

السرطان والفيروسات

دكتور

رضا محمد طه



مكتبة حُريرة الورد

حقوق الطبع محفوظة

مكتبة جزيرة الورد

اسم الكتاب : السرطان والفيروسات

المؤلف : د. رضا محمد طه

رقم الإيداع : ٢٠١٨/٣٢٥٦

الترقيم دولي : ٩٧٨-٩٧٧-٨٥٦٥-٣٢-٦

الطبعة الأولى ٢٠١٨



مكتبة جزيرة الورد

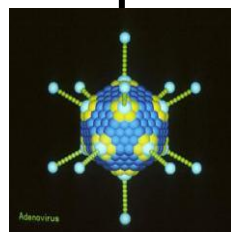
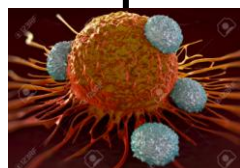
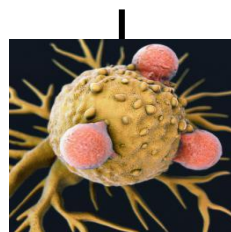
القاهرة : ٤ ميدان حليم خلف بنك فيصل

ش ٢٦ يوليو من ميدان الأوبرا ت : ٠١٠٠٠٠٤٠٤٦ - ٢٧٨٧٧٥٧٤

Tokoboko_5@yahoo.com

■ ■ مقدمة

نظراً لقسوة مرض السرطان وصعوبة علاجه تم وصفه بالخبيث، ويُعد مرض السرطان أحد أهم أسباب الوفاة-يحتل الثاني في الترتيب-علي مستوى العالم، فقط وفي عام ٢٠١٥ بلغت نسبة الوفاة تسعة ملايين جراء هذا المرض اللعين وذلك حسب ما نشرته منظمة الصحة العالمية **WHO**، هذا وحسب الإحصائيات التي قامت بإعدادها المنظمة، فإن أكثر من ٥٧٥ ألف حالة وفاة بسبب السرطان، وأكثر من واحد ونصف مليون يتم تشخيصهم بالسرطان سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، تكلفها ٨, ٢٦٣ بليون دولار علي العلاج وخسارة في الإنتاج، هذا إضافة إلي أن أعداد الوفيات آخذة في الزيادة، لذا فمن المتوقع أن تزيد حالات الإصابة في العشرين سنة القادمة بنسبة ٧٠٪، وذلك نظراً للمتغيرات البيئية والمعيشية للناس وكذلك زيادة محفزات السرطان التي يتعرض لها الإنسان نتيجة لزيادة الملوثات وغيرها، وبالرغم من وجود وسائل علاجية كثيرة لمرض السرطان، إلا أن أغلبها علي درجة أو أخرى



من السُّمية علي الإنسان، كما أن بعضها قد تصاحبه أعراض جانبية خطيرة، وبعضها ضعيف التأثير في إستئصال المرض خاصة الحالات العنيفة منه، والتي تترد مرة ثانية حتي بعد جرعات العلاج، نظراً لوجود الخلايا الأم للسرطان والشبيهة بالخلايا الجذعي والتي يمثل موتها نهاية أكيدة ولا عودة فيها للسرطان ثانية.

يتناول الكتاب أيضاً حقيقة مرض السرطان، والنظريات التي تفسر نشأته، وأسبابه وكذلك مسبباته المختلفة من السرطانات وغيرها مما يواجه الإنسان في حياته منها سلوكيات خاطئة، أو من خلال الوراثة، وآلية حدوثه، كما يعطي الكتاب نبذة عن الأغذية المسببة للسرطان، وكذلك الأغذية التي تقي من السرطان . هذا ويستعرض الكتاب طرق التشخيص المختلفة للسرطان والحديثة منها، وكذلك العلاجات التقليدية وما يصاحبها من أعراض جانبية ضارة بالإنسان، وكذلك طرق الوقاية من الإصابة بالسرطان، وكذلك التوصيات التي نصحت بها الهيئات المتخصصة في تناول بعض الأغذية أو تجنب أغذية أخرى كإجراء وقائي من حدوث السرطان، هذا إضافة إلي أن الكتاب يستعرض أحدث الإستراتيجيات التي تناولها الباحثون خلال هذا العام ٢٠١٧، منها استخدام النانوتكنولوجي في ذلك، كذلك يتناول الكتاب بعض التطبيقات الحديثة الناجحة في علاج بعض السرطانات المختلفة التي تصيب الإنسان، كما يتناول الكتاب أحدث الدراسات والأبحاث في علاج السرطان بأنواع العلاجات المختلفة، منها العلاج الكيميائي والعلاج الهرموني والعلاج الإشعاعي، هذا ويتطرق أيضاً للعلاجات الحديثة والتي تدخل فيها الهندسة الوراثية والتعديل الجيني والتي تسمي العلاج الجيني، هذا إضافة إلي طرق علاجية مختلفة تستأصل جذور السرطان، حتي لا يعود مرة أخرى بعد العلاج، علماً بأن الأبحاث الحديثة والمذكورة سواء التي تختص بتشخيص أو علاج السرطان قد تمثل حافزاً ونقطة انطلاق للباحثين من الشباب العرب ليضيفوا أو يبتكروا المزيد منها.

