وتقليل الآثار الجانبية للعلاج، ويجب أن يحل الجيل التالي من هذه الخلايا مشاكل التكلفة الباهظة ووقت التحضير الطويل. إن آفاق تطبيق العلاج بالخلايا CAR-T واسعة وسيحقق تقدماً كبيراً في علاج الأورام والأمراض الأخرى.

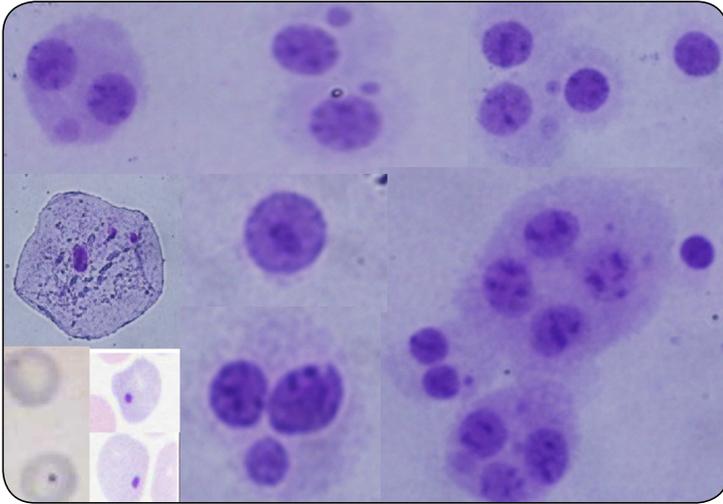
المراجع

1. Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N and Chen WQ: Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)* 134:783-791 (2021).
2. Rafei H, Kantarjian HM and Jabbour EJ: Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 60: 2606-2621 (2019).
3. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, Heslop HE, Bollard CM, Komanduri KV, Gastineau DA, et al: Clinical utilization of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the American society for blood and marrow transplantation (ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 54: 1868-1880 (2019).
4. Larson RC and Maus MV: Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer* 21: 145-1610 (2021).
5. Bupha-Intr O, Haeusler G, Chee L, Thursky K, Slavin M and Teh B: CAR-T cell therapy and infection: A review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 19: 749-758 (2021).
6. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A and Sadelain M: CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 24: 731-738 (2018).
7. Gross G, Waks T and Eshhar Z: Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 10024-10028 (1989).
8. Eshhar Z, Waks T, Gross G and Schindler DG: Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 720-724 (1993).
9. Siegler EL and Wang P: Preclinical models in chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy. *Hum Gene Ther* 29: 534-546 (2018).
10. Grigor EJM, Fergusson D, Kekre N, Montroy J, Atkins H, Seftel MD, Daugaard M, Pousseau J, Thavorn K, Hutton B, et al: Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 33: 98-110 (2019).
11. Roselli E, Frieling JS, Thorner K, Ramello MC, Lynch CC and Abate-Daga D: CAR-T engineering: Optimizing signal transduction and effector mechanisms. *BioDrugs* 33: 647-659 (2019).
12. Hu W, Huang X, Huang X, Chen W, Hao L and Chen Z: Chimeric antigen receptor modified T cell (CAR-T) co-expressed with ICOSL-41BB promote CAR-T proliferation and tumor rejection. *Biomed Pharmacother* 118: 109333 (2019).
13. Abramson JS: Anti-CD19 CAR T-cell therapy for B-cell non-hodgkin lymphoma. *Transfus Med Rev* 34: 29-33 (2020).
14. Chmielewski M and Abken H: TRUCKs: The fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther* 15: 1145-1154 (2015).
15. Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, Anczurowski M, Wang CH, Saso K, Butler MO, Minden MD and Hirano N: A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nat Med* 24: 352-359 (2018).
16. Lin H, Cheng J, Mu W, Zhou J and Zhu L: Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol* 12: 744823 (2021).

17. Cho JH, Collins JJ and Wong WW: Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses. *Cell* 173: 1426-1438.e11 (2018).
18. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G and Poirot L: 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: Development and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 19: 185-199 (2020).
19. Martino M, Alati C, Canale FA, Musuraca G, Martinelli G and Cerchione C: A review of clinical outcomes of CAR T-cell therapies for B-acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 22: 2150 (2021).
20. Wudhikarn K, Flynn JR, Rivière I, Gönen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, Roshal M, Maslak PG, Geyer MB, et al: Interventions and outcomes of adult patients with B-ALL progressing after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood* 138: 531-543 (2021).
21. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, et al: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371: 1507-1517 (2014).
22. Dai H, Wu Z, Jia H, Tong C, Guo Y, Ti D, Han X, Liu Y, Zhang W, Wang C, et al: Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 13: 30 (2020).
23. Raetz EA and Teachey DT: T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016: 580-588 (2016).
24. Pan J, Tan Y, Wang G, Deng B, Ling Z, Song W, Seery S, Zhang Y, Peng S, Xu J, et al: Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: First-in-human, phase I trial. *J Clin Oncol* 39: 3340-3351 (2021).
25. Lu P, Liu Y, Yang J, Zhang X, Yang X, Wang H, Wang L, Wang Q, Jin D, Li J and Huang X: Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: First-in-human phase 1 clinical trial. *Blood* 140: 321-334 (2022).
26. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, et al: Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377: 2531-2544 (2017).
27. Bunse M, Pfeilschifter J, Bluhm J, Zschummel M, Joedicke JJ, Wirges A, Stark H, Kretschmer V, Chmielewski M, Uckert W, et al: CXCR5 CAR-T cells simultaneously target B cell non-Hodgkin's lymphoma and tumor-supportive follicular T helper cells. *Nat Commun* 12: 240 (2021).
28. Yu B, Jiang T and Liu D: BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 13: 125 (2020).
29. Ferment B and Arnulf B: CAR-T cells immunotherapy in multiple myeloma: Present and future. *Bull Cancer* 108 (10 Suppl): S65-S72 (2021) (In French).
30. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE and Jemal A: Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71: 7-33 (2021).
31. Balakrishnan A, Rajan A, Salter AI, Kosasih PL, Wu Q, Voutsinas J, Jensen MC, Plückthun A and Riddell SR: Multispecific targeting with synthetic ankyrin repeat motif chimeric antigen receptors. *Clin Cancer Res* 25: 7506-7516 (2019).
32. Springuel L, Lonez C, Alexandre B, Van Cutsem E, Machiels JH, Van Den Eynde M, Prenen H, Hendlitz A, Shaza L, Carrasco J, et al: Chimeric antigen receptor-T cells for targeting solid tumors: Current challenges and existing strategies. *Biodrugs* 33: 515-537 (2019).
33. Akbari P, Huijbers EJM, Themeli M, Griffioen AW and van Beijnum JR: The tumor vasculature an attractive CAR T cell target in solid tumors. *Angiogenesis* 22: 473-475 (2019).

المقالة المترجمة بعنوان:

Chen L, Xie T, Wei B, Di DL (2022). Current progress in CAR-T cell therapy for tumor treatment. *Oncology letters* 24(4): 358. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13478>..



مقايسة النوى الدقيقة، الواقع والآفاق

النوى الدقيقة MN هي واسمات بيولوجية شائعة تستخدم لتقييم السمية الخلوية/الجينية لمختلف العوامل الكيميائية والفيزيائية وكمقياس بيولوجي للتعرض للإشعاع المؤين. استخدمت MN عبر التاريخ كمقياس لتضرر DNA في الخلايا. ونتيجة لارتباطها الوثيق بالجرعة اقترحت MN أيضاً للكشف عن جودة الإشعاع والتميز بين الأشعة الجسيمية والكهرومغناطيسية. MN هي أجسام نووية صغيرة تحتوي على DNA الذي تم فصله عن النواة الرئيسية. تتشكل MN من شظايا عديمة القسم المركزي تركت دون ترميم بعد تضرر DNA أو من الصبغيات المتأخرة أثناء الانقسام الفتيلي. تكون الأغلفة النووية للنوى الدقيقة MN هشة مقارنة مع النواة الرئيسية، مما يؤدي إلى زيادة احتمال تمزقها وإطلاق DNA في العصارة الخلوية. تعد طريقة Fenech لمقايسة النوى الدقيقة بمحاصرة الانقسام الخلوي *cytokinesis-block micronucleus CBMN cytome assay* "المعيار الذهبي" لقياس تكون MN التي تستخدم السيتوشالازين-B لمحاصرة الحركة الخلوية. من المعروف أن تحريض تضرر DNA والشظايا عديمة القسم المركزي يزداد مع زيادة جرعة العوامل السامة للخلايا/للجينات. على سبيل المثال، تؤدي الجرعات الإشعاعية المتزايدة إلى زيادة تواتر MN، مما يعني أنه تم استخدام MN كمقياس بيولوجي لجرعة الإشعاع.

الكلمات المفتاحية: النوى الدقيقة، السمية الخلوية، المراقبة الحيوية، القياس البيولوجي للجرعة، اللمفاويات، الخلايا الشدية، كريات الدم الحمراء المنواة.

يمكن لعدد من العوامل الكيميائية أو الفيزيائية أو البيولوجية أن تسبب موت الخلايا. ومع ذلك، هناك فئة من العوامل التي لا تقتل الخلايا بالضرورة، ولكنها تلحق الضرر فقط بموادها الجينية. يشار إلى هذه العوامل بالسموم الجينية genotoxins. على الرغم من اكتشاف العديد من الطرائق الفعالة لترميم أضرار DNA إلا أنها تفشل في بعض الأحيان، مما قد يؤدي إلى تثبيت الضرر، وبالتالي إذا نجت الخلية المتضررة، فإنها ستنقل الضرر إلى الأجيال القادمة إذا انقسمت الخلية المتضررة.

يتعرض البشر في العالم الحديث لعوامل سامة جينية مختلفة موجودة في البيئة الملوثة، ولذلك هناك حاجة لإجراء اختبارات لتحديد مستوى التعرض والمخاطر الصحية. على الرغم من توافر عدد من الاختبارات المصنفة على أنها مراقبة أحيائية في الجسم الحي *in vivo* biomonitoring، فإن اختبار النوى الدقيقة هو أحد أفضل الاختبارات المتوافرة وأكثرها شيوعاً. كما يستخدم هذا الاختبار على نطاق واسع لاختبار السمية الجينية في الزجاج. ومع ذلك، يجب التأكيد على أن مفهوم MN يشمل عدداً من التقانات المختلفة التي يمكن استخدامها في حالات معينة ومحددة.

لمحة تاريخية عن بحوث النوى الدقيقة

تم اكتشاف النوى الدقيقة للمرة الأولى في كريات الدم الحمراء من قبل Howell وJolly، مما أدى إلى ظهور مصطلح أجسام هويل-جولي. بقيت أبحاث MN راکدة إلى حد ما حتى لوحظ تكوينها في أطراف جذور الفاصولياء بعد التعرض للإشعاع النيوتروني، مما وفر رابطاً بين تضرر DNA وتكون النوى الدقيقة. أدى إنشاء هذا الارتباط إلى استخدام MN كعلامة على تضرر DNA وأصبحت مسيطرة على المجال. تم تطوير اختبار MN لتقييم تضرر DNA في عينات نقي العظم، وثبت أنه أسهل من التحليل القياسي لاستخدام نشر الصبغيات في الطور الانقسامي للبحث عن الشظايا الصبغية. وقد حدد هذا البروتوكول أيضاً معايير حساب MN، حيث تكون MN بحجم من 20/1 إلى 5/1 من حجم النواة الرئيسية.

تم تحسين اختبار MN من قبل Heddle وCountryman من خلال استخدام لمفاويات الدم المحيطي بدلاً من عينات نقي العظم، مما يجعل الاختبار أسهل على العينات المأخوذة من البشر. تم تعريض الخلايا للمفاوية للإشعاع المؤين ثم حفزت باستخدام عامل محرض على الإنقسام الفتيلي هو الفيتوهماغلوتين PHA، ثم لوحظ أن تكون MN يعتمد على جرعة التعرض للإشعاع. قدمت هذه الاستجابة المعتمدة على الجرعة أساساً إضافياً لاختبار MN كمقاييس للسموم الجينية المحتملة، حيث يمكن اعتبار تركيزات المواد الكيميائية أو الإجهادات الأخرى مثل جرعة الإشعاع غير آمنة الآن. كما طور Heddle وCountryman تقنية لزراعة صغيرة النطاق للخلايا للمفاوية من الدم المحيطي البشري، مما يقلل من كمية العينة المطلوبة ويزيد من تحسين الكفاءة.

كما طور Heddle وCountryman معايير الاشتمال للنوى الدقيقة لتقليل الإيجابيات الكاذبة، حيث تم تحديد MN على أنها من حيث الحجم تساوي 3/1 أو أصغر مقارنة بالنواة الرئيسية مع كثافة تلطخ مماثلة أو أخف قليلاً. ويجب ألا أن يكون هناك تداخل أو تلامس بين النواة الدقيقة والنواة الرئيسية، ويجب أن تكون غير قابلة للانكسار لاستبعاد بقعة الصبغة. وأخيراً، يجب أن تكون النواة الدقيقة ضمن مسافة 3 إلى 4 أقطار نووية للنواة الرئيسية ولا يمكن ربط أكثر من نواتين صغيرتين النواة نفسها.

لا يزال اختبار MN يحتوي على العديد من أوجه القصور. قبل كل شيء، قد تحتوي عينة الأنسجة على أعداد مختلفة من الخلايا المنقسمة بشكل نشط، وبالتالي فإن الأعداد الأولية من النوى الدقيقة بين عينتين قد لا تكون قابلة للمقارنة. تم حل هذه المشكلة من خلال تطوير مقاييس MN في الخلايا المحاصرة انقسامياً CBMN. بموجب هذا البروتوكول عولجت العينات باستخدام السيتوشالازين-B الذي يمنع تقلص خيوط الأكتين الدقيقة التي تشكل الثلم الانقسامي أثناء الانقسام الهيليولي، مما أدى إلى خلايا ثنائية النواة أكملت الانقسام النووي ولكن لم يتم فصلها بنجاح. في ظل هذه الحالة، يتم تسجيل الخلايا ثنائية النواة فقط (تلك التي تظهر أنها تنقسم بشكل نشط) لتكوين MN، ويتم التعبير عن تواتر MN كنسبة النوى الدقيقة لكل خلية ثنائية النوى، مما يؤدي إلى تصحيح المشكلة السابقة. الأهم من ذلك أن Fenech وزملاءه قد أظهروا عام 1997 أن تسجيل الخلايا غير المنقسمة فقط من أجل MN قد يقلل بشكل كبير من عدم استقرار الصبغيات، حيث أظهرت الخلايا غير المنقسمة انخفاضاً كبيراً في أعداد MN مقارنة بالخلايا المحاصرة ثنائية النواة عند تعرضها لإجهادات متماثلة من السمية الوراثية.

في الوقت الذي كان هذا التسجيل مفيداً لاختبار العينة في الزجاج لاستبعاد الضرر الذي قد يكون قد حدث عندما تعرض النسيج للإجهاد التجريبي، فقد تمت الإشارة إلى أن هذه الطريقة من شأنها أن تقلل إلى حد كبير من عدم استقرار الصبغيات chromosomal instability CIN من اللمفاويات المأخوذة من الجسم الحي؛ لذلك أوصي بأن يتم تسجيل العينات في الجسم الحي مرتين: 24 ساعة بعد التعرض لـ PHA وبعد محاصرة الحركية الخلوية، بما في ذلك MN الموجودة في الخلايا أحادية النواة في كلتا الحالتين.

إضافة إلى ذلك اختلفت بروتوكولات زراعة الخلايا اللمفاوية ومعايير تسجيل MN وكذلك التواترات الواردة في التقارير اختلافاً كبيراً بين مختلف المختبرات البحثية، وتم إجراء مقارنات على نطاق واسع لاستخلاص النتائج من البيانات الصعبة. بدأ التعاون في مشروع MN البشرية human micronucleus HUMN في عام 1997 لتوحيد استخدام مقياسه CBMN في التحقيق والإبلاغ عن تواترات تكوّن النوى الدقيقة. تم تطوير مجموعة من المعايير لتسجيل النوى الدقيقة ونشرها في المختبرات لاستخدامها في تحليل CBMN للمفاويات الدم المحيطي PBLs بناء على معايير Fenech. أظهر استطلاع لاحق أجرته HUMN كيف تتوافق المختبرات المشاركة مع المعايير المقبولة مع توافق الغالبية الواضحة من المختبرات التي شملها الاستطلاع مع معايير Fenech/HUMN.

تستخدم مقياسه النوى الدقيقة الحديثة بروتوكول CBMN ولكنها تسجل أيضاً انحرافات أخرى مثل الجسور النووية البلاسمية NPB nucleoplasmic bridges والبراعم النووية البلاسمية NBUDS nucleoplasmic buds والخلايا الميتة بالتنخر necrotic والخلايا الميتة بشكل مبرمج apoptotic، وهذه المقاييس بمثابة تقييم بنيوي ووظيفي cytome أو الاستقرار الصبغي الكلي لمجموعة من الخلايا. هذا التطور مفيد لأن CIN الشديد قد يؤدي إلى موت الخوي المبرمج أو موت خلوي آخر.

يوجد حالياً عدة استخدامات لاختبار MN. يعدّ اختبار CBMN الآن الدعامة الأساسية لاختبار السمية الجينية، حيث يمكن تطبيق العامل السام جينياً المحتمل على الخلايا في الزجاج أو على نموذج حيواني في الجسم الحي حيث يتم الحصول على لمفاويات الدم المحيطي PBLs التي يتم اختبارها لتكوين MN. تم استخدام اختبار MN لدراسة آثار المكملات الغذائية على عدم استقرار الصبغيات. على سبيل المثال، ارتبط نقص حمض الفوليك بزيادة تكوين MN. يمكن أن يكون لهذا آثار مهمة للوقاية من السرطان وعلاجه، وقد تم اقتراحها كطريقة لفحص أعداد كبيرة من الأشخاص بسرعة بحثاً عن التعرض للإشعاع مع دمج التكنولوجيا الجديدة. تزيد هذه التطورات من فائدة اختبار ودراسة MN في مجال الصحة العامة والاستجابة للكوارث.

لماذا نحتاج إلى اختبار السمية الجينية والمراقبة الحيوية والاختبارات الخلوية الوراثية وقياس الجرعات بيولوجياً؟

يؤثر عدد من العوامل الفيزيائية والكيميائية على استقرار الجينوم البشري، ويمكن أن تساهم في تطور أمراض الحضارة civilization diseases مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية ومرض الانسداد الرئوي المزمن أو الأمراض التنكسية العصبية. يسمح اختبار السمية الجينية بتقييم تأثيرها على البشر والكائنات الحية. ليست الدراسات المتعلقة باستقرار الجينوم مهمة سهلة، لأنها متحيزة بسبب عدد من عوامل الإرباك confounding factors، وغالباً ما تعطي نتائج غير متسقة أو ذات قوة إحصائية منخفضة لا تمكن من إسناد المرض مباشرة إلى العوامل التي تمت دراستها. ومع ذلك، يمكن في بعض الحالات أن تكون مثل هذه الدراسات حاسمة، على سبيل المثال: الدراسات عن دور الضرر الناتج عن الرادون في تطور سرطان الرئة وتأثير غبار PM-10 وPM-2.5 على صحة الإنسان والتأثيرات الوراثية الخلوية للتغذية غير الصحية أو آثار السلوكيات المحفوفة بالمخاطر وغير الصحية والإدمان مثل التدخين أو مضغ التبوتل chewing betel quid.

يستخدم حالياً ما يقرب من 20 نوعاً من اختبارات السمية الجينية الموصوفة جيداً في الزجاج أو في الجسم الحي. تُستخدم الاختبارات في الزجاج للتحقيق في التأثير السام الجيني المحتمل للأدوية الجديدة والمواد الطبية الأخرى والسلع المستخدمة يومياً والعوامل الكيميائية والفيزيائية والسموم،... إلخ. تسمح الاختبارات في الجسم الحي، على الرغم من التطبيقات المذكورة آنفاً، بالتحقق من تأثير العوامل البيئية على البشر أو الكائنات الحية وتأثير بيئة العمل الضارة على صحة الإنسان أو التغيرات الجينية المبكرة المرتبطة بتطور الأمراض المختلفة. تشمل الاختبارات الأكثر استخداماً في الزجاج اختبار تحريض طفرة النوكليوتيدات nucleotide mutation، على سبيل المثال: مقياسه الطفرة العكسية البكتيرية (اختبار أميس Ames test) ومقياسه الطفرة الجينية لخلايا الثدييات أو فحص سرطان الغدد الليمفاوية في الفئران واختبار تغييرات الجينوم الأكثر تعقيداً بالطرق الوراثية الخلوية مثل مقياسه التبادل الكروماتيدي الأختوي sister chromatid exchange وتحليل تواتر الزيوغ الصبغية ومقياسه النوى الدقيقة المحاصرة انقسامياً CBMN ومقياسه المذنب comet assay (الرحلان الكهربائي على الهلام أحادي الخلية). وإضافة إلى التطبيقات المذكورة آنفاً، تسمح الاختبارات في الجسم الحي بالتحقيق في تأثير العوامل البيئية أو بيئة العمل أو التغيرات المرتبطة بالأمراض المختلفة. تشمل الاختبارات الأكثر أهمية في الجسم الحي ثلاث طرائق خلوية وراثية هي: فحص المذنب ومقياسه الزيوغ الصبغية وأنواع مختلفة من MN بما في ذلك CBMN والنوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء للثدييات mammalian erythrocyte MN أو الخلايا الشدقية MN BMN buccal cells.

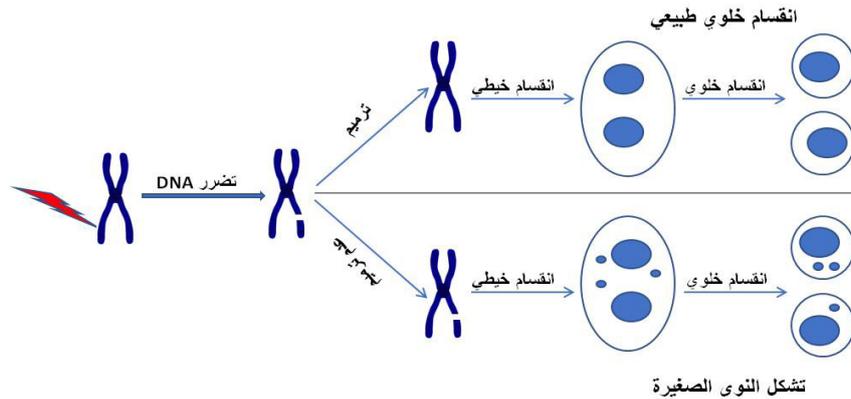
تُستخدم الطرائق الوراثية الخلوية عادة في الجسم الحي لاختبار السمية الجينية على الحيوانات وفي الزجاج لاختبار السمية الجينية على السلالات الخلوية لمركبات الأدوية أو المواد الكيميائية الغذائية. تعدّ الطرائق الوراثية الخلوية مهمة لكشف أضرار DNA الناتجة عن التعرض البيئي والمهني للملوثات الكيميائية والعوامل الفيزيائية مثل الإشعاع المؤين. على الرغم من أن تضرر DNA المحرض بالأشعة المؤينة تتم معالجته بواسطة أنظمة مختلفة لترميم أضرار DNA، فإن الترميم غير السليم يمكن أن يؤدي إلى موت الخلايا أو تكوين آفات مطفرة ذات تعقيدات مختلفة. تتعامل طرائق الوراثة الخلوية مع أنواع الطفرات المعقدة المعروفة باسم الطفرات البنيوية (الزيوغ)، مثل ثنائيات القسم المركزي والانتقالات والشظايا عديمة المريكز والحلقات والزيوغ الصبغية ونوع خاص من الأضرار الصبغية المعروف باسم النوى الدقيقة MN. يمكن من معرفة تواتر التغيرات في المادة الوراثية تقدير مدى التعرض أو حتى إعادة تكوين الجرعة الممتصة من الإشعاع المؤين. يتناسب مستوى الضرر الوراثي الخلوي للخلايا مع جرعة الإشعاع ويمكن قراءته. يُطلق على هذا الإجراء اسم القياس البيولوجي للجرعات، وعادة ما يستخدم لإعادة بناء الجرعة في حالة التعرض غير المتحكم به خلال الحوادث الطبية أو الصناعية. في هذا الصدد، فإن أكثر التقنيات استخداماً هي مقياس الصبغيات ثنائية القسم المركزي، وذلك نظراً لنوعيتها العالية للإشعاع، ولكن من الشائع أيضاً استخدام تقانة CBMN الأقل نوعية، وذلك نظراً لسهولة وسرعة إجرائها وسهولة أتمتها. كما تستخدم الطرائق المستخدمة في القياس البيولوجي للجرعات الإشعاعية للكشف عن التعرض لمختلف العوامل الكيميائية والفيزيائية الأخرى. على الرغم من أن القياس البيولوجي للجرعات هو المجال الرئيسي لتطبيق CBMN، فإن هذه الطريقة تُستخدم أيضاً في المجالات الطبية، على سبيل المثال تستخدم للكشف عن الأمراض الوراثية والحضارية ودراستها. يبين الجدول 1 العديد من الأمثلة لتطبيقه في العلوم الطبية الحيوية.

الجدول 1. أمثلة على تطبيقات CBMN في التشخيص والبحث.

الأمراض الوراثية والحضارية
تشخيص الاضطرابات الوراثية مثل فقر الدم فانكوني وترنح توسع الشعيرات أو أمراض المناعة الذاتية المختلفة.
تقييم القابلية الفردية لتأثيرات العوامل السامة جينياً الخارجية أو الداخلية.
تقييم مخاطر الإصابة بالسرطان والأمراض المزمنة الأخرى.
مقايمة تنبؤية للتأثير الجانبي للإشعاع (تفاعل الأنسجة الطبيعية) لمختلف مرضى السرطان المعرضين للمعالجة الإشعاعية RT والمتابعة اللاحقة RT.
القياس الكمي للسمية الجينية في الزجاج لمختلف خطط RT.

كيف تشكل النوى الدقيقة؟

يشير مصطلح "النوى الدقيقة" إلى النوى صغيرة الحجم التي تتكون من صبغي واحد أو عدة صبغيات أو أجزاء صبغية لم يتم دمجها في إحدى النوى الابنة أثناء انقسام الخلية. وهكذا فإن النوى الدقيقة MN عبارة عن كروماتين صغير يحتوي على جسم دائري الشكل مرئي في سيتوبلاسما الخلايا. تعدّ MN نتاج تضرر DNA أو عدم الاستقرار الجيني. يمكن أن تحدث MN نتيجة للعمليات الطبيعية مثل التمثيل الغذائي أو الشيخوخة أو يمكن أن تحدث بسبب عدد من العوامل البيئية والعادات الخطرة والأمراض المختلفة (الشكل 1). تعد الغالبية العظمى من العوامل التي تؤدي إلى تشكل MN معروفة وموصفة بشكل جيد في الأدبيات العلمية.



الشكل 1. تمثيل تخطيطي لتكوّن النوى الدقيقة بعد تضرر DNA.

يلخص الجدول 2 الأصل الأكثر احتمالاً لتشكيل النوى الدقيقة.

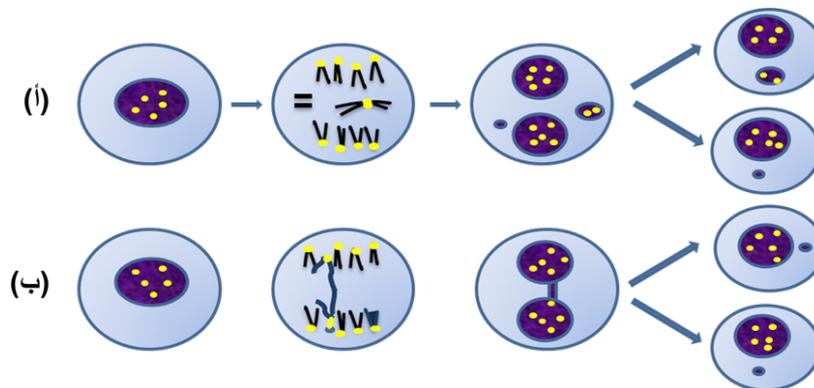
الجدول 2. الأصل المحتمل للنوى الدقيقة.

