

ابزارهای پیشرفته برای ارزیابی ایمنی نانومواد

مترجمان

میترا کشاورز^۱، سید علی معبودی^۲

۱. کارشناسی ارشد مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف، keshavarz.mitra1990@gmail.com

۲. دکتری تخصصی فناوری نانو، دانشگاه تربیت مدرس، salimaboodi@gmail.com

چکیده

استفاده از نانومواد مهندسی شده (ENMs) مزایای فراوانی در بخش‌های متعددی از زندگی امروز بشر دارد و البته ارزیابی ایمنی این مواد نیز اولویت و اهمیت بسیار ویژه‌ای دارد. با این حال تشخیص خواصی از نانومواد که منجر به سمیت می‌شوند، به دلیل تنوع بالای ویژگی‌های این مواد با چالش همراه است. همچنین جایگزین کردن آزمون‌های درون‌تنی حیوانی با آزمون‌های پیش‌بینی‌کننده برون‌تنی^۲ (آزمایش‌های در محیط کشت و نه در بدن جانداران) و روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای^۳ برای سامانه‌های زیستی، به یک اولویت تبدیل شده است. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه روش‌های ارزیابی مخاطرات نانومواد صورت گرفته است. این پیشرفت‌ها بر پایه رویکردهای زیست‌شناسی سیستمی^۴، بسترهای غربال‌گری با توان بالا و ابزارهای جدید و نوظهوری است که در ارزیابی و مدیریت ریسک نانومواد برای انسان‌ها و محیط‌زیست در طول چرخه عمر این مواد به کار گرفته می‌شوند. در مقاله حاضر، به برخی از پیشرفت‌های کلیدی در ارزیابی ریسک و مخاطرات نانومواد اشاره خواهد شد.

۱- مقدمه

مشخص نبودن مخاطرات و ریسک‌های نانومواد برای سلامت انسان‌ها و محیط‌زیست استفاده از این مواد جدید را کند می‌کند. همچنین نبود نظام ایمنی و مقررات مشخص در این زمینه، می‌تواند سبب افزایش هزینه و زمان موردنیاز برای توسعه

محصولات جدید شود. نویسندگان «گزارش ارزیابی اثرگذاری»^۵ منتشر شده به‌وسیله کمیسیون اروپایی، بر این باورند که «محیط‌زیست، سلامت و ایمنی (EHS) در بیشتر بخش‌ها در رابطه با فناوری نانو حرف‌های زیادی برای گفتن دارد و در نظر گرفتن آن‌ها برای توسعه این فناوری بسیار حیاتی است» و «اکثر

دی نفعان، خواستار وضع سیاست‌های قانونی ویژه‌ای هستند؛ بنابراین می‌توان این‌گونه گفت که ایمنی نانو (nanoEHS) امر بسیار مهمی است که لزوماً مانع نوآوری نیست. با این حال چالش در چگونگی انجام ارزیابی این ریسک‌هاست. در این راستا به نظر می‌رسد، رویکردهای نوین تجزیه و تحلیل باید بر مبنای کلان داده‌ها اتخاذ شود. مینارد و همکارانش در یک مقاله مهم «پنج چالش بسیار بزرگ» مطرح کرده‌اند. به این امید که مطرح کردن این چالش‌ها محرکی برای تحقیقات آتی پژوهشگران در زمینه ایمنی فناوری نانو باشد. سؤال اینجاست که آیا انجمن nanoEHS بنا دارد که به برخی یا همه این چالش‌ها بپردازد یا خیر. نگرانی‌ها از آنجا برآمده که تعداد مقالات منتشر شده در دهه‌های گذشته در رابطه با ارزیابی ایمنی و وضع قوانین، قابل توجه نیست. با این حال، زمان آن فرا رسیده است که یک نگاه متفاوت به ارزیابی ایمنی نانو داشته باشیم. باید توجهات کنونی خود را از چالش‌های غیرقابل عبور به سمت پیشرفت‌ها و رویکردهای قابل ملاحظه در تحقیقات ایمنی نانو در سال‌های اخیر معطوف کنیم. ما نیازمند یک تغییر پارادایم در روش انجام ارزیابی ایمنی نانومواد هستیم تا این گره کور را باز کنیم و هدف این مطالعه تأکید بر ابزارهای نوظهور در ارزیابی ریسک و مخاطرات نانومواد است.

یکی از چالش‌های مهم در ارزیابی ریسک نانومواد (ENMs) به روش‌های ارزیابی برمی‌گردد، چرا که این مواد مشخصاً با مواد شیمیایی سنتی متفاوت هستند. ENM‌ها در عین اینکه جزء مواد شیمیایی محسوب می‌شوند اما فراتر از مواد شیمیایی بوده و خواص شیمیایی-فیزیکی آن‌ها به‌طور چشمگیری متفاوت است. در حقیقت، یکی از درس‌های کلیدی گرفته شده از دهه اول مطالعات ایمنی نانو این است که هر دو «هویت^۱» نانومواد یعنی هویت وابسته به ترکیب (ویژگی‌های ذاتی مواد)^۲ و هویت اکتسابی یا وابسته به محیط، باید به دقت معین شوند.

علاوه بر این، با وجود سرمایه‌گذاری‌های بزرگ در تحقیقات ایمنی نانومواد که البته منجر به فهم عمیق‌تر مخاطرات ناشی از نانومواد و مکانیزم‌های زیربنایی این مخاطرات شده، همچنان با فضای کنونی قانونی و مقررات، رسیدن به نتیجه‌گیری‌های موجه در مورد ریسک‌های ENM‌ها کاری بسیار سخت است. در حال حاضر (آوریل ۲۰۱۸) کشورهای عضو، برای تهیه مقررات برای ENM‌ها و گنجاندن آن در قانون مواد شیمیایی اروپا، ریج^۳، به توافق رسیده‌اند. این اصلاحات، خلأ فعلی دانش را در مورد اینکه کدام ENM‌ها و به چه میزان وارد بازار شوند حل می‌کند. این یک گام مهم رو به جلو است. با استفاده از رویکردهای جدید

تشخیص یا پیش‌بینی خواص و سمیت ENM، می‌توان فرایند ارزیابی خطرات آن‌ها را تا حد قابل توجهی بهبود داد؛ و این به نوبه خود، می‌تواند زمانی که از رویکرد گروه‌بندی و خواندن روابط^۴ در مورد ENM‌ها استفاده می‌کنیم، به ما کمک کند.

تلاش‌های بی‌وقفه‌ای (کادر ۱) برای تهیه یک مبنای قابل اطمینان برای پیش‌بینی خطرات ENM‌ها در جریان است. اگرچه که واضح است تلاش‌های کنونی نیاز به اصلاحاتی دارد تا الزامات قانونی رعایت شود. عمده‌ترین چالش در ارتقای ارزیابی کمی خطرات و ریسک‌های ENM‌ها شامل چند مورد است، از جمله فرایند پرزحمت تولید داده در آزمایش‌های دوز-پاسخ^۵ ENM‌ها برای آزمایش‌های متعدد اثرات نهایی سمیت و همچنین مشکلات مرتبط ساختن این نتایج با سطح در معرض قرارگیری واقعی، در محیط‌های مختلف از جمله، محیط کار، محیط زیست و محیط مصرف.

علاوه بر این، تلاش‌های هماهنگی برای نظام‌دادن به روش‌های کنونی ارزیابی ریسک و مخاطرات ENM‌ها در جریان است. یکی از مهم‌ترین اقدامات در این زمینه پروژه NANoREG با ۴۸ مؤسسه همکار و بودجه ۵۰ میلیون یورویی (www.nanoreg.eu) بوده است. هدف این پروژه پرداختن به عدم قطعیت‌های مربوط به جنبه‌های EHS نانومواد در یک بستر قانونی است. در این راستا، این پروژه بر شناسایی جنبه‌های نظارتی ایمنی و سلامت نانومواد و همچنین تحقیقاتی که نیاز است انجام شوند تا خلأ موجود را پر کنند و نیز توسعه چهارچوب و «ابزاری» برای ارزیابی ریسک و مخاطرات نانومواد مهندسی شده، متمرکز است. سایر پروژه‌های اتحادیه اروپا (کادر ۱) روش‌های نوظهوری همچون غربالگری با توان بالا و رویکردهای زیست‌شناسی/سمیت‌شناسی سامانه‌ها را به منظور دستیابی به درک درستی از مخاطرات ENM‌ها برای سلامتی انسان و محیط به کار گرفته‌اند. روی هم رفته، این تلاش‌ها می‌تواند منجر به جهشی اساسی در مقایسه با رویکرد کنونی (بررسی تک‌به‌تک مواد^۶) شده و مبنایی برای روش‌های عمومی‌تر ارزیابی ریسک نانومواد (که بر مبنای خصوصیات مواد هستند) ارائه دهند. این روش‌ها بر مجموعه اطلاعات خصوصیات فیزیکی-شیمیایی و سمیت‌شناسی نانومواد و تنوع ژن‌ها و بیان پروتئین‌ها و همچنین یافتن ارتباط بین لایه‌های مختلف داده‌ها با به‌کارگیری ابزارهای بیوانفورماتیک استوار هستند. این رویکردهای نوین تاکنون مقبولیت قانونی و نظارتی را دریافت نکرده‌اند ولی احتمالاً راه را برای ارزیابی سریع‌تر، مقرون به صرفه‌تر و قابل اطمینان‌تر نانومواد هموار می‌سازند.