يتناول أيضاً الكتاب أيضاً مقدمة وفكرة عن الفيروسات عموماً وخصائصها، وهل هي كائنات حية أم غير حية؟ ووضعها التصنيفي، كما يتناول الكتاب علاقة الفيروسات بالتطور وكذلك العلاقة المعقدة لها مع الإنسان وكذلك والهدف من دراسة الفيروسات عموماً، وكذلك توصيف مفصل لها وطرق تضاعفها كما يتناول الكتاب طرق تثبيط وقتل الفيروسات ومن ضمنها مضادات الفيروسات واحداث أنواعها، الفيروسات التي تسبب السرطان بحيث شرح الكتاب كل فيروس علي حده، من خصائصه والأمراض التي يسببها بالإضافة لنوع السرطان الذي ينجم عن الإصابة به، كما يتناول الكتاب اللقاءات المتاحة للفيروس وكيفية مقاومته بكافة السبل، وكذلك أنواع الأجسام المضادة وبالأخص وحيدة النسيلة «مونوكلونال»، ودورها في علاج السرطان وامراض اخري، هذا ويتناول الكتاب علاج السرطان باستخدام الفيروسات المعدلة وراثياً (الفيروسات الصديقة)، هذا ويتناول الكتاب فصل عن العلاج الجيني ودور الفيروسات كنواقل للجينات. أيضاً يوجد فصل عن مضادات الفيروسات، وتقييم دورها في علاج الفيروسات، كما تم تزويد معظم الموضوعات بصور وأشكال موضحة لتسهيل فهم الموضوع. كما يشتمل الكتاب علي أحدث المراجع التي إعتد عليها المؤلف في تناول موضوعات الكتاب المختلفة.

الفهرس

٣	مقدمة
١٣	الفصل الأول: مقدمة عن السرطان وأسبابه
١٤	ما هو السرطان؟
١٥	بعض المعلومات الأساسية عن السرطان
١٥	أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان
٢٠	ما هي الأورام؟
٢٥	الفصل الثاني: تفسير حدوث السرطان
٢٦	جينات السرطان
٣٣	الجينات المثبطة للسرطان
٤٣	نظريات تفسر حدوث السرطان
٥٢	خريطة الجينوم البشري والسرطان
٧٩	الفصل الثالث: المواد المسرطنة (المسرطنات)
٨٠	أنواع المواد المسرطنة
٨٣	التدخين والسرطان
١٠٤	أخطر الأغذية المسببة للسرطان
١١٧	الفصل الرابع: أعراض وعلامات وتشخيص السرطان
١٢٢	الطرق المختلفة لتشخيص السرطان

أبحاث عن وسائل حديثة في تشخيص السرطان	١٢٨
خرطنة جينات السرطان لتشخيص سريع ودقيق	١٤٢
كيفية تكوين السرطان لعلامات وأعراض المرض؟	١٥٣
الفصل الخامس: الوقاية من السرطان ولقاحات مختلفة	١٥٧
لقاحات السرطان	١٥٨
لقاح نانو للسرطان	١٦١
الوقاية من السرطان	١٦٦
الأغذية التي تقي من السرطان	١٧٩
الفصل السادس: علاج السرطان	١٨٩
العلاج الجراحي	١٩٠
العلاج الكيميائي	١٩٢
العلاج الإشعاعي	١٩٦
العلاج الهرموني	٢٠٠
العلاج الجيني	٢٠٣
العلاج المناعي	٢٠٨
الفصل السابع: العلاج الفيروسي للسرطان	٢٥٣
استخدام الفيروسات المعدلة وراثياً	٢٥٣
حقن الفيروس مباشرة في الورم السرطاني	٢٦١
استخدام نوعين من العلاج	٢٦٢
الفصل الثامن: استخدام النانوتكنولوجيا في علاج السرطان	٢٦٧