شظايا صبغية عديمة المريكز
تنتج الشظايا الصبغية عديمة المريكز عن كسور جداول DNA التي لم يتم ترميمها أو عن كسور جداول DNA التي تم ترميمها بشكل خاطئ، أو الروابط المتصالبة لجداول DNA أو الإضافات التي تؤدي إلى الزيوع الصبغية أو الصبغية، فعلى سبيل المثال عادة ما تكون الصبغيات متعددة المريكزات مترافقة مع شظايا عديمة المريكز.
سوء تباعد الصبغيات
يتخلف صبغي كامل خلال الانقسام الفتيلي أو عدد من الزيوع الصبغية؛ نتيجة خلل في المريكز أو خلل حركي kinetochore dysfunction أو خلل في المغزل، كما يتم أثناء شيخوخة النساء استبعاد بعض الصبغيات X من النواة.
كسر الصبغي ثنائي المريكز
قد تنكسر الصبغيات متعددة المريكزات عند امتدادها بين الخليتين المتقابلتين إلى عدد من القطع، مما يؤدي إلى ظهور MN و/أو نهايات صبغية غير محمية. تكون النهايات الصبغية غير المحمية عرضة لعمليات إعادة تنظيم مختلفة ويمكن أن تبدأ دورات انكسار واندماج وتكون جسور تؤدي إلى تكوين MN وتعدّ إحدى آليات عدم استقرار الصبغي في الخلايا السرطانية.
عدم الاستقرار الصبغي
عدم الاستقرار الصبغي هو حالة تكتسب فيها الخلايا تغيرات في جينومها بمعدل مرتفع، وغالباً ما يتم عرض عدم استقرار الصبغي من قبل الخلايا ما قبل الورمية والخلايا السرطانية التي تظهر عادةً تواتراً عالياً من MN. من المقبول أن MN تعدّ مؤشراً جيداً لعدم الاستقرار الصبغي.
الشظايا الدقيقة DB هي عبارة عن أجسام خارج صبغية صغيرة عديمة المريكز وخالية من التيلوميرات تتكون من DNA دائرية. وقد لوحظت في العديد من الأورام بما في ذلك أورام الثدي والرئة والمبيض والقولون والورم الأرومي العصبي. DB هي مظهر من مظاهر عدم الاستقرار الجيني وقد تم ربطها مؤخراً بظاهرة التفتت الصبغي* وهي تحمل نسخاً متعددة من الجينات المضخمة، وعادة ما تكون الجينات الورمية أو الجينات المشاركة في مقاومة الأدوية. يمكن العثور على العديد من نسخ DB في خلية واحدة وغالباً ما تكون ملتصقة بالصبغيات. يمكن للشظايا الدقيقة أن تتجمع عند فصلها عن الصبغيات وتشكل MN.

★ التفتت الصبغي chromothripsis يعني حرفياً «تحتطيم الصبغي»؛ حيث يتم تجزئة الصبغيات التي تخضع للتفتت أولاً إلى عدد من القطع ومن ثم يتم تجميعها مرة أخرى معاً بترتيب عشوائي عن طريق عمليات ترميم DNA، وغالباً بطريقة الضم غير المتماثل للنهايات non-homologous end joining.

الأنواع المختلفة لمقاييس النوى الدقيقة

تبين منذ وقت مبكر أن MN في كريات الدم الحمراء واللمفاويات في البشر تنشأ من الزيوع الصبغية البنيوية (مثل الشظايا الصبغية عديمة المريكز) و/أو الصبغيات الكاملة التي تفشل في الانفصال بشكل صحيح أثناء الانقسام (الشكل 2). ومع ذلك، كان هناك -ولا يزال- اهتمامٌ متزايدٌ بمقاييس MN ليس في الخلايا المكونة للدم فحسب بل في الأنسجة الظهارية أيضاً وهذه الأخيرة مهمة بشكل خاص لأن معظم السرطانات تنشأ من هذه المواقع. أكثر الخلايا استخداماً هي الخلايا اللمفاوية، تليها الخلايا الشدقية وكريات الدم الحمراء بسبب الفهم الأكبر لبيولوجيا تكوين MN في هذه الأنسجة وكذلك السهولة النسبية لاعتيان هذه الخلايا. ومع ذلك، فقد تم أيضاً الإبلاغ عن دراسات أجريت على خلايا أقل سهولة للاعتيان مثل تلك الموجودة في المثانة وعنق الرحم والمريء والبلغم من الرئة والشفط من أنسجة الثدي وبصيلات الشعر. تقدم الأقسام التالية وصفاً موجزاً لكيفية قياس MN في هذه الأنسجة.



الشكل 2. مخطط توضيحي للآليات الأكثر شيوعاً التي تسبب تكون MN والجسر النووي البلازمي nucleoplasmic bridge. (أ) تشكل MN الناجمة إما عن صبغي كامل متأخر أو كسر صبغي عديم القسيم المركزي. (ب) تشكيل الجسر النووي البلازمي الناجم عن صبغي ثنائي المريكز مع سحب المريكزين إلى قطبي الخلية المتقابلين، قد ينكسر الجسر النووي البلازمي عند أكثر من نقطة واحدة وقد تصبح الشظايا الناتجة MN. تمثل النقاط الصفراء القسيمات المركزية.

على الرغم من أن جميع أنواع MN تستند إلى تحليل تواتر MN، إلا أنها تختلف من حيث الخلايا والبروتوكولات المستخدمة، ويمكن إيجازها في الجدول 3.

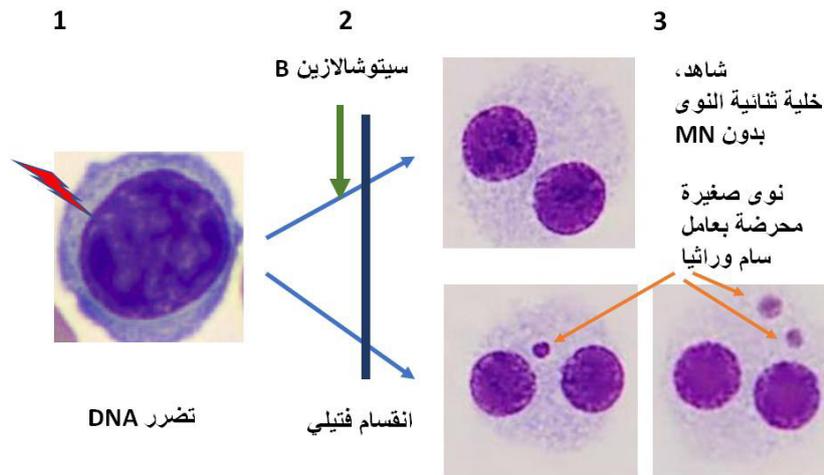
الجدول 3. أنواع مقاييس النوى الدقيقة.

نوع الاختبار	الخلايا المستخدمة	الغرض	الخصائص المختصرة
مقاييس النوى الدقيقة محاصرة الانقسام السيتوبلازمي CBMN	البشر، القوارض، الأرانب، الأسماك، الكلاب، الرئيسيات، اللمفاويات، أو السلالات الخلوية ...إلخ	● المراقبة الحيوية ● قياس الجرعات بيولوجياً ● السمية الجينية في الزجاج أو في الجسم الحي ● التجارب البيولوجية التي يتم فيها تقييم الضرر الوراثي الخلوي	يتم تسجيل MN في الخلايا ثنائية النواة، حيث يتم إيقاف الحركية الخلوية عن طريق إضافة السيتوشالازين B. الأكثر شيوعاً في الزجاج وفي الجسم الحي MN
MN في كريات الدم الحمراء للثدييات	البشر، القوارض، الأرانب، الأسماك، الكلاب، الرئيسيات، أو الكريات الحمراء غير الناضجة	● السمية الجينية في الجسم الحي للمواد الكيميائية أو الأدوية أو الحالة الضارة ● المراقبة الحيوية	يجرى الاختبار عادةً على القوارض الدقيقة، ولكن من الممكن إجراء المراقبة حيوية للشعر بناءً على الدم المحيطي. عندما يتم إجراؤها في كريات الدم الحمراء في الدم المحيطي يجب مراعاة اختبار الطحال
النوى الدقيقة الشدقية	الخلايا الشدقية البشرية	● تأثير التغذية، عادات نمط الحياة، مثل التدخين وشرب الكحول ● التعرض للمواد السامة جينياً ● التعرض للمواد السامة للخلايا ● مخاطر تسارع الشيخوخة وأنواع معينة من السرطان والأمراض العصبية التنكسية	اختبار ذو مردودية في الجسم الحي، باضع بالحد الأدنى، مناسب للمراقبة الحيوية
MN في أنواع الخلايا الأخرى	خلايا الغشاء المخاطي للأنف والخلايا المستمدة من البول	● المراقبة الحيوية ● السمية الجينية ● تشخيص بعض أنواع السرطان	لا تحظى بشعبية كبيرة على الرغم من وجود منشورات جديدة

مقاييس النوى الدقيقة المحاصرة الانقسام السيتوبلازمي

يمكن أن تنشأ MN في اللمفاويات في الجسم الحي و/أو خارج الجسم الحي. يتم التعبير عن MN التي تنشأ في الجسم الحي في اللمفاويات في الخلايا الأولية للأرومة اللمفاوية في نقي العظم أثناء الانقسام الفتيلي، ويتم الاحتفاظ بها في الخلايا الوليدة الناضجة التي تهجر في النهاية إلى مجرى الدم والتي سينتهي نضج بعضها في الغدة الصغرى مثل اللمفاويات التائية، وسوف يتراكم البعض الآخر مثل اللمفاويات البائية B في الأعضاء اللمفية الأخرى. إن لتراكم اللمفاويات التائية والبائية -اعتماداً على مدة عمر النصف half-lives الذي يمكن أن يتراوح من عدة أسابيع إلى عدة أشهر- أضرار DNA أثناء دوران الدم، ولكن لا يتم التعبير عن هذه الأذى الوراثية على أنها MN ما لم يتم تحفيز اللمفاويات على الخضوع للانقسام الفتيلي خارج الجسم الحي. إن أفضل طريقة تم التحقق من صحتها لقياس MN في اللمفاويات هي مقاييس النوى الدقيقة في اللمفاويات المحاصرة الانقسام السيتوبلازمي CBMN والتي يمكن استخدامها لقياس كل من MN المعبر عنها في الجسم الحي وكذلك خارج الجسم الحي. يتم في اختبار CBMN تحفيز لمفاويات الدم المحيطي على الانقسام خارج الجسم الحي باستخدام محرض انقسامي mitogen مثل phytohaemagglutinin لتمكين التعبير عن MN التي يتم تسجيلها بعد ذلك على وجه التحديد في تلك الخلايا التي أكملت انقساماً نووياً واحداً. تتراكم الخلايا التي انقسمت مرة واحدة عن طريق تثبيط الحركية الخلوية cytokinesis باستخدام السيتوشالازين ب-Cyto-B (Cyto-B) ويتم التعرف عليها من خلال مظهرها ثنائي النوى كما في الشكل 3. يضاف Cyto-B عادة إلى المستنبتات الخلوية بعد 44 ساعة من التحفيز بمحرض الانقسام ويتم حصاد الخلايا للفحص المجهر بعد 24-28 ساعة. للمزيد من التفاصيل حول بروتوكول ومعايير التسجيل يمكن الرجوع إلى (Fenech et al. (2003, 2007)

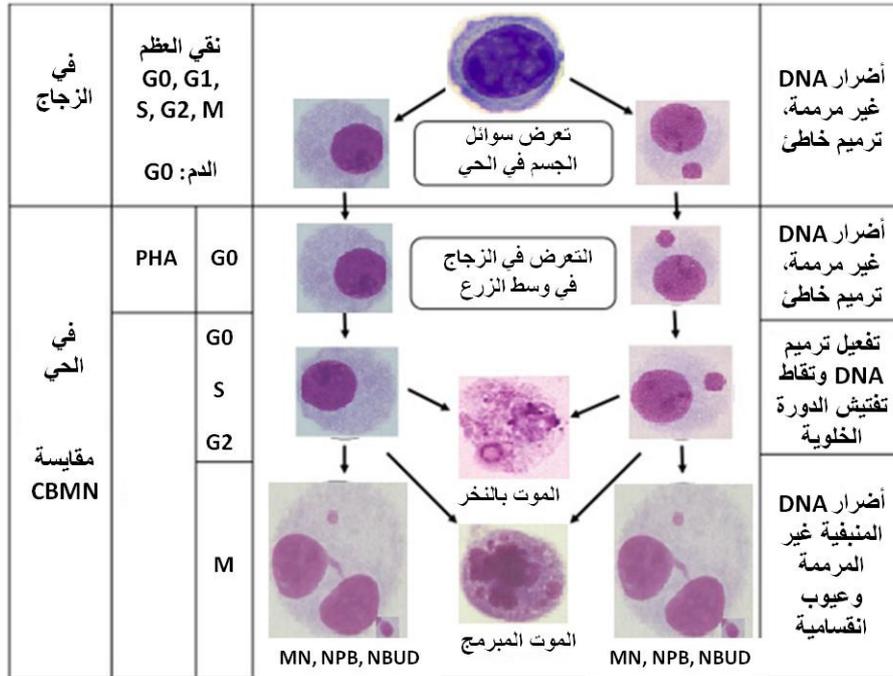
تعدّ مقايسة النوى الدقيقة MN بمحاصرة الانقسام السيتوبلاسمي المقايسة الأكثر شيوعاً (الشكل 3)، ولأن MN تكون مرئية فقط بعد انقسام الخلية، فإن السيتوشالازين-B الذي يثبط بلمرة خيوط الأكتين وتشكيل الخيوط الدقيقة المقلصة contractile microfilaments يستخدم لإيقاف الحركية الخلوية أو الانقسام السيتوبلاسمي cytokinesis. ومع ذلك، فإن السيتوشالازين-B لا يوقف الحرائك النووية karyokinesis، وبالتالي تتشكل خلايا ثنائية النوى مع وجود MN في السيتوبلاسم. نوقش تأثير السيتوشالازين-B على تكاثر الخلايا وتحريض MN في الماضي. يشير الاستنتاج الذي تم التوصل إليه إلى أن استخدام السيتوشالازين-B لا يؤدي في معظم الحالات إلى تحريض تشكل MN إضافية، ولذلك تمت التوصية باستخدام السيتوشالازين-B، ولهذا الأمر أهمية خاصة عند استخدام اللمفاويات البشرية، حيث قد تختلف الدورة الخلوية بين الأفراد ووفقاً للنموذج الرياضي الموصوف من قبل Fenech، فإن MN مع السيتوشالازين-B المطبق لمنع الحرائك الخلوية أفضل من MN بدون السيتوشالازين-B وذلك نظراً لوجود نتائج سلبية كاذبة أقل عند استخدام MN باستخدام محاصرة الحرائك الخلوية cytokinesis block.



الشكل 3. مبدأ مقايسة النوى الدقيقة المحاصرة الانقسام السيتوبلاسمي (محاصرة الحرائك الخلوية). 1. نواة مع ضرر DNA. 2. تثبيط الانقسام السيتوبلاسمي بواسطة إضافة السيتوشالازين-B. 3. يتم تسجيل تواتر MN في الخلايا ثنائية النواة فقط. الجزء العلوي: خلايا شاهدة ثنائية النواة بدون MN، والجزء السفلي: خليتان ثنائيتا النوى مع وجود 1 أو 2 MN في السيتوبلاسم.

يمكن إجراء مقايسة CBMN على المستنبتات الخلوية باستخدام الدم الكامل أو اللمفاويات المعزولة من الدم، وسوف يعتمد إعداد الشرائح على طريقة الزراعة المستخدمة؛ حيث تتطلب مستنبتات الدم الكامل حل ناقص التوتر hypotonic lysis لكريات الدم الحمراء متبوعاً بتثبيت الخلايا وتلوينها، ويمكن بسهولة تحضير مستنبتات اللمفاويات المعزولة عن طريق نقل الخلايا إلى شرائح باستخدام مثقلة خلوية متبوعة بالتجفيف بالهواء ثم التثبيت والتلوين. يتم التلوين عادة باستخدام صبغة رومانوسكي romanowsky stain مثل ماي-غرونفالدي غيمزا may grunwald Giemsa أو ملون رايت غيمزا wright giemsa للفحص بمجهر الضوء النافذ، كما أن هذه الملونات متوافرة تجارياً على شكل كيتات كمجموعات، على سبيل المثال hemacolor و diff-quick. ومن الممكن أيضاً استخدام ملونات نوعية لك DNA مثل DAPI مع صبغة مبيانة للسيتوبلاسم للمجهر المفلور. يجب تسجيل ما لا يقل عن 1000 خلية ثنائية النواة لكشف وجود MN من المستنبتات المكررة من كل عينة دم. ومن الممكن أيضاً في اختبار CBMN تسجيل MN الموجودة بالفعل في اللمفاويات قبل الانقسام النووي خارج الجسم الحي عن طريق حساب MN في الخلايا أحادية النواة. وفي النهاية، أصبح من الواضح أن هناك ميزة إضافية تتمثل في تسجيل حالات شذوذ نووية أخرى في الخلايا ثنائية النواة لأنها في مرحلة الخلية المثالية التي يمكن فيها مراقبة تكوين الجسور النووية البلاسمية nucleoplasmic bridges التي تنشأ من الصبغيات ثنائية المريكز التي تكونت عن طريق اندماج نهاية التيلومير أو سوء ترميم كسور DNA المزدوجة السلاسل، كما في الشكل، ويمكن في النهاية، وفي بعض الأحيان، أن تنكسر الجسور النووية البلاسمية لتشكّل MN أو براعم نووية.

يتم إجراء CBMN بشكل سائد على لمفاويات الدم المحيطي للإنسان لدراسة تكون MN في الجسم الحي للمراقبة الحيوية أو لقياس الجرعات الإشعاعية بيولوجياً، ومع ذلك، فإنه يمكن إجراؤها على لمفاويات مختلفة من الأنواع الأخرى، مثل: القوارض والأسماك والكلاب والأرانب والقرود أو على خلايا أخرى من أصول مختلفة. كما تستخدم CBMN أيضاً في كثير من الأحيان على عينات الدم في الزجاج لدراسة التأثيرات السمية الجينية للمواد الكيميائية. تم جمع المعلومات حول اختبار السمية الجينية في الزجاج بواسطة MN ومراجعتها وتنظيمها في المبدأ التوجيهي 487 لمنظمة التعاون الاقتصادي والتنمية Organization for Economic Co-Operation and Development.



الشكل 4. رسم تخطيطي يوضح التعبير عن MN في الجسم الحي والتعبير عن MN والجسور النيوكليوبلازمية NPB والبراعم النووية NBUD خارج الجسم الحي/ في الزجاج في مقايصة CBMN في اللماويات فيما يتعلق بالتعرض للعوامل السامة جينياً وتضرر DNA وترميمها في مختلف مراحل دورة الخلية. تسمح القياسات في الخلايا قبل انتهاء الانقسام وبعد الانقسام في الخلايا ثنائية النواة بالتمييز بين MN المعبر عنها في الجسم الحي وتلك التي جرى التعبير عنها خارج الجسم الحي على التوالي. Cyto-B: السيتوشالازين-B: PHA: فيتوهايماغلوتينين.

من المهم أن نلاحظ أن مقايصة CBMN للمفاوية فريدة من نوعها بين فحوصات MN لأنه يمكن استخدام التقانة نفسها لدراسة الأحداث السامة للجينات في الجسم الحي وكذلك في الزجاج باستخدام لمفاويات الدم المحيطي الطبيعية من نفس الفرد/الأفراد، وهو ما يوفر فرصة مميزة لاستخدام الدراسات في الزجاج لنمذجة الأحداث السامة للجينات في الجسم الحي، وهو النهج الذي تم استخدامه بفعالية كبيرة -على سبيل المثال- في القياس البيولوجي لجرعات الإشعاع، وفي اختبار السمية الجينية وفي الدراسات التي تحدد المدخول الأمثل للمغذيات الدقيقة لتجنب تضرر DNA.

توفر تقانة CBMN أساساً شاملاً للدراسة في الزجاج لإمكانية تضرر DNA بالمواد الكيميائية، والجدير بالذكر أنه يمكن بهذه الطريقة كشف كل التغييرات aneugenic (التي تسبب تغييرات في عدد الصبغيات في الخلية الناتجة من تدخين التبغ ومبيدات الآفات) والتغييرات clastogenic (التي تسبب الزيوغ البنيوية الناجمة، عن الإشعاع المؤين؛ أصفر الأكريدين acridine yellow، والبنزين، وأكسيد الإيثيلين ethylene oxide، والأرسين arsene، والفوسفين phosphine) يمكن كشفها. وفقاً لإرشادات OECD، تجب معالجة الخلايا بمركبات كيميائية بثلاث طرق مختلفة: زراعة الخلايا بوجود السيتوشالازين-B والزراعة بدون السيتوشالازين-B والزراعة بوجود نظام تنشيط استقلابي خارجي exogenous، وعادة ما يتم تحضيره من كبد القوارض جزء S9. ومن المستحيل تعداد جميع تطبيقات CBMN، وقد تم بالفعل وصف أهم تطبيقات CBMN، ولكن تم ذكر العديد منها في الجدول 4.

الجدول 4. تطبيقات CBMN.

البحوث الأساسية حول تضرر DNA والترميم.
دراسات الحساسية الإشعاعية لمجموعات مختلفة، سواء كانت صحية أم مع اضطرابات وراثية.
محاولات ربط الحساسية الإشعاعية بالتفاعل الإشعاعي للأنسجة الطبيعية لدى الأشخاص الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي.
الاختبارات التنبؤية لأمراض الأورام.
توصيف الأضرار الخلوية أثناء العلاج الكيميائي والإشعاعي.
الرصد البيولوجي للتعرض البيئي أو المهني.

يتم في الإصدار الأساسي لمقاييسه CBMN تسجيل MN فقط لتوصيف الاضطرابات الكيميائية والبيولوجية والإشعاعية والنووية-التعرض المهني، ومع ذلك فإنه يمكن توسيع المقاييس لتشمل تسجيل مؤشرات حيوية أخرى مثل: الجسور النووية البلاسمية nucleoplasmic bridges والبراعم النووية nuclear buds والفقاعات النووية nuclear blebs والخلايا الميتة بالتنخر و/أو الموت المبرمج apoptotic. يسمى هذا النوع من المقاييس بمقاييسه CBMN cyto assay الخلوية، وهو يعطي معلومات إضافية حول تضرر وترميم DNA والركود الخلوي cytostasis والسمية الخلوية cytotoxicity.

مقاييسه النوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء - المقاييسه الأكثر شيوعاً لك MN في الجسم الحي

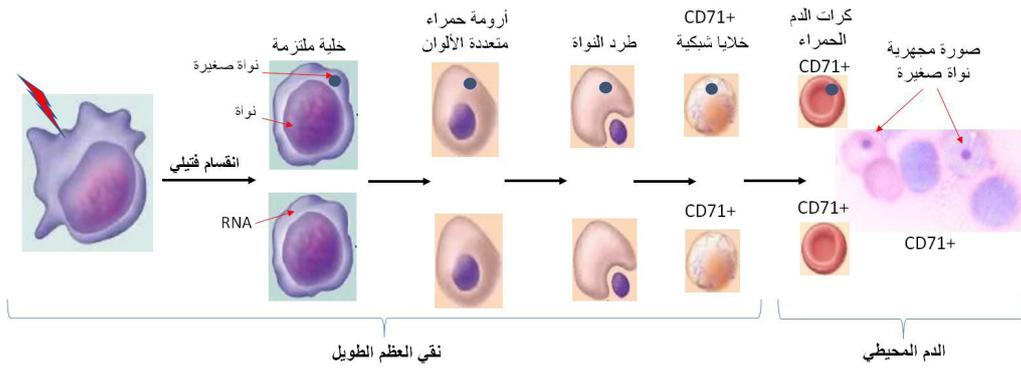
يعد تسجيل MN في كريات الدم الحمراء أمراً سهلاً نسبياً لأن الخلايا تفتقر إلى نواة ويتم التعرف بسهولة على MN باستخدام ملون رومانوسكي romanowsky staining القياسي للفحص بالمجهر الضوئي أو الأكرديين البرتقالي للفحص المجهرى التآلي. يمكن تحضير الشرائح باستخدام مسحة الدم من قطرة من الدم المضاف إليه الهيبارين للتسجيل باستخدام الفحص المجهرى أو بدلاً من ذلك يتم تثبيت كريات الدم الحمراء في المعلق وتحليلها بحثاً عن وجود MN باستخدام القياس الخلوي بالتدفق.

أجريت مقاييسه النوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء erythrocyte micronucleus assay EMn في البداية على كريات الدم الحمراء غير الناضجة من نقي عظم الفئران والجرذان الدقيقة. إن عيب هذا الفحص هو أن دراسة نقي العظم تستلزم التضحية بالقوارض. إضافة إلى ذلك، هناك عوامل مربكة محتملة مثل الخلايا المنواة الأخرى (الخلايا البدينة mast cells أو الخلايا المحببة granulocytes أو أنواع الليمفاويات الأخرى) الموجودة في نقي العظم. تم إجراء EMn أيضاً على مادة خلوية مأخوذة من نقي عظم الإنسان لتحديد الضرر الوراثي الخلوي بعد العلاج الإشعاعي والكيميائي.

نظراً للرضية العالية لهذه الطريقة، تم تطوير نهج بديل يستند إلى تقييم تواتر MN في كريات الدم الحمراء غير الناضجة في الدم المحيطي أثناء النضج، تفقد الخلايا طليعة الكريات الدم الحمراء نواتها، ومع ذلك تحتفظ بال MN المتكون أثناء المرحلة المنواة nucleated stage. يمكن بسهولة تمييز كريات الدم الحمراء غير الناضجة التي تسمى أيضاً بالخلايا الشبكية reticulocytes أو كريات الدم الحمراء متعددة الألوان polychromatic erythrocytes عن كريات الدم الحمراء الناضجة لأنها لا تزال تحتوي على RNA في السيتوبلازم. تشكل كريات الدم الحمراء غير الناضجة في نقي العظم حوالي 50% من جميع كريات الدم الحمراء.

تحتوي خلايا طليعة كريات الدم الحمراء البشرية الموجودة في نقي العظم الطويل للعينات الشاهدة على نوى صغيرة؛ نتيجة للتعرض البيئي أو المهني أو العوامل الوراثية على الأرحح (الشكل 5). تحتوي كريات الدم الحمراء غير الناضجة التي تنشأ من الخلايا السليفة أيضاً على MN، ولكنها لا تمثل سوى نسبة قليلة من جميع كريات الدم الحمراء في الدم المحيطي. على الرغم من أن تواتر MN في كريات الدم الحمراء غير الناضجة أعلى بكثير مما هو عليه في كريات الدم الحمراء الناضجة، فإن عملية الاصطفاء الطحالي splenic selection - وهي عملية تزيل بشكل فعال كريات الدم الحمراء المحتوية على نوى دقيقة من الدم المحيطي - تقلل بشكل كبير من تواتر MN. يحدث الاصطفاء الطحالي في الجرذان والبشر وكذلك في الفئران، ولكن بدرجة أقل، ولذلك يجب، في البشر، تسجيل ما لا يقل عن 10000 من كريات الدم الحمراء لأن تواتر MN في كريات الدم الحمراء يكون عادة منخفضاً جداً مقارنة مع وجودها في اللمفاويات، أو بدلاً من ذلك في كريات الدم الحمراء التي خرجت للتو من نقي العظم والتي تعرف أيضاً باسم الخلايا الشبكية. يمكن التعرف على الأخيرة على أنها كريات الدم الحمراء متعددة الألوان وهي أكبر بقليل وملونة تفاضلياً بالنسبة إلى كريات الدم الحمراء الناضجة بسبب محتواها العالي من RNA أو كريات الدم الحمراء التي لا تزال تعبر عن مستقبل ترانسفيرين CD71 ويمكن التعرف عليها باستخدام ضد موسوم بملون متفلور مضاد لهذا المستقبل (الشكل 5)، أو يمكن إجراء اختبار RBC MN بشكل أكثر موثوقية في الأشخاص الذين تم لديهم استئصال الطحال splenectomised. لزيادة موثوقية الفحص تمت أتمته MN في كريات الدم الحمراء غير الناضجة في الدم المحيطي ويتم تنفيذها بالقياس الخلوي بالتدفق. يمكن باستخدام هذه التقانة تحليل مئات الآلاف من الخلايا في وقت موثوق reliable time، مما يسمح بالتغلب على مشكلات العدد المنخفض من الخلايا المتاحة للتحليل والاصطفاء الطحالي لك MN. تم التحقق من صحة القياس الخلوي بالتدفق لك MN في كريات الدم الحمراء في كل من القوارض والبشر.