۲- روش‌های هماهنگ‌سازی داده‌ها، هستی‌شناسی (آنتولوژی) و به اشتراک‌گذاری داده‌ها

این امر روزبه‌روز روشن‌تر شده است که تولید، نمایش، ارزیابی و فهم ارتباط بین شواهد مرتبط با ایمنی مواد شیمیایی، از جمله ENMها، نیاز به ایجاد زیرساخت‌های دانشی مبتنی بر روش‌های هماهنگ‌سازی داده‌ها، آنتولوژی (زبان‌ها^۳) و علوم داده دارد. فناوری‌نانو به‌طور خاص با چالش‌هایی روبه‌رو است که ناشی از پیچیدگی‌های مرتبط با مواد و شناسایی برهم‌کنش‌های آن‌ها با سامانه‌های زیستی است؛ بنابراین زیرساختی برای به اشتراک‌گذاری و تجزیه و تحلیل شفاف داده‌ها و ایجاد مدل‌های سم‌شناسی محاسباتی برای ENMها در خوشه ایمنی نانومواد اتحادیه اروپا پیشنهاد شده است (کادر ۱). همچنین این تلاش‌ها با دیگر تلاش‌های تحقیقاتی بین‌المللی از جمله تحقیقات صورت گرفته در ایالات متحده آمریکا از طریق پلتفرمی موسوم به US-EU nanoEHS هم راستا شده است (کادر ۱). در این راستا به یک پایگاه داده متحد و همچنین شفافیت در ادغام کلیه منابع اطلاعاتی مرتبط با ایمنی نانو به میزبانی آژانس مواد شیمیایی اروپا^۴ به‌وسیله EUON (رصدخانه اتحادیه اروپا برای نانومواد)^۵، نیاز است. کارکرد این منبع داده (کادر ۱) ورود به مخازن داده تحقیقات، مدل‌ها و ابزارهایی است که به‌وسیله اتحادیه اروپا تأمین مالی شده‌اند. این منبع همچنین منجر به جمع‌آوری و جمع‌بندی دانش جامعه و کاهش میزان اطلاعات پراکنده و ناقص خواهد شد. علاوه بر این، یک سیستم برای استفاده بهینه از این داده‌ها، باید اصول داده‌ای FAIR^۶ را از نظر یافت‌پذیری^۷، دسترس‌پذیری (قابلیت دسترسی)^۸، سازگاری (تعامل‌پذیری)^۹ و قابلیت استفاده مجدد^{۱۰} داده‌ها و الگوریتم‌ها، ابزارها و روال‌های کاری که بر اساس آن‌ها کار می‌کنند، در نظر بگیرد؛ بنابراین تلاش‌های اخیر انجمن بر ایجاد چنین زیرساخت‌ها و چهارچوب‌های محاسباتی برای نانومواد، اتخاذ طراحی‌های سازگار و تعامل‌پذیر، ایجاد رویکردهای مؤثر و یکپارچه و ارزیابی ریسک متمرکز شده است. محققان مرکز تحقیقات مشترک کمیسیون اروپا اخیراً یک مقاله مروری در موضوع رویکردهای محاسباتی موجود برای ارزیابی ایمنی ENMها منتشر کرده‌اند. یکی دیگر از چالش‌های مهم انجمن ایمنی نانو، ایجاد زبان،

کادر ۱- همکاری در تحقیقات ایمنی نانو در اتحادیه اروپا و خارج از آن

خوشه ایمنی نانومواد اتحادیه اروپا (www.nanosafetycluster.eu) یک مجمع برای پروژه‌هایی است که به موضوع ایمنی نانومواد و فناوری نانو می‌پردازد و از طرف این اتحادیه تأمین مالی شده‌اند. هدف اصلی ایجاد هم‌افزایی در این پروژه‌ها و ارتقای همکاری‌ها برای افزایش تأثیرگذاری، تدوین سیاست‌ها و همکاری‌های بین‌المللی است. این مجمع به ابتکار حوزه دبیر کل تحقیقات و نوآوری کمیسیون اروپا راه‌اندازی شده است. چکیده پروژه‌های خوشه ایمنی نانو (Nanosafety Cluster Compendium) هرساله منتشر شده و تصویری اجمالی از کلیه پروژه‌های حاضر یا اخیراً تمام شده در وب‌سایت این خوشه در دسترس است. دو پروژه بزرگ FP7-NanoMILE (www.nanomile.eu-vri.eu) و FP7-NANOSOLUTIONS (nanosolutionsfp7.com) بر روی ابزارهای جدید ارزیابی ریسک نانومواد از قبیل HTS و همچنین رویکردهای مدل‌سازی سامانه‌های زیستی متمرکز است در حالی که هدف پروژه FP7-eNanoMAPPER (www.enanomapper.net) ایجاد چارچوب و زبان مشترک برای تسریع همکاری‌هاست. چندین پروژه جدید هم در برنامه افق ۲۰۲۰ (Horizon2020) در حال انجام است، از جمله NanoFASE (www.nanofase.eu)، پروژه‌ای که هدف آن تهیه چارچوب ارزیابی سرنوشت محیطی نانومواد (پیش‌بینی گونه‌های جدیدی که نانومواد بعد از در معرض قرارگیری محیطی به آن‌ها تبدیل می‌شوند) است و همچنین پروژه caLIBRAte (www.nanocalibrate.eu)، کنسرسیومی است که به دنبال ایجاد چارچوب حاکمیتی برای ریسک ENMها و محصولات مرتبط است. رصدخانه اتحادیه اروپا برای نانومواد (www.euon.echa.europa.eu) به میزبانی آژانس مواد شیمیایی اروپا، منبع مفیدی از اطلاعات مرتبط با ایمنی، نوآوری و کاربرد نانومواد است. پلتفرم یا فضای گفتامی US-EU nanoEHS (www.us-eu.org)^{۱۱}، به نوبه خود، به ترویج بحث و گفتام فعالانه در مورد سؤالات مطرح در حوزه محیط‌زیست، سلامت و ایمنی (EHS) محصولات نانویی، به‌عنوان هدف اصلی می‌پردازد. این پلتفرم همچنین ایجاد برنامه‌های مشترکی که بتوانند با منابع موجود به حمایت از انجمن‌های تحقیقاتی و سایر ذی‌نفعان که تقریباً کارگروه‌هایی خودگردان هستند منجر شوند را تشویق می‌کند.



شکل ۱- ایجاد زیرساخت دانشی هماهنگ‌سازی داده در ارزیابی محیط‌زیستی، سلامت انسان و ایمنی (EHS) نانومواد

تبادل مؤثر و مطمئن اطلاعات بین پروژه‌های مختلف داخل و خارج از اتحادیه اروپا و همچنین بین ارائه‌دهندگان داده‌ها و استفاده‌کنندگان آن‌ها، نیازمند تعیین حداقل معیارهای محتوا و کیفیت داده‌هاست که به وسیله آنتولوژی و واژگان ساختار یافته پشتیبانی شده و طی سال‌های آینده ثابت باشند. پلتفرم nanoEHS ایالات متحده-اتحادیه اروپا (کادر ۱) نقش مهمی در پیشبرد این حوزه دارد (کادر ۱). این مجمع، فرایند هماهنگ‌سازی داده‌های ایمنی نانو را تسهیل کرده و منجر به اجماع رویکردهای مربوط به مدیریت داده‌ها و آنتولوژی‌ها شده است. در نتیجه، بین طرح‌های مختلف بین‌المللی در رابطه با ساختار داده‌ها و استانداردهای محاسباتی اتفاق نظر وجود دارد. این تلاش‌ها منجر به ایجاد زیرساخت‌های دانشی هماهنگی می‌شود که ارزیابی ریسک ENM‌ها و محصولات مرتبط با فناوری نانو را دقیق‌تر می‌کند.