طرق استخدام النانوتكنولوجيا في علاج السرطان.....	٢٨٠
الفصل التاسع: إستراتيجيات أخرى لعلاج السرطان	٢٨٩
الفصل العاشر: إستئصال السرطان من جذوره	٣٣٣
الفصل الحادي: ومن السرطانات ما ينفع	٣٥١
الفصل الثاني عشر: مقدمة تاريخية في علم الفيروسات	٣٥٧
خصائص الفيروسات	٣٦٣
أهمية دراسة علم الفيروسات.....	٣٦٦
الفصل الثالث عشر: توصيف الفيروسات	٣٧١
هل الفيروسات كائنات حية؟.....	٣٧١
الفيروسات هدمت ثوابت أرسطو	٣٧٢
طبيعة الإصابة الفيروسية.....	٣٧٤
العوامل المحددة لطبيعة ونوع العلاقة بين الفيروس والعائل	٣٧٤
أصل الفيروسات	٣٧٥
الفيروسات وعلاقاتها المعقدة مع الإنسان	٣٧٧
الفصل الرابع عشر: الفيروسات والتطور	٣٨٣
مقدمة عن التطور.....	٣٨٣
الناسخات والعشائر الفيروسية.....	٣٨٦
جينوم الفيروس والطفرات	٣٨٨
رؤية حديثة لعلاقة الفيروسات بالتطور.....	٣٩٢

العوامل التي تدفع أو تقود لتطور الفيروسات	٣٩٢
أدلة علي التنوع الإنتخابي بين العشائر الفيروسية.	٣٩٩
الفصل الخامس عشر: دورة تضاعف الفيروس	٤٠٧
تضاعف فيروسات DNA تصيب الإنسان	٤٠٧
تضاعف أنواع أخرى من الفيروسات حسب نوع الحمض النووي	٤١١
الفصل السادس عشر: تقسيم وتسمية الفيروسات	٤١٥
النظم القديمة في تقسيم الفيروسات	٤١٥
النظم الحديثة في تقسيم وتسمية الفيروسات	٤١٨
الفصل السابع عشر: فيروسات النباتات	٤٢٣
أهم الامراض الفيروسية التي تصيب الخضروات والفاكهة ونباتات الزينة	٤٢٣
الأعراض الخاصة بفيروسات النبات	٤٢٥
الفصل الثامن عشر: تشخيص الفيروسات التي تصيب الإنسان	٤٣١
عزل الفيروسات	٤٣١
أنواع مزارع الأنسجة	٤٣٢
علامات نمو وتضاعف الفيروسات في مزارع الأنسجة	٤٣٤
الاختبارات السيرولوجية	٤٣٧
طرق الكشف عن الأجسام المضادة	٤٣٨
الكشف المباشر عن الفيروسات	٤٤٥
الفصل التاسع عشر: الفيروسات وعلاقتها بمرض السرطان	٤٤٧
مقدمة تاريخية	٤٤٨

آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلى سرطانية.....	٤٥٠
التفسيرات التي تشرح آلية التحول	٤٥٦
الفصل العشرون: الفيروسات المسببة للسرطان.....	٤٦٣
فيروس الورم الحليمي	٤٦٣
فيروس إبشتاين بار	٤٧٩
فيروسات هرpes	٤٨٣
فيروس الكبد سي	٤٨٧
فيروس الالتهاب الكبدي بي	٤٩٧
فيروس الخلايا التائية الليمفاوية	٥٠٤
فيروس بوليوما خلية ميركل	٥٠٦
فيروس نقص المناعة المكتسب إيدز	٥٠٩
فيروسات أخرى ترتبط بالسرطان ويلزم تأكيدها	٥٢٥
الفصل الحادي والعشرون: الفيروسات والعلاج الجيني	٥٣٣
الفصل الثاني والعشرون: تثبيط الفيروسات التي تصيب الإنسان داخلياً	٥٤٩
باستخدام المضادات الفيروسية	٥٤٩
باستخدام الإنترفرون	٥٥٧
تثبيط الفيروسات خارج الخلايا	٥٦٠
باستخدام الطرق الفيزيائية	٥٦٠
باستخدام الطرق الكيميائية	٥٦١