تنشأ MN في كريات الدم الحمراء من شظايا الصبغيات أو الصبغيات الكاملة التي لم تنفصل بشكل صحيح أثناء الانقسام في أرومات كريات الدم الحمراء المنواة nucleated erythroblasts في نقي العظم وتسمى أيضاً أرومة الحمراء السوية normoblasts. يتم طرد النواة من الأرومة الحمراء الناضجة وتحتفظ الخلايا الشبكية الناتجة بال MN وتخرج في النهاية من نقي العظم وتدخل مجرى الدم (الشكل 5).



الشكل 5. مقارنة النوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء للثدييات. (1) تحتوي كريات الدم الحمراء غير الناضجة في نقي العظم على نواة و RNA في السيتوبلازما. عندما يحرض تضرر DNA في الجسم الحي يمكن أن تنشأ النوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء ذات النواة. عندما يتم استبعاد النواة أثناء نضوج كريات الدم الحمراء تبقى النواة الدقيقة في السيتوبلازما. (2) في نقي العظام تشكل كريات الدم الحمراء غير الناضجة حوالي 50% من جميع كريات الدم الحمراء. ويمكن أحياناً أن تحتوي كريات الدم الحمراء غير الناضجة على Mn. (3) يتم في بعض الأحيان إطلاق كريات الدم الحمراء غير الناضجة إلى الدم المحيطي، حيث تشكل أقل من 5% من جميع كريات الدم الحمراء. يمكن التعرف على كريات الدم الحمراء غير الناضجة في الدم بسبب مستقبلاتها السطحية المحددة أو محتوى RNA. تجعل تقنية القياس الخلوي بالتدفق الـ EMn ممكنة في الدم المحيطي للقوارض والبشر.

يستغرق الأمر من 24 إلى 48 ساعة للتعبير عن MN في الأرومة الحمراء المنقسمة في نقي العظم حتى ظهور الخلية الشبكية مع MN في الدم. إضافة إلى ذلك يمكن أن تعيش كريات الدم الحمراء في الدم لمدة تصل إلى 126 يوماً. وتحدد حركية تعبير MN والهجرة إلى مجرى الدم والبقيا تواتر MN في كريات الدم الحمراء في الدم بعد التعرض الحاد أو المزمن للعوامل السامة جينياً في الجسم الحي.

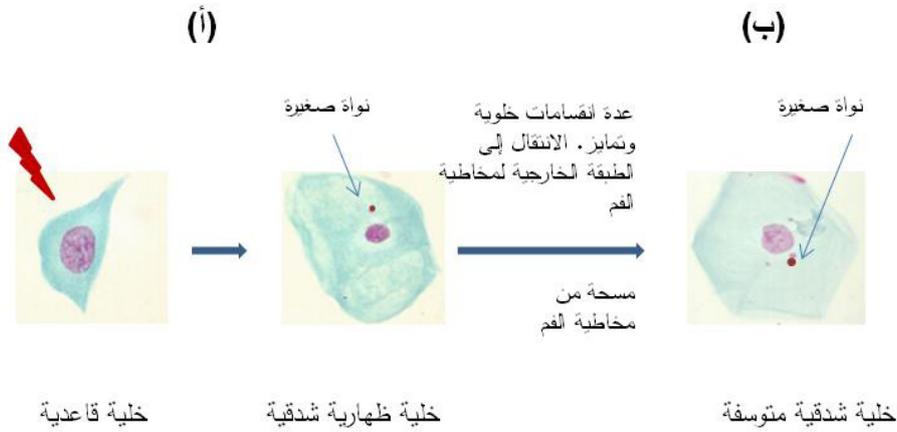
مقايمة النوى الدقيقة الشدقية BMN Buccal MN

يعد الغشاء المخاطي للفم أحد أكثر الأنسجة الظهارية التي يمكن الوصول إليها بسهولة في البشر وهو ذو أهمية كبيرة كمصدر للخلايا الشدقية حيث يمكن قياس المؤشرات الحيوية لتضرر DNA مثل MN. يمكن جمع خلايا الشدقي باستخدام ملعقة صيدلانية spatula أو فرشاة أسنان صغيرة بعد شطف الفم بالماء لإزالة اللعاب والحطام من تجويف الفم، ويجب غسل الخلايا لإزالة أكبر عدد ممكن من البكتيريا للحصول على عينة من الخلايا التي يمكن فيها بسهولة تسجيل وجود MN دون إرباك البكتيريا. يمكن بعد الغسيل إعادة تعليق العينة وتثبيتها باستخدام مثبت Saccomano's fixative. كما يمكن تخزين الخلايا المثبتة إما في الثلجة أو نقلها إلى شرائح نظيفة وذلك بإسقاط الخلايا بلطف على الشريحة أو عن طريق الطرد المركزي الخلوي، يتم بعد ذلك تلويح الخلايا باستخدام صبغة نوعية للـ DNA مثل ملون فولجين feulgen مع صبغة خضراء فاتحة للسيتوبلازم. ويمكن بعد ذلك فحص الخلايا بالضوء النافذ أو المنقول.

على الرغم من استخدام BMN منذ حوالي 40 عاماً، إلا أن استخدامها قد اكتسب المزيد من الاهتمام في السنوات الأخيرة فقط. ظهرت المنشورات الأولى التي تصف هذا الاختبار في الثمانينيات. ومع ذلك، فإن أول نشر للبروتوكول التشغيلي في Nature Protocols قد حدث خلال السنوات العشر الماضية بعد مواعمة وتنسيق المقايمة من قبل مجموعة HUMNxl الدولية. تنشأ الخلايا الشدقية التي يتم جمعها للفحص المجهرية من الانقسامات الفتيلية في الطبقة القاعدية التكاثرية للظهارة الشدقية. تكون الغالبية العظمى من هذه الخلايا عبارة عن خلايا حشافية squamous متميزة بشكل نهائي بعد الانقسام الخيطي مع سيتوبلازما كبيرة بالنسبة لحجم النواة ونسبة صغيرة من الخلايا القاعدية الأصغر حجماً بسبب كون مساحة السيتوبلازما هي الأصغر بالنسبة للنواة (الشكل 6). الجزء الأكبر من الخلايا الحشافية عبارة عن خلايا حية متميزة بشكل نهائي، أما الباقي فيتكون من خلايا في مراحل مختلفة من الموت الخلوي والتي تشمل خلايا تكون النوى فيها ذات كروماتين متكثف أو تكون النوى ممزقة karyorrhectic أو نوى متغلظة pyknotic أو خلايا متحللة النوى karyolytic يكون الكروماتين فيها متحللاً بالكامل. يتم تسجيل MN حصرياً في 2000 خلية قابلة للحياة متميزة على الأقل، 1000 من كل من عينات الخد الأيمن والأيسر. من المهم مراعاة أن ظهور خلية بها MN في الطبقة القاعدية على سطح الغشاء المخاطي الشدقي يستغرق ما بين 7-21 يوماً. ومن المحتمل أن يتغير هذا الإطار الزمني اعتماداً على قدرة الغشاء المخاطي على التكاثر والتي قد تتأثر بمستوى تضرر DNA في الأنسجة وعمر المتبرع، ولذلك قد تكون هناك حاجة إلى أكثر من وقت واحد لأخذ العينات لتقييم الضرر المتراكم لدينا بشكل صحيح لدى الفرد بعد التعرض الحاد ولتحديد متى يتحقق تعبير MN في الحالة المستقرة بعد التعرض المزمن. تنشأ MN في الخلايا القاعدية المنقسمة للظهارة الفموية ولكنها تلاحظ في الخلايا المتميزة في الطبقة الكيراتينية على السطح الشدقي (الخد). إضافة إلى MN، يمكن تحليل عدد من المؤشرات الحيوية

الوراثية الخلوية الأخرى، بما في ذلك تلك المتعلقة بموت الخلايا، مما يعطي مزيداً من المعلومات عن أصل أو منشأ ضرر DNA وركود الخلايا cytostasis والسمية الخلوية التي تشبه إلى حد ما المقاييس الخلوية للـ CBMN المذكورة سابقاً، ويسمى هذا النهج أيضاً المقاييس الخلوية للنوى الدقيقة الشدقية BMCyt buccal micronucleus cytome.

تتشكل MN في الخلايا الشدقية في الكائن الحي في الأنسجة الظهارية الشدقية السريعة الانقسام (الشكل 6). على الرغم من أن الخلايا من تجويف الفم تتعرض للعوامل السامة جينياً أو السامة للخلايا عن طريق الاستنشاق وتناول الطعام إلى حد أكبر من الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي، فإن تواتر الخلفية للـ MN في الخلايا الشدقية يكون منخفضاً جداً. وعلى الجانب الآخر، قد يكون المرضى الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي للرأس والرقبة بمثابة شاهد إيجابي، على الرغم من أنه يجب مراعاة بعض القضايا الأخلاقية، كما هو الحال في حالتهم، فإن جمع العينات يكون أكثر إشكالية بسبب الآفات والتهاب الغشاء المخاطي للفم. تم استخدام BMN لدراسة تأثير التغذية وعوامل نمط الحياة مثل التدخين وشرب الكحول أو مضغ التبغ والتعرض للعوامل السامة جينياً وخليوياً. ومن المثير للاهتمام أنه تم العثور على ارتباط بين تواتر MN في الخلايا الشدقية وزيادة مخاطر تسارع الشيخوخة وأنواع معينة من السرطان وأمراض التنكس العصبي neurodegenerative.



الشكل 6. مقاييس النوى الدقيقة الشدقية. (أ) يتم تحفيز MN في الجسم الحي بواسطة العوامل السامة جينياً في الأنسجة الظهارية الشدقية سريعة الانقسام. تتمايز الخلايا الظهارية وتوجه نحو الطبقة الخارجية من الغشاء المخاطي للفم. (ب) يمكن تقدير تواتر MN في مسحات الخلايا الشدقية المتوسفة.

يبدو أن لـ BMN ميزات على الأنواع الأخرى من MN لدراسة كيفية تأثير العوامل السامة للجينات على الكائنات الحية عن طريق الاستنشاق. إنها الطريقة الوحيدة القادرة على إظهار التأثيرات السامة للجينات لتركيزات معتدلة من الرادون مثل تلك التي يتم العثور عليها في غرف أو أقبية أو كهوف غير مهواة. إضافة إلى ذلك، تسمح حساسية BMN أيضاً بإظهار التأثيرات السامة الجينية للعمل في الرعاية الصحية، حيث يتعرض الموظفون لجرعات منخفضة جداً من الإشعاع. اكتسبت BMN شعبية وربما ستصبح اختباراً وراثياً خليوياً عيارياً، خاصة لأنها باضعة بالحد الأدنى وسهلة الإجراء، ويتم أخذ عينات من الخلايا من تجويف الفم.

مقاييس MN في أنواع الخلايا الأخرى

غالباً ما تدرس الخلايا الظهارية الحرشفية من عنق الرحم والمثانة فيما يتعلق بارتباط MN بالتعرض للعوامل السامة جينياً و/أو السرطان في هذه الأنسجة، فهي تشبه من الناحية المورفولوجية تلك الموجودة في الخلايا الشدقية وتستخدم معايير مماثلة للتسجيل بشكل عام لأنواع الخلايا هذه. عادة ما يتم جمع خلايا عنق الرحم كجزء من الفحص الطبي الروتيني لسرطان عنق الرحم عند الإناث وعادة ما يتم تلوينها باستخدام صبغة بابانيكولاو وpapanicolau stain التي لها عيوب تتمثل في عدم كونها غير نوعية للدنا. يوصى لقياس MN في خلايا عنق الرحم بإعداد شرائح منفصلة ملونة باستخدام feulgen أو DAPI الخاصة بالدنا. يتم جمع خلايا الظهارة البولية من عينات البول على مدار 24 ساعة بعد الطرد المركزي وغسل الخلايا التي يتم تلوينها لاحقاً وتسجيلها على النحو الموصى به سابقاً.

يتم من حين لآخر إجراء مقاييس MN أيضاً على خلايا أخرى غير الخلايا اللمفاوية والخلايا الليفية والخلايا الشدقية مثل خلايا الغشاء المخاطي للأنف nasal mucosa cells أو المريء أو خلايا البلغم الرئوية lung sputum cells أو خزعة خلايا الثدي بالإبرة الدقيقة أو بصيالات

الشعر المأخوذة من الجلد أو الخلايا المستمدة من البول urine-derived cells. وتبقى أهداف الاختبار وطريقة الأداء مشابهة لـ CBMN أو BMN ، ولكن لم تكتسب هذه الاختبارات حتى الآن شعبية كبيرة.

وبشكل عام، أظهرت معظم هذه الدراسات التي استخدمت هذه الأنواع من الخلايا زيادة تواتر MN فيما يتعلق بالتعرض للسموم الجينية في الجسم الحي و/أو درجة السرطان داخل الأنسجة المأخوذة. لا تزال الدراسات التي تم الإبلاغ عنها محدودة العدد ويعيقها عدم التجانس في تقنيات التلوين والتسجيل التي تحتاج إلى توحيد للحصول على ارتباطات أكثر موثوقية مع التعرض للسموم الجينية وخطر الإصابة بالسرطان.

في نهاية المطاف، تعتمد فائدة فحوصات MN والتحقق من صحتها في الدراسات البشرية إلى حد كبير على: (1) توافر بروتوكولات قوية موحدة تنتج نتائج متسقة عبر المختبرات. (2) درجة عالية من المعرفة الديموغرافية والوراثية ونمط الحياة وهي العوامل التي تؤثر على تواتر MN بحيث تأخذ تصاميم الدراسة في الاعتبار هذه المتغيرات المهمة. (3) دليل قوي على ارتباطها بالصحة والمرض.

يصف الجدول 5 بإيجاز الوضع الحالي لتوحيد المقاييس والتحقق من صحة فحوصات MN الأكثر استخداماً في الدراسات البشرية. من الواضح في هذه المرحلة أن مقاييسه CBMN للخلايا للمفاوية هي أفضل اختبار MN تم التحقق منه للتحقق من تضرر DNA وعدم استقرار الصبغيات في البشر.

الجدول 5. الوضع الحالي لتوحيد المقاييس والتحقق من صحة فحوصات MN الأكثر استخداماً في الدراسات البشرية.

بروتوكول مخبري عياري*	دراسات التعرض للسموم الجينية**	دراسات العمر والجنس***	دراسات التغذية ونمط الحياة	الدراسات الوراثة و/أو التوائم	دراسات حالة شاهد للسرطان وأمراض أخرى	الدراسات المستقبلية لمخاطر الإصابة بالسرطان وأمراض أخرى
نعم	نعم****	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم
نعم	نعم	نعم	نعم	نعم	نعم	لا
لا	نعم	نعم	نعم	لا	نعم	لا
لا	نعم	لا	لا	نعم	نعم	لا
لا	نعم	لا	نعم*****	لا	نعم	لا
لا	نعم	نعم	نعم*****	لا	لا	لا

* بروتوكول مفصل تم نشره في مجلة مرموقة ومحكمة وتم التحقق من صحته من قبل مخبر أو أكثر من خلال دراسة مقارنة بين المختبرات. ** تشمل السموم الجينية الكيميائية و/أو الإشعاعية. *** دراسات كانت نتيجتها الرئيسية هي تأثير العمر والجنس. **** من بين فحوصات MN، تم اعتماد مقاييسه CBMN للمفاوية فقط لأغراض القياس البيولوجي للتعرض للإشعاع المؤين من قبل الوكالة الدولية للطاقة الذرية ***** تم الإبلاغ عن آثار التدخين فقط حتى الآن.

الفحوصات الخلوية Cytome للنوى الدقيقة في البشر

من الواضح عند فحص الشرائح المجهرية لتسجيل تواتر MN أن العديد من الشذوذات الخلوية الأخرى قد تكون موجودة بمعزل عن MN. يمكن تصنيف هذه الشذوذات إلى ثلاث فئات: (1) شذوذات نووية. (2) المؤشرات الحيوية للموت الخلوي. (3) مؤشرات حيوية تشير إلى معدل انقسام الخلية أو فشل انقسام الخلية. يُعرف هذا النهج الأكثر شمولاً لفحوصات MN بمفهوم "السيتومي" الذي يهدف إلى وصف كل أو معظم السمات الظاهرية ذات الصلة على المستوى الخلوي المرتبطة بالسمية الجينية و/أو السمية الخلوية والتي ترتبط بشكل مباشر أو غير مباشر بتكون MN. يختلف السيتومي المرصود في فحوصات MN اعتماداً على نوع الخلية وخصائص مقاييسه MN المستخدمة.

يصف الجدول 6 المؤشرات الحيوية التي يتم تسجيلها في مقياسه CBMN السيتومية للمفاويات وفحص MN السيتومي للخلايا الشدقية.

علم Cytome هو دراسة بيولوجيا الخلية (علم الخلية cytology) والكيمياء الحيوية في الأنظمة الخلوية على مستوى الخلية الواحدة، فهو يجمع كل المعرفة المعلوماتية الحيوية لمحاولة فهم الهندسة المعمارية الجزيئية ووظائف نظام الخلية Cytome. يتم تحقيق معظم ذلك باستخدام التقانات الجزيئية والمجهريّة التي تسمح بتصوير المكونات المختلفة للخلية أثناء تفاعلها في الجسم الحي.

الجدول 6. المؤشرات الحيوية في مقياسه الخلايا الليمفاوية CBMN cytome ومقياسه MN cytome الشدق.

البارامتر (المعلمة)	فحص CBMN السيتومي للمفاويات	فحص MN السيتومي للشدق
الشدوات النووية	<ul style="list-style-type: none"> ● النوى الدقيقة ● البراعم النووية ● تقاس في الخلايا أحادية النواة ● نوى مدمجة دائرية، نوى حدوية * 	<ul style="list-style-type: none"> ● النوى الدقيقة ● البراعم النووية ● تقاس في خلايا أحادية النواة متميزة قابلة للحياة ● ملاحظة: لا يتم قياس الجسور النووية لأن تواتر الخلايا ثنائية النواة منخفض جداً في فحص الشدق
المؤشرات الحيوية لموت الخلية	<ul style="list-style-type: none"> ● خلايا نخرية ● خلايا موت مبرمج 	<ul style="list-style-type: none"> ● خلايا الكروماتين المكثف ● خلايا ممزقة النواة ● خلايا متغلظة ● خلايا متحللة النواة
المؤشرات الحيوية لانقسام الخلية	<ul style="list-style-type: none"> ● أحادية النواة ● ثنائية النواة ● خلايا متعددة النوى ● التي يُحسب منها مؤشر الانقسام النووي 	<ul style="list-style-type: none"> ● الخلايا القاعدية ** ● خلايا ثنائية النواة ***

* تم حتى الآن وصف هذه الشذوات النووية والتحقق من صحتها في الدراسات في الزجاج باستخدام مقياسه CBMN الخلايا للمفاويات في ظل ظروف نقص حمض الفوليك أو نقص مثيلة الدنا DNA hypomethylation.

** قد يختلف تواتر الخلايا القاعدية التي يتم جمعها أثناء أخذ العينات من الناحية الداخلية للحد اعتماداً على عدد الخلايا القاعدية في الطبقة القاعدية ومدى تسطح حواف الشبكية المعروفة أيضاً باسم "الأوتاد" الشبكية حيث توجد الطبقة القاعدية.

*** قد يزداد تواتر الخلايا ثنائية النواة بسبب تثبيط الانقسام السيتوبلازمي بواسطة استشعار نقطة تفتيش الدورة الخلوية للصبغيات المفصولة بشكل سيء أثناء طور الهجرة.

من المهم عند استخدام نهج المقياس السيتومية للنوى الدقيقة MN cytome assay أن يتم التحقق أيضاً من ارتباط المؤشرات الحيوية المختلفة مع بعضها لأن هذا قد يوفر رؤى ميكانيكية إضافية. على سبيل المثال، يمكن تفسير الارتباط الوثيق بين MN والجسور النووية والبراعم النووية في اللمفاويات التي تعاني من نقص حمض الفوليك أو اللمفاويات المعرضة للإشعاع المؤين من خلال دورات كسر-جسر-اندماج (breakage-fusion-bridge cycles) التي تتثبط عن طريق تكون الصبغيات ثنائية المريكز المتولدة إما عن طريق اندماج نهاية التيلومير telomere end-fusions أو خطأ ترميم mis-repair أو كسور جداول DNA. في حالة الخلايا الشدقية، تشير الارتباطات الإيجابية بين تواتر الخلايا القاعدية والكروماتين المكثف والخلايا ممزقة النواة karyorrhexis والخلايا متغلظة النواة pyknotic والمنحلة النواة karyolytic ولكن دون MN أو البراعم النووية، إلى احتمال أن تمثل هذه الأنواع من الخلايا عملية التناكس أو التحلل النووي nuclear degeneration التي تحدث عادة خلال تمايز الخلايا الظهارية والتشكل في الغشاء المخاطي للفم.

رؤية المنظمات الدولية

يكتسب التطبيق المستقبلي لمقياسه MN اهتماماً أكبر منذ الاعتراف به من قبل منظمة الوقاية الدولية international protection والمنظمات العلمية للمعايير normalization and scientific organizations مثل الوكالة الدولية للطاقة الذرية IAEA وشبكة قياس الجرعات البيولوجية "الشبكة الأوروبية المستمرة لقياس الجرعات البيولوجية والأثر الرجعي RENEB Running the European Network of Biological and Retrospective

Physical Dosimetry"، اللتين تعتبران أن مقياس MN طريقة قياس حيوية دقيقة للجرعة أو OECD والمنظمة الدولية للمعايير ISO International Organization for Standardization التي أصدرت معايير كيفية استخدام MN في علم السموم الجينية وللقياس البيولوجي للجرعات على التوالي. وأخيراً، تم إنشاء المشروع الدولي للنوى الدقيقة البشرية HUMN International Human Micronucleus Project، وهو أكبر قاعدة بيانات لنتائج MN في الخلايا الليمفاوية والخلايا الشدقية.

ولطالما اعتبرت الوكالة الدولية للطاقة الذرية قياس الجرعات البيولوجية بما في ذلك MN عنصراً هاماً في نظام الوقاية الإشعاعية، وتم تحت رعايتها تطوير طبعات لاحقة من الكتب المدرسية حول هذه المسألة في الأعوام. يعدّ المنشور الأخير: "مقاييس الجرعات الخلوية الوراثة: التطبيقات في التأهب والاستجابة لحالات الطوارئ الإشعاعية" الخلاصة الأكثر شمولاً حتى الآن حول تقانات قياس الجرعة الإشعاعية بيولوجياً. إضافة إلى ذلك، أعدت الوكالة الدولية للطاقة الذرية سلسلة من التقارير حول الحوادث التي حدثت في جميع أنحاء العالم والتي تنطوي على التعرض للإشعاع مع تحليل شامل لما حدث ولماذا وما هي الاستنتاجات التي يمكن استخلاصها للمستقبل. تم في بعض هذه الحوادث استخدام CBMN لتقدير جرعة الإشعاع.

تدعم الوكالة تطوير واستدامة الطرائق البيولوجية لقياس الجرعات في الدول الأعضاء. ويتحقق ذلك من بين أمور أخرى من خلال ما يسمى بالأنشطة البحثية المنسقة CRAs، والتي تهدف إلى اكتساب ونشر المعرفة والتكنولوجيا الجديدة المتولدة من خلال استخدام العلوم النووية والإشعاع وتقنيات النظائر. تم في عام 2017 إطلاق CRA الجديدة بعنوان: "تطبيقات طرق قياس الجرعات البيولوجية في علاج الأورام بالإشعاع والطب النووي والأشعة التشخيصية والتداخلية MEDBIODOSE". كان الهدف من CRA هذا هو إثبات جدوى الطرائق البيولوجية لقياس الجرعات فيما يتعلق بآثار الإجراءات الطبية التي تنطوي على الإشعاع المؤين وتحسينها. تعدّ CBMN واحدة من أكثر المقاييس قيمة لهذا الغرض ويتم استخدامها في 7 من أصل 39 مشروعاً فرعياً، وتغطي موضوعات مثل: القياس البيولوجي لجرعات علاج المرضى المصممة بشكل فردي وقياس الجرعات البيولوجية لتقييم السمية الجينية والتنبؤ بالسمية الإشعاعية للأنسجة الطبيعية عن طريق التشعيع خارج الجسم الحي أو عن طريق المؤشرات الحيوية في الجسم الحي واستخدام CBMN للتنبؤ بمخاطر الإصابة بالسرطان.

تم إنشاء الشبكة الأوروبية للقياس البيولوجي للجرعة RENE European Biodosimetry Network نتيجة لمشروعين: MULTIBIODOSE و RENE الذين يركزان على تنفيذ الاختبارات الوراثة الخلوية في أوروبا. تم في إطار مشروع MULTIBIODOSE مواصلة CBMN في المختبرات المشاركة وتم التحقق من صحة النماذج الأوتوماتيكية وشبه الآلية للمقاييس بنجاح. وقد ثبت أن النسخة شبه الآلية للمقاييس تعطي نتائج جيدة مثل التسجيل اليدوي. أثبتت استمرارية مشروع RENE أنه يمكن استخدام CBMN في سيناريو التعرض للإشعاع الشامل مما يعطي النتائج في وقت معقول. تم إجراء أنواع مختلفة من المقارنات بين المختبرات واختبار الطرق الفردية لقياس الجرعات بيولوجياً ورد فعل المختبرات على تنشيط الشبكة، كما تم تقدير قدرة قياس الجرعات البيولوجية في أوروبا محسوبة بعدد العينات التي يمكن تحليلها في وقت معين؛ نظراً لأن RENE يتعاون مع شبكات قياس الجرعات البيولوجية في كندا وأمريكا الجنوبية واليابان وآسيا، فإنه من الممكن اعتبار التبادل الدولي للعينات الذي تم اختباره، الخطوة الأولى إلى شبكة عالمية للقياس البيولوجي للجرعات.

كما أن CBMN حاضرة أيضاً في مجال اهتمام المنظمات التي تصدر معايير حول استخدام طرائق البحث في مختلف جوانب الحياة اليومية والصناعة مثل OECD أو ISO، وتعدّ وثائقهم الفنية و/أو معاييرهم هي الأساس لاعتماد الطريقة، مما يضمن نظرياً أن المختبرات التي تجري الاختبارات وفقاً لهذه الوثائق تحصل على نتائج صحيحة بشكل موضوعي، يمكن مقارنتها بالمختبرات المعتمدة الأخرى. وفيما يتعلق بـ MN، أصدرت منظمة التعاون والتنمية في الميدان الاقتصادي OECD دليلين تقنيين: "دليل OECD رقم 474 لاختبار المواد الكيميائية واختبار النوى الدقيقة في كريات الدم الحمراء" ودليل OECD رقم 487 لاختبار المواد الكيميائية واختبار النوى الدقيقة في خلايا الثدييات في الزجاج" وكلاهما مخصص للمختبرات التي تدرس السمية الجينية للأدوية والمواد الكيميائية في الجسم الحي وفي الزجاج. يجب التأكيد على أن دراسات السمية الجينية هي جزء مهم من التجارب السريرية البشرية للأدوية الجديدة. وبدورها، أصدرت ISO المعيار ISO 17099: 2014 "الوقاية الإشعاعية - معايير الأداء للمختبرات باستخدام مقياس النوى الدقيقة بالحصارة الانقسامية CBMN في لمفاويات الدم المحيطي لقياس الجرعات بيولوجياً".

تأسس مشروع HUMN في عام 1997 لتنسيق الجهود البحثية العالمية التي تهدف إلى استخدام MN لدراسة تضرر DNA في البشر. تم على مدار 15 عاماً، تحقيق عدد من الأهداف، فقد تم تحديد 130 مختبراً نشرت أوراقاً حول اختبار MN وكان 42 منهم يتعاونون في

HUMN، وتم توحيد بروتوكول CBMN ومعايير التسجيل، كما تم إنشاء العلاقة بين مستوى MN والعمر والجنس وحالة التدخين. وإضافة إلى ذلك وجد أن متوسط تواتر MN في الشاهد يبلغ 6.5 MN/1000 خلية ثنائية النواة بتقانة CBMN في قاعدة بيانات تضم 7000 متبرع. وأشارت الدراسة المستقبلية بنفس البيانات إلى أن زيادة تواتر MN يرتبط بخطر الإصابة بالسرطان.