۳- غربالگری با توان بالا برای سرعت بخشیدن به ارزیابی مخاطرات

تحقیقات ارزیابی ایمنی مواد تاکنون اغلب با رویکرد ارزیابی تک‌به‌تک مواد با استفاده از آزمون‌های سنتی و با توان پایین در جریان بوده است که برای ارزیابی نقاط پایانی سمیت^{۲۲} شامل تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS^{۲۳})، سمیت سلولی

استانداردها و زیرساخت‌های متناسب با نیاز ذی‌نفعان در امنیت نانو است. آنتولوژی‌ها (که به تعبیری مفاهیم و واژگان نظام یافته‌اند) برای انوماسیون اطلاعات و ربط دادن این اطلاعات به خصوصیات شیمیایی و زیستی نانومواد مورد نیاز هستند. پروژه‌ای که به وسیله اتحادیه اروپا تأمین مالی شده موسوم به eNanoMapper و سایر ابتکارات بین‌المللی در جهت توسعه آنتولوژی‌های خاص نانو برای استانداردسازی اصطلاحات موجود در حوزه ایمنی نانو فعالیت دارند. این آنتولوژی می‌تواند برای مطابق‌سازی یا هماهنگ‌سازی استفاده شود. برای مثال زیرساخت‌های توسعه یافته در پروژه eNanoMapper، به وسیله چنین زبان توافق شده‌ای (ویژه نانو) روی یک پلتفرم باز برای یکپارچه‌سازی و دسترسی به منابع داده‌ای مختلف از ENM‌ها پشتیبانی شده‌اند. چندین پروژه دیگر اتحادیه اروپا از جمله NANoREG به همین رویکرد پایبند بوده‌اند و هدف این است که بانک اطلاعاتی به‌طور گسترده در دسترس جامعه قرار گیرد (شکل ۱). داده‌های سایر پروژه‌های بزرگ مانند MARINA در این بانک اطلاعاتی ادغام شده‌اند و می‌توانند منبع مفیدی برای مدل‌سازی‌های پیش‌بینی‌کننده باشند. علاوه بر این، چندین پروژه از برنامه افق ۲۰۲۰ (Horizon 2020)^{۲۴}، از جمله پروژه caLIBRAte (کادر ۱) هم‌اکنون رویکرد eNanoMapper را در تهیه، تصحیح و به اشتراک‌گذاری داده‌ها اتخاذ کرده‌اند.

محاسباتی، وجود داده‌های با کیفیت بالاست که تا حد امکان از نظر آنالیزهای فیزیکی-شیمیایی نانومواد کامل باشند؛ چه زمانی که نانومواد هنوز استفاده نشده‌اند و چه بعد از مصرف در معرض قرارگیری محیطی. علاوه بر این باید در نظر داشت که ممکن است نانومواد با آزمون‌های سمیت‌شناسی تداخل ایجاد کنند.^{۲۸} در رویکردهای HTS برای سنجش ENM‌ها ایجاد یک بانک اطلاعاتی مرجع که شامل خصوصیات مختلف شیمیایی-فیزیکی و سیستمی ENM‌هاست، اقدامی کلیدی است که منجر به شناخت پیش‌برنده‌های سمیت در ENM‌هاست. چالش بزرگ این است که تغییردادن یک خصوصیت ENM‌ها اغلب مستلزم تغییر روش سنتز است و این ممکن است ناخواسته منجر به تغییر دیگر خواص فیزیکی-شیمیایی نیز شود؛ بنابراین کتابخانه‌های مناسبی طراحی شده‌اند که هدفشان این است که این اطمینان حاصل شود که فقط یک ویژگی فیزیکی-شیمیایی متغیر است و بقیه ویژگی‌های ثابت هستند. یک مثال از چنین کتابخانه‌هایی در قالب پروژه NanoMILE^{۲۹} توسعه یافته است که شامل هسته‌هایی از جنس اکسید فلزات مختلف در اندازه هسته‌های متفاوت و همچنین سایزهای مختلف لیگاند پوششی است که با ترکیب کردن حالات مختلف نهایتاً ۹ گونه می‌شود. نکته قابل توجه این‌که نانوموادى که به طور مصنوعی پیر شده‌اند^{۳۰} همواره نسبت به مواد اولیه و خام سمیت کمتری دارند. با این حال، HTS یک رویکرد قدرتمند برای غربال‌گری مخاطرات احتمالی طیف وسیعی از ENM‌های خام است، به شرطی که با تغییراندک آزمایش نتایج عوض نشوند و نقاط پایانی معنادار و صحیحی موردسنجش قرار بگیرند. در حقیقت، رویکردهای HCA و یا HTS از طریق آزمون‌های ویژه و هدفمند، می‌توانند برای بررسی سازوکار عملکرد ENM‌ها استفاده شوند. در پروژه NANOSOLUTIONS، پنبلی با بیش از ۳۰ نانوماده مهندسی شده (با ترکیب و تغییر نوع هسته و عامل دارکردن سطح آن) ایجاد شد و این مواد با روش‌های مرسوم و قدیمی‌تر سمیت‌شناسی و همچنین روش‌های مبتنی بر رویکرد HTS با ۶ نقطه پایانی^{۳۱} متفاوت ولی مدل سلولی^{۳۲} یکسان، مورد آزمون قرار گرفتند. نتایج این آزمون‌ها نشان دادند که تطابق خوبی بین نقاط پایانی سمیت ژنی و مولکولی در روش‌های مرسوم و روش‌های مبتنی بر رویکرد HTS وجود دارد، هرچند که رویکرد دوم (HTS) بسیار سریع‌تر بود. در کار دیگری، پایگاه داده‌ای از مطالعه ۱۰۵ نانوذره طلای اصلاح سطحی شده ایجاد شد و نقش بیوکرونا^{۳۳} در جذب سلولی بررسی شد، هرچند که رویکرد این مطالعات، HTS (رویکردهای با توان عملیاتی بالا) نبود. این

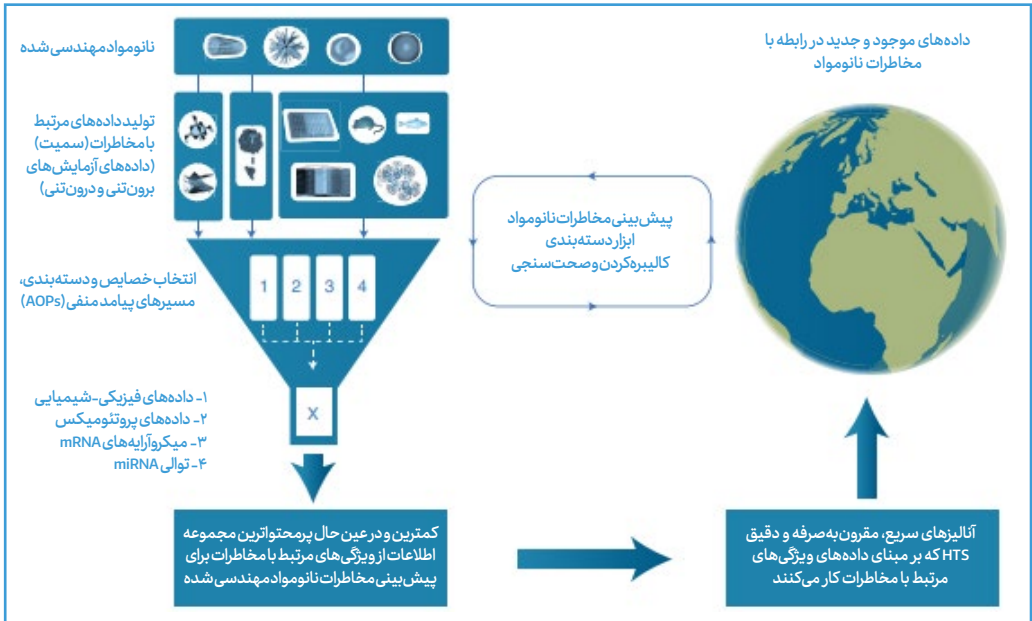
(مرگ سلولی / زنده‌مانی سلول) و آسیب به DNA بنا نهاده شده‌اند؛ اما امروزه به توسعه روش‌هایی که منعکس‌کننده دقیق نحوه عملکرد نانومواد باشند و آزمون‌هایی برای غربال‌گری با سرعت بالایی تعداد زیاد نانومواد در غلظت‌های بالا و شرایط مختلف، نیاز است. به‌کارگیری چنین رویکردهای سنجش انبوه (HCA)^{۳۴} و غربال‌گری‌های با توان بالا (HTS)^{۳۵} می‌تواند سبب صرفه‌جویی قابل توجهی در زمان و هزینه شود. HTS در پژوهش حوزه دارو کاملاً جا افتاده است. اگرچه گفته می‌شود هنوز تصمیمات قانونی و نظارتی بر اساس این داده‌ها گرفته نشده است. علاوه بر این، به‌گواهی برنامه ToxCast آژانس حفاظت از محیط‌زیست ایالات متحده آمریکا، HTS به‌طور فزاینده‌ای در تست‌های پیش‌بینی‌کننده رفتار مواد شیمیایی به کار گرفته می‌شود و این موضوع کاملاً با تلاش‌های صورت گرفته برای ارتقای آزمایش‌های مکانیزی برون‌تنی (آزمایش‌های در محیط کشت و نه بدن جانداران) و ابزارهای پیش‌بینی‌کننده رایانه‌ای (روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای برای سامانه‌های زیستی) به‌عنوان راهبردهای جایگزین آزمون مواد شیمیایی و مواد نوظهور مانند نانومواد مهندسی شده، هم‌راستا است. با استفاده از رویکردهای HTS/HCA پایگاه‌های داده‌ای ایجاد می‌شوند که می‌توانند نانومواد را از منظر میزان مخاطراتی که ایجاد می‌کنند رتبه‌بندی کرده و به توسعه مدل‌های پیش‌بینی میزان سمیت مواد بی‌انجامند. غربال‌گری خودکار چنین ماهی زبرا^{۳۶} به‌عنوان رویکردی امکان‌پذیر در انجام آزمون‌های برون‌تنی سمیت‌شناسی نانومواد اثبات شده است. شایان ذکر است که HTS را می‌توان در ارزیابی برخی از نقاط پایانی کلیدی (مانند سمیت سلولی) برای مطالعه روابط دوز-پاسخ و به‌دنبال آن، آنالیز بیشتر اثراتی چون سمیت ژنی و سمیت سیستم ایمنی به کمک روش‌های پیشرفته برای طیف وسیعی از نانومواد به کار برد. از طرف دیگر، مهم‌ترین خصوصیات مرتبط با خطر، ابتدا با استفاده از روش‌های امیکس^{۳۷} و تکنیک‌های پیشرفته محاسباتی شناسایی می‌شوند. سپس بر اساس این مجموعه داده‌هایی که شاید از نظر مقدار، حداقلی باشند اما از نظر میزان اطلاعاتی که به دست می‌دهند حداکثری هستند، بستری برای HTS فراهم می‌شود که در گذر آن تولید سریع، دقیق و مقرون‌به‌صرفه داده‌های موردنیاز در پیش‌بینی مخاطرات نانومواد به دست می‌آید (شکل ۱). هر دو رویکرد در پروژه‌های اخیر تأمین مالی شده به‌وسیله اتحادیه اروپا، یعنی NanoMILE و NANOSOLUTIONS موردبررسی قرار گرفته است (کادر شماره ۱). اصلی‌ترین نیاز برای همه رویکردها و روش‌های