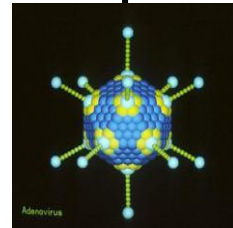
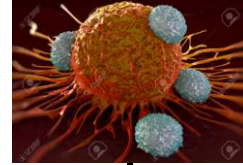
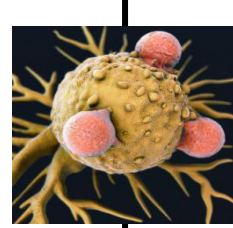
٥٦٣	الفصل الثالث والعشرون: مضادات الفيروسات
٥٦٣	نبذة عن اكتشاف مضادات الفيروسات
٥٧١	الصعوبات التي تواجه العلماء عند اكتشاف مضادات فيروسية جديدة
٥٧٣	المضادات الفيروسية الذكية
٥٧٤	رؤي حديثة عن آلية عمل المضادات الفيروسية
٥٧٧	الفصل الرابع والعشرون: المناعة المضادة للفيروسات
٥٧٧	المقاومة الطبيعية للفيروسات
٥٨٠	المناعة المكتسبة النشطة ضد الفيروسات
٥٨٢	المناعة الصناعية النشطة
٥٨٧	المناعة السالبة ضد الفيروسات
٥٨٨	آلية عمل الأجسام المضادة
٥٨٨	الأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال»
٥٩٤	تطبيقات واستخدامات المونوكلونال
٥٩٧	المراجع
٦٢٤	سيرة ذاتية
٦٢٧	ملحق صور



■ ■ الفصل الأول

مقدمة عن السرطان وأسبابه

يُعد مرض السرطان أحد أهم أسباب الوفاة-رقم إثنين- علي مستوي العالم، فقط وفي العام ٢٠١٥ بلغت نسبة الوفاة تسعة ملايين جراء هذا المرض الخطير وذلك حسب ما نشرته منظمة الصحة العالمية **WHO**، هذا إضافة إلي أن أعدا الوفيات آخذة في الزيادة، ونظراً للمتغيرات البيئية والمعيشية للناس وكذلك زيادة محفزات السرطان التي يتعرض لها الإنسان نتيجة لزيادة الملوثات في حياتنا وغيرها، لذا فمن المتوقع أن تزيد حالات الإصابة في العشريون سنة القادمة بنسبة ٧٠٪، وبالرغم من وجود وسائل علاجية كثيرة لمرض السرطان، إلا أن أغلبها علي درجة أو اخري من السُمية علي الإنسان، كما أن بعضها قد تصاحبه أعراض جانبية خطيرة، وبعضها ضعيف التأثير في إستئصال المرض خاصة الحالات العنيفة منه، والتي تترد مرة ثانية حتي بعد جرعات العلاج، نظراً لوجود جذور الخلايا السرطانية وهي خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية وتسمى **cancer stem-like cells CSCs**، والتي يمثل موتها نهاية أكيدة وقطع دابره، ولا عودة فيها للسرطان ثانية.



ما هو السرطان؟

السرطان مرض جيني، وكلمة سرطان **cancer**، مأخوذة من الكلمة اللاتينية **Karikinos** والتي تعني **Crab** وهو حيوان «سرطان البحر»، ولأن السرطان يشبه ذلك الحيوان في تشعبه وتفرعه لذا ومن أجل ذلك أطلق عليه جالينوس (١٣٠-٢٠٠ ق.م) إسم «سرطان»، ومن هنا جاءت التسمية بالسرطان، والعلم الذي يهتم بدراسة السرطان يُسمى «أونكولوجي» **Oncology**، وكلمة **oncology** مشتقة من كلمة **onkos** والتي تعني «ورم» باليونانية.