قررت مجموعة تنسيق مشروع HUMN في عام 2007 إطلاق مشروع جديد يأخذ في الاعتبار BMN وسمي المشروع بـ HUMNXL، حيث يتم تسجيل MN في الخلايا الشدقية المتوسفة، وقد تم إرسال الاستبيان إلى 188 مختبراً في جميع أنحاء العالم بناءً على المنشورات الصادرة باستخدام BMN. قرر ثمانية وخمسون مختبراً التعاون في المشروع وتم جمع قاعدة بيانات لأكثر من 5000 موضوع ووُضِعَ بروتوكول BMN ومعايير التسجيل، وتم النظر في عوامل مثل العمر والجنس والتدخين التي يمكن أن تغير مستوى MN في الشاهد. وقد تبين أن تواتر MN في الخلايا الشدقية للشاهد كان منخفضاً ويمثل 1.1/1000 خلية CI 95% 0.70-1.72، ولكن لتقليل التباين في تقديرات متوسط MN يوصى بتسجيل 4000 خلية بدلاً من 2000 كما جرت العادة. تم إجراء المقارنة بين المختبرات وأثبتت أن المشاركين تعرفوا بشكل صحيح على عينات من الأشخاص الذين خضعوا لـ RT بناءً على تواتر MN والبراعم النووية والخلايا ثنائية النوى المتباينة.

الاستنتاجات والتوجهات المستقبلية

أصبحت MN واحدة من أهم المؤشرات الحيوية لتضرر DNA وعدم استقرار الصبغيات في البشر. تم دعم تقييس standardisation والتحقق من صحة validation المقاييس السيتومية للنوى الدقيقة للمفاويات البشرية والشدق باعتبارها معلمات حيوية لسلامة الجينوم البشري والصحة إلى حد كبير من خلال جهود المجموعة الدولية لمشروع النوى الدقيقة البشري HUMN human micronucleus project الذي تأسس في عام 1997، ولكن يلزم بذل مزيد من الجهود لتحقيق ذلك عبر فحوصات MN في الأنسجة الأخرى. لقد تحسنت تقانات أتمتة قياس MN بشكل موثوق وسريع بشكل كبير ولكن ليست هناك حاجة إلى مزيد من العمل لقياس MN فحسب، بل أيضاً لقياس الشذوذات النووية الأخرى المرتبطة بها والواسمات الجزيئية التي توفر معلومات مهمة حول أصل عدم الاستقرار الجيني في الأنسجة وعواقبه الصحية. وينبغي في هذا الصدد، إيلاء المزيد من الاهتمام لتقنيات التحليل العالية الإنتاجية والتحليل عالية المحتوى التي لا تلتقط فحسب، بل تفسر أيضاً ثراء هذه البيانات بحيث يكون استخدامها أكثر عملية.

إضافة إلى ذلك، فإن بيولوجيا وآليات تكون MN مفهومة بشكل أفضل مما كانت عليه قبل عدة عقود. إن النقاط البارزة فيما يتعلق بالمعرفة الجديدة هي الاكتشافات التي تمت على مدار السنوات القليلة الماضية التي تفيد بأن MN هي نفسها آلية رئيسية يتم بواسطتها تحطيم أو تكسير الصبغيات التي تصبح مفردة التحوير (التطفر) في غضون بضع دورات انقسام خلوي كما يتم تحفيز نظام المناعة الفطري بواسطة التسرب الذاتي للدنا من MN الممزقة مسبباً الالتهاب. تشير هذه المعرفة إلى أن MN ليست فقط علامة بيولوجية لتسارع الشيخوخة وبدء السرطان ولكنها أيضاً محفزة لهذه العمليات.

توفر العواقب الالتهابية لتكون MN واضطرابها تفسيراً إضافياً مهماً لربط MN مستقبلياً ليس فقط بالسرطان ولكن أيضاً بوفيات أمراض القلب والأوعية الدموية ومضاعفات الحمل إن أحد أقوى جوانب التكون التلقائي لـ MN في البشر هو زيادتها مع تقدم العمر مما يثير التساؤل عما إذا كانت MN مساهماً رئيسياً في زيادة الخلايا المتشيخنة والالتهابات وأمراض المناعة الذاتية المرتبطة بالعمر، أي أنها ليست مجرد مصادفة مع هذه العمليات ولكنها بالأحرى تشكل الدوافع الرئيسية للأمراض التنموية والتكسسية. تشير الأسباب والعواقب الصحية متعددة الأوجه إلى تكوّن MN وتبرر الحاجة إلى توسيع الجهود لتطوير استراتيجيات بيئية وتغذوية وأنماط الحياة تساعد على التخفيف من تكون MN طوال فترة الحياة. ولهذه الأسباب من المرجح أن تصبح MN اختباراً روتينياً للعلامات الحيوية للحالة الصحية للجينوم في الممارسة الطبية الحديثة.

أصبحت فحوصات MN روتينية في دراسات السموم الوراثية في الزجاج وفي الجسم الحي في البشر ولكن تطبيقها في البيئة السريرية لم يحقق بعد كامل إمكاناته على الرغم من حقيقة أن هذا المعلم الحيوي قد تم ربطه بمجموعة واسعة من الأمراض التنموية والتكسسية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات المستقبلية للتحقق من القيمة التنبؤية لمقاييس CBMN للمفاوية والبدء في الوصول إلى هذا المستوى العالي من الأدلة لفحوصات MN في أنواع الخلايا الأخرى. وما زال هناك الكثير لتتعلمه عن أصل وعواقب تكون MN في البشر.

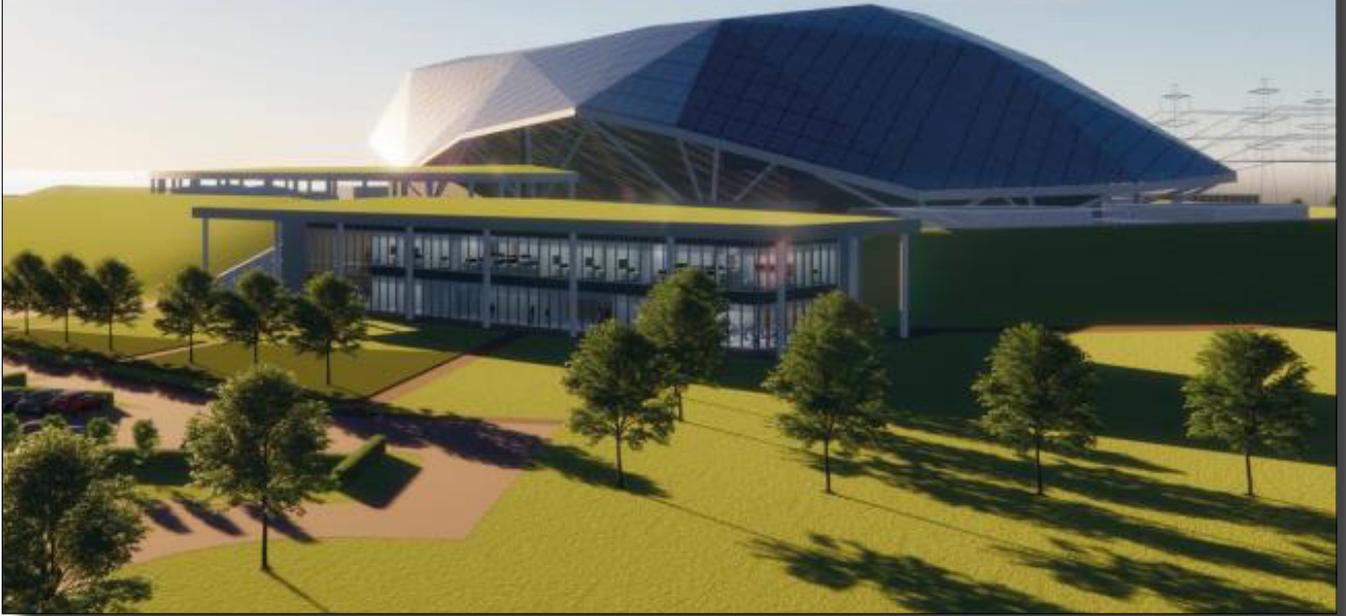
- Ainsbury, E.A., Moquet, J., Sun, M., et al. 2022. The future of biological dosimetry in mass casualty radiation emergency response, personalized radiation risk estimation and space radiation protection. *International Journal of Radiation Biology*, 98(3), pp.421-427.
- Aparna, V., Sachu, P., Raganathan, T., et al. 2023. Cytogenetic Bio Monitoring Using Micronuclei Assay In Petrol Pump Workers Using Rapid Pap Staining Technique-An Observational Study. *Eur. Chem. Bull.*, 12(Special Issue 5), 4923 – 4929
- Baert A., Depuydt J., van Maerken T., et al. 2015. Increased chromosomal radiosensitivity in asymptomatic carriers of a heterozygous BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res.*18:52.
- Barker P.E. 1982. Double minutes in human tumor cells. *Cancer Genet. Cytogenet.*;5:81–94.
- Bhilwade, H.N., Jayakumar, S., Chaubey, R.C., 2014. Age-dependent changes in spontaneous frequency of micronucleated erythrocytes in bone marrow and DNA damage in peripheral blood of Swiss mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 770, pp.80-84.
- Bolognesi C., Fenech M. 2019. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol. Biol.* 2031:147–163.
- Bonassi, S. and Fenech, M., 2019. Micronuclei and their association with infertility, pregnancy complications, developmental defects, anaemias, inflammation, diabetes, chronic kidney disease, obesity, cardiovascular disease, neurodegenerative diseases and cancer. In *The Micronucleus Assay in Toxicology* (pp. 38-78).
- Brzozowska B., Ainsbury E., Baert A., et al. 2017. RENEB accident simulation exercise. *Int J Radiat Biol.* 93:75–80.
- Bull, C.F.; Beetstra-Hill, S.; Benassi-Evans, et al. 2011. Application and adaptation of the in vitro micronucleus assay for the assessment of nutritional requirements of cells for DNA damage prevention. *Mutagenesis*, 26, 193–197.
- Cao Y., Xu Q., Jin Z.D., et al. 2011. Induction of adaptive response: Pre-exposure of mice to 900 MHz radiofrequency fields reduces hematopoietic damage caused by subsequent exposure to ionising radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 87:720–728.
- Cavalcante D.N., Sposito J.C., Crispim B.D., et al.2017. Genotoxic and mutagenic effects of passive smoking and urban air pollutants in buccal mucosa cells of children enrolled in public school. *Toxicol. Mech. Methods.* 27:346–351.
- Claes K., Depuydt J., Taylor A.M., et al. 2013. Variant ataxia telangiectasia: Clinical and molecular findings and evaluation of radiosensitive phenotypes in a patient and relatives. *Neuromolecular Med.*15:447–457.
- Depuydt J., Baeyens A., Barnard S., et al. et al. 2017. RENEB intercomparison exercises analyzing micronuclei (Cytokinesis-block Micronucleus Assay) *Int. J. Radiat. Biol.* 93:36–47.
- Dertinger S.D., Torous D.K., Hayashi M., et al. 2011. Flow cytometric scoring of micronucleated erythrocytes: An efficient platform for assessing in vivo cytogenetic damage. *Mutagenesis.* 26:139–145.
- Dhillon, V.S., Deo, P., Bonassi, S. et al. 2021. Lymphocyte micronuclei frequencies in skin, haematological, prostate, colorectal and esophageal cancer cases: A systematic review and meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, p.108372.
- Donnellan, L., Simpson, B.S., Dhillon, V.S., et al. 2022. Folic acid deficiency increases sensitivity to DNA damage by glucose and methylglyoxal. *Mutagenesis*, 37(1), pp.24-33.
- Escher, B.I., Stapleton, H.M. and Schymanski, E.L., 2020. Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*, 367(6476), pp.388-392.
- Felka T, Lemke J, Lemke C, Michel S, et al. 2007. DNA degradation during maturation of erythrocytes - molecular cytogenetic characterization of Howell-Jolly bodies. *Cytogenet Genome Res.* 119(1-2):2-8. doi:10.1159/000109611
- Fenech M., Knasmueller S., Bolognesi C., et al. 2020. Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 786, p.108342.

- Francois M., Leifert W., Hecker J., et al. 2014. Altered cytological parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cytometry Part A*, 85(8), pp.698-708.
- Gisselsson D., Jonson T., Petersén A., et al. 2001. Telomere dysfunction triggers extensive DNA fragmentation and evolution of complex chromosome abnormalities in human malignant tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98:12683–12688.
- Gupta A.K. and Kumar, S.B., 2023. Reticulocytes-Mother of Erythrocytes. *The Erythrocyte - A Unique Cell*. IntechOpen.
- Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the Radiologist*. 8th ed. Wolters Kluwer; Philadelphia, PA 19103, USA: 2019.
- Hayashi M., MacGregor J.T., Gatehouse D.G., et al. 2007. In Vivo Micronucleus Assay Working Group, IWGT. In vivo erythrocyte micronucleus assay III. Validation and regulatory acceptance of automated scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes, with discussion of non-hematopoietic target cells and a single dose-level limit test. *Mutat. Res.* 627:10–30.
- Hellmann A., Weber S. Lott, J. 2023. Establishment of an in vivo micronucleus assay using flow cytometry. *Spanish Journal of Environmental Mutagenesis and Genomics*, 27(1), pp.159-159.
- Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, et al. 2008. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res.* 659(1-2):93-108.
- Hopf N.B., Danuser B., Bolognesi C. et al. 2020. Age related micronuclei frequency ranges in buccal and nasal cells in a healthy population. *Environmental research*, 180, p.108824.
- IAEA . *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies*. IAEA; Vienna, Austria: 2011.
- IAEA. 2017. *Applications of Biological Dosimetry Methods in Radiation Oncology, Nuclear Medicine, and Diagnostic and Interventional Radiology (MEDBIDDOSE)* [(accessed on July 11, 2023)]; Available online: <https://www.iaea.org/projects/crp/e35010>.
- IAEA. Factsheet IAEA Coordinated Research Activities, IAEA Office of Public Information and Communication, August 2019. Available online: <https://www.iaea.org/sites/default/files/19/09/iaea-coordinated-research-activities.pdf>.
- IAEA. *Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment*, Technical Reports Series No. 260. IAEA; Vienna, Austria: 1986.
- IAEA. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment*, Technical Reports Series No. 405. IAEA; Vienna, Austria: 2001.
- ISO 17099:2014 *Radiological Protection—Performance Criteria for Laboratories Using the Cytokinesis Block Micronucleus (CBMN) Assay in Peripheral Blood Lymphocytes for Biological Dosimetry*. [(accessed on July 11, 2023)]; 2014 Available online: <https://www.iso.org/standard/59141.html>.
- Kadeh H., Saravani S., Moradi M. et al. 2023. A Comparative Evaluation of the Genotoxic Effects of Mobile Phone Radiation Using Buccal Micronucleus Assay. *Journal of Dentistry*, 24(1 Suppl), p.118.
- Katta R., RAO, K.N., MURTHY, et al. 2022. Micronucleus Scoring in Fine Needle Aspiration Cytology of Breast Lesions-A Retrospective Analytical Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 16(8).
- Kim S.R., Kim T.H., Ryu S.Y., et al. 2003. Measurement of micronuclei by cytokinesis-block method in human, cattle, goat, pig, rabbit, chicken and fish peripheral blood lymphocytes irradiated in vitro with gamma radiation. *In Vivo*. 17:433–438.
- Kirsch-Volders M., Bonassi S., Knasmueller S., et al. 2014. Commentary: Critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals-a HUMN project perspective. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 759:49–58.
- Klaasen S.J., Truong M.A., van Jaarsveld R.H., et al. 2022. Nuclear chromosome locations dictate segregation error frequencies. *Nature*, 607(7919), pp.604-609.
- Knasmueller S., Misik M., Kundi M. et al. 2023. Impact of nutrition and life style on formation of micronuclei. *Spanish Journal of Environmental Mutagenesis and Genomics*, 27(1), pp.194-194.

- Kulka U., Abend M., Ainsbury E., et al. 2017. RENEB—Running the European Network of biological dosimetry and physical retrospective dosimetry. *Int. J. Radiat. Biol.* 93:2–14.
- Ladeira C., Smajdova L. 2017. The use of genotoxicity biomarkers in molecular epidemiology: Applications in environmental, occupational and dietary studies. *AIMS Genet.* 4:166–191.
- Lam W. Y., Jash A., Yao, C. H., et al. 2018. Metabolic and Transcriptional Modules Independently Diversify Plasma Cell Lifespan and Function. *Cell reports*, 24(9), 2479–2492.e6.
- Lewis CW, Golsteyn RM. 2016. Cancer cells that survive checkpoint adaptation contain micronuclei that harbor damaged DNA. *Cell Cycle.* 15(22):3131-3145.
- Lindholm C., Norrpa H., Hayashi M., Sorsa M. 1991. Induction of micronuclei and anaphase aberrations by cytochalasin-B in human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* 260:369–375.
- Linhares, D., Garcia, P., Viveiros, F., et al. 2023. Chronic exposure to volcanogenic carbon dioxide and radon: how does it affect lung function and DNA in oral epithelial cells of the inhabitants in hydrothermal areas (No. EGU23-2652). *Copernicus Meetings*.
- Luzhna, L., Kathiria, P. and Kovalchuk, O., 2013. Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond. *Frontiers in genetics*, 4, p.131.
- Lyulko O.V.; Garty G.; Randers-Pehrson G. et al. 2014. Fast image analysis for the micronucleus assay in a fully automated high-throughput biodosimetry system. *Radiat. Res.*, 181, 146–161.
- Macallan DC, Busch R, Asquith B. 2019. Current estimates of T cell kinetics in humans. *Curr Opin Syst Biol.* 18:77-86.
- Maciejowski J, Li Y, Bosco N, Campbell PJ, et al. 2015. Chromothripsis and Kataegis Induced by Telomere Crisis. *Cell.* 163(7):1641-1654.
- Maiato H., Sónia Silva S. 2023. Double-checking chromosome segregation. *J. Cell Biol.* Vol. 222 No. 5 e202301106.
- Marcon A.E., Navoni J.A., de Oliveira Galvão M.F., Garcia A.C.F.S., do Amaral V.S., Petta R.A., Campos T.F.D.C., Panosso R., Quinelato A.L., de Medeiros S.R.B. Mutagenic potential assessment associated with human exposure to natural radioactivity. *Chemosphere.* 2017;167:36–43.
- Nersesyan A, Muradyan R, Kundi M, et al. 2020. Smoking causes induction of micronuclei and other nuclear anomalies in cervical cells. *Int J Hyg Environ Health.* 226:113492
- Nersesyan, A., M. Kundi, M. Fenech, et al. 2022. "Recommendations and quality criteria for micronucleus studies with humans." *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 789: 108410.
- Nersesyan, A., Setayesh, T., Kundi, M., et al. 2019. Experiments with Micronucleus Assays Using Nasal, Urothelial and Cervical Human Cells. In *The Micronucleus Assay in Toxicology* (pp. 111-127).
- Novikov, N.M., Zolotaryova, S.Y., Gautreau, A.M. et al. 2021. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. *British journal of cancer*, 124(1), pp.102-114.
- OECD T., No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. [(accessed on July 11, 2023)]; 2016
- Offer T, Ho E, Traber MG, et al. 2005. A simple assay for frequency of chromosome breaks and loss (micronuclei) by flow cytometry of human reticulocytes. *FASEB J.* 19(3):485-487.
- Pardini B., Viberti C., Naccarati A., et al. 2017. Increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of bladder cancer. *British journal of cancer*, 116(2), pp.202-210.
- Resendes A.S., dos Santos D.S., França F.M., et al. 2018. Acute toxic and genotoxic effects of formalin in *Danio rerio* (zebrafish) *Ecotoxicology.* ;27:1379–1386.
- Rodrigues M.A., Beaton-Green L.A., Wilkins et al. 2018. The potential for complete automated scoring of the cytokinesis block micronucleus cytome assay using imaging flow cytometry. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836, pp.53-64.

- Rohr P., da Silva G.F., Vicentini V.E.P., et al. 2020. Buccal micronucleus cytome assay: Inter-laboratory scoring exercise and micronucleus and nuclear abnormalities frequencies in different populations from Brazil. *Toxicology Letters*, 333, pp.242-250.
- Ruiz-Ruiz B., Arellano-García M.E., Radilla-Chávez P., et al. 2020. Cytokinesis-block micronucleus assay using human lymphocytes as a sensitive tool for cytotoxicity/genotoxicity evaluation of AgNPs. *ACS omega*, 5(21), pp.12005-12015.
- Saks M., Upreti S., Rajendra S.V., et al. 2017. Genotoxicity: Mechanisms, Testing Guidelines and Methods. *Glob. J. Pharmaceu. Sci.* 555575:1–6.
- Sears D.A. and Udden M.M., 2012. Howell-Jolly bodies: a brief historical review. *Am. J. Med. Sci.*, 343(5), pp.407-409.
- Setayesh T., Nersesyán A., Kundi M., et al. 2021. Impact of infections, preneoplasia and cancer on micronucleus formation in urothelial and cervical cells: A systematic review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, p.108361.
- Shi Q, King RW. 2005. Chromosome nondisjunction yields tetraploid rather than aneuploid cells in human cell lines. *Nature*. 437(7061):1038-1042.
- Sommer S., Buraczewska L., Kruszewski M. 2020. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1534.
- Sproull M.T., Camphausen K.A., Koblenz G.D. 2017. Biodosimetry: A Future Tool for Medical Management of Radiological Emergencies. *Health Secur.* 15:599–610.
- Stevens J.B.; Abdallah B.Y.; Liu G. et al. 2013. Heterogeneity of cell death. *Cytogenet. Genome Res.*, 139, 164–173.
- Subedi P., Gomolka M., Moertl S. et al. 2021. Ionizing radiation protein biomarkers in normal tissue and their correlation to radiosensitivity: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), p.140.
- Terradas M., Martín M., Genescà A. 2016. Impaired nuclear functions in micronuclei results in genome instability and chromothripsis. *Arch. Toxicol.* 90:2657–2667.
- Thierens H., Vral A., Vandevoorde C., et al. 2014. Is a semi-automated approach indicated in the application of the automated micronucleus assay for triage purposes? *Radiat. Prot. Dosimetry*. 159:87–94.
- Torres L.A., dos Santos Rodrigues A., Linhares D., et al. 2019. Buccal epithelial cell micronuclei: Sensitive, non-invasive biomarkers of occupational exposure to low doses of ionizing radiation. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 838, pp.54-58..
- Torres-Bugarín O., Macriz Romero N., et al. 2015. Genotoxic Effect in Autoimmune Diseases Evaluated by the Micronucleus Test Assay: Our Experience and Literature Review. *Biomed. Res. Int.* 194031:1–11.
- Vargas-Rondón N., Villegas V.E., Rondón-Lagos M. 2017. The role of chromosomal instability in cancer and therapeutic responses. *Cancers.* ;10:4.
- Voisin P., 2015. Standards in biological dosimetry: A requirement to perform an appropriate dose assessment. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, pp.115-122.
- Vral, A., Endesfelder, D., Balázs, J., et al. 2023. RENEb Inter-Laboratory Comparison 2021: The Cytokinesis-Block Micronucleus Assay. *Radiation Research*, 199(6), pp.571-582.
- Ye C.J., Sharpe Z., Alemara S., et al. 2019. Micronuclei and genome chaos: changing the system inheritance. *Genes*,
- Zhang H. D., Ma Y. J., Liu et al. 2018. Human erythrocyte lifespan measured by Levitt's CO breath test with newly developed automatic instrument. *Journal of breath research*, 12(3), 036003.

المفاعلات النمطية الصغيرة



ملخص

المفاعلات النمطية الصغيرة SMR هي صف من المفاعلات النووية الانشطارية أصغر من المفاعلات التقليدية، ويتم بناؤها كوحدة نمطية في مصنع خاص، ثم يجري شحنها وتشبيدها وتشغيلها في مكان آخر منفصل عن الأول، مما يحسن مستوى جودة المفاعل وكفاءته، كما يسهل تنفيذ معايير جودة أعلى. يشير مصطلح SMR إلى الحجم والسعة والبنية النمطية فقط وليس إلى طريقة عمل المفاعل ونوعه. يمكن أن تبدأ المحطة النووية SMR بوحدة نمطية وحيدة ثم توسيعها بإضافة وحدات إضافية عند اللزوم. تتميز المفاعلات النمطية الصغيرة عن المفاعلات التقليدية الكبيرة بمزايا عديدة تجعل منها حلاً مثالياً لمشاكل التزود بالطاقة في المستقبل القريب ولتطوير طرق مبتكرة لمواجهة التهديد العالمي لتغير المناخ.

الكلمات المفتاحية: المفاعلات النووية النمطية SMR، تبريد سلبي، طاقة نظيفة.

يواجه العالم طلباً غير مسبوق على الطاقة النظيفة، حيث تبحث الأسواق العالمية عن حلول لدعم رحلتها إلى صافي انبعاثات كربونية صفرية والحد من تدهور المناخ والوفاء بالتزاماتها بخصوص اتفاقية باريس، وهو بحث عن مصادر طاقة متاحة دوماً، ولا تولد أي انبعاثات تقريباً. وبما أن عدداً من مصادر الطاقة المتجددة كالشمس والرياح غير متاح على مدار اليوم، فإن الطاقة النووية هي أقوى مصدر للطاقة النظيفة المتاحة دوماً، ومع ذلك يجب أن تكون قابلة للتسليم وقابلة للتطوير وذات تكلفة منافسة وأمنة تماماً، حتى يتم تبنيها على نطاق واسع؛ لذلك وفي ظل أزمة الطاقة العالمية بدأت العديد من الدول والشركات العالمية تبحث عن الاستقلالية والاهتمام ببناء مفاعلات أكثر أماناً والتوجه نحو المفاعلات النمطية الصغيرة وقدمته على أنه من الحلول المثلى لمشاكل الطاقة في المستقبل القريب.



محطة طاقة نووية مستقبلية في اليابان تعتمد مبدأ المفاعلات النمطية

تُصمم مفاعلات SMR باستطاعة كهربائية لا تتجاوز 300 MWe أي ما يكفي استطاعة حرارية تقل عن 1000 MWt، وهذا ما يتماشى مع متطلبات الشبكات الكهربائية في البلدان الفقيرة التي تفرض ألا تزيد استطاعة وحدة التوليد الواحدة عن 15% من الاستطاعة الكلية للشبكة لضمان استقرار الشبكة الكهربائية وتجنب التعطيم الكامل في حال توقف أحد المولدات على الشبكة. ولتحقيق رؤية اقتصادية يتم تصميم مفاعلات SMR بشكل يسمح ببناء مراكز تجميعية تحوي عدة مفاعلات SMR نمطية، تزود بالطاقة الكهربائية المكافئة لمفاعل كبير اعتيادي. يمكن أن تعطي بعض مفاعلات SMR من الجيل الرابع VI كفاءة أعلى لتوليد الكهرباء بسبب ارتفاع درجة حرارة البخار المولد. بشكل مثالي، تخفض مفاعلات SMR المدة الإنشائية في الموقع، وتزيد من كفاءة حاوية المفاعل، إضافة إلى ادعاء زيادة الأمان. تأتي زيادة الأمان غالباً من استخدام الأمان المنفعل السلبي الذي لا يحتاج لتدخل البشر، ويجري العمل بهذه الطريقة في الأجيال الحديثة لبعض المفاعلات التقليدية. تقلل مفاعلات SMR من عدد كادر التشغيل مقارنة مع المفاعلات التقليدية، ويشاع أنها ستتجاوز عقبات التمويل والأمان التي تحد حالياً من إنشاء المفاعلات التقليدية.

على الرغم من كل هذه الميزات إلا أن دراسات الحكومة الأمريكية حول الحد من مخاطر هذه المفاعلات خصوصاً مخاطر انتشار الأسلحة النووية أبطأت ترخيص وانتشار مثل هذه المفاعلات. يمكن تصنيف المفاعلات النووية بشكل عام من حيث الحداثة إلى أربعة أجيال، وكذلك يمكن تصنيفها حسب طريقة العمل والتبريد إلى مفاعلات الماء الخفيف وهي أوسعها انتشاراً ومفاعلات الماء الثقيل والمفاعلات الغازية ومفاعلات المعادن السائلة ومفاعلات الأملاح المنصهرة وغيرها.