مطالعه با رویکرد پارادایم آزمون‌های پیش‌بینی‌کننده صورت گرفت که در خلاف جهت رویکردهای مطالعاتی مورد به مورد بود.

۴- رویکردهای نوظهور زیست‌شناسی سیستمی در ایمنی نانو

پارادایم‌های کلاسیک سم‌شناسی، علی‌رغم فشارهای اجتماعی مبنی بر استفاده از روش‌های جایگزین برون تنی (کشت سلولی)، هنوز به‌طور گسترده مبتنی بر آزمایش روی حیوانات هستند. پارادایم سم‌شناسی قرن بیست و یکم، خواستار تغییر و فاصله گرفتن از سم‌شناسی توصیفی^{۳۴} است که عمدتاً روی حیوانات، مورد به مورد و با تعداد زیادی آزمون‌های منقطع از نظر عملکردی انجام می‌شود. پارادایم جدید، خواهان تغییر به سمت سم‌شناسی پیش‌بینی‌کننده^{۳۵} است. به‌گونه‌ای که درک عمیق‌تر و کل‌نگرتری از سمیت نانومواد و نحوه ایجاد آن در بدن انسان و محیط‌زیست ایجاد کند. زیست‌شناسی سیستمی، می‌تواند به رسیدن به این مهم، کمک کند. در واقع، رویکرد سمیت‌شناسی سیستمی، با ترکیب ابزارهای پیشرفته محاسباتی و تحلیلی، می‌تواند در مورد تغییرات مولکولی سیستمی (بررسی تغییرات مولکولی با دید کل‌نگر به جای نگاه به تک‌تک اجزا) در مواجهه با سموم، اطلاعاتی کمی ارائه دهد که منجر به تولید داده‌هایی از نحوه آشفتگی شبکه‌های زیستی^{۳۶} به‌وسیله سموم^{۳۷} می‌شود. هدف سم‌شناسی سیستمی، تغییر رویکردهای تجربی و منفرد و رسیدن به راه‌های سمیت‌شناسی یکپارچه است. در حوزه ایمنی نانوذرات، سمیت‌شناسی سیستمی نوید این را می‌دهد که نحوه برهم‌کنش سامانه‌های زیستی با نانوذرات را روشن کند و رابطه علت و معلولی بین بیان ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها و مسیرهای زیستی که زیربنای فنوتیپ‌های سمیت است را آشکار کند. با این حال، به دلیل هزینه نسبتاً بالا، نیاز به تجهیزات بسیار تخصصی و سرعت تحلیل پایین هر نمونه، معمولاً فقط چند تکرار زیستی^{۳۸} مورد بررسی قرار می‌گیرد. پروفایل جهانی بیان ژن یا پروتئین^{۳۹} و تجزیه و تحلیل محاسباتی بعدی داده‌ها، بینش بی‌سابقه‌ای در مورد سازوکارهای سم‌شناسی ارائه می‌دهد اما این رویکرد را نمی‌توان رویکردی با توان بالا در نظر گرفت. علاوه بر این، تشخیص دادن آشفتگی‌های زیستی ایجاد شده به‌وسیله نانوذرات مهندسی شده^{۴۰} از تغییرات ژنتیکی کوچکی که خودمان عمدتاً ایجاد کرده‌ایم، بسیار چالش‌برانگیز است؛ مگر با طراحی دقیق تحقیقات و کنترل سخت‌گیرانه راهبرد تحلیل و مسائل مرتبط با کیفیت. یکی از چالش‌های اساسی چگونگی ارتباط برقرار کردن بین پروفایل/ شبکه ژنی و سمیت

فنوتیپ‌ها (برای مثال سمیت سیستم ایمنی، سمیت ژنی و سمیت‌هایی از این دست) و همچنین نشان دادن قابلیت اطمینان و صحت پیش‌بینی‌های مدل‌های محاسباتی در زندگی واقعی است. هدف این نیست که لیستی از ژن‌ها یا پروتئین‌های تنظیم‌کاهشی یا افزایشی (ژن یا پروتئین‌های با بیان افزایش یا کاهش یافته^{۴۱}) تهیه شود، بلکه هدف، توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده است. اخیراً در یک مطالعه توصیفی، استخراج دانش و مدل‌سازی‌های رایانه‌ای، جهت توسعه یک «خط انتقال داده تلیقی» (شامل انواع مختلفی از داده‌ها از جمله نتایج حاصل از روش‌های آمیکس) به کار گرفته شد تا توضیحی نوین بر پیامدهای نامطلوب فیروز ریوی داده شود (نکته مهم این مقاله^{۴۲} استفاده از ابزارهای داده محور و انفورماتیک برای ساخت یک AOP^{۴۳} یا مسیر پیامد منفی فیروز ریوی است، یک AOP نمایش ساختار یافته از وقایع زیستی است که منجر به پیامدهای منفی می‌شود. از AOP‌ها برای ارزیابی ریسک و کاهش استفاده از مدل‌های حیوانی و افزایش توانمندی در پیش‌بینی پیامدهای منفی استفاده می‌شود. یکپارچه‌سازی داده‌های متفاوت از منابع مختلف در یک گردش کار ۶ مرحله‌ای و تشریح گام به گام توصیفات AOP در این مقاله، شایان توجه است. (توضیح مترجم). حجم زیادی از داده‌ها در خلال آزمایش‌های آمیکس ایجاد می‌شود. برای مشخص کردن مخاطرات مرتبط با ویژگی‌های مولکولی (علامت‌های مشخصه) باید بتوانیم اطلاعات را از هم تفکیک کنیم و البته به‌طور هم‌زمان، وابستگی آماری متغیرها را نیز در نظر بگیریم. در چنین شرایطی، ویژگی‌هایی که به بهترین نحو ایمنی ENM‌ها را پیش‌بینی می‌کنند تنها از یک لایه داده، مثلاً خواص ذاتی فیزیکی-شیمیایی ENM‌ها نمی‌آیند بلکه حاصل تلیقی از چندین لایه از داده‌ها هستند؛ بنابراین می‌توان با ادغام سیستماتیک چندین لایه از داده‌های آزمایشگاهی با داده‌های برون‌یابی شده، به پیش‌بینی‌های دقیق‌تری رسید. (شکل ۲). هدف پروژه NANOSOLUTIONS تولید یک الگوریتم رایانه‌ای جهت پیش‌بینی ایمنی ENM‌ها بر اساس مجموعه‌ای حداقلی اما آموزنده از ویژگی‌های انتخاب شده در لایه‌های مختلف داده است؛ یک الگوریتم طبقه‌بندی‌کننده^{۴۴} که الگوریتم طبقه‌بندی‌کننده ایمنی نانومواد نام‌گذاری شده است و از حدود دوازده خصوصیتی که بیشترین ارتباط را با ایجاد مخاطرات دارند ایجاد شده است. این الگوریتم بر اساس یکپارچه‌سازی داده‌های لایه‌های مختلف آمیکس (ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و اپیجنتومیکس)، داده‌های مربوط به خواص فیزیکی-شیمیایی مواد، داده‌های مربوط به پروفایل کردن



شکل ۲- پارادایم یا الگوی زیست‌شناسی سامانه‌ها برای ارزیابی مخاطرات و ریسک‌های نانومواد که تأکید بر تعیین کم‌حجم‌ترین ولی پرمحتواترین مجموعه داده‌ای از ویژگی‌هایی که می‌توانند سمیت را پیش‌بینی کنند، است.