يمكن للسرطان أن يبدأ من أي مكان في جسم الإنسان، ومن ثم يبدأ هناك حيث تنمو خلاياه بصورة غير محكمة، وبلا توقف أو تحكم في إنقسامها، وتتحول لتصبح خارج السيطرة ومختلفة ومنفصلة عن الخلايا العادية، حيث يحيط النمو الغير عادي للخلايا نفسه بكبسولة من خلايا النسيج الضام **connective tissue**، وفي تلك الحالة يسمى «حميد **benign**»، وفي حالة ما إذا إستمرت الخلايا في الإنقسام السريع والإزدیاد، فإنها بذلك تحطم تلك الكبسولة، ومنها تبدأ الخلايا السرطانية في الإنتشار، وفي تلك الحالة يسمى «خبيث **malignant**»، مما يجعل الجسم في تلك الحالة من الصعوبة ان تستمر نشاطاته بصورة طبيعية مقارنة بالخلايا العادية، ولكي ندرك مدي سرعة إنتشار الخلايا السرطانية، لتصل إلي حوالي مائة ضعف كل ثلاثة أيام، لو إفترضنا مثلاً أن خلية سرطانية واحدة إنقسمت وإستمرت في إنقسامها السرطاني، لوصل العدد إلي مليون خلية بعد عشرون إنقساماً، ومن ثم فإن المليون خلية تلك لو إنقسموا عشرون مرة لوصل العدد إلي تريليون، وهكذا، طالما توفر لها الغذاء، أي أنه يمكن خلال شهر أن يصل الورم السرطاني-من خلية واحدة-لوزن رطل، لكنه في الحقيقة فإن تكون الأورام السرطانية لا تحدث بمثل تلك السرعة وذلك يعود لتداخل بعض العوامل التي تحد من النمو السريع والزيادة في حجم الأورام السرطانية، ولما كانت الخلايا الطبيعية، تنمو وتنقسم ومن ثم تموت بطريقة

منتظمة، في المقابل، فإن الخلايا السرطانية، تعيش فترة أطول من مثيلاتها في الخلايا الطبيعية. وكلما تقدم السرطان في العمر، زاد في شدته وقوته الإمبراضية، أيضاً كلما إزداد تشابكاً بالعضلات والأوعية الدموية-الاوردة والشرابين-التي تغذي الخلايا، فإنه يكون في أسوأ حالاته، ومن ثم زادت صعوبة علاجه، حيث حساسية تلك الأماكن الشديدة للجراحة، وما يصاحبها من تدمير للأنسجة الحيوية في جسم المريض.

هذا ولا يُميز السرطان عند إصابته للكائنات عموماً، فقد يُصيب الإنسان أو الحيوان، صغيراً كان أم كبيراً، ذكراً أو أنثى، غني أم فقير. وقد يصيب حتي من يعيش تحت ظروف معيشية غاية في المثالية والرفاهية، ويتخذ كافة الإحتياجات الوقائية من تجنب المسرطنات وغيرها من الأسباب التي تؤدي للسرطان.

بعض المعلومات الأساسية عن السرطان:

السرطان ليس نوع مرضي واحد، وإنما يوجد منه العديد من الأنواع (أكثر من ١٠٠ نوع) وذلك طبقاً لنوع الخلية التي نشأ فيها، فمثلاً يبدأ السرطان في خلايا الرئة أو الثدي أو القولون أو حتي الدم، ومن ثم يختلف في طريقة نموه وإنتشاره في تلك الأنواع بصور مختلفة عن بعضها البعض، وسوف نستعرض بعض تلك المعلومات والتي منها:

١-أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان:

يوجد نحو أكثر من ٢٠٠ نوع من السرطانات الفردية، وأكثرها شيوعاً في الإنسان هي:

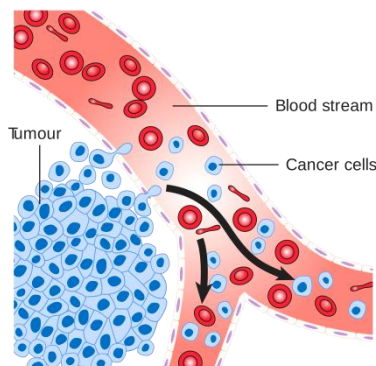
سرطان الشرج، سرطان المثانة، سرطان العظام، سرطان الثدي، سرطان عنق الرحم، سرطان القولون، سرطان المستقيم، سرطان بطانة الرحم، سرطان الكلي، سرطان الدم، سرطان الكبد، سرطان الغدد الليمفاوية (ليمفوما)، سرطان المبيض، سرطان البنكرياس، سرطان البروستاتا، سرطان المعدة، سرطان

الخصية، سرطان الغدة الدرقية، سرطان الفرج وغيرها. هذا ويرتبط الشق الأول **prefix** من إسم السرطان بنوع الخلايا التي يبدأ فيها السرطان، بينما ينتهي الشق الأخير **suffix** بساركوما **sarcoma-**، كارسينوما **-carcinoma**، أو ينتهي فقط بأوما **-oma**، هذا وتعتبر الشق الأول في معظم أنواع السرطانات هي: أدينو **adeno** تعني غدة، وكوندريو **chondro** تعني غضروف، وإريثريو **erythro** تعني كرات الدم الحمراء، وهيم أنجيو **hemangio** تعني أوعية دموية، وهيباتو **hepato** تعني الكبد، وليبو **lipo** تعني دهني، وليمفو **lympho** تعني كرات الدم البيضاء، وميلانو **melano** تعني صبغيات الخلية، وميلو **myelo** تعني نخاع العظام، ومايو **myo** تعني عضلي، وأوستيو **osteo** تعني عظمي، ويورو **uro** تعني مثانة، وريتينو **retino** تعني عين، ونيورو **neuro** تعني مخ أو عصبي.