ومع قرب انتهاء عام 2023، هناك ما يزيد على ثمانين تصميماً لمفاعل SMR قيد الإنجاز في 19 دولة مختلفة، وأول هذه المفاعلات النمطية ضمن الخدمة في روسيا والصين؛ حيث تعمل المحطة النووية العائمة بمفاعلات الماء الخفيف Akademik Lomonosov في مدينة Pevek في أقصى شرق روسيا منذ أكتوبر 2022. في حين جرى ضم الوحدة النمطية الصينية الأولى إلى الشبكة عام 2021، وهي مفاعل SMR عالي الحرارة مبرد بالغاز HTR-PM في انتظار اكتمال بناء المحطة كاملة وضم باقي الوحدات.

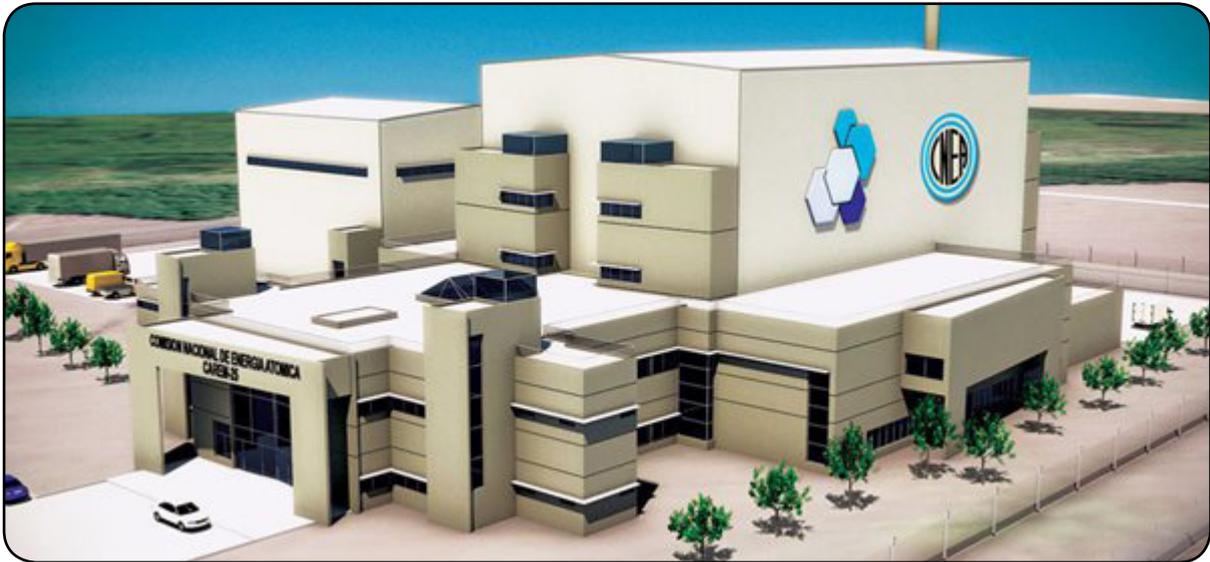
سنوسع الشرح فيما يلي عن نوعين فقط من مفاعلات SMR هما مفاعلات الماء الخفيف والمفاعلات الغازية وسنذكر أمثلة تجارية مطروحة في الأسواق يمكن طلب ترخيصها والتعاقد على بنائها.

مفاعلات SMR الماء الخفيف LWR light water reactors

يتم تبريد هذه المفاعلات وتعديل سرعة النيوترونات فيها بالمياه العادية، وهي ذات مخاطر تقنية أقل من أنواع المفاعلات الأخرى، كونها تماثل في تصميمها معظم المفاعلات العاملة على اليابسة والمستخدمه حتى اليوم، أو تلك التي تستخدمها القوى البحرية. تستخدم هذه المفاعلات غالباً وقوداً مخصباً بنسبة أقل من 5% من اليورانيوم 235 مع فترة زمنية لإعادة التزود بالوقود لا تزيد على ست سنوات، ومن المحتمل أن تكون عقبات ترخيصها أقل من غيرها من مفاعلات SMR.

تملك الولايات المتحدة وروسيا تجربة خصبة في مفاعلات الماء الخفيف الصغيرة LWRs حيث كانت معظم مفاعلات محطات الطاقة العسكرية الصغيرة من مفاعلات الماء الخفيف، ثم إن هناك اهتماماً عالمياً متزايداً بمحطات الطاقة النووية العائمة حيث تم إنشاء ثلاثة أمثلة جديدة كبداية لمحطات الطاقة النووية الأرضية التقليدية. الأولى هي محطة الطاقة النووية العائمة في روسيا FNPP المزودة بزواج من مفاعلات PWRs من نوع KLT-40S باستطاعة كهربائية اسمية 40MWe لكل منهما، وهي قيد التشغيل، ومن المتوقع أن يستخدم الجيل القادم من هذه المحطات مفاعلات SMR أكبر باستطاعة 200MWe من نوع RITM-200M. تمتلك الصين مشروعاً مشابهاً لمحطات SMR العائمة بمفاعلات ACP100، بينما تقوم MIT الأمريكية بتطوير محطة عائمة راسية في البحر بمفاعل استطاعته حوالي 200MWe في الجزء السفلي من منصة أسطوانية.

تسوق العديد من الدول عدداً من مفاعلات SMR بالماء الخفيف كحلول لتوليد الكهرباء أو تحلية المياه أو تسخينها. إضافة إلى مفاعلات KLT-40S الروسية و NuScale الأمريكية و NUWARD الفرنسية و Rolls-Royce البريطانية التي سنتحدث عنها فيما يلي بإسهاب والتي هي قيد التسويق أو في مراحل الاختبار الأخيرة هناك العديد من مفاعلات SMR الصينية قيد الإنشاء في الصين باستطاعات مختلفة أو تتعاون فيها الصين مع دول أخرى كمفاعل CNP-300 في الباكستان والمفاعلات الكندية المختلفة ومفاعلات holtec من متسويشي و BWRX-300 من هيتاشي ومفاعلات VBER-300 و VK-300 الروسية ومفاعل CAREM الأرجنتيني باستطاعة 100MWe الذي تعاقدت السعودية على إنشاء نموذج منه لتحلية المياه ومفاعلات SMART و BANDI الكورية الجنوبية باستطاعات متعددة تصل إلى 100MWe لكل وحدة نمطية.



المحطة النووية الأرجنتينية CAREM بمفاعلات نمطية SMR

مفاعل SMR الروسي KLT-40S

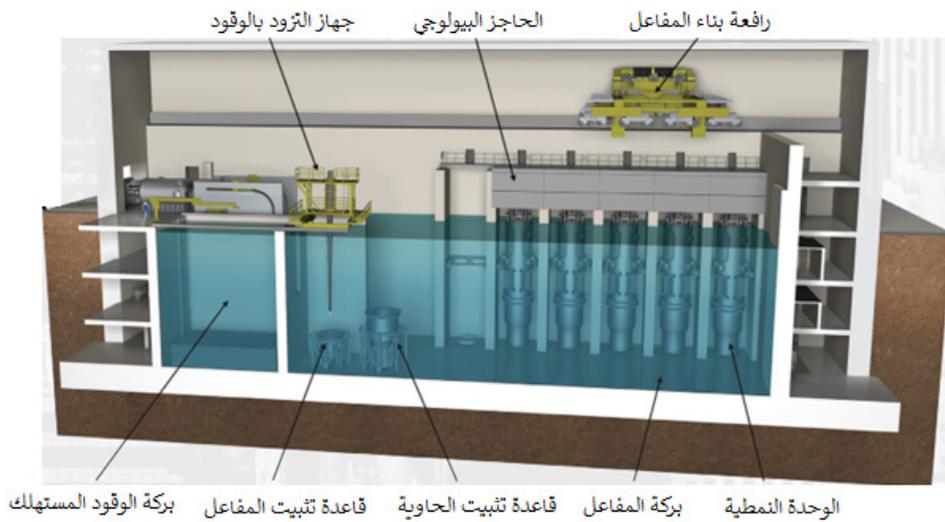
اشتقت شركة OKBM Afrikantov الروسية مفاعل KLT-40S من مفاعل KLT-40 المستخدم بشكل واسع في كاسحات الجليد، ولكن تم الآن تثبيت هذه النسخة التي تعمل بوقود منخفض التخصيب على بارجة لإمداد الطاقة في المناطق النائية. تملك الوحدة النمطية استطاعة حرارية 150 MWt يمكن استثمارها لإنتاج الكهرباء باستطاعة 35MWe إضافة إلى ما يصل إلى 35 MWt من الحرارة لتحلية المياه أو تدفئة المناطق (أو باستطاعة كهربائية إجمالية 38.5 MWe للكهرباء فقط). تم تصميم الوحدات لتعمل من 3 إلى 4 سنوات دون الحاجة للتزود بالوقود مع إمكانية إعادة التزود بالوقود على متن المركب وتخزين الوقود المستخدم. ويتم استبدال جميع مجموعات الوقود في كل عملية إعادة تعبئة

بالوقود. في نهاية دورة تشغيل مدتها 12 عاماً يتم نقل المحطة بالكامل إلى منشأة مركزية للصيانة وتخزين الوقود المستخدم. إن عمر المحطة التشغيلي هو 40 سنة. بدأت روسيا بناء أول محطة عائمة للطاقة النووية Akademik Lomonosov عام 2007، وقد تم تركيب مفاعلي SMR في محطة نووية على بارجة واحدة. على الرغم من أن قلب هذا المفاعل يتم تبريده عادةً عن طريق الدوران القسري بأربع حلقات، فإن التصميم يعتمد على الحمل الحراري للتبريد في حالات الطوارئ. وتم توصيل المحطة بالشبكة في Pevek في ديسمبر 2019. هناك نسخة أخرى من هذا المفاعل هي KLT-20 المصممة خصيصاً للمحطات النووية العائمة، وهي نسخة ذات حلقتين بالتخصيب نفسه ولكن مع فترة إعادة التزود بالوقود لمدة عشر سنوات.

محطات VOYGR من NuScale الأمريكية

تنتج NuScale الأمريكية محطات نووية VOYGR تحوي وحدات نمطية SMR مبتكرة، وهو أول مفاعل SMR يحصل على ترخيص من هيئة التنظيم النووي الأمريكية. اعتمد تصميم وحدة الطاقة NuScale على تقنية المفاعل المبرد بالماء المضغوط PWR، وقد تم تطويره لتوفير الطاقة الحرارية اللازمة إما لتوليد الطاقة الكهربائية أو تدفئة المناطق وتحلية المياه وإنتاج الهيدروجين على نطاق تجاري والتطبيقات الحرارية العملية الأخرى.

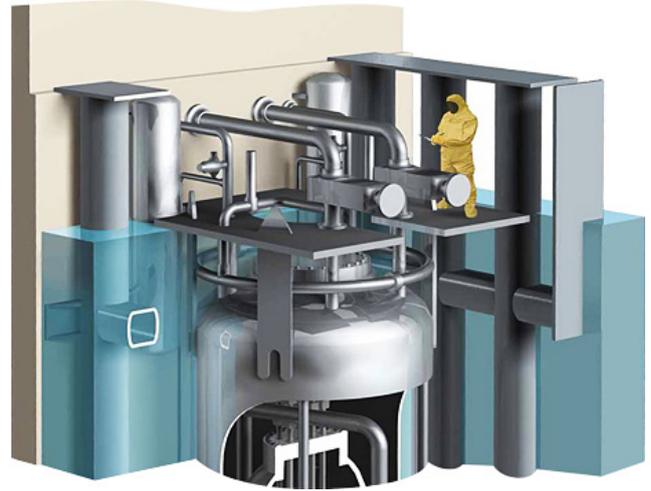
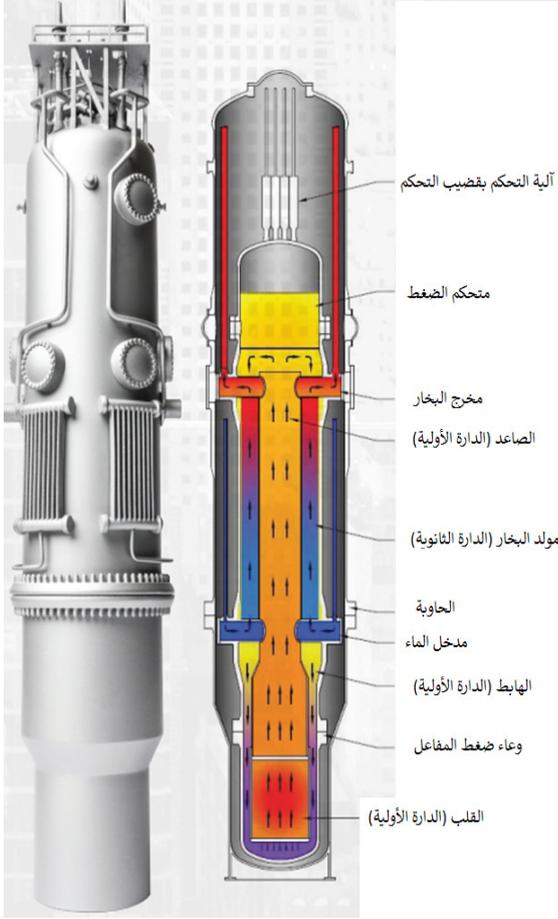
يحيط بمفاعل VOYGR وعاء الضغط بقطر 3m، ويبرد بالحمل الطبيعي، والأجزاء المتحركة الوحيدة التي يحويها المفاعل هي محركات قضيب التحكم فقط، وذلك لضمان أمان أعلى للمفاعل وتجنب أعطال الأجزاء المتحركة، ثم يتم تجميع المفاعل مع مولد بخار فوقه ضمن حاوية أسطوانية بقطر 4.6m وارتفاع 23m وتزن 640 طناً، يتم بناء الوحدة النمطية SMR من شركة NuScale في المصنع ثم يتم نقلها إلى موقع المحطة النووية، لتركب في حوض مملوء بالماء تحت مستوى الأرض. ينتج مفاعل SMR الواحد طاقة حرارية 250 MWt كافية لتوليد استطاعة كهربائية 77 MWe، ويستخدم وقود PWR القياسي المخضب بنسبة 4.95% في مجموعات وقود PWR العادية ولكن بطول مترين فقط، مع دورة إعادة تزود بالوقود لمدة 24 شهراً حيث يتم استبدال نصف عدد قضبان الوقود في كل دورة. تحتوي المحطة النووية VOYGR-12 القياسية على 12 وحدة نمطية SMR معاً، وتنتج استطاعة كهربائية قدرها حوالي 924 MWe.



المحطة النووية VOYGR-12 من شركة NuScale.

يتم بناء محطة VOYGR-12 على مساحة 0.05 ميل مربع فقط مقارنة بـ 94 ميلاً مربعاً للمحطة الريحية المكافئة و 17 ميلاً مربعاً لطاقة الشمسية، وهذا يجعلها خياراً مثالياً لتوليد طاقة خالية من الكربون في المواقع ذات المساحات المحدودة، مثل مواقع محطات الفحم الحرارية الخارجة عن الخدمة. كما يمكن لمحطة VOYGR-12 في حالات الطوارئ والضرورة القصوى عند تعطل وخسارة البنية التحتية للشبكة الكهربائية تشغيل الشبكة الكهربائية عند استطاعة 154 MWe لتخديم المنشآت الحرجة لمدة 12 عاماً دون تزود بوقود جديد. وتطرح شركة NuScale نسخاً أخرى لمحطات نووية هي VOYGR-6 ذات ستة مفاعلات SMR، وأيضاً VOYGR-4 ذات أربعة مفاعلات SMR. تقوم الرافعة العلوية في المحطات النووية VOYGR برفع كل وحدة نمطية من حوض السباحة الخاص بها إلى جزء منفصل ضمن المحطة للتزود بالوقود ثم إعادة تركيبه، ويبلغ العمر التشغيلي لهذا التصميم 60 عاماً.

تدعي NuScale أن لدى مفاعلاتها VOYGR تبريداً سلبياً كاملاً أثناء التشغيل أو بعد إيقاف التشغيل لفترة غير محددة- دون الحاجة إلى بطارية DC- وتدعي أن لها قدرة جيدة على متابعة الطلب والحمل الكهربائي.



الوحدة النمطية SMR من NuScale.

من المتوقع أن تدخل المحطة النووية الأولى من NuScale في الخدمة عام 2029. تعمل NuScale و Prodigy Clean Energy على تطوير نسخة عائمة من SMR يمكن نشرها في البحر بالقرب من الشواطئ.

محطات NUWARD النووية الفرنسية

تكرس مفوضية الطاقة الذرية الفرنسية CEA خبراتها التي لا يستهان بها في حقل الطاقة النووية وبناء المفاعلات لبناء مفاعلات نمطية منافسة، وتسوّق المفوضية بالتعاون مع شركة الكهرباء الفرنسية EDF للمحطات النووية NUWARD™ وهي محطة نووية بقوة 340 MWe

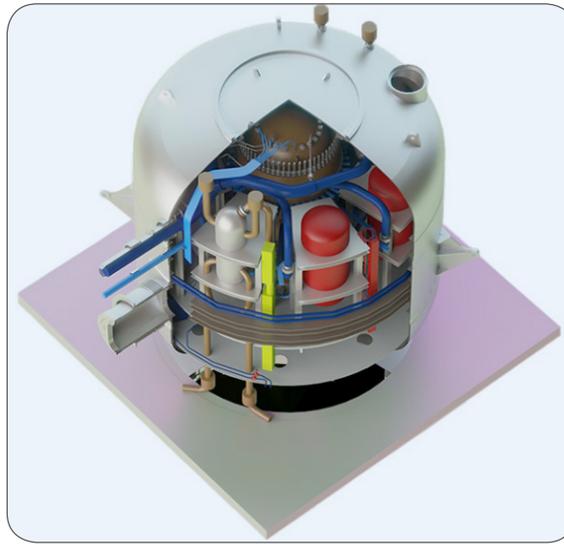


تحوي مفاعلي SMR مستقلين (170 MWe لكل منهما) يقعان في مبنى واحد، مما يحسن استخدام المعدات المشتركة. تؤمن EDF بقوة أن لدى مفاعلات SMR القدرة على أداء دور حاسم كجزء من المبادرة العالمية للحد من تأثير تغير المناخ. وبما أن العديد من البلدان تضع أهدافاً طموحة لإزالة الكربون من أجل الوصول إلى صافي انبعاثات كربونية صفرية بحلول عام 2050 تقدم NUWARD حلاً مستداماً للوصول السريع إلى توليد الطاقة منخفضة الكربون لحمل القاعدة baseload القابل للتشغيل بأسعار معقولة.

يقدم مشروع NUWARD نهجاً متوازناً بين استخدام التقنيات المعروفة جيداً والتي أثبتت جدواها مع دمج أحدث الابتكارات، وذلك بهدف زيادة قابلية الإنشاء وقدرة التشغيل التنافسية والأداء البيئي.

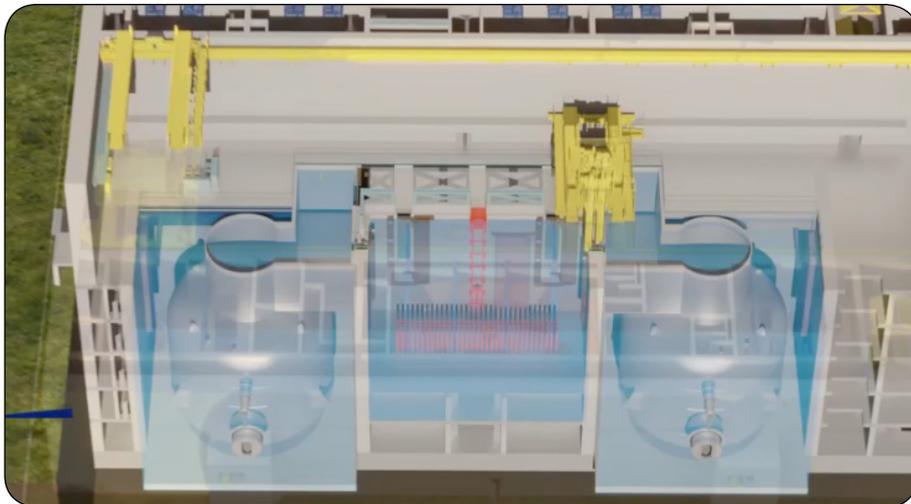
مفاعل NUWARD هو:

- مفاعل ماء مضغوط من الجيل III+ متكامل تماماً يلي أعلى معايير السلامة.
- ذو تصميم قياسي يركز على البنية النمطية والبساطة للإنتاج بالجملة داخل المصنع والمرونة في مرحلتي الإنشاء والتشغيل بما يتوافق مع معايير الأمان للوكالة الدولية للطاقة الذرية.
- ذو تصميم تم تطويره لدعم متابعة الحمل، ويتكيف أيضاً مع الاستخدامات غير الكهربائية.
- حل تكاملي مع مصادر الطاقة المتجددة يهدف إلى استبدال المحطات القديمة التي تعمل بالفحم في نطاق 300-400 MWe، وتزويد البلديات النائية والمواقع الصناعية كثيفة الاستهلاك للطاقة، وتشغيل الشبكات ذات السعة المحدودة.



مفاعل NUWARD الفرنسي النمطي.

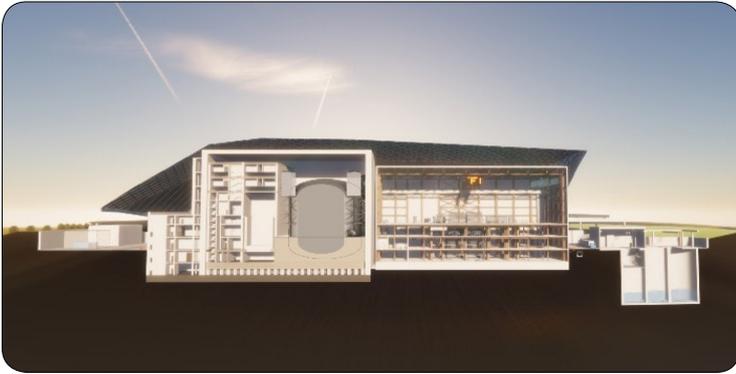
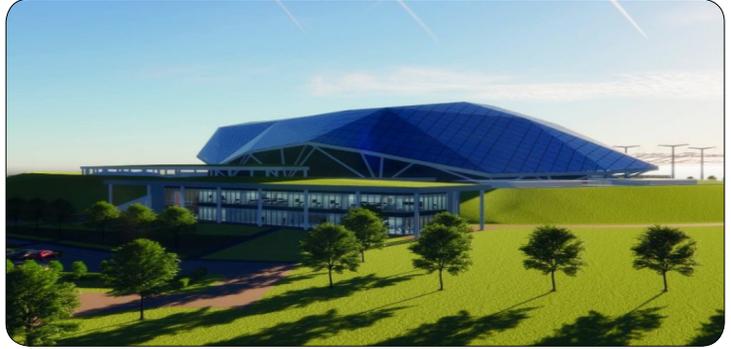
تنتج محطة NUWARD طاقة حرارية 2×540 MW مما يسمح بتوليد 2×170 MWe ومدة دورة التزود بالوقود هي 24 شهراً وعمر خدمة التصميم 60 سنة. إضافة إلى إنتاج الكهرباء، تم تصميم NUWARD أيضاً لدعم احتياجات السوق المحتملة الأخرى مثل إنتاج الهيدروجين، والتوليد المشترك للحرارة والكهرباء والتدفئة المركزية وتحتية المياه. يتم الآن العمل على ترخيص هذا التصميم ومن المقرر بناء أول نموذج NUWARD SMR في عام 2030، ومن المتوقع أن يستغرق بناء تلك الوحدة ثلاث سنوات.



محطة NUWARD النووية الفرنسية بمفاعلي SMR.

مفاعلات رولز رويس النمطية الصغيرة rolls-royce SMR

تعد أعمال المفاعلات النمطية الصغيرة SMR إحدى الطرق التي تساعد بها Rolls-Royce SMR في ضمان استمرار تطوير طرق مبتكرة لمواجهة التهديد العالمي لتغير المناخ، حيث تقدم Rolls-Royce SMR حلاً للطاقة النظيفة يمكنه توفير طاقة صفرية الكربون تنافسية وقابلة للتطوير للتطبيقات المتعددة كإنتاج الكهرباء للشبكة والصناعة وإنتاج الهيدروجين والوقود الاصطناعي.



محطة Rolls Royce SMR النووية.

ستستخدم Rolls Royce SMR سلسلة التوريد المتاحة تجارياً التي يمكنها المساهمة بأكثر من 80% من مكونات مفاعل SMR مع التركيز على المكونات المعيارية المتاحة تجارياً والجاهزة على الرف، وستتعد Rolls-Royce SMR عن برامج البناء المعقدة عالية التكلفة وعالية المخاطر نحو سلع يمكن إنتاجها في المصنع، حيث يتم تنفيذ ما يقرب من 90% من أنشطة الإنشاء والتجميع ضمن المصنع، مما يساعد على الحفاظ على منتج عالي الجودة للغاية، ويقلل من المشاكل في الموقع، ويدعم الانتشار العالمي.

خلقت الحاجة إلى الطاقة النظيفة طلباً عالمياً على مفاعلات SMR حيث تبحث البلدان عن سبل لتوفير طرق موثوقة لتحقيق صافي صفر الكربون. تصمم Rolls Royce SMR مفاعلات نمطية كاستجابة مباشرة لهذا التحدي العالمي الهائل ولتلائم تلك السوق العالمية. تقدم Rolls Royce SMR نموذجاً نمطياً مبنياً في المصنع قابل للتطوير بالكامل. وهناك مذكرات تفاهم سارية بالفعل مع إستونيا وتركيا وجمهورية التشيك.



بناء المفاعل النمطي SMR في المصنع.

بما أن المساحة المطلوبة لإنشاء المحطة هي محدودة، فإن ذلك يزيد مرونة اختيار الموقع، ويزيد عدد المواقع المحتملة للإنشاء، بما في ذلك استبدال المحطات القائمة التي تعمل بالفحم أو الغاز.

يمكن لمحطة الطاقة النووية من رولز رويس توليد 470 MWe من الطاقة الكهربائية منخفضة الكربون. سيوفر توليداً ثابتاً لحمل القاعدة baseload لمدة 60 عاماً على الأقل، مما يساعد على دعم نشر الطاقات المتجددة. إضافة إلى ذلك، ستوفر

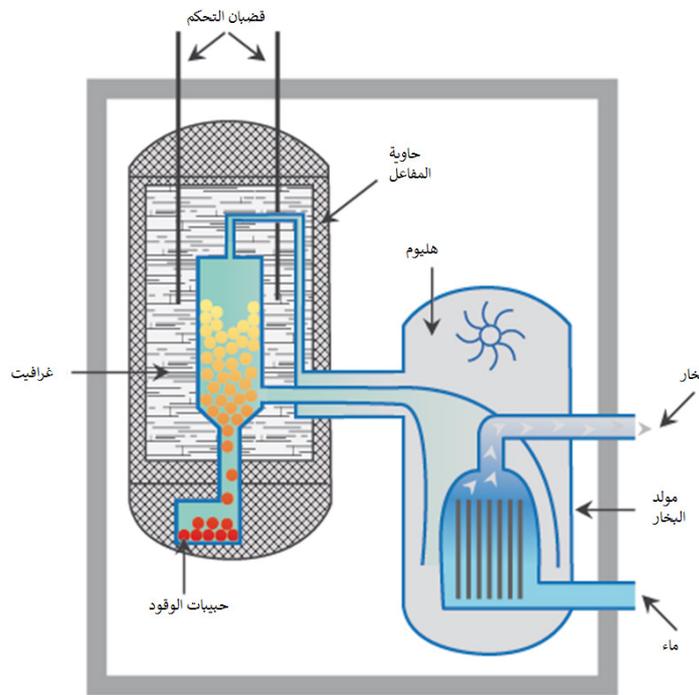
محطة Rolls Royce SMR الطاقة اللازمة لتصنيع الهيدروجين الأخضر والوقود الاصطناعي لتشجيع التحول الطاقى منخفض الكربون في وسائل النقل. وستشغل المحطة النووية ما يقرب من عُشر حجم موقع توليد نووي تقليدي، مما يساعد على تقليل الأثار البيئية المحلية، بما أن بناء معظم مكونات المفاعل SMR يتم في المصنع، ثم يتم نقل الوحدات المكتملة بالشاحنة أو القطار أو البارجة مرة واحدة، فإن ذلك يقلل من المخاطر أثناء النقل أو أثناء الإنشاء، ويزيد من دقة مدة الإنشاء والتسليم.