داده و دریافتند که سطح عملکرد مولکولی به طور قابل توجهی تغییر یافته و شباهت بسیاری با پاسخ‌های ترنسکرپتومیک نشان می‌دهند. در یک مطالعه دیگر، در ریه موشی که در معرض نانولوله‌های کربنی چنددیواره بود، نقاط شروع رونویسی ژنی^{۴۷} و مناطق فعال افزایشنده مرتبط^{۴۸} بررسی شدند و جزئیات مفصلی از اثرات این نانولوله‌ها آشکار شد. در واقع این مقاله منبع مفیدی از آزمایش‌های هدفمند برای روشن کردن اثرات زیستی نانومواد و شناسایی بیومارکرهایی برای تشخیص زود هنگام التهاب ناشی از نانولوله‌های کربنی چنددیواره فراهم می‌سازد. یکی از مضامین یا الگوهای مشترکی که با نمونه‌گیری انتخابی از تحقیقات گذشته به دست آمده، این است که رویکردهای بیوانفورماتیک از اهمیت بالایی برخوردارند و روش‌های تجربی و محاسباتی باید دوشادوش هم توسعه یابند. نیاز است که برای جمع‌آوری داده‌ها اقدامات مشترکی صورت پذیرد و رویکردهای محاسباتی هماهنگ باشند (در بالا بحث شد). یکی از چالش‌های اساسی پیش رو، توسعه ابزارهایی پیشرفته و در عین حال با کاربری آسان در پیش‌بینی مخاطرات است که نه تنها در سناریوی دوز بالا و مواجهه کوتاه مدت خوب پیش‌بینی می‌کنند بلکه بتوانند در سناریو واقع‌بینانه‌تر با دوز پایین و مدت زمان طولانی نیز مخاطرات را به درستی پیش‌بینی کنند.

بیوکرونا بر مبنای پروتئومیکس، به همراه داده‌های سمیت بیرون‌تنی (کشت سلولی) و درون‌تنی برای پنبلی شامل بیش از ۳۰ گونه ENM، ایجاد شده است و قادر به پیش‌بینی سمیت نانومواد با صحت بسیار بالایی است. این رویکرد پیش‌بینی محاسباتی، یک گام بسیار بزرگ و رو به جلو است و می‌تواند طبقه‌بندی یا رده‌بندی خطر بر مبنای تعداد اندکی تست سمیت‌شناسی را امکان‌پذیر سازد. کنسرسیوم در مطالعه دیگری، ابزاری محاسباتی به نام INSIDE nano (شبکه یکپارچه اثرات سیستمی زیستی نانومواد^{۴۹}) را توسعه دادند که حالت‌های عملکردی نانومواد را بر اساس داده‌های گسترده ژنومی ترنسکرپتومیکس و در بستری که این مواد مورد استفاده قرار می‌گیرند و با توجه به بیماری‌های انسانی، درمان‌های دارویی و اینکه این نانومواد در معرض چه مواد شیمیایی هستند، در نظر می‌گیرد. این ابزار محاسباتی جدید، استنباط یا پیش‌بینی ارتباط بین ENMها و بیماری‌ها را بر اساس اثرات ترنسکرپتومیکس^{۴۶} ممکن می‌سازد. از رویکردهای مبتنی بر اومیکس، نه تنها برای شناسایی مخاطرات و رده‌بندی ENMها، بلکه برای شناسایی و توسعه نشانگرهای زیستی نوین نیز می‌توان استفاده کرد. محققان رده سلولی انسانی در مقابل ریه‌های موش را در معرض چندین نانوماده کربنی قرار

کادر ۲- ابزارهای جدید مبتنی بر وب ارزیابی ریسک نانومواد

دو پروژه با نام‌های FP7-SUN (www.sun-fp7.eu) و FP7-GUIDEnano (www.guidenano.eu) که به وسیله اتحادیه اروپا تأمین مالی شده‌اند، ابزارهای ارزیابی ریسک نانومواد مکمل یکدیگر و مبتنی بر وب را توسعه داده‌اند؛ ابزار GUIDEnano و سیستم پشتیبانی تصمیم (SUNDS).

سیستم نرم‌افزاری SUNDS می‌تواند ریسک‌هایی را که نانومواد موجود در محصولات صنعتی، برای مشاغل، مصرف‌کنندگان و محیط زیست در طول چرخه عمرشان ایجاد می‌کند، تخمین بزنند. در شرایطی که ریسک‌ها زیاد و در محدوده قابل قبول نباشند، SUNDS اقداماتی برای مدیریت ریسک پیشنهاد می‌کند که شامل اطلاعاتی در مورد نسبت هزینه به فایده فناوری نانو نیز می‌شود. کنترل ریسک در این نرم‌افزار با کاهش ریسک به زیر سطح آستانه خطر و یا بررسی گزینه‌های جایگزین ماده مورد نظر نشان داده می‌شود. اگر ریسک را نتوان پایین آورد یا ماده جایگزین مناسبی یافت نشود، تحلیل اجتماعی-اقتصادی می‌تواند اجرا شود که نشان دهد آیا منافع استفاده از آن ENM خاص به طور چشم‌گیر بالاتر از هزینه‌های آن است یا خیر. ابزار GUIDEnano، با توجه به طراحی و کاربرد یک محصول خاص، توسعه‌دهندگان محصولات نانویی را به مناسب‌ترین راهبرد ارزیابی و کاهش مخاطرات رهنمون می‌شود. اجرای صحیح این راهنما، این اطمینان را می‌دهد که محصولات نانویی با توجه به جدیدترین دانش در زمان اجرای نرم‌افزار و در کل چرخه عمر به درستی ارزیابی شده و مخاطرات به حد قابل قبولی کاهش می‌یابند. ابزار GUIDEnano طیف وسیعی از مدل‌های پیش‌بینی، درخت‌های تصمیم‌گیری چند سطحی و پایگاه‌های داده را ادغام می‌کند تا اطلاعات اساسی فرایند ارزیابی را به دست آورد. ساختار ماژولار به کاربر این امکان را می‌دهد که دامنه ارزیابی ریسک را معین کند، از سناریویی که در آن، نوعی از در معرض قرارگیری خاص مطرح است تا سناریویی که کل چرخه عمر محصول و مخاطراتی که برای انسان و محیط زیست ایجاد می‌کند. ابزار GUIDEnano در حال طی کردن آزمایش‌های عملکردهی بیشتر با استفاده از مطالعات موردی صنعتی در پروژه calibrate است و ابزار SUNDS هم در حال تعدیل و سازگاری پیدا کردن با بیومواد استفاده شده در کاربردهای پزشکی در پروژه BIORIMA (www.biorima.eu) است. پروژه‌ای که به تازگی راه‌اندازی شده و از پروژه‌های افق ۲۰۲۰ است.