٢- كيف تختلف أنواع السرطانات عن بعضها؟

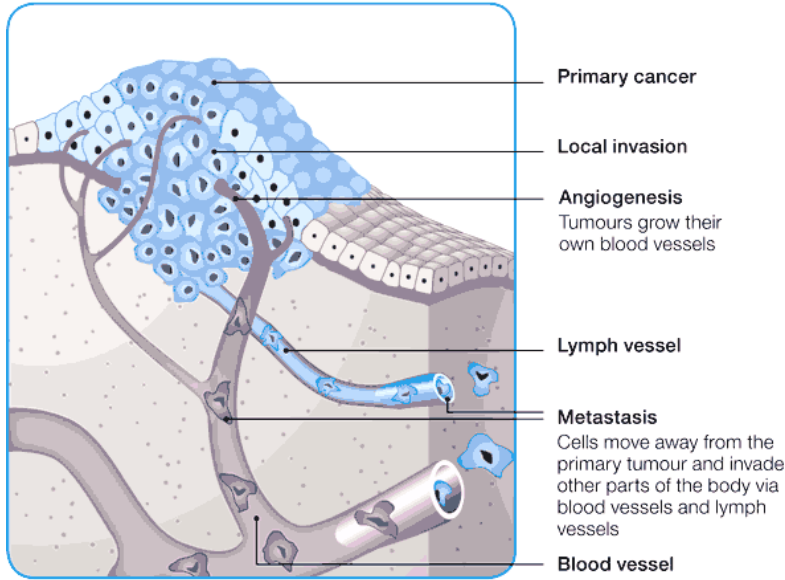
كل الخلايا في جسم الإنسان في بداياتها تنقسم وتتمايز **differentiate**، كي تعمل وتقوم بوظائف محددة كالخلايا العصبية أو خلايا العضلات وغيرها، ومن ثم تنقسم الخلايا حسب نظام ثابت، وبعد ذلك تموت وتتحطم ومن ثم يتم إستبدالها بخلايا جديدة. يبدأ السرطان عندما يكون إنقسام الخلايا بلا توقف أو تحكم مكونة خلايا جديدة باستمرار، مما يجعلها تزاخم الخلايا العادية، ومن ثم تخلق مشاكل للجسم في هذا المكان لا يمكن التغلب عليها، هذا وتفقد الخلايا السرطانية القدرة علي التمايز في بداية إنقساماتها لذا فهي تبقى في مرحلة الإنقسام المستمر، ولأن الخلايا السرطانية لا ترتبط ببعضها بقوة مثل التي بين الخلايا السليمة، لذا فهي سهلة الحركة المستمرة وكذلك الهجرة أو الإنتشار في أي إتجاه، بصورة غير منتظمة، وفوق الخلايا المجاورة مكونة طبقات عديدة أي ورمًا سرطانيًا، هذا بالإضافة إلي أن الخلايا السرطانية تقوم بإفراز إنزيمات تساعد علي هضم وتحطيم الحواجز البروتينية بينها وبين الأنسجة الأخرى، خاصة جدر الأنسجة والأوعية الدموية وبذلك تصل إلي تيار الدم، ومنه إلي باقي الجسم، ينمو

الورم، ومن ثم يتعارض مع الجهاز الهضمي، والجهاز العصبي، والجهاز الدوري (شكل ١).