المفاعلات عالية الحرارة المبردة بالغاز

تستخدم هذه المفاعلات الجرافيت كمعدل ما لم تكن مفاعلات النيوترون السريع، وتستخدم إما الهليوم أو ثاني أكسيد الكربون أو النيتروجين كمبرد أولي. تم تحليل تجربة العديد من المفاعلات المبتكرة التي تم بناؤها في الستينيات والسبعينيات، ولاسيما تلك الموجودة في ألمانيا، وفي ضوء خطط الولايات المتحدة لمحطة الطاقة النووية من الجيل التالي NGNP وإطلاق الصين مشروع HTR-PM في عام 2011. من الدروس التي تم تعلمها وتوثيقها هي استخدام وقود TRISO واستخدام وعاء ضغط المفاعل واستخدام تبريد الهليوم.

يتم تطوير مفاعلات جديدة عالية الحرارة HTRs مبردة بالغاز التي ستكون قادرة على توفير الهليوم عند درجة حرارة عالية 700-950 م° وفي النهاية تصل إلى حوالي 1000 م° إما للاستخدام الصناعي عبر مبادل حراري أو لتوليد البخار بشكل تقليدي في دارة ثانوية عبر مولد بخار أو لتشغيل توربين غازي مباشرة مع ما يقرب من 50% من الكفاءة الحرارية الممكنة التي تزداد إلى حوالي 1.5% مع كل زيادة 50 م°. وقد أدى تحسين المعادن والتكنولوجيا التي تم تطويرها في العقد الماضي إلى جعل HTRs أكثر عملية مما كانت عليه في الماضي.

يكون وقود هذه المفاعلات على شكل جسيمات ثلاثية التركيب TRISO-Structural-Isotropic TRISO يقل قطرها عن 1 mm، يحتوي كل منها على نواة 0.5 mm من أوكسي كاربيد اليورانيوم أو ثاني أكسيد اليورانيوم بنسبة تخصيب تصل إلى 20% من اليورانيوم 235، وإن كان أقل من ذلك عادةً.



مفاعل SMR غازي عالي الحرارة.

تكون هذه المفاعلات الغازية آمنة بطبيعتها مع معامل درجة حرارة سالب للتفاعلية إذ يتباطأ الانشطار مع زيادة درجة الحرارة، يضاف إلى ذلك استعمال طريقة سلبية (منفصلة) للتخلص من حرارة الانشطار. لذلك يتم تقديم HTRs على أنها لا تتطلب أي مبنى احتواء من أجل السلامة، وعادة ما يتم تثبيتها تحت مستوى سطح الأرض. هناك عدد من تصميمات HTR قيد الدراسة والاختبار في أنحاء متفرقة من العالم، إلا أن مشروع HTR الوحيد على المستوى التجاري الذي يتم تنفيذه حالياً هو HTR-PM الصيني.

المفاعلات الغازية اليابانية HTTR و GTHTR-300C و HTR50S

بدأ مفاعل درجة الحرارة العالية الاختباري HTTR التابع لوكالة الطاقة الذرية اليابانية JAERI باستطاعة حرارية 30 MWt في نهاية عام 1998 ووصل للمرة الأولى إلى الطاقة الكاملة مع درجة حرارة خرج المبرد 850 °م في ديسمبر 2001، ثم وصلت درجة حرارة المخرج في 2004 إلى 950 °م. يستخدم المفاعل وقود TRISO مع يورانيوم منخفض التخصيب متوسط 6%، وكان الغرض الرئيسي منه هو تطوير وسيلة حرارية كيميائية لإنتاج الهيدروجين من الماء.

استناداً إلى HTTR، تعمل JAERI على تطوير مفاعل جديد Gas Turbine High Temperature Reactor 300 for Cogeneration GTHTR-300C حتى 600 MWt لكل وحدة نمطية. يستخدم المفاعل عناصر وقود HTTR محسّنة مع يورانيوم مخصب بنسبة 14% مما يحقق استحقاقاً عالياً للوقود. يقود الهليوم عند درجة حرارة 850-950 °م توربيناً أفقياً بكفاءة 47% لتوليد ما يصل إلى 300 MWe. عند إعادة التزود بالوقود كل عامين يتم استبدال طبقات بالتناوب من العناصر بحيث تبقى كل منها لمدة أربع سنوات. يتم تطوير هذا المفاعل بالتعاون مع Mitsubishi Heavy Industries و Toshiba و Fuji، والهدف للتسويق هو حوالي عام 2030.

مفاعل SMR الصيني الغازي HTR-PM

تمت الموافقة على بناء نسخة HTR-PM في الصين عام 2005. كان من المتصور في الأصل أن تحتوي المحطة وحدة نمطية مفردة باستطاعة كهربائية مقدارها 200 MWe وحرارية 300 MWt، وسيكون لها الآن مفاعلان مزدوجان، كل منهما 250 MWt يقودان توربيناً بخارياً واحداً باستطاعة 210 MWe.

يحتوي كل مفاعل على مولد بخار واحد يحتوي على 19 عنصراً (665 أنبوباً). ويستخدم وقود TRISO بقطر 60 مم مخصب بنسبة 8.5%. درجة حرارة الهليوم عند المخرج هي 750 °م ودرجة حرارة البخار 566 °م ودرجة حرارة الدخل 250 °م، ويملك كفاءة حرارية تصل إلى 40%. من المتوقع أن يبلغ عمر التشغيل 40 عاماً.

بدأ تشغيل المحطة التجريبية Shidaowan HTR-PM باستطاعة 210 MWe في أواخر عام 2021، بعد أن بدأ البناء في نهاية عام 2012. ومن المقرر أن تمهد الطريق لوحدات مفاعلات تجارية باستطاعة 600 MWe (6x250 MWt) بمبادل حراري واحد وتوربين مفرد، ويستخدم دورة البخار بكفاءة حرارية تبلغ نسبتها 43.7%. من المتوقع أن يبلغ العمر التشغيلي للمحطة 40 عاماً مع عامل تحميل بنسبة 85%، وأن تقل التكلفة المالية لكل كيلواط لتبلغ 75% مقارنة مع HTR-PM الصغيرة، وأن تصل إلى 50% للوحدات اللاحقة.

يتضمن أداء تصميم HTR مرونة كبيرة في الأحمال 40-100% دون فقدان الكفاءة الحرارية، ومع تغيير سريع في الاستطاعة. تبلغ كثافة الطاقة في القلب حوالي عُشر تلك الموجودة في مفاعل الماء الخفيف، وإذا توقف دوران المبرد، فإن الوقود سوف يتحمل درجات الحرارة المرتفعة الأولية أثناء إغلاق المفاعل نفسه، مما يوفر أماناً متأسلاً. يتم التحكم في الاستطاعة بتغيير ضغط غاز التبريد ومن ثم تدفقه.

الخاتمة

إن المتطلبات الحياتية المتغيرة والبيئة الاقتصادية الصعبة والتسعير غير المؤكد للوقود الأحفوري على المدى الطويل يعني أن مزيج الطاقة المتنوع ضروري لتلبية احتياجات الطاقة المستقبلية. تقدم الطاقة النووية حلاً قابلاً للتطبيق ويمكن الاعتماد عليه لتوفير الطاقة النظيفة وفرص التنمية الاقتصادية الإقليمية والاجتماعية المستدامة بشكل متكامل مع بقية مصادر الطاقة المتجددة مع استمرار حالات تقاعد مصانع الفحم بحلول عام 2030؛ لذلك بدأت العديد من الدول والشركات العالمية تبحث عن الاستقلالية والاهتمام ببناء مفاعلات أكثر أماناً والتوجه نحو المفاعلات النمطية الصغيرة SMR وقدمته على أنه من الحلول المثلى لمشاكل الطاقة في المستقبل القريب.

يمكن أن تبدأ المحطة النووية SMR بوحدة نمطية وحيدة ثم توسيعها بإضافة وحدات عند زيادة الطلب أو توفر السيولة، وهذا يقلل من الكلفة الأولية المقترنة بالمفاعلات التقليدية، وتملك بعض مفاعلات SMR تصميم تتبع الحمل الديناميكي، بحيث يخفض المفاعل من إنتاج الكهرباء عند انخفاض الحمل. وبعد الحصول على ترخيص لأول وحدة نمطية من تصميم معين، فإن التراخيص اللاحقة لوحدات إضافية سيكون أبسط بكثير باعتبار أن الوحدات متماثلة. تحتاج مفاعلات SMR إلى حجز مساحة أقل بكثير من المفاعلات التقليدية، فعلى سبيل المثال يحتاج مفاعل SMR من شركة Rolls Royce باستطاعة 470 MWe إلى مساحة حوالي 40 ألف متر مربع وهو ما يعادل 10% فقط من

المساحة التي يحتاجها مفاعل تقليدي مكافئ. وبما أن الطلب على الكهرباء منخفض في الأماكن النائية والمنعزلة، فإن من الأنسب للجوء إلى مفاعلات SMR صغيرة، وهذا يخفف من تكاليف الشبكة الكهربائية اللازمة للنقل والتوزيع. وتملك مفاعلات SMR ميزات كثيرة مقارنة بالمفاعلات التقليدية نتيجة لمرونة التصميم النمطي كإمكانية التحميل التدريجي وإمكانية المواءمة مع مواقع المحطات القائمة والاستخدام للتطبيقات الصناعية وأمثلة وقت التشغيل وإمكانية العمل منفصلاً عن الشبكة.

ومن ناحية الأمان فإن حاوية المفاعل أكثر فاعلية، وخطر انتشار الأسلحة النووية أقل. وتستخدم هذه المفاعلات تقنية الأمان المنفعل أو السلبي، وهو أمان متأصل لا يتطلب أجزاء متحركة ويعتمد على قوانين فيزيائية كالتحكم بتدفق سائل التبريد باستخدام نابض يتأثر بضغط البخار أو أن ينصهر صمام معين عند ارتفاع درجة حرارة القلب فيسمح بتسرب جزء من الوقود، فيمنع الحصول على الكتلة الحرجة. يؤدي التبريد بالحمل الحراري الطبيعي إلى الاستغناء عن المضخات التي يمكن أن تتعطل. ويحافظ الحمل الحراري على التخلص من الحرارة حتى بعد إطفاء المفاعل، فتنتفي الحاجة إلى مولدات كهربائية احتياطية لتبريد القلب في حالة الطوارئ. وتسمح معاملات حرارية سالبة في الوقود والمعدلات بالسيطرة على عملية الانشطار، وتسبب بتبطيء التفاعل عند ارتفاع درجة الحرارة، فالتبريد السلبي أبسط ويحتاج إلى فحص أقل ولا يمكن أن يحصل أي خطأ بوقت تشغيل نظام التبريد أو توقفه.

تعتمد معظم تصميمات SMR المتكامل، إذ يجتمع القلب ومولد البخار والضغوط في حاوية واحدة محكمة الإغلاق مبنية مسبقاً في المفاعل بشكل وحدة نمطية، مما يسمح بتقليل الحوادث الممكنة، حيث يمكن احتواء أي تسرب إشعاعي بسهولة. وبالمقارنة مع المفاعلات التقليدية التي تملك أجزاء مختلفة خارج حاوية المفاعل، فإن مفاعلات SMR تتميز بدرجة أمان أكبر بكثير بسبب إمكانية احتواء أي حادث طارئ. يضاف إلى ذلك، إن هذا التصميم يسمح للعديد من مفاعلات SMR بدفن قلب المفاعل مع الوقود المستحرق عند نهاية خدمة المفاعل، مما يزيد من أمان التعامل مع النفايات المشعة.

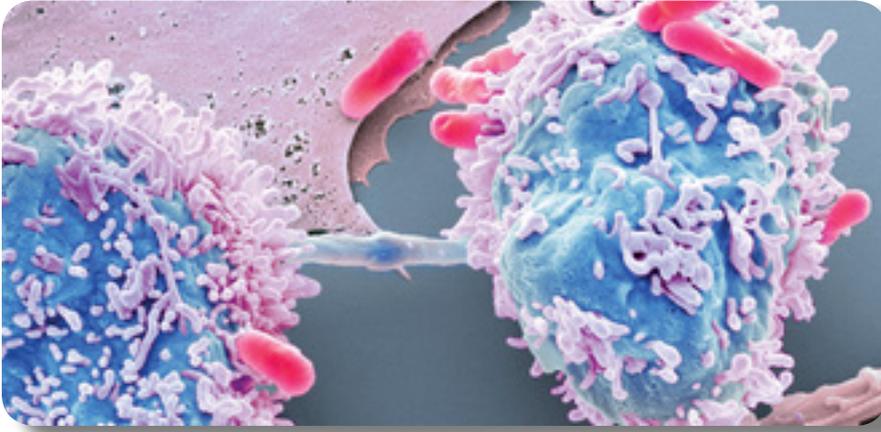
يستخدم كثير من مفاعلات SMR وقوداً غير تقليدي ضمن كبسولات مخصصة، يسمح بعمر تشغيل أطول واستحراق أفضل للوقود، مما يقلل الحاجة لإعادة التزود بالوقود، ويخفف مخاطر التعرض للإشعاع الناتجة عن فتح القلب وتغيير الوقود، ويؤدي كذلك إلى تقليل خطر الانتشار.

بشكل عام، يحتاج مفاعل SMR إلى كمية أقل من الماء مما يجعل خيارات موقع المفاعل أكبر. يمكن أن تستخدم مفاعلات SMR الماء أو المعادن السائلة أو الغازات أو الأملاح المنصهرة للتبريد. يعتمد اختيار المبرد على نوع المفاعل وتصميمه والتطبيق المنشود له. كما هو الحال في المفاعلات التقليدية، يمكن استخدام الماء الخفيف لتبريد مفاعل SMR، ويمكن اختيار غاز الهليوم كمبرد لمفاعل SMR الغازي لأنه يعطي كفاءة حرارية عالية للمحطة النووية. تستخدم بعض مفاعلات SMR المبردة بالغاز توربينات غازية لتوليد الكهرباء مباشرة بدل بخار الماء. إضافة إلى توليد الكهرباء يمكن أن تستخدم حرارة المفاعل في توليد الهيدروجين أو في تحلية المياه، وفي عدد من التطبيقات الصناعية. إن من أهم الدوافع للاهتمام بمفاعلات SMR هو الوفرة الاقتصادي المزعوم نتيجة الإنتاج الكمي في مصانع بعيدة عن الموقع، كما أن الخاصة النمطية لمفاعلات SMR يمكن أن تساعد في تقليص النفقات المتعلقة بفترة الإنشاء الطويلة. إضافة إلى الأثر البيئي للمحطات النووية الذي يساعد في خفض الاحتباس الحراري وتقليل إصدار غازات الدفيئة كما في الجدول التالي.

مقارنة الإصدارات الغازية والأثر البيئي لمحطات مختلفة.

محطة نووية	محطة غازية	محطة على الفحم	
11	300	6700	(mg/kWh) SOx
9	550	3350	(mg/kWh) NOx
0	100	9210	جزيئات 2.5 (mg/kWh)
15	492	1025	مكافئ CO2 (g/kWh)

- Black R.L. (2015). «Licensing of small modular reactors (SMRs)», Handbook of Small Modular Nuclear Reactors, Elsevier, pp. 279–292.
- Furfari S (2019). Squaring the energy circle with SMRs, Sustainability Times, retrieved 16 April 2020.
- Glaser A (2014). Small Modular Reactors - Technology and Deployment Choices, NRC.
- Greneche D (2010). Proliferation issues related to the deployment of Small & Medium Size reactors (SMRs), AREVA.
- Hoover Institution (2015). Licensing Small Modular Reactors: An Overview of Regulatory and Policy Issues.
- IAEA (2020) SMR Book 2020.
- Islam M et al. (2014). «Study of small modular reactors in modern microgrids». International Transactions on Electrical Energy Systems 25 (9).
- Locatelli G et al (2015). «Load following with Small Modular Reactors (SMR): A real options analysis» Energy 80: 41–54.
- Locatelli G et al (2017). «Cogeneration: An option to facilitate load following in Small Modular Reactors» Progress in Nuclear Energy 97: 153–161.
- Mario D et al (2020). Handbook of small modular nuclear reactors. ISBN 978-0-12-823917-9. Mignacca B et al (2019). Transportation of small modular reactor modules: What do the experts say? 27th International Conference on Nuclear Engineering.
- Mignacca B et al (2020). Deeds not words: Barriers and remedies for Small Modular nuclear Reactors. Energy 206: 118137
- OECD-NEA.org. (2016). Small Modular Reactors: Nuclear Energy Market Potential for Near-term Deployment.
- Perera J (2023). IAEA ups support for SMRs. Nuclear Engineering International.
- Rolls-Royce (2017). Small Modular Reactors UK, promotion brochure.
- Sainati T. et al (2015). «Small Modular Reactors: Licensing constraints and the way forward». Energy 82: 1092–1095.
- World Nuclear Association (2022). Small nuclear power reactors.



البكتريا

كروبوتات حية دقيقة لمحاربة السرطان

ملخص

على الرغم من أن الروبوتات النانوية لا تزال بمثابة غذاء للخيال، إلا أن الباحثين صمموا وبنوا العديد من الأنظمة الدقيقة والنانوية للتطبيقات التشخيصية والعلاجية، لاسيما في مجال السرطان. إن فكرة استخدام البكتريا لعلاج السرطان فكرة ثورية في عالم التقانة الحيوية وتشهد اليوم نهضة واعدة. وقد توصل الباحثون إلى أن بعض البكتريا تمتلك فطرياً بعض سمات الإنسان الآلي النانوي، إذ يمكنها البحث عن الأورام بشكل مستقل وتقوم بقتل الخلايا السرطانية. ودمج البكتريا مع الأساليب الكلاسيكية في الروبوتات والهندسة للتحكم والتوجيه الخارجيين قد يحوّل الباحثون الآن الفكرة الخيالية عن روبوت نانوي لمكافحة السرطان إلى حقيقة واقعة، والروبوت على قيد الحياة.

الكلمات المفتاحية: البكتريا، الروبوتات، السرطان.

في فيلم "رحلة رائعة" Fantastic Voyage عام 1966م تم تقليص حجم فريق من العلماء ليتناسب مع غواصة صغيرة؛ ليتمكنوا من التنقل في أوعية زميلهم الدموية لتخليصه من جلطة دموية مميتة في دماغه. هذا الفيلم الكلاسيكي هو واحد من الرحلات البيولوجية الخيالية التي وصلت إلى الشاشة الكبيرة على مدى العقود الماضية، ويعمل العلماء في الوقت نفسه على جعل رؤية مماثلة حقيقة واقعة من خلال روبوتات صغيرة تجوب جسم الإنسان لاكتشاف الأمراض وعلاجها.

على الرغم من أن الأنظمة التي تحوي محركات نانوية على متنها للتنقل المستقل لا تزال بمثابة غداء للخيال، إلا أن الباحثين صمموا العديد من الأنظمة الدقيقة والنانوية للتطبيقات التشخيصية والعلاجية، لاسيما في مجال السرطان، التي يمكن اعتبارها نماذج أولية للروبوتات النانوية، فمنذ عام 1995م وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على أكثر من 50 نوعاً من الأدوية النانوية، وهي في الأساس نوع من الأجهزة النانوية التي تشتمل على دواء يمتلك خاصية روبوتية واحدة أو أكثر، مثل: الاستشعار أو الحساب على متن الناقل النانوي أو التنقل أو طريقة لتشغيل نفسه، ويطلق عليه العلماء اسم روبوت نانوي ينتقل إلى موقع الورم ويفضل التجمع فيه وعند وجود محفز معين يفتح لإطلاق دواء.

كان DOXIL أول دواء نانوي معتمد، وهو عبارة عن قشرة نانوية دهنية تحمل عقار العلاج الكيميائي دوكسوروبيسين الذي يقتل الخلايا بشكل غير انتقائي ويستخدم بشكل شائع لعلاج مجموعة من السرطانات. تتراكم الجسيمات النانوية التي يتم تناولها عن طريق الوريد في الأورام، وذلك بفضل الأوعية الدموية المتسربة ولأنها لا تتسرب من الجهاز اللمفاوي. تطلق الجسيمات النانوية هناك الدواء ببطء بمرور الوقت، وبهذا تكون الأشكال الأساسية للروبوتات النانوية هي بالفعل قيد الاستخدام السريري.

يمكن للعلماء التلاعب في شكل الجسيمات النانوية وحجمها وتكوينها لتحسين استهداف الورم، وتستخدم أكثر الأنظمة حداثة استراتيجيات تتعرف على الخلايا السرطانية على وجه التحديد. ومع ذلك، يمثل التنقل الدقيق إلى مواقع الأورام الشيء الذي يتم السعي إليه بجدية لتطوير الروبوتات النانوية.

كشف تحليل meta لعام 2016 لتقييم كفاءة مركبات التوصيل النانوية التي تم اختبارها في الدراسات على الحيوانات في السنوات العشر الماضية أن متوسطاً يبلغ أقل من 1 في المئة من الجزيئات النانوية المحقونة وصل بالفعل إلى موقع الورم، وأنه لا يمكن تحسين ذلك إلا بشكل هامشي مع آليات استهداف للتنشيط مثل زخرفة السطح بأجسام مضادة محددة أو بيتيدات لربط مستقبلات محددة للورم.

كيف يمكننا جعل هذه الروبوتات النانوية أفضل في توجيه نفسها إلى مواقع الورم؟ لا يزال نقل الطاقة اللاسلكية يمثل تحدياً كبيراً، وتعد آلية النقل غير فعالة على نطاق النانومتر حتى الآن. لقد استخدم الباحثون قوى خارجية مثل الموجات فوق الصوتية أو المجالات المغناطيسية لتعزيز توجيه الأدوية النانوية إلى أنسجة الورم، لكن حركية السوائل في الدورة الدموية تعمل ضد وسائل النقل النانوية التي تبلغ نسبة سطحها إلى حجمها مليار مرة من الأجسام الموجودة على المقياس من الأمتار. يؤدي هذا إلى أن تسيطر قوى السطح والسحب بشكل أكبر حيث تشعر الجسيمات النانوية وكأنها تتحرك عبر وسط عالي اللزوجة عند التنقل في البيئة المائية للأوعية الدموية. ولكن كما هو الحال في كثير من الأحيان، قد يكون للطبيعة حل: هو البكتريا.

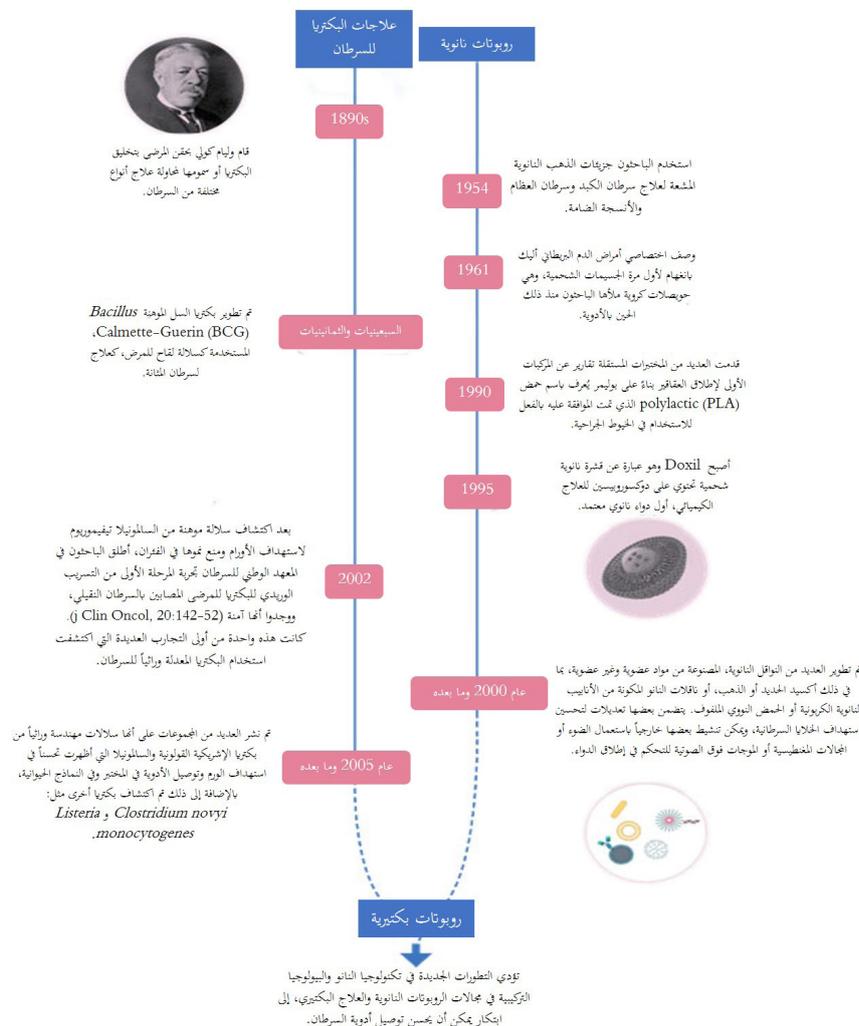
تسبح الكائنات المجهرية بشكل مستقل عبر السوائل مدفوعة بمحركات جزيئية تدور أهدابها أو أسواطها بطريقة تشبه المفتاح، وهي آلية دفع فعالة جداً ألهمت العديد من علماء الروبوتات النانوية الذين يحاولون تقليد هذه الوظيفة، فعلى سبيل المثال: ابتكر الباحثون سباحين حلزوينين مغناطيسيين يمكن تحريكهم للأمام بواسطة مجال مغناطيسي دوار. لكن البكتريا، خاصة في مجال علاج السرطان، هي أكثر من مجرد نماذج يحتذى بها في السباحة الفعالة، فبعضها في الواقع علاجي. إضافة إلى ذلك، يمكن للميكروبات استشعار الإشارات الكيميائية الحيوية وتعديل مساراتها وفقاً لذلك على غرار الحسابات المتصورة على متن الطائرة.

إن فكرة استخدام البكتريا لعلاج السرطان ليست جديدة، ويأتي أحد أقدم التقارير عن البكتريا كعلاج للسرطان من رائد العلاج المناعي ويليام كولي الذي أدرك في أواخر القرن التاسع عشر أن بعض مرضى السرطان الذين يعانون أيضاً من التهابات جلدية كانوا أكثر عرضة للتحسن، وبدأ في حقن الديدان البكتيرية أو الأحياء الدقيقة المعطلة بالحرارة أو حتى المزارع الحية من بكتريا العقديات *Streptococcus* في مرضاه المصابين بسرطان العظام والأنسجة الرخوة غير الصالحة للجراحة، مما يؤدي غالباً إلى الهجوع. لقد كان نهجاً جريئاً؛ نظراً لخطر العدوى التي لا يمكن السيطرة عليها من هذه التركيبات البكتيرية قبل توافر المضادات الحيوية المناسبة، وعود المفاهيم الناشئة للإشعاع والعلاج الكيميائي، لم يتم تطوير الاستخدام السريري للبكتريا كعوامل علاجية للسرطان.

إن هذه الفكرة الثورية تشهد اليوم نهضة واعدة، وبفضل تقارب المجالات من علم الأحياء والكيمياء إلى علوم المواد والهندسة وعلوم الكمبيوتر فُتحت طرائق جديدة لتطوير العلاجات البكتيرية للسرطان، كما أن مجموعات الأدوات التي تم توفيرها بفضل انخفاض تكاليف كل من تسلسل الحمض النووي وتركيبه إلى جانب مناهج البيولوجيا التركيبية للتصميم المورثي المخصص للسلوكيات الشبيهة بالبكتيريا مهدت الطريق لمجالات ناشئة من الروبوتات الدقيقة والنانوية.

تاريخ الهندسة النانوية والعلاج البكتيري

إن الروبوتات النانوية المصممة التي يمكنها التجول داخل الجسم لاكتشاف الأورام وعلاجها كانت رؤية على مدى نصف القرن الماضي، وفكرة استخدام البكتيريا لمحاربة السرطان أقدم من ذلك. لقد توصل الباحثون إلى فهم أن بعض البكتيريا تمتلك فطرياً بعض سمات الإنسان الآلي النانوي إذ يمكنها البحث عن الأورام بشكل مستقل ولديها حمولات سامة يمكن أن تقتل الخلايا السرطانية، ودمج البكتيريا مع الأساليب التقليدية في الروبوتات والهندسة للتحكم والتوجيه الخارجيين قد يحول الباحثون الآن الفكرة الخيالية عن روبوت نانوي لمكافحة السرطان إلى حقيقة واقعة، والروبوت على قيد الحياة.