۵- ابزارهای جدید مبتنی بر وب برای ارزیابی ریسک

تا امروز، ارزیابی کمی ریسک نانومواد و تعیین حدود ایمنی این مواد به دلیل شکاف داده‌ها امکان‌پذیر نبوده است. به طور مشابه، تلاش‌ها برای انجام ارزیابی‌های معتبر در مورد اثرات مضر احتمالی ENM، در مراحل مختلف چرخه عمر محصول، به دلیل کمبود داده راه به جایی نمی‌بردند. به طور کلی، روش‌ها و ابزارهای موجود عمدتاً بر ارزیابی مخاطرات در مرحله تولید و ساخت نانومواد متمرکز بوده و از ارزیابی مخاطرات طی استفاده و نیز در مراحل پایانی چرخه عمر محصول غفلت داشته‌اند. تلاش‌های اخیر دو پروژه تحقیقاتی اروپایی (موسوم به SUN و GUIDEnano) (کادر ۲) برای یکپارچه‌سازی دانش/داده‌های پیشرفته موجود، منجر به توسعه دو ابزار مختلف و در عین حال مکمل یکدیگر در ارزیابی ریسک مبتنی بر وب شده است: the SUN Decision Support System و GUIDEnano Tool (سیستم پشتیبانی تصمیم‌گیری SUN). استفاده از این ابزارها می‌تواند ارزیابی و کاهش مخاطرات مرتبط با محصولات نانویی در کل چرخه عمر محصول را یک گام به جلو ببرد. انعطاف‌پذیری این ابزارها این امکان را به کاربر می‌دهد که دامنه ارزیابی ریسک را تعیین کند، از سناریویی که فقط یک مواجهه خاص را در نظر می‌گیرد تا سناریویی که کل چرخه عمر محصول را بررسی و هم‌زمان، مخاطرات انسانی یا زیست‌محیطی را در نظر می‌گیرد (کادر ۲). این اطلاعات از طریق ماژول‌های مختلف این ابزارها به کاربر داده می‌شود و امکان ارزیابی کمی مخاطرات در هر سناریوی انتخابی را فراهم می‌کند. بسته به نتیجه ارزیابی ریسک، می‌توان طیف وسیعی از اقدامات را برای کاهش ریسک برگزید. ابزار SUN همچنین می‌تواند به کمک متدولوژی‌های ساختاری، تحلیل‌های اجتماعی-اقتصادی محصولات نانویی را برای مثال اگر نانومواد تحت قوانین REACH مبادله می‌شوند، ارزیابی کند. این گزینه‌ها به ویژه برای شرکت‌های کوچک و متوسط از اهمیت عملی قابل توجهی برخوردار است، چرا که باعث می‌شود ادغام داده‌های فنی در مورد خطرات، مزایا و هزینه محصولات نانو میسر شود. از این رو، ابزارهای مبتنی بر وب امکان ساخت پرتفولیوی پایدار^{۴۴} را فراهم می‌کنند و به گرفتن تصمیمات آگاهانه و ایمن‌تر در سه مرحله تولید، استفاده و پایان چرخه عمر ENMs کمک می‌کنند و اینکه آیا اصلاً روی تولید آن ماده خاص نانویی سرمایه‌گذاری بشود یا خیر. بدیهی

۶- نتیجه‌گیری

طی چند سال گذشته، پیشرفت‌های چشمگیری در درک سازوکارهای اساسی اثرات زیستی ENMها حاصل شده است. آنالیز و شناسایی خواص ENMها (آن‌گونه که در علم مواد مرسوم است) به‌طور کلی، بسیار بهبود یافته و کاملاً در نشریات علمی مستند شده‌اند و این امر باعث شده است که درک روابط بین خواص فیزیکی-شیمیایی ENMها و آشفته‌گی‌های ایجاد شده در سامانه‌های زیستی ممکن شود. هرچند که ENMهایی که مدتی از تولید آن‌ها می‌گذرد و دچار aging شده‌اند یا در چرخه عمرشان تغییر کرده‌اند، تست‌های بیشتری نیاز دارند. کارگروه نانومواد سازمان همکاری و توسعه اقتصادی^{۵۲} اخیراً به این نتیجه رسیده است که به‌طور کلی، تست‌های مواد شیمیایی برای ارزیابی ایمنی ENMها مناسب هستند ولی خاطر نشان شده است که برخی دستورالعمل‌ها نیاز به اصلاحات دارند. در دیدگاه ما، اصلاحات آزمون‌های متداول کافی نیست؛ ما باید از طریق آزمون‌های برون‌تنی معتبر که بتوانند نتایج آزمون‌های درون‌تنی را منعکس کنند به آزمون‌ها سرعت ببخشیم. بدین منظور، فناوری‌های نوظهور، خصوصاً میکس و پلتفرم‌های غربالگری با توان عملیاتی بالا (HTS) و/یا پلتفرم‌های غربالگری انبوه (HCA) که با رویکردهای بیوانفورماتیک و محاسباتی همراه شده‌اند می‌توانند حجم بالایی از داده را آنالیز کنند و ارتباطات معناداری بین بی‌نهایت جایگشت‌های ممکن در داده‌های جمع‌آوری شده پیدا کنند. در این زمینه، شایان ذکر است که رویکردهای زیست‌شناسی سیستمی که مبتنی بر میکس هستند، «عاری از فرضیه» نیستند ولی در عوض فرضیه‌ها و پیش‌بینی‌هایی تولید می‌کنند که می‌توانند در ادامه اعتبارسنجی شوند که این در اصل، هدف مدل‌سازی است. علاوه بر این، درک کامل‌تر از ارتباط بین خواص نانومواد و ویژگی‌های زیستی می‌تواند رویکردهای ایمن-در-طراحی^{۵۳} را ایجاد و ایمنی نانومواد را بالا ببرد و اعتماد عمومی به این مواد و فناوری‌هایی که از این مواد استفاده می‌کنند را افزایش دهد. علاوه بر این، رویکردهای نظام یافته برای ارزیابی و کاهش ریسک‌های مرتبط با نانومواد و محصولات نانویی در طی چرخه عمرشان توسعه یافته است. در مجموع، این تلاش‌ها می‌توانند ارزیابی قابل اطمینان، دانش محور و کمی از ریسک‌های ENMها را ممکن سازند و منجر به شناسایی کمینه اطلاعات موردنیاز برای پیش‌بینی مخاطرات و ریسک‌هایی شوند که در معرض قرارگیری ENMها برای سلامتی انسان و محیط زیست ایجاد می‌کنند. این به نوبه خود، منجر به استفاده ایمن و پایدار از نانومواد شده و نوآوری‌های مبتنی بر آن را به جلو خواهد راند.

است که بهره‌برداری موفق از این ابزارها بستگی به موجود بودن داده‌های باکیفیت بالا از خواص فیزیکی-شیمیایی نانومواد و سایر داده‌های مرتبط با مخاطرات و در معرض قرارگیری این مواد دارد. دستیابی مقرون به صرفه به این داده از طریق رویکردهای HTS، دسته‌بندی و خواندن روابط (برای پرکردن شکاف اطلاعاتی)^{۵۴} میسر است. دسته‌بندی و خواندن روابط می‌تواند به بهبود بهره‌وری ارزیابی مخاطرات منجر شده و همچنین طراحی ایمن‌تر محصولات نانویی را ترویج می‌کند. علاوه بر این، تبدیل بیومارکرهایی که نتیجه مطالعات آمیکس هستند، به آزمون‌های روتین ارزیابی مخاطرات، با اینکه مسیری طولانی و صعب‌العبور است اما گامی بسیار اساسی به سمت روش‌های مقرون به صرفه و سریع در ارزیابی‌ها خواهد بود. به‌طور کلی، توصیه ما این است که پارادایم فعلی که مبتنی بر کنترل ریسک است با پارادایمی که مبتنی پیشگیری است، جایگزین شود. این امر می‌تواند با متمرکز کردن منابع موجود بر حذف مواد نامطلوب و/یا تغییر پارامترها یا متغیرهایی که بر خواص نهایی محصول اثر دارند، در همان مراحل اولیه توسعه محصول، محقق شود. ارزیابی و کمی‌سازی اثرات زیست‌محیطی با استفاده از رویکردهای ارزیابی چرخه عمر^{۵۵} بسیار مهم است. در سال‌های اخیر، در برنامه توسعه تحقیقات ایمنی فناوری نانو، شناسایی و کمی‌سازی مواد آزاد شده در هر مرحله از چرخه عمر نانومواد، بسیار موردتأکید بوده است. تولید دانش و داده در رابطه با مواد رها شده، انتقال این مواد و تغییرات آن‌ها در بدن انسان و محیط زیست و همچنین اثرات سمیت احتمالی آن‌ها، هدف مشترک ارزیابی ریسک و ارزیابی چرخه عمر ENMs است. پروژه‌های SUN و GUIDEnano (کادر ۲) با مطالعه موردی محصولات نانویی در مراحل مختلف چرخه عمر برای رسیدن به این مهم، نقش داشته‌اند. برخی نویسندگان معتقدند که ارزیابی ریسک و ارزیابی چرخه عمر باید در یکدیگر ادغام شوند درحالی که برخی دیگر معتقدند که معنی ندارد که در رویکردی که مناسب مقاصد متفاوتی هستند و به سؤالات متفاوتی پاسخ می‌دهند را یکی کنیم. اخیراً در مجله‌ای، نقاط قوت و ضعف هر یک از این روش‌ها و همچنین استدلال‌های موافق و مخالف با ترکیب کردن این دو رویکرد، مرور و نتیجه‌گیری شده است که همکاری‌های بیشتری بین این دو حوزه نیاز است. در پروژه SOUNDS، ارزیابی ریسک با تحلیل اجتماعی-اقتصادی یکپارچه شده است تا تعادل ریسک-فایده محصولات نانویی در چرخه عمرشان ایجاد شود. (کادر ۲)