شكل (١) يبين إنتشار الخلايا السرطانية خلال تيار الدم

تنتشر خلايا السرطان لأماكن أخرى بالجسم، خلايا سرطان الرئة علي سبيل المثال، تنتقل وتنتشر لتصل للعظام ومن ثم تنمو فيها مسببة سرطان بالعظام، وعندما ينتشر السرطان من مكانه الذي نشأ فيه **primary tumor** فإنه في تلك الحالة يمكن تسميته بالسرطان المنتشر أو «ميتاستاسيز **metastasis**»، ومع ذلك نسميه سرطان الرئة بالرغم من أنه سرطان بالعظام، لذا يرتبط إسم السرطان بمصدر أو مكان إنتشاره، ويطلق العلماء مصطلح «السرطانات الثانوية **secondary tumors**» علي الخلايا السرطانية التي هاجرت من مكانها الأصلي إلي مكان آخر بالجسم، علماً بأن فقط ١٠٪ من وفيات مرض السرطان نتيجة للسرطان الابتدائي **Primary tumors** (شكل ٢).



شكل (٢) يبين انتشار خلايا السرطان من خلال الأوعية الدموية

٣- الفروق الأساسية والخلايا بين الخلايا السرطانية السليمة:

تختلف الخلايا السرطانية عن نظيراتها العادية في ثلاث أوجه أساسية هما: الأول، أنها تنقسم بمعدل أسرع من الخلايا العادية، وثانياً أن الخلايا السرطانية ضعيفة الالتصاق ببعضها، بما يعني سهولة انفصالها عن بعضها، مقارنة بالخلايا السليمة ذات قوة التماسك الكبيرة، وأيضاً يسهل إنتشارها، إضافة إلى أنها وبعدم تخضع لما يسمى بعملية «التمايز أو التشكل **differentiation**، بمعنى أنه يمكنها أن تترد **revert** لحالتها الأولى في مراحل نشأتها، علي سبيل المثال خلايا الرئة المهدبة **ciliated bronchi**، تلك الخلايا عندما تتحول إلى خلايا سرطانية تفقد أهدابها، ومن ثم تصبح غير محددة الشكل، وتتميز بسرعة إنقسامها، كما لو انها في طورها الجنيني المبكر، كما أنها تفشل في أن تتلاصق مع بعضها، كما هو الحال في الخلايا العادية، لذا فهي تنمو وتتكاثر مكونة ورم سرطاني، ويسهل إنتشارها

لأجزاء أخرى بالجسم، كما يصفها علماء من **Physical Science-Oncology** بالولايات المتحدة الأمريكية في تقرير نشره في مجلة **Scientific Reports** في إبريل ٢٠١٣، عن أن الخلايا السرطانية أكثر رشاقة **nimbler** وذكاء **agil** من الخلايا السليمة، في مرورها بسهولة ونعومة عبر الثقوب أو الفتحات الدقيقة داخل الخلايا، ومن ثم تمثل قوة ضاغطة على البيئة المحيطة بها.

ومن حيث طريقة تكوين وإنتشار السرطان، فإن بعض السرطانات تتكون وتنمو وتنتشر سريعاً، بعض الأنواع الأخرى تتكون ببطا شديد، ومن ناحية العلاج، فتختلف السرطانات من حيث إستجابتها للعلاج، فبعض الأنواع يتم علاجها بصورة أفضل جراحياً، وبعض الأنواع الأخرى، أفضل علاج لها هو استخدام الادوية ويسمى العلاج الكيميائي **chemotherapy**، وفي أحيان أخرى أو بعض حالات السرطان يتم علاجها عن طريق استخدام إثنين أو أكثر من طرق العلاج السابقة للحصول على أفضل النتائج.

ما الذي حدث بالخلايا المجاورة للسرطان؟

قضي العلماء عقود في دراسة طبيعة الخلايا السرطانية، لكن قليل هم الذي تطرقوا لدراسة وفحص النسيج المجاور للسرطان. لذلك قام براون وآخرون معه من المعهد القومي للصحة في مؤسسة نيويورك للخلايا الجذعية، بفحص خلايا الجلد المجاورة للنسيج السرطاني، وذلك من خلال استخدامهم تكنولوجيا التصوير الحي الجديد **new live-imaging technology**، وقد إكتشفوا من خلال الفحص، أن الخلايا المجاورة للسرطان تنتظر على أهبة الإستعداد لمواجهة غزو خلايا السرطان، وتسلك من أجل ذلك مثل عسكري البوليس، ومن ثم تعمل باستمرار وفي ديناميكية علي تصحيح ما يصدر من إنحرافات أو أخطاء تسببها الخلايا التي تريد الغزو، وذلك من أجل التخلص من خطر السرطان. إستخدم براون تقنيات التصوير الحي لفحص خلايا الجلد السليمة، ومن خلال الفحص تبين أن الخلايا المجاورة تتخلص من الخلايا المتطفرة باستمرار، هذا وقد ركز الباحثون