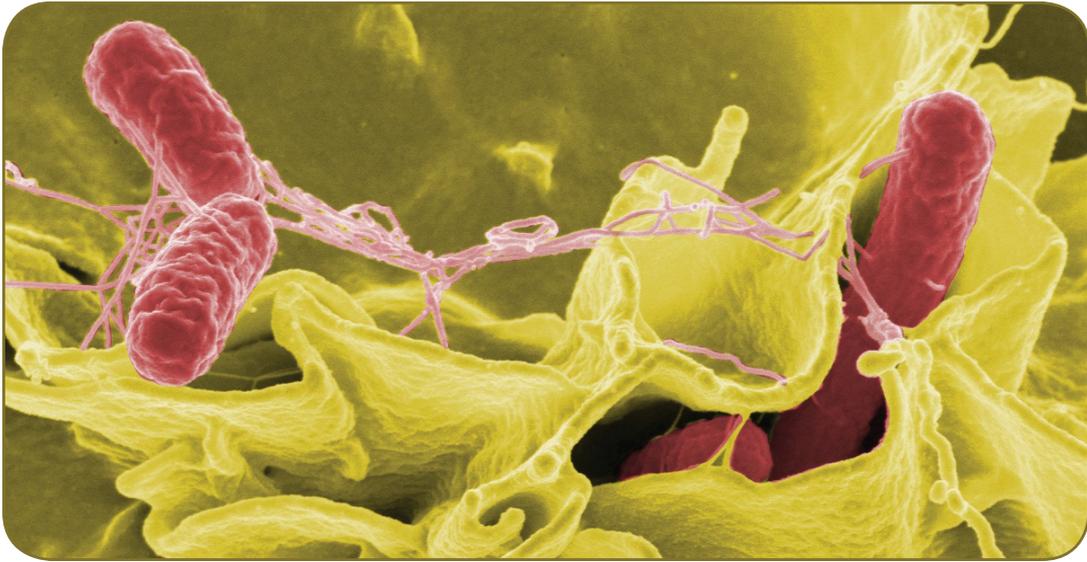


البكتيريا ذات الحمولات المضادة للسرطان

تم تغيير الغرض من *Bacillus calmette-guérin* BCG، وهي بكتيريا موهنة تستخدم عادة كلقاح للسبل على مدى العقود العديدة الماضية لعلاج سرطان المثانة محلياً، والمفهوم الكامن وراء هذه الطريقة على غرار ما افترضه كولي هو أن إعطاء البكتيريا يحفز جهاز المناعة لدى المريض لمحاربة السرطان.

والأفضل من ذلك، على الرغم من عدم علم كولي، أن العديد من البكتيريا لديها القدرة أيضاً على النمو بشكل انتقائي داخل الأورام الصلبة في المثانة وأماكن أخرى ويوفر انخفاض المراقبة المناعية في البيئة الحمضية ونقص الأكسجة للورم ملاذاً آمناً للبكتيريا اللاهوائية من حيث النمو والتكاثر، وأثناء وجود البكتيريا داخل الأورام تنتج بعض البكتيريا ذيفاناً وتتنافس مع الخلايا السرطانية على العناصر الغذائية. في نهاية المطاف، يؤدي تراكم البكتيريا داخل الورم إلى تسلل الخلايا المناعية، الأمر الذي يمكن أن يؤدي بعد ذلك إلى الاستجابة المضادة للسرطان. ومع ذلك، على الرغم من اختبار العديد من السلالات البكتيرية الطبيعية أو التي يتم تصنيعها في المختبر في نماذج حيوانية للسرطان وبعد إجراء تجارب بشرية لاختبار البكتيريا لعلاج السرطان لاحظ الباحثون فعالية قليلة تتجاوز الفوائد التي لا تزال تظهر في مرضى سرطان المثانة.

نتيجة لذلك تحول المجال إلى بكتيريا الهندسة الوراثية لتكون بمثابة عبّارات للحمولات المؤشبة، إن الاستهداف الانتقائي والنمو اللاحق للبكتيريا في الأورام، جنباً إلى جنب مع التسليم المحلي للعلاجات التي تسهلها الميكروبات نفسها، يمكن أن يقلل من الأضرار الجانبية للخلايا السليمة الشائعة في علاجات السرطان الجهازية. قامت عدة مجموعات بهندسة البكتيريا لإنتاج مجموعة متنوعة من المنتجات، بما في ذلك السموم المضادة للسرطان أي السيتوكينات، والعوامل المسببة لموت الخلايا المبرمج. يتطلب إنتاج المواد العلاجية السامة مزيداً من السيطرة على البكتيريا في حالة هبوطها في مواقع لا ينبغي لها ذلك؛ لذا يتجه الباحثون الآن نحو هندسة أنظمة بكتيرية من الجيل التالي لاستشعار إشارة فيزيولوجية والاستجابة من خلال إنتاج علاج في موقع المرض.



للمساعدة في تحقيق هذا الهدف طوّر مجال البيولوجيا التركيبية خلال العقدين الماضيين ذخيرة من النواقل الوراثية للتحكم في السلوكيات الميكروبية. تتكون هذه النواقل من مورثات ترمز أنماط التغذية الراجعة الإيجابية والسلبية لتعديل الوظائف الخلوية الديناميكية، وتعمل كمفاتيح تبديل ومذبذبات وعدادات وأجهزة استشعار حيوية ومسجلات، وهي أدوات استخدمها الباحثون لتصميم ميكروبات مقاومة للسرطان.

أحد الأمثلة على التحكم المورثي في البكتيريا المقاومة للسرطان هو دائرة التحلل المتزامن التي تم تطويرها في عام 2016 من قبل مجموعة جيف هبستي في جامعة كاليفورنيا سان دييغو بالتعاون مع مختبر سانجيتا بهاتيا في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، حيث تتمركز البكتيريا في الأورام وتنمو إلى كثافة حرجية، ثم تتمزق بشكل متزامن لإطلاق مركبات علاجية كانت الميكروبات تنتجها. من خلال هذه الطريقة تتم الاستفادة من استشعار البكتيريا الطبيعي، مما يحسن العديد من ميزات العلاجات البكتيرية المطورة مسبقاً، والتي ينتج معظمها عقاقير؛ مما يعني أنها قد تصنع وتطلق العلاجات في مناطق غير مقصودة من الجسم. نظراً لأن البكتيريا تصل فقط إلى الكثافة الحرجية داخل الأورام، فإنها ستقوم فقط بالتدمير الذاتي وإطلاق حمولتها العلاجية هناك، وهذا يؤدي إلى تقليل الأحياء الدقيقة المستوطنة ومنع النمو غير المنضبط للبكتيريا في الورم أو في أي مكان آخر. أدى هذا النظام في نموذج فأر مصاب بورم خبيث في الكبد والقولون والمستقيم إلى زيادة مضاعفة في العيشية عند إقرانه بالعلاج الكيميائي مقارنةً بالعلاج الكيميائي أو البكتيريا وحدها.

قامت مجموعات عديدة بتطوير هذا النهج؛ فعلى سبيل المثال عام 2019 تم إنشاء بكتريا تنتج جزيئات معروفة بأنها تمنع نقاط التفتيش المناعية مثل CD47 أو PD-L1 التي عادةً ما تضغط على الكبح المناعي في الخلايا المناعية وبالتالي تقلل من النشاط المضاد للورم، ونتيجة لإعاقة هذه المسارات في الأورام تمكنت البكتريا من تنشيط الخلايا التائية وتسهيل إزالة السرطان في نموذج الفأر اللمفاوي. والأمر الأكثر إثارة للدهشة هو أن الأورام غير المعالجة داخل الحيوانات المعالجة تقلصت أيضاً، مما يشير إلى أن التحضير المحلي يمكن أن يؤدي إلى مناعة بعيدة ودائمة ضد الأورام.

بدأ نهج استخدام البكتريا كعلاج للسرطان في جذب انتباه صناعة التكنولوجيا الحيوية. تقوم إحدى الشركات التي تدعى BioMed Valley Discoveries باختبار حقن بكتريا *Clostridium novyi-NT*، وهي عبارة عن بكتريا لا هوائية إجبارية يمكن أن تنمو فقط في ظروف نقص الأكسجين ويتم توهينها وراثياً بحيث لا يتم إنتاج ذيفان قاتل، ووفقاً لتقرير عام 2014 أظهر العلاج في العديد من التجارب السريرية في الجرذان والكلاب وأول مريض بشري استجابات دقيقة وقوية وقابلة للتكرار ضد الأورام.

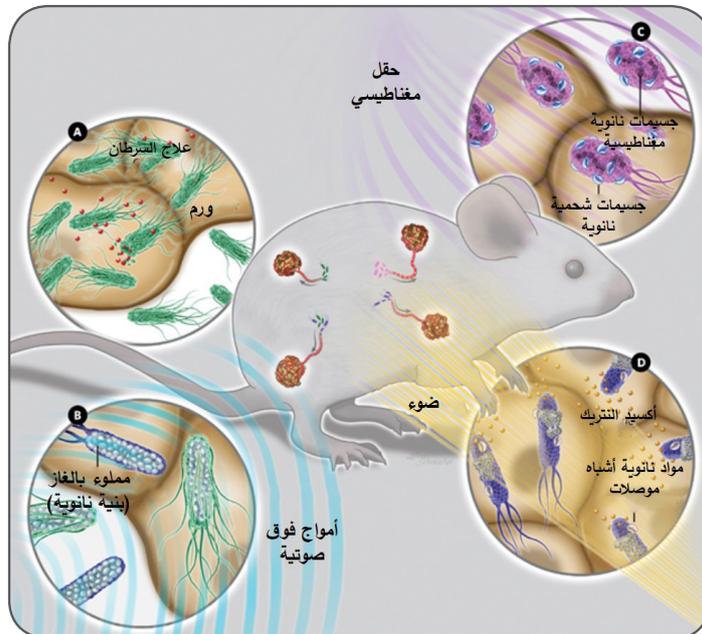
تقوم شركة Synlogic بتطوير بكتريا محقونة داخل الورم مصممة لإنتاج محفز STING لمورثات الإنترفيرون ويعمل كمنشط فطري للمناعة. يتم استشعار البكتريا وابتلاعها بواسطة الخلايا العارضة للمستضد التي تسلك إلى الورم، وداخل تلك الخلايا المناعية تقوم بتنشيط مسار STING؛ مما يؤدي إلى إطلاق الإنترفيرون واستجابات الخلايا التائية الخاصة بالورم. تُجرى تجربة سريرية للمرحلة الأولى لتقييم هذا العلاج لعلاج الأورام الصلبة المقاومة للحرارة، ومن المقرر إجراء تجارب للاستخدام مع مثبطات نقاط التفتيش التي تمنع من الارتباط بالبروتينات المناسبة، وهذا يمنع إرسال إشارة "إيقاف التشغيل"؛ مما يسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.

ستعمل نتائج هذه التجارب وغيرها على توجيه المزيد من الابتكارات في مجال السلامة والفعالية في علاجات السرطان عن طريق البكتريا الهندسة. على سبيل المثال: لن تسلط هذه الدراسات الضوء على الفعالية العلاجية فحسب، بل على مستويات الاستعمار البكتيري والتوزيع في أورام المرضى والاستعمار خارج الهدف، واستقرار التعديلات الوراثية بمرور الوقت.

بمجرد إثبات هذه الطرائق في البشر سيكون هناك عمل كبير لتحديد السلالة البكتيرية المثلى والحمولة النقية والنواقل والعوامل السريرية المناسبة لاستخدام هذه الأنواع من العلاجات.

بناء البكتريا لمحاربة السرطان

يطبق علماء الأحياء الاصطناعية استراتيجيات جديدة في الهندسة الوراثية لتشفير السمات والنواقل الوراثية الذكية في البكتريا لزيادة فعالية المراقبة في الجسم الحي وتوصيل الأدوية. ويعمل المهندسون في الوقت نفسه على تطوير أدوات للتحكم الخارجي وتوجيه البكتريا بهدف تعزيز قدرتها على العثور على الأورام والوصول إليها، وفيما يلي بعض الأمثلة على ذلك:



الضباب البكتيرية

قام جيف هبستي من جامعة كاليفورنيا سان دييغو بالتعاون مع سانجيتا بهاتيا من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا بهندسة سلالة بكتيرية موهنة من السالمونيلا المعوية لإطلاق علاجات السرطان بشكل متزامن عندما يصل التعداد إلى كثافة حرجة؛ مما يسمح بإيصال الأدوية بشكل دوري. ويعتمد التأثير في أورام الفئران على الحد الأدنى من التعداد البكتيري؛ مما يعني أنه عندما يتم استشعار كثافة بكتيرية حرجة، يتم إفراز وإطلاق الدواء، في حين تستمر البكتيريا الباقية في التكاثر حتى يتم الوصول إلى العتبة الحرجة مرة أخرى لتكرار الدورة.

الهياكل النانوية المشفرة للتصوير

قام ميخائيل شابيرو وزملاؤه من جامعة كاليفورنيا في بيركلي بتشفير بنى نانوية مليئة بالغاز في الكائنات الحية الدقيقة، بما في ذلك البكتيريا وشعبة archaea. تعمل هذه البنى عندما يتم دمجها مع الأحياء الدقيقة كعوامل تباين للتصوير بالأشعة فوق الصوتية؛ مما يسمح للباحثين بتصوير أين يذهبون في الجسم، وهو أمر بالغ الأهمية لتشخيص السرطان وكذلك لمراقبة حالة العلاج من خلال السماح للباحثين بتصوير التراكم البكتيري في الأورام بمرور الوقت. تم مؤخراً تشفير مراسل متميز في نوعين من البكتيريا هما الإشريكية القولونية والسالمونيلا لتوطين وتمييز الميكروب في أحشاء وأورام الفئران.

الملاحة بمساعدة مغناطيسية

قام سيلفان مارتل وزملاؤه من مونتريال بإرفاق جسيمات نانوية من طبيعة دسمة ومحملة بعقار على سلالة بكتيرية مغناطيسية تسمى MC-1 تم حقنها بالقرب من أورام الفئران، وتعمل هذه البكتيريا بشكل طبيعي على معدنة الجسيمات النانوية المغناطيسية داخل أغشيتها؛ مما يسمح للباحثين باستخدام الحقول المغناطيسية لتوجيه البكتيريا إلى الأورام وداخلها، حيث يمكنهم تقديم العلاجات أو العمل كعوامل تباين تصويرية.

تليط الضوء على الأورام

استخدم Di-Wei Zheng وزملاؤه في جامعة وهان في الصين الضوء لتعزيز الأنشطة الاستقلابية للإشريكية القولونية من خلال ربط سطوح البكتيريا بمواد نانوية شبه موصلة تنتج الإلكترونات الضوئية تحت إشعاع الضوء، وأثارت هذه التفاعلات تفاعلاً مع جزيئات النترات الداخلية للبكتيريا؛ مما أدى إلى زيادة تكوين وإفراز شكل سام للخلايا من أكسيد النيتريك بمقدار 37 ضعفاً. أدى العلاج في نموذج الفئران إلى انخفاض بنسبة 80% في نمو الورم.

جهاز التحكم عن بعد يوجه البكتيريا للأورام

في الوقت الذي ينجح الباحثون في هندسة البكتيريا لنقل أو إنتاج مركبات مضادة للسرطان، فإن أقل من 1% من هذه الأحياء الدقيقة تصل إلى الأورام بمفردها؛ نظراً لأن معظم الأورام لا يمكن الوصول إليها عن طريق الحقن المباشر، ويجب أن يكون الأطباء قادرين على التنقل بفعالية في العلاجات البكتيرية إلى مواقع الورم، حيث يجب أن تطلق الأحياء الدقيقة الأدوية السامة التي تقوم بتشفيرها بشكل موثوق يمكن التحكم فيه.

هذا هو المكان الذي تأثرت فيه البيولوجيا التركيبية بمبادئ الروبوتات الدقيقة، فعلى سبيل المثال: يمكن هندسة بكتيريا الإشريكية القولونية باستخدام مورثات من الكائنات الحية الدقيقة البحرية لاستشعار الطاقة الضوئية والاستفادة منها. وفي عام 2018، أظهر يوخن أرلت من جامعة إندبرة وزملاؤه أن سلالات التمثيل الضوئي من الإشريكية القولونية المتحركة يمكن توجيهها من خلال مجالات الضوء ذات النمط المكاني، واستجابة لأنماط التعرض للضوء انتقلت البكتيريا إلى مواقع معينة، ويدل تتبع موقعها عن إدخال الضوء التالي لإرشادهم إلى الأمام على طول مسار محدد مسبقاً وهذه العملية تُعرف باسم التحكم في الحلقة المغلقة، وهي جزء أساسي من الروبوتات.

استخدم Xian-Zheng Zhang وزملاؤه في العام نفسه، في جامعة وهان في الصين الضوء لإحداث زيادة 37 ضعفاً في إنتاج الـديفان الخلوي البكتيري عن طريق ربط أغشية البكتيريا بالمواد النانوية التي تطلق عند التعرض للضوء إلكترونات ضوئية تعزز تخليق الـديفان، وتم

العثور في نموذج الفئران المصابة بسرطان الثدي على هذه البكتريا اللاهوائية مترابطة في البيئة المكروية للأورام ناقصة التأكسج، وأدى إنتاج السم الخلوي المعزز بالضوء لاحقاً إلى تثبيط حوالي 80% من نمو الورم. هذا مثال على أن دمج المواد الاصطناعية في البكتريا الحية يمكن أن يسمح بالتحكم عن بعد في بعض الإجراءات أو الوظائف، وهي ميزة أخرى مستعارة من الروبوتات التقليدية.

في حين أن التنقل والتحكم اللذين يتم تشغيلهما بصرياً لهما إمكانات هائلة، إلا أن قدرة الضوء المحدودة على اختراق الأنسجة تعوق هذا النهج. إن الأمواج فوق الصوتية هي أكثر الأشكال استخداماً للطاقة الخارجية، ولطالما كانت لها تطبيقات في التشخيص الطبي والمراقبة، تم في الآونة الأخيرة استخدام الفقاعات الدقيقة المليئة بالغاز؛ نظراً لاستجابتها الصوتية القوية والتميز لتعزير التباين في صور الأمواج فوق الصوتية للأنسجة، كما تم تطبيق أشكال خاصة من الموجات فوق الصوتية المركزة عالية الطاقة في العلاج لتعزير نقل الدواء، إذ تُملأ الفقاعات النانوية باستخدام الأمواج الضغط الصوتية كطاقة خارجية لدفعها إلى أعماق أنسجة الورم. حقق هذا النهج نتائج واعدة بشكل خاص في الورم الأرومي الدبقي؛ لأن الحاجز الدموي الدماغي يصعب التغلب عليه بالأدوية.

استخدم الباحثون قبل عامين الأمواج فوق الصوتية لتتبع البكتريا العلاجية في الجسم الحي، كما استخدم ميخائيل شابيرو وزملاؤه في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا البكتريا المعدلة وراثياً للتعبير عما أطلقوا عليه مورثات المراسل الصوتي ARG التي تشفر مكونات الهياكل المجوفة التي تسمى حويصلات الغاز التي تنثر الأمواج فوق الصوتية، مما يولد صدى مكثف من اكتشاف موقع البكتريا في أعماق الأحياء.

إن المصادر الشائعة الأخرى للطاقة الخارجية التي يمكن تطبيقها بأمان وعن بعد في جسم الإنسان هي المجالات المغناطيسية، إذ تم استخدام أنظمة التصوير بالرنين المغناطيسي سريرياً لعقود من الزمن، ولا يزال تطوير أنظمة التوجيه والتحكم المغناطيسي جديداً إلى حد ما.

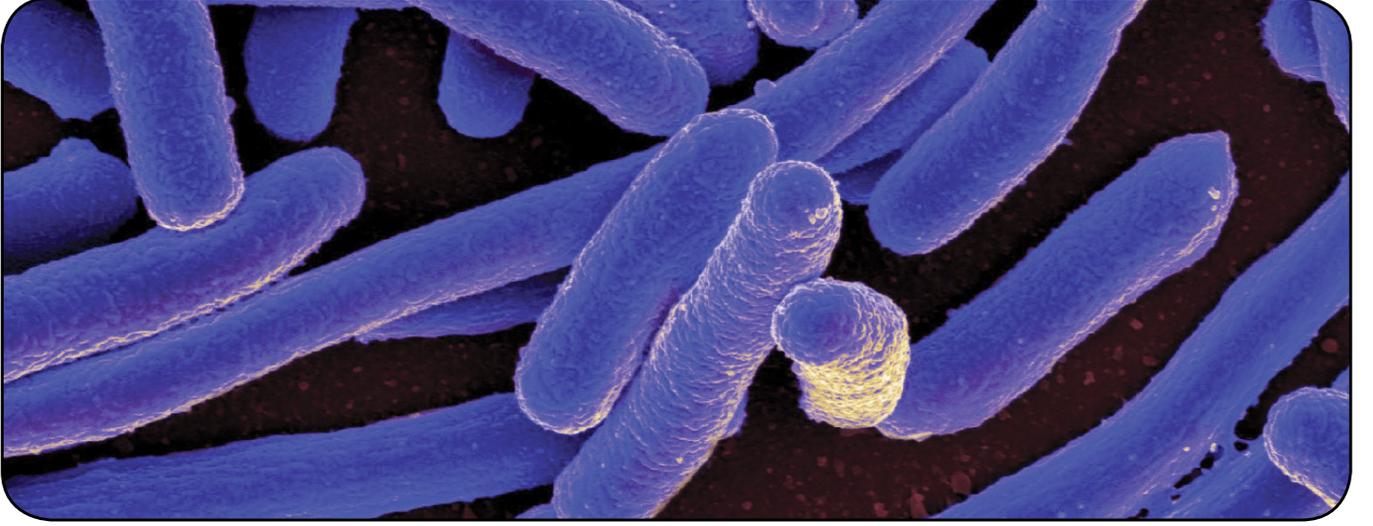
طبق الباحثون حتى الآن هذا النهج لتوجيه القثطرة المغناطيسية لإجراء جراحة عالية الدقة، وأكثر الأمثلة شهرة هو نظام NIOBE من التجسيم ثلاثي الأبعاد القائم على سانت لويس لعلاج عدم انتظام ضربات القلب إذ يتم توجيه طرف القثطرة المغناطيسية بدقة على طول أنسجة القلب غير الطبيعية، حيث تسخن النبضات الكهربائية أو تبرد الجهاز لاستئصال الخلايا المختلة.

تم اقتراح استخدام أدوات مغناطيسية مماثلة لتوجيه البكتريا في سياق علاج السرطان من قبل مجموعات تعمل مع البكتريا المغناطيسية، وهي ميكروبات بحرية تصنع بشكل طبيعي سلاسل من جزيئات أكسيد الحديد النانوية ملفوفة في غلاف دهني. تطورت هذه السمة لمساعدتهم على التنقل في الماء عن طريق استشعار المجال المغناطيسي للأرض، حيث تعمل هذه الأوتار كإبر بوصلة داخل أجسامهم أحادية الخلية، وتم اكتشاف هذا أول مرة في السبعينيات من قبل ريتشارد بلاكمور من معهد وودز هول لعلوم المحيطات في ماساتشوستس، وقام سيلفان مارتل من مختبر Nano Robotics التابع لـ Polytechnique Montréal وزملاؤه بعد ما يقرب من 40 عاماً بربط هذه البكتريا المغناطيسية بـ DOXIL، وهو علاج كيميائي ملفوف بالجسيمات الشحمية حصل على لقب أول طب نانوي معتمد. كما استفادت مجموعة Martel أيضاً من حقيقة أن البكتريا اللاهوائية تميل إلى موطن الأورام لبيئتها منخفضة الأكسجين، وربطت آلية التوجيه الطبيعي هذه مع مجال مغناطيسي للتوجيه الخارجي، مما يدل على زيادة التراكم واختراق العلاج في أورام الفئران. في دراسة حديثة أخرى على نماذج الأنسجة تبين أن تطبيق الحقول المغناطيسية الدوارة يمكن أن يدفع أسراباً من هذه البكتريا المغناطيسية لتعمل كمراوح صغيرة؛ مما يخلق تدفقات قوية لدفع الأدوية النانوية المصاحبة خارج الأوعية الدموية وأعمق في الأنسجة.

في حين أن استخدام مثل هذه الأنواع المغناطيسية داخل جسم الإنسان قد يحدث بعد عقود في المستقبل، فإن ترميز التحسس المغناطيسي في سلالات بكتيرية أخرى أكثر قابلية للترجمة سريرياً أو تم اختبارها بالفعل قد يكون هدفاً قابلاً للتحقيق على المدى القريب.

تم التعرف على العديد من البروتينات المشاركة في عملية التمدن الحيوي المعقدة التي تشكل المركبات المغناطيسية في البكتريا ذات التكتيك المغناطيسي في نسخة أولية نُشرت في وقت سابق من هذا العام، وأبلغ الباحثون عن هندسة الإشريكية القولونية لتشكيل جزيئات أكسيد الحديد والتحكم فيها عن طريق المجالات المغناطيسية الخارجية، وهناك طريقة أخرى لجعل البكتريا غير المغناطيسية قابلة للتحكم بواسطة الحقول المغناطيسية وذلك عبر ربط المواد المغناطيسية بها.

أخذ الباحثون سلالة بكتيرية واحدة أو حتى سلالات عديدة وربطوها بالجسيمات الدقيقة المغناطيسية أو النانوية، وعند تعرضها لمجال مغناطيسي خارجي ستتوجه هذه الجسيمات المغناطيسية مع المجال وكذلك البكتريا التي ستتقل بعد ذلك في هذا الاتجاه. ربط Metin Sitti



وزملاؤه عام 2017 في معهد ماكس بلانك للأنظمة الذكية في شتوتغارت بألمانيا بكتريا الإشريكية القولونية بجزيئات دقيقة مكونة من طبقات من دوكسوروبيسين العلاج الكيميائي وجسيمات نانوية مغناطيسية دقيقة. أظهر الباحثون باستخدام الخلايا السرطانية في الزجاج أنه يمكنهم التحكم عن بعد في هذه الروبوتات البكتيرية الحاملة للأدوية بالمغنطيس لتحسين استهداف الخلايا السرطانية مقارنة بمجرد إضافة الجسيمات الدقيقة المحملة بالأدوية إلى الخلايا.

بغض النظر عن الكيفية، فإن البكتريا المعدلة وراثياً والمدعومة بمصادر طاقة خارجية توفر المحفزات والتحكم والتوجيه في اتجاه جديد رائع في هذا المجال. بدافع التقارب بين البيولوجيا التركيبية والهندسة الميكانيكية والروبوتات قد تقربنا هذه الأساليب الجديدة خطوة واحدة من الرؤية الرائعة للروبوتات الصغيرة التي تبحث عن العديد من أنواع السرطان وتدمرها.

◀ تأليف: د. أيمن المريري، قسم البيولوجيا الجزيئية والتقانة الحيوية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

مظلة الشمس المرتبطة بكويكب قد تساعد في التخفيف من التغير المناخي

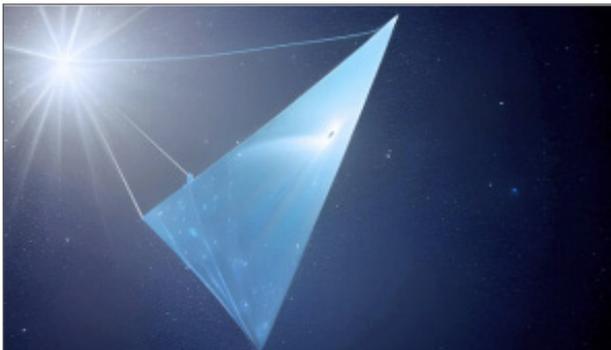


المصدر: Brooks Bays من معهد علم الفلك بجامعة هاواي.

ترتفع درجة حرارة الأرض بسرعة، ويقوم العلماء بتطوير مجموعة متنوعة من الأساليب للحد من آثار التغير المناخي، وقد اقترح عالم الفلك István Szapudi في معهد علم الفلك بجامعة هاواي نهجاً جديداً، وهو عبارة عن درع شمسي مرتبط بكويكب كثقل موازن لتقليل كمية ضوء الشمس التي تضرب الأرض. يمكن أن تبدأ الآن الدراسات الهندسية باستخدام هذا النهج لإنشاء تصميم عملي يمكن أن يخفف في غضون عقود من التغير المناخي.