۱۲. این سایت که محصول مشترک همکاری ایالات متحده آمریکا و اتحادیه اروپا برای فراهم کردن بستر گفتگوی متخصصان آمریکایی و اروپایی در زمینه محیط زیست، سلامت و ایمنی نانومواد است، در قالب کارگاه‌هایی و به صورت سالانه از سال ۲۰۱۵ تاکنون و در ۷ انجمن تحقیقاتی (Communities of Research (CoR)) فعالیت می‌کند که در آن محققان از هر دو طرف به طور مشترک به بررسی نیازهای تحقیقاتی و اولویت‌های بودجه در زمینه ذکر شده می‌پردازند که البته در ایران این سایت به دلیل تحریم‌ها قابل مشاهده نیست. (توضیح مترجم)

۱۳. زبان‌های مختلفی برای پیاده‌سازی آنتولوژی وجود دارند که برخی از آن‌ها عبارت‌اند از: RDF, OWL, OIL و... می‌توان گفت که به طور کلی این زبان‌ها دو دسته‌اند. این زبان‌ها یا گراف ترسیم می‌کنند و یا گزاره‌ای هستند. (توضیح مترجم)

۱۴. European Chemicals Agency

۱۵. European Union Observatory for Nanomaterials

۱۶. FAIR data principles

۱۷. Findability

۱۸. Accessibility

۱۹. Interoperability

۲۰. Reusability

۲۱. افق ۲۰۲۰، بزرگ‌ترین برنامه تحقیق و نوآوری اتحادیه اروپا تاکنون است که نزدیک به ۸۰ میلیارد دلار در طول ۷ سال (سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۰) تأمین مالی شده است که این رقم جدا از سرمایه خصوصی جذب شده است و هدف نهایی آن این است که برترین و بزرگترین‌ترین ایده‌ها را از آزمایشگاه‌ها به بازار بیاورند و در واقع ابزاری مالی است در جهت حفظ مزیت رقابتی اروپا در بازار جهانی. (توضیح مترجم)

۲۲. Toxicity end-points

۲۳. Reactive oxygen species generation

۲۴. High-content assays

۲۵. High-throughput screening

۲۶. دلایل اولیه‌ای که سبب گسترش استفاده از ماهی زبرا به جای موش در تست‌های سمیت شناسی نانو شدند (به‌ویژه زمانی که غربالگری سریع مطرح است)، عبارت‌اند از اندازه کوچک لارو و جنین مورد آزمایش، قدرت باروری بالای ماهی‌های بالغ (در کاهش هزینه‌ها، دسترس پذیری و سرعت تأثیر دارد)، شفافیت جنین و لارو این ماهی (راحتی مشاهده ارگان‌ها و اعضای داخلی ماهی زبرا) و سرعت در رشد خارج رحمی (تمام مراحل رشد از تخم تک سلولی تا لارو در خارج از رحم صورت می‌گیرد) و به این ترتیب امکان ردیابی اثرات مختلف ترکیبات

۱. Engineered Nanomaterials؛ که در این ترجمه با عنوان نانومواد خوانده می‌شوند.

۲. In-vitro

۳. In-silico

۴. Systems Biology Approaches

رویکرد سیستمی در زیست‌شناسی یا زیست‌شناسی سامانه‌ها (Systems Approach to Biology or Systems Biology)، شامل تحلیل‌های ریاضی و محاسباتی و مدل‌سازی سامانه‌های زیستی است. مدل‌سازی سامانه‌های زیستی از کاربردهای مهم زیست‌شناسی سامانه‌ها و زیست‌شناسی ریاضیاتی است. علم نوپای زیست‌شناسی سامانه‌ها در پی ایجاد یک رهیافت جامع‌نگر، یکپارچه و هولستیک است و هدفش تغییر پارادایم در فلسفه پزشکی و رسیدن به پزشکی سیستمی است. در این فلسفه، درک ماهیت کل سیستم مدنظر است. درکی که بسیار فراتر از بررسی اجزای منفرد سامانه بوده و آثار سیستمی و نه موضعی را پایش می‌کند. در فلسفه پزشکی سیستمی، شبکه‌های پیچیده‌ای وجود دارند که با هم برهم‌کنش دارند و متشکل از شبکه‌ای از شبکه‌ها (network of networks) هستند (توضیح مترجم).

۵. Impact Assessment Report

(<https://publications.europa.eu/en>)

۶. Identity

۷. Synthetic (material-intrinsic)

۸. European chemicals legislation, REACH

اتحادیه اروپا در سال ۲۰۰۶ با ثبت قانون REACH، کشورهای عضو اتحادیه اروپا و سایر کشورهای دارای دادوستدهای مواد و کالا با اروپا را مجبور به پیروی از الگوی خاصی کرد. کلمه REACH مخفف کلمات ثبت (Registration)، ارزیابی (Evaluation)، صدور مجوز (Authorization) و محرومیت یا ممنوعیت (Restriction) است. (توضیح مترجم)

۹. Grouping and Read-across

گروه‌بندی و خواندن روابط، یکی از رویکردهای متداول و جایگزین، برای پر کردن شکاف اطلاعاتی در مورد موادی است که قرار است تحت قانون REACH مبادله شوند. به این ترتیب، آزمایش‌ها و تست‌های موردنیاز کاهش می‌یابد و نیاز نیست که هر ماده جدید آزمون‌های زیادی را سپری کند. در واقع از ماده مرجع (source)، برای پیش‌بینی خواص ماده هدف (target) استفاده می‌شود. (توضیح مترجم)

۱۰. Dose-response

۱۱. Material-by-material approach

در معرض این مواد قرار می‌گیرند و البته که این مواد خواص مشابه مواد pristine یا بکر اولیه ندارند. (توضیح مترجم)

۳۱. End-Points

۳۲. Cell Model

۳۳. Biocorona

تشکیل بیوکرونا روی سطح نانوذرات مانعی اساسی برای توسعه ایمن نانو فناوری، خصوصاً در نانوداروهاست. زمانی که نانوذرات به محیط‌های زیستی وارد می‌شوند، به سرعت توسط مولکول‌های زیستی احاطه شده و منجر به تشکیل نانوذرات-بیوکرونا می‌شوند که این به نوبه خود منجر به تغییر خواص فیزیکی-شیمیایی، پخش‌شوندگی، سمیت و... می‌شود. (توضیح مترجم)

۳۴. Descriptive Toxicology

۳۵. Predictive Toxicology

۳۶. Biological Networks

۳۷. Biological Networks are Perturbed by Toxicants

بر پایه پارادایم جدید، داده‌های ناممکن زیستی را می‌بایست در ساختاری یکپارچه مورد تحلیل و تفسیر قرار داد. زیست‌شناسی سامانه‌ها در دل خود به اجزای زیستی گوناگون مؤثر در پاتوژنز بیماری‌های پیچیده، نگاهی یکپارچه به ساختاری بر پایه شبکه داشته و رهیافت‌های جدیدی را ارائه می‌دهد. از این منظر تمام اجزای پاتوژنیک بیماری‌های پیچیده، در ورای نگاه منفرد به ژنوم، در چرخه‌ای مفهومی مورد توجه قرار می‌گیرند. فرضیه‌های برآمده از پیش‌بینی‌های مدل، با آشفتگی‌های سیستمی و کسب اطلاعات توسط سکوهایی با توان عملیاتی بالا مورد آزمون و سنجش قرار می‌گیرند. آنگاه داده‌ها با تغییرات مناسب در مدل، در هم آمیخته می‌شوند و این فرایند تا ایجاد همخوانی میان پیش‌بینی‌های جدید برآمده از تئوری و داده‌های تجربی تکرار می‌شود. (توضیح مترجم)

۳۸. Biological Replicates

از آن‌جا که دقت و درستی داده‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است آزمایش‌ها تکرار می‌شوند. تکرارها می‌توانند زیستی یا فنی باشند. (Biological Or Technical). تکرار فنی زمانی است که شما همان نمونه در چندین بار آزمایش می‌کنید که برای آزمون میزان تغییرپذیری خود پروتکل تست یا ابزارهای استفاده شده است. در تکرار زیستی، شما همان آزمایش را بر روی چندین نمونه از همان ماده/نوع سلول/بافت انجام می‌دهید. در واقع آزمایش‌هایی موازی هم که روی نمونه‌های متفاوت زیستی انجام می‌پذیرد تا اثر تفاوت‌های زیستی در نتیجه آزمایش‌ها دیده شود. (توضیح مترجم)