إن واحدة من أبسط المفاهيم لخفض درجة حرارة الأرض هي حجب جزء صغير من ضوء الشمس عن الأرض. وقد تم اقتراح هذه الفكرة التي تسمى الدرع الشمسي Solar Shield من قبل، ولكن الكمية الهائلة من الوزن اللازمة لجعل الدرع ضخماً بما يكفي لموازنة قوى الجاذبية ومنع ضغط الإشعاع الشمسي من نفخه بعيداً يجعل حتى استخدام أخف المواد باهظ الثمن. يتكون حل Szapudi الإبداعي من ابتكارين: الأول هو ثقل موازن مقيد بدلاً من مجرد درع ضخّم؛ مما يؤدي إلى جعل الكتلة الإجمالية أقل بكثير من 100 مرة، والثاني هو التقاط كويكب واعتباره هو الثقل الموازن لتجنب إطلاق معظم الكتلة من الأرض.

قال Szapudi: "يستخدم الكثيرون في هاواي مظلة لحجب ضوء الشمس أثناء سيرهم وقت النهار. كنت أفكر هل يمكننا أن نفعل الشيء نفسه للأرض وبالتالي التخفيف من الكارثة الوشيكة لتغير المناخ؟".



المصدر: István Szapudi من معهد علم الفلك بجامعة هاواي.

استخدام موازنة مقيدة tethered counterbalance

انطلاقاً من فكرة تقليل الإشعاع الشمسي بنسبة 1.7% -وهي الكمية التقديرية اللازمة لمنع حدوث ارتفاع كارثي في درجات الحرارة العالمية- وبناءً على نظرية الدرع الشمسي، فقد استنتج Szapudi أن وضع موازنة مقيدة موجهة نحو الشمس يمكن أن يقلل من وزن الدرع ووزن الثقل الموازن إلى ما يقرب من 3.5 مليون طن، أي حوالي أخف بمئة مرة من التقديرات السابقة لدرع غير مقيد. على الرغم من أن 1% فقط أي

حوالي 35000 طن من الوزن الكلي هو وزن الدرع وهو الجزء الوحيد الذي يجب إطلاقه من الأرض، إلا أن هذا الرقم لا يزال بعيداً عن قدرات الإطلاق الحالية. يمكن باستخدام مواد أحدث وأخف وزناً تقليل كتلة الدرع بشكل أكبر. النسبة المتبقية 99% من الكتلة الكلية ستكون عبارة عن كويكبات أو غبار قمري والذي سيستخدم كتقل موازن. يعدّ هذا الهيكل المقيد أو المرتبط أسرع وأرخص في البناء والنشر من التصميمات الأخرى للدرع. يمكن لأكبر الصواريخ اليوم أن ترفع حوالي 50 طناً فقط إلى مدار أرضي منخفض، لذا فإن هذا النهج في إدارة الإشعاع الشمسي سيكون صعباً. إن مفهوم Szapudi المقترح يجلب الفكرة إلى عالم احتمالية التحقيق في حين أن المفاهيم السابقة كانت غير قابلة للتحقيق تماماً، كما يعدّ تطوير حبل من الجرافين خفيف الوزن ولكنه قوي يربط الدرع بالثقل الموازن أمراً بالغ الأهمية.

ترجمة: د. عامر رمضان، قسم الخدمات العلمية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

Science Daily, 31.7.2023

<https://www.sciencedaily.com/releases/2023/07/230731151552.htm>

تقول دراسة حديثة: دماغك ينقبض لأسوأ الأسباب شكراً جزيلاً للتطور



- يتغير العديد من الحيوانات بسبب ارتفاع درجات الحرارة الإجمالية، ويمكن أن يكون الإنسان من بينها.
 - أظهرت مقالة علمية جديدة أنه خلال ارتفاع حرارة الحقبة الجيولوجية المبكرة من تاريخ الأرض نقص حجم الدماغ البشري بمقدار 10%.
 - تقترح هذه السمة التطورية الكبيرة أن حجم دماغ الإنسان تأثر بالشدات البيئية كالحرارة.
- إن انزياحات المناخ موثقة بشكل جيد كمحركات تغييرات بيولوجية، فعندما يسخن العالم نكون نحن الأثر وهذا يتراوح من صغر حجم الطيور إلى قصر عمر العظايا، وهذا جميعه يعدّ محاولة للتكيف مع الشدات المناخية. ولكون البشر جزءاً من المملكة الحيوانية فإنهم غير ممنعين لهذه التغيرات التطورية حيث اقترحت مقالة علمية نشرت مؤخراً في مجلة الدماغ، السلوك والتطور *Brain, Behaviour and Evolution* أن دماغ الإنسان *homo sapien`s* وهو أكثر الأعضاء حيوية يمكن أن ينقبض كلما ارتفعت حرارة العالم.
- "إن فهم كيف تغير الدماغ مع الزمن في الجنس البشري حرج، ولم يجز على هذا الموضوع إلا القليل من الأعمال"، وهذا ما أخبر به العالم المختص والمشارك في الدراسة Jeff Morgan Stibel لـ PsyPost. "نحن نعرف أن الدماغ كبر خلال الأنواع بمرور ملايين السنوات الأخيرة لكننا نعرف القليل جداً حول ميول التطور الكبري (الأكبر)".

أظهرت دراسة سابقة من جامعة كامبردج أن جسم الإنسان تضخم بالحجم بشكل متناسب مع المناخ حيث تنمو الأجسام بشكل أكبر عندما تكون أبرد وذلك لخسارة حرارة أقل والعكس بالعكس. لكن وجد علماء من كامبردج أن زيادات في حجم الدماغ بشكل خاص كانت أقرب لتكون ناتجة عن انخفاض الغطاء الخضري في المنطقة Eurasian steffe، وارتبط نقص الغطاء الخضري مع ارتفاع الاعتماد على

الصيد، والذي كان حدثاً معقداً شجع على نمو دماغ أوسع. إضافة إلى ذلك، وجد في بحث Stibel حول ميول التطور الكبيري أن دماغ الإنسان نقص بالحجم بسبب ارتفاع حرارة فترة الـ holocene.

اختبر Stibel 298 جمجمة من الـ 50000 سنة الماضية وهذا سمح بتحليل فترتين مناخيتين مختلفتين قبل العصر الجليدي الأخير وبعده. خضعت كل جمجمة لـ 373 قياس إمكانية منفصل وقيست في أربع تسجيلات مناخية. وأظهر بحث Stibel أن دماغ الإنسان نقص بالحجم بمقدار 10% خلال التسخين العام للحقبة Holocene واكتشف الباحث أيضاً أن الرطوبة وهطول الأمطار أثرت في حجم الدماغ أيضاً (أمطار زائدة = كبر حجم الدماغ) لكن بمقدار أقل بكثير من درجات الحرارة العالية. وبالطبع لا يعني صغر حجم الدماغ أن بشر المستقبل سيكونون رئيسيات أقل ذكاءً؛ فقد وجد الباحثون القليل من الترابط بين حجم الدماغ المطلق والذكاء الإجمالي.

وبغض النظر، يقول Stibel: "أظهرت هذه الدراسة أن البيولوجيا البشرية تقاد بالانتخاب الطبيعي متأثرة بالضغوط البيئية. وبما أن الأرض أخذت بالسخونة بسرعة أكبر، لا يبدو مؤكداً كيف سيؤثر هذا على فيزيولوجية الإنسان لمئات وآلاف السنوات باتجاه المستقبل".
نأمل أن يبقى البشر عندها لنستكشف ماذا سيحدث.

ترجمة: د. وليد الأشقر، قسم التقانة الحيوية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

Popular Mechanics, 13. 7. 2023

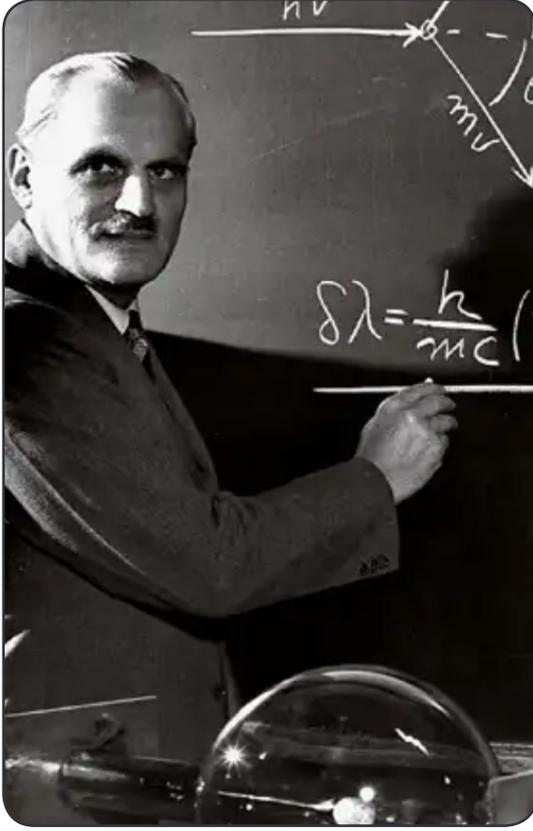
<https://www.popularmechanics.com/science/animals/a44348558/why-human-brains-are-getting-smaller/>

انقضاء قرن على اكتشاف تبعثر كمبتون

استغرق الفيزيائيون بعض الوقت لقبول فكرة المثوية موجة-جسيم كمفهوم أساسي في الفيزياء الكمومية. وكانت الطبيعة الموجية للضوء قد قبلت منذ زمن بعيد، إلا أنه مع دخول القرن العشرين بُدئ الحديث عن التفسير الجسيمي للضوء. ففي عام 1923 نشر آرثر كمبتون نتائج تجربته في تبعثر الأشعة السينية التي لا يمكن تفسيرها إلا من خلال اعتبار الضوء جسيمات متفردة. وقد علق كمبتون بعد ذلك بالقول: "أثار عرض نتائجي على الجمعية الأمريكية للفيزيائيين أكبر إشكالية علمية عرفت في حياتي". ومع نهاية عشرينيات القرن العشرين قُبِل طرح المثوية موجة-جسيم للضوء ومنح كمبتون جائزة نوبل عام 1927 تقديراً لعمله.

واستخدم كمبتون في تجربته عنصر الموليبيدوم في أنبوب الأشعة السينية حيث وجه الأشعة على هدف من عنصر الغرافيت؛ وجمعت الأشعة المتبعثرة عن الهدف ضمن مطياف براغ، وهو عبارة عن ذراع دوارة مؤلفة من بلورة كربونات الكالسيوم وحجرة تأين. وتمكن كمبتون باستخدام البنية الشبكية المعروفة للبلورة وزاوية تبعثر الأشعة المسجلة في المطياف من حساب طول موجة الأشعة السينية المتبعثرة. وبافتراض أن الضوء يسلك سلوكاً موجياً فقط، فإن قسماً من الطاقة الموجية سيمتص من قبل الإلكترون الذي سيهتز وفقاً لتواتر مطابق للضوء، ثم لا يلبث الإلكترون أن يصدر الطاقة على شكل أمواج متبعثرة في كل الاتجاهات ولها نفس طول الموجة. ولكن لاحظ كمبتون بأن الأطوال الموجية للأمواج المتبعثرة أطول من تلك الأطوال للأمواج الصادرة عن المنبع! أما إذا افترضنا أن الضوء هو فوتونات متصادمة مع إلكترونات الطبقة الخارجية في الذرة، عندها ستقدم هذه الفوتونات جزءاً من طاقتها واندفاعها للإلكترون على شكل طاقة حركية. ولضرورة مصونية كل من الطاقة والاندفاع يلزم أن تكون طاقة الضوء المتبعثر أقل (أي طول موجة أكبر) ويخرج بزاوية تبعثر بالنسبة للضوء الوارد. ووجد كمبتون بأن الانزياح في الطول الموجي يعتمد على زاوية تبعثر الأشعة السينية ولا يتأثر بالعدد الذري لعنصر الهدف. وعلى عكس المفعول الكهروضوئي، تتناسب احتمالية تبعثر كمبتون مباشرة مع عدد الإلكترونات في الطبقة الخارجية لكل غرام واحد من ذرة عنصر الهدف. بناء على ذلك فإن هذه الاحتمالية ستكون مستقلة عن العدد الذري باستثناء ذرة الهيدروجين كونها لا تحوي نترونات.

ويشكل تبعثر كمبتون في يومنا هذا أداة مفيدة للفيزيائيين. ففي المادة الكثيفة، يمكن استخدام تبعثر كمبتون لسبر السويات الإلكترونية في المواد المغنطيسية الحديدية. ويحدث تبعثر كمبتون نتيجة تآثر العزم المغنطيسي للإلكترون بالأشعة عالية الطاقة والمستقطبة دائرياً



والمتولدة عن الحقل الكهرطيسي، فإذا ما عكست مغنطة البلورة، وذلك بإجراء قياس جديد للأشعة المتبعثرة، يمكن تحديد توزع الاندفاع لكل من الإلكترونات ذات السبين نحو الأعلى وتلك التي سبينها نحو الأسفل.

ولتبعثر كمبتون العكسي تطبيقاته في فيزياء النجوم لدراسة الثقوب السوداء أو تكتلات المجرات. وفي هذه التطبيقات، تتبعثر الأشعة بطاقات متدنية على إلكترونات عالية الطاقة لإنتاج أشعة سينية عالية أو أشعة غاما. ويستخدم الانزياح الطاقى لبناء تصور عن الأجسام الفلكية من حولنا، فعلى سبيل المثال، يمكن إجراء تبعثر كمبتون العكسي للأمواج الميكروية في الخلفية الطبيعية للأشعة على تكتلات المجرات، وباستخدام الانزياح الطاقى في طيف الأمواج الميكروية يمكن بناء خارطة لوجود مثل هذه المجرات. والجدير بالذكر أنه وفي تبعثر كمبتون العكسي فإن الإلكترونات هي التي تفقد الطاقة وليس الفوتونات كما هو الحال في تبعثر كمبتون.

وتوجد تطبيقات عملية لتبعثر كمبتون في العديد من المجالات. حيث تستخدم بشكل أساسي آلية تبعثر أشعة غاما والأشعة السينية عالية الطاقة في النسيج الحيوي في إطار المعالجة الإشعاعية، فعند توجيه هذه الأشعة نحو النسيج فإن الطاقة المودعة في الإلكترونات تؤين جزيئات النسيج مما يسبب تضررها. وتعدّ هذه الآلية شديدة الفعالية في القضاء على الخلايا السرطانية. كما يستخدم تبعثر كمبتون كآلية مهمة في التصوير الطبي التشخيصي بواسطة أشعة X مع

الإقرار بأنه من التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها بسبب تدني تباين الصورة مما يزيد من صعوبة تمييز البنى الجسدية وإظهارها. وعلى الرغم من ذلك، فقد استمر العمل في السنوات الأخيرة لتطوير كاميرات كمبتون، التي طورت أساساً من قبل فيزيائيي الفلك لكشف أشعة غاما الصادرة عن الأجسام الفلكية، لإنتاج صور عالية الجودة في التطبيقات الطبية الإشعاعية.

ترجمة: د. عماد خضير، قسم الخدمات العلمية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

Nature Review Physics, 2023

<https://doi.org/10.1038/s42254-023-00576-1>

المرجع الأساسي ضمن المصدر:

McGhee KE (2023). A century of Compton scattering. Nat Rev Phys 5: 322.



يعتقد خبير في الشيخوخة أن البشر يمكن أن يعيشوا حتى 1000 عام مع بعض التعديلات على "برنامجنا" الجيني.

كم من الوقت يمكن أن يعيش البشر؟ على الرغم من أن متوسط العمر المتوقع قد ازداد بشكل كبير خلال القرن الماضي، ويرجع الفضل في ذلك إلى حد كبير إلى تحسن الصحة العامة والطب. تشير الأبحاث التي أجريت على مجتمعات الصيادين والجامعين hunter-gatherer إلى أن الأفراد الذين نجوا من المرض والوفيات العنيفة يمكن أن يعيشوا حتى عقدهم السابع أو الثامن. هذا يعني أن عمر الإنسان النموذجي قد يكون ثابتاً حوالي 70 عاماً مع عقد إضافي أو نحو ذلك للرعاية الطبية المتقدمة والسلوك الحذر. يعتقد بعض علماء الوراثة أن حداً صارماً يبلغ حوالي 115 عاماً مبرمجاً أساساً في جينومنا عن طريق التطور.

يعتقد علماء آخرون في مجال أبحاث الشيخوخة أو علم الشيخوخة أنه يمكننا العيش لفترة أطول. لقد ثبت أن حفنة من المركبات قد تطيل فترات حياة حيوانات المختبر بشكل طفيف إلا أن بعض العلماء كانوا أكثر طموحاً من ذلك بكثير.

يعتقد João Pedro de Magalhães، أستاذ علم الشيخوخة الحيوية الجزيئي في معهد الالتهاب والشيخوخة بجامعة برمنغهام في إنجلترا، أن البشر يمكن أن يعيشوا لمدة 1000 عام. لقد قام بفحص جينومات الحيوانات طويلة العمر مثل الحوت مقوس الرأس bowhead whale الذي يمكن أن يصل إلى 200 عام وفأر الخلد العاري naked mole rat وكان استنتاجه المفاجئ هو أنه إذا قضينا على الشيخوخة على المستوى الخلوي، فيمكن للبشر أن يعيشوا ألف عام، وربما حتى 20 ألف عام.

كيف يمكن أن يكون ذلك؟ إذا تمت برمجة الشيخوخة، فيمكن للعلماء نظرياً إعادة برمجة خلايانا عن طريق تعديل الجينات التي تعدّ أساسية للشيخوخة وهذا يتطلب تكنولوجيا لا نملكها حالياً، لكن Magalhães يعتقد أنه من الممكن ابتكارها. توفي جده الأكبر بسبب الالتهاب الرئوي، وهو السبب الرئيسي للوفاة في عشرينيات القرن الماضي. أصيب Magalhães بنفس المرض عندما كان طفلاً، وشُفي بجرعة بسيطة من البنسلين. وهو يعتقد أن العلماء يمكنهم بالمثل تطوير علاجات للشيخوخة، وهو المسعى الذي كرّس له الآن حياته المهنية. يقول بصراحة: "أريد أن أخدع الموت".

كيف نجح خداع الموت حتى الآن؟

لا أعتقد أننا سنحصل على دواء "يشفي" الشيخوخة بنفس الطريقة التي يعالج بها البنسلين الالتهابات في أي وقت قريب، لكن المركب المسمى راباميسين واعد للغاية. إنه يطيل العمر بنسبة 10 إلى 15 بالمئة في الحيوانات، وقد تمت الموافقة عليه للاستخدام البشري، مثل متلقي

زراعة الأعضاء، وله آثار جانبية. أنا متفائل بأننا سوف نطور أدوية شبيهة بالاستاتينات التي تؤخذ يوميا لتقليل خطر الإصابة بأمراض القلب والتي نتناولها يوميا لأغراض إطالة العمر. إذا تمكنت من إبطاء شيخوخة الإنسان بنسبة 10 أو حتى 5 بالمئة، فسيظل ذلك رائعاً جداً.

كيف يعمل الراباميسين؟

يقوم الراباميسين بعدد كبير من الأشياء في الخلية، لكن الكثير من تأثيراته تتضمن إبطاء النمو وإبطاء عملية التمثيل الغذائي للخلية، ولهذا السبب له تأثير على الشيخوخة.

جدتك عاشت 103 سنوات. هل تناولت الراباميسين أم أن حياتها الطويلة مرتبطة بشيء آخر؟

نحن نعلم أنه أن تصبح معمرًا لمئة عام هو أمر وراثي في الغالب. لم تكن جدتي تمارس الرياضة حقاً، ولم تكن تأكل طعاماً صحياً، لم تدخن ولم تكن لديها عادات سيئة للغاية، لكنها أيضاً لم تكن لديها عادات صحية خاصة. ومع ذلك، كانت تتمتع بصحة جيدة حتى النهاية تقريباً، وكانت بالكاد تزور المستشفى. يعود الأمر إلى علم الوراثة والبيئة وبعض الحظ.

لقد قمت بسلسلة جينومات حيوانات طويلة العمر مثل الحوت مقوس الرأس، الذي يعيش حتى 200 عام. كيف تختلف جيناتهم عن جيناتنا، وماذا يمكننا أن نتعلم منهم؟

يتعين على العديد من الحيوانات طويلة العمر مثل البشر والحياتان والفيلة أن تتعامل مع نفس المشكلات مثل السرطان، ولكنها تستخدم حيلًا جزيئية مختلفة لتحقيق طول عمرها. أما بالنسبة للحياتان مقوسة الرأس، فيبدو أن لديهم إصلاحاً أفضل بكثير للحمض النووي. تجربة أحلامي هي أخذ جينة الحوت مقوس الرأس وزرعها في فأر لمعرفة ما إذا كان الفأر سيعيش لفترة أطول. ومن الأمثلة الواضحة الأخرى الجين p53 الذي يرتبط بقوة بقمع السرطان. لدى الفيلة نسخ متعددة من هذا الجين، مما يجعلها مقاومة للسرطان. هناك عدد قليل من الجينات المرشحة الأخرى التي اكتشفناها، ليس فقط في الحياتان ولكن في القوارض مثل فأر الخلد العاري.

لماذا تعدّ فئران الخلد العارية مثيرة للاهتمام؟

فئران الخلد العارية رائعة لأنها يمكن أن تعيش ما يصل إلى 30 عاماً، ومع ذلك فهي أصغر من الفئران التي تعيش لمدة أربع سنوات فقط. إذاً لديك قارض صغير مقارنة مع الفئران والجرذان لكنه يعيش لفترة أطول وهو مقاوم جداً للسرطان.

ما هو سرهم؟

فيما يتعلق بمقاومة السرطان وربما الشيخوخة بشكل عام أيضاً، فإن الأمر يتعلق بقدرتهم على الاستجابة وإصلاح تلف الحمض النووي، لكن عتبة تحول خلية الفأر إلى خلية سرطانية أقل بكثير من العتبة لدى البشر. إذا عرّضت خلايا الفأر لتلف الحمض النووي، فسوف تصاب بالسرطان، أما إذا قمت بتعريض خلايا فأر الخلد العارية لنفس الضرر، فسيتم إصلاحها وبالتالي لن تصاب بالسرطان.

لذا، إذا كانت الفئران تعيش عدة سنوات، وتعيش فئران الخلد العارية 30 عاماً، ونحن نعيش حوالي 80 عاماً، فهل يعني ذلك أن فترات الحياة مبرمجة وراثياً؟

كانت النظرية السائدة عن الشيخوخة تدور حول البلى والتلف الذي يتراكم في خلايانا ومكونات أجسامنا مثل السيارات التي تتعطل بمرور الوقت. لم يعجبني ذلك أبداً لأن البشر ليسوا كائنات جامدة. هناك ضرر بالطبع، وغالباً ما تبدو الشيخوخة أمراً حتمياً للغاية مثل البرنامج تقريباً. يتقدم عمر الفأر بمعدل 20 إلى 30 مرة أسرع من عمر الإنسان. هناك الكثير من خصائص الشيخوخة التي تحدث للجميع وحتى بين الأنواع مثل فقدان كتلة العضلات، لا يبدو هذا أمراً عشوائياً؛ بل يبدو محددًا مسبقاً؛ لذلك أعتقد أن الشيخوخة أقرب إلى مشكلة برمجية منها إلى مشكلة في الأجهزة.

فرضيتي هي أن لدينا مجموعة معقدة للغاية من البرامج الشبيهة بالكمبيوتر في حمضنا النووي التي تحولنا إلى إنسان بالغ. ولكن ربما تصبح بعض هذه البرامج نفسها - مع استمرارها في وقت لاحق من الحياة - ضارة.

ما هو المثال على ذلك؟

والمثال الكلاسيكي سيكون انقلاب الغدة الصعترية. الغدة الصعترية هي الغدة التي تنتج الخلايا التائية، والتي تعدّ مهمة جداً لجهاز

المناعة لديك، لكنها يختفي في وقت مبكر إلى حد ما في الحياة، في سن العشرين تقريباً، وفي وقت مبكر إذا كنت تعاني من السمعة لاحقاً إذا كنت رياضياً. في الأساس تتحول إلى دهون، وهذا يبدو لي برمجياً للغاية. إنها حالة كلاسيكية من تعدد الأشكال العدائي antagonistic pleiotropy، حيث تصبح العملية المفيدة في وقت مبكر من الحياة ضارة في وقت لاحق.

ما أهمية جهاز المناعة في الشيخوخة؟

أعتقد أن الجهاز المناعي هو ثمرة سهلة المنال فيما يتعلق باستهداف الشيخوخة، وله تأثيرات نظامية، وهو يتراجع بمرور الوقت، ولهذا السبب تصبح أمراض مثل كوفيد خطيرة للغاية على كبار السن. ولكن هناك أسجة محددة، مثل الغدة الصعترية، يمكنك استهدافها لتجديد شبابك. بالنسبة لي، هذه إحدى الطرق للبدء. هناك تجارب على الفئران أظهرت أنه إذا قمت بتغيير عامل نسخ واحد فقط مثل بروتين يعمل على المادة الوراثية، فإن الغدة الصعترية تتجدد. من الناحية النظرية، أنا مقتنع بأنه يمكننا إجراء تدخلات جذرية مثل هذه - لإعادة كتابة برامجنا الجينية وإعادة تصميم البيولوجيا البشرية لتأخير أو حتى عكس اتجاه الشيخوخة. من الناحية العملية الأمر صعب، لكن من الناحية النظرية، أعتقد أن هناك إمكانات هائلة.

ما مقدار الإمكانيات الموجودة؟ كم من الوقت يمكن أن نعيش إذا تخلصنا من الشيخوخة؟

لقد أجريت بالفعل بعض الحسابات منذ سنوات ووجدت أنه إذا تمكنا من "علاج" شيخوخة الإنسان، فإن متوسط عمر الإنسان سيكون أكثر من 1000 عام. الحد الأقصى لعمر الإنسان، باستثناء الحوادث والموت العنيف، يمكن أن يصل إلى 20 ألف سنة. قد يبدو هذا كثيراً، لكن بعض الأنواع يمكن أن تعيش بالفعل مئات السنين، وفي بعض الحالات آلاف السنين مثل الإسفنج السداسي hexactinellid sponge والصنوبر الخشن Great Basin bristlecone pine. إذا تمكنا من إعادة تصميم بيولوجيتنا للقضاء على السرطان وتجنب التأثيرات الضارة لبرنامجنا الجيني، فإن الفوائد الصحية ستكون مذهلة.

هذا يبدو مبالغاً فيه. هل مثل هذه التدخلات العميقة ممكنة؟

أعتقد أن هذا ممكن. هل سيحدث قريباً؟ أعتقد أن هذا غير محتمل تماماً. حتى لو تمكنت من معرفة كيفية حدوث الشيخوخة، فليس من السهل تطوير التدخلات. أنا كاتب خيال علمي طموح أيضاً، والشيء الوحيد الذي لاحظته هو هذه الروايات التي تدور أحداثها بعد 100 أو 1000 عام من الآن، في المستقبل مع تطور جميع أنواع التكنولوجيا التي تمكن الناس من القيام بأشياء مذهلة، مثل السفر بين النجوم، ولكن الناس لا يزالون يتقدمون في السن. لكنني أعتقد أننا سنكتشف الشيخوخة بحلول ذلك الوقت.

ترجمة: د. رامي جرجور، قسم البيولوجيا الجزيئية والتقانة الحيوية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

Scientific American, 31.7.2023

<https://www.scientificamerican.com/article/how-old-can-humans-get/>



براءات اختراع مسجلة في سورية ومعدة من قبل باحثين في الهيئة

رقم وتاريخ القرار	المخترعون	عنوان براءة الاختراع
رقم 1461 تاريخ 2023/5/15	د. عبد الغفار اللافي د. جمال العبد الله د. عبد الوهاب علاف ك. علي الزير ك. يسر أمين ك. تسنيم الناعمة	تحضير مبادلات بوليميرية (بولي ميثيل أكريلات وبولي ميثيل أكريلات-فينيل ثلاثي ميثوكسي السيلان) متراكبة مع أكسيد المنغنيز النانوي لمعالجة المياه الملوثة لاستعمالها في صناعات غير غذائية.



No. 160
Print ISSN 1607-985X

Online ISSN 2790-8100

Atomic Energy Commission of Syria