موردآزمایش امکان‌پذیر خواهد شد. نکته کلیدی دیگر در بررسی مولکول‌های فعال با استفاده از لارو و جنین این ماهی، امکان افزودن ترکیبات به صورت غیراستریل به محیط رشد آن‌هاست که سرعت انجام روندهای غربالگری را افزایش می‌دهد، البته استفاده از این ماهی تازگی ندارد و دهه‌هاست که در مطالعات ناهنجاری‌ها کاربرد دارد. (توضیح مترجم)

۲۷. Omics

امیکس اشاره به پسوند به کار گرفته شده در تعداد زیادی فناوری دارد که در نام خود به پسوند امیکس ختم می‌شوند، مانند ژنومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، اینتراکتومیکس، سلومیکس. امروزه به زیست‌شناسی و در نتیجه پزشکی به چشم دانش اطلاعات نگریسته می‌شود. این فناوری‌ها در تغییر پارادایم پزشکی آینده به سوی «پزشکی سیستمی» نقشی اساسی دارند. اطلاعات زیستی در دو بخش نهفته‌اند: ۱. ژنوم، ۲. محیط‌زیست ارگانیسم. تغییر نگاه جزءنگانه به کل‌نگرانه شیوه درمان و نگاه به بیماری‌ها را دگرگون خواهد کرد. فناوری‌های امیکس در واقع فناوری‌هایی هستند که برای دستیابی به اطلاعات مورد نیاز در پزشکی سیستمی به کار می‌روند. تاکنون بیش از صد نوع روش امیکس معرفی شده که بیشترشان همان روش‌های آزمایشگاهی قبلی هستند اما برخی روش‌ها نیز کاملاً جدیدند. (توضیح مترجم)

۲۸. مثالی از تداخل‌ها، آلوده شدن یا حتی رسوب کردن نانوذرات در حین انجام تست‌هاست که در ارزیابی اثرات نانوذرات اشکال ایجاد می‌کنند. (توضیح مترجم)

۲۹. در این پروژه تعداد ۱۰ دانشگاه، ۳ مؤسسه تحقیقاتی، ۵ نهاد دولتی، ۷ شرکت کوچک و متوسط (۳ مشاور فنی، ۴ تولیدکننده مواد/ابزار دقیق) مشارکت کرده و تحقیقات سازمان‌دهی شده جهت ایجاد داده‌های مورد نیاز برای ساخت بانک داده صورت پذیرفته است به گونه‌ای که آزمایش‌ها و مقالات نوشته شده کاملاً با اهداف از پیش تعیین شده‌ای هستند. در متن مقاله به روند ایجاد بانک اطلاعاتی نانوذرات اکسید فلزی اشاره شده است و نهایتاً ۹ نانوذره بررسی شده است که ۹ نانوذره، ۹ نوع ماده شیمیایی متفاوت نیستند بلکه ترکیب سایر، نوع لیگاند و نوع ذره با ضوابط در نظر گرفته شده است (توضیح مترجم)

۳۰. Artificially aged ENMs

منظور از aged particles معمولاً موادی است که انبار شده و مدتی از تولیدشان می‌گذرد و یا موادی که به وسیله فاکتورهای شیمیایی یا فیزیکی تغییر یافته و گاهی هم این مواد را معادل مواد رها شده هنگام استفاده از ذرات می‌گیرند. این مواد هستند که سمیتشان برای ما مهم‌تر است چون ارگانیسم‌ها

فرایند رونویسی یا به بیان بهتر احتمال اینکه فرایند رونویسی اساساً اتفاق بیفتد، می‌شوند. (توضیح مترجم)

۴۹. Sustainability Portfolios

انتخاب صحیح پروژه‌ها نخستین گام سازمان‌های پروژه‌محور در مدیریت راهبردی و هدفمند سبد پروژه‌هاست. با توجه به وابستگی رشد اقتصادی به مسائل زیست‌محیطی و اجتماعی، بحث توسعه پایدار قسمتی از راهبردهای اصلی سازمان‌های پیش رو شده است. در دنیای سرمایه‌گذاری، معنی ساده واژه پرتفولیو، سبد سرمایه‌گذاری به‌طور عام و سبد سهام به‌طور خاص عبارت از ترکیب دارایی‌های سرمایه‌گذاری شده توسط یک سرمایه‌گذار، اعم از فرد یا نهاد است و منظور از «پرتفولیوی پایدار» در متن، انتخاب صحیح پروژه‌ها و سرمایه‌گذاری با رویکرد توسعه پایدار در انتخاب پورتفولیوی پروژه‌هاست. جهت اطلاعات بیشتر می‌توانید این عبارت را جستجو کنید: (توضیح مترجم)

۵۰. Grouping and Read-Across Approaches

۵۱. Life-Cycle Analysis Approaches

ارزیابی چرخه حیات یا ارزیابی چرخه عمر (LCA) امکان تخمین اثرات زیست‌محیطی تجمعی ناشی از همه مراحل چرخه حیات محصول را فراهم می‌آورد. ارزیابی چرخه حیات رویکردی کلی نگر دارد، به طوری که تمامی ورودی‌ها و رهایش‌های ضروری در خیلی از مراحل و عملیات‌های چرخه حیات در درون مرزهای سیستم لحاظ می‌شود. قدرت LCA در این است که نگرانی‌های زیست‌محیطی را فراتر از یک مسئله خاص بسط می‌دهد و می‌کوشد محدوده وسیعی از مسائل زیست‌محیطی با استفاده از روشی کمی برای تصمیم‌گیرندگان موردبحث و بررسی قرار گیرد. (توضیح مترجم)

۵۲. The Organisation for Economic Co-operation and Development

سازمان همکاری و توسعه اقتصادی یا OECD، در برنامه‌های ده‌ساله روی امنیت و ایمنی ۱۱ ناموده با ۵۹ نقطه پایانی سمیت کار کرده و نتایج آن در مقاله‌ای که به‌عنوان رفرنس در متن این مقاله به آن اشاره شده، نوشته شده است. (توضیح مترجم)

۵۳. Safe-by-Design Approaches

۳۹. Global Profiling Of Gene Or Protein Expression

در زیست‌شناسی مولکولی، پروفایل بیان ژن اندازه‌گیری فعالیت (بیان) (Activity (The Expression)) هزاران ژن به‌طور هم‌زمان، برای ایجاد یک تصویر جهانی (Global) از عملکرد سلولی است. (توضیح مترجم)

۴۰. ENM-Induced Biologically Relevant Perturbations

۴۱. Lists of genes or proteins that are up- or Downregulated

Downregulation فرایندی است که توسط آن سلول در پاسخ به یک محرک خارجی میزان یک جزء سلولی مانند RNA یا پروتئین را کاهش می‌دهد و Upregulation فرایندی تکمیلی شامل افزایش چنین مؤلفه‌هایی است. در برخی منابع ذکر شده که Downregulation هنگامی رخ می‌دهد که سلول نوعی گیرنده (Receptor) را کم دارد. در این حالت، پروتئین‌گیرنده بیشتری سنتز شده و به غشای سلول منتقل می‌شود و بنابراین حساسیت سلول به حد نرمال بازگشته و هموستازیس دوباره احیا می‌شود و Upregulation نیز زمانی رخ می‌دهد که سلول برای یک مدت طولانی توسط یک انتقال دهنده عصبی، هورمون یا دارو بیش از حد تحریک شده است و بیان پروتئین‌گیرنده به‌منظور محافظت از سلول کاهش می‌یابد. (توضیح مترجم)

۴۲. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149350>

۴۳. Adverse Outcome Pathway

۴۴. Classifier Algorithm

۴۵. Integrated Network of Systems Biology Effects of Nanomaterials

۴۶. Transcriptomics-Based Signatures

۴۷. Gene Transcription Start Sites

۴۸. Linked Active Enhancer Regions

Enhancerها قسمتی کوچکی از توالی DNA هستند و به سرعت بخشی به فرایند رونویسی کمک می‌کنند. این Enhancerها معمولاً در مناطق فرودستی یا بالادستی نقاط شروع رونویسی و معمولاً با فاصله زیاد هستند و زمان شروع فرایند رونویسی این Enhancerها به فاکتورهای رونویسی متصل می‌شوند. بعد از آن از طریق فرایند DNA looping، دی‌ان‌ای خم شده و Enhancer به پروموتور نزدیک می‌شود (پروموتور نزدیک محل شروع رونویسی واقع شده) و در واقع Enhancerها از این طریق که عوامل رونویسی را به پروموتور نزدیک می‌کنند باعث تسریع

منبع

Hristozov, Antonio Marcomini, Iselt Lynch, Eugenia Valsami-Jones, Harri Alenius, and Kai Savolainen. "Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials." Nature nanotechnology 13, no. 7 (2018): 537-543.