علي الخلايا الجذعية في بصيلة الشعرة بالجلد، والتي تنمو وتعيد إصلاح ما يتلف من طبقة الجلد الخارجية، وذلك باستخدامهم لنموذج الفأر الجيني، والتي يحتوي القليل من خلايا بصيلة الشعر الجذعية (HFSCs) hair-follicle stem cells بعد هندستها جينياً، وذلك كي تعبر عن نموذج طفرة الجين الذي يشفر لبروتين بيتا كاتينين β -catenin وهو البروتين المسئول عن نشاط وزيادة في نمو الخلايا في العديد من سرطانات النوع الثاني، ومع تتبع الخلية عن طريق الميكروسكوب الفلورسسيني، تمكن الباحثون من رؤية حية لسلوك طفرة واحدة في HFSCs في فأر التجربة. كما لاحظ براون وزملاءه أن الطفرة الوحيدة في HFSCs تخلق نمو شاذ في بصيلة الشعرة كالمتوقع، لكنها بدلاً من تكوين سرطان، فإنها تتراجع وتختفي، حتي مع زيادة عدد ونوع الخلايا التي تحمل طفرات في بروتين β -catenin، حيث تعبر مختلف الطفرات في جين **Hras**، لزيادة النمو بطريقة أخرى، بعد ذلك قام الباحثون بحرق بصيلة الشعر باستخدام الليزر، وذلك من أجل اختبار استجابة الخلايا للتدمير الفيزيائي، حيث تبين أن الخلايا المجاورة للسرطان تستطيع في النهاية التخلص من الخلايا المتطفرة باستمرار ودون توقف. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature** في الثاني من أغسطس ٢٠١٧.

٤- ما هي الأورام؟

أغلب السرطانات تكون عبارة عن كتلة **lump** تسمى «ورم **tumor**»، لكن ليست كل الاورام عبارة عن كتل سرطانية، لذا بإمكان الطبيب للتأكد من ذلك عن طريق أخذ عينة منه ثم فحصها، فإذا تبين أن الورم ليس سرطاني سُمي «حميد **benign**» وذلك عندما يتمركز الورم في نقطة واحدة وينمو في حدود، أما إذا تبين ان الورم سرطاني سُمي «ورم خبيث **malignant**»، وذلك عندما يحدث شيئين هما:

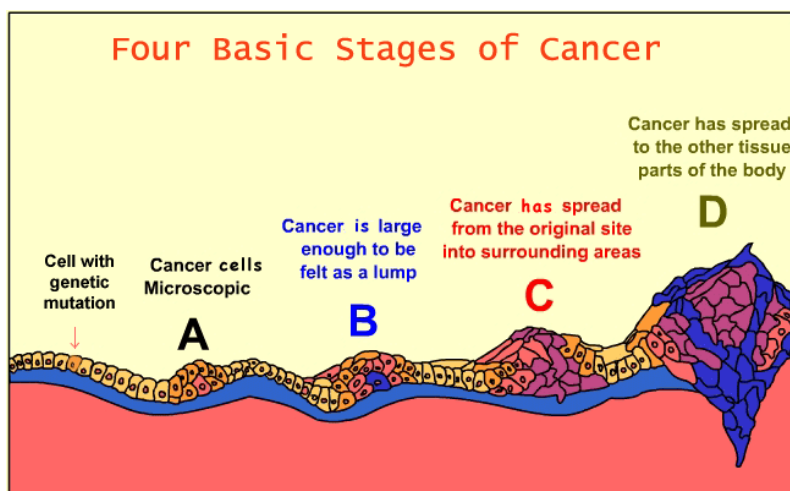
أ- عندما تخطط وتقود الخلية السرطانية لغزو الجسم مستخدمة جهاز الدم او الجهاز الليمفاوي، مما يؤدي إلي تحطم النسيج السليم

ب- عندما تخطط الخلية للإنقسام والنمو، ومن ثم تخليق أوعية دموية جديدة

لتغذية نفسها في عملية تسمى **angiogenesis**.

عندما ينجح الورم السرطاني في الانتشار ويصل إلى أجزاء أخرى بالجسم، وينمو فيها، ومن ثم يغزوها محطماً أنسجة أخرى سليمة، يقال أنه سرطان منتشر **metastasized**، وتكون نتيجة ذلك سرطان من الخطورة بمكان، بحيث يصعب علاجه.

بعض أنواع السرطانات مثل سرطان الدم «لويميا **leukemia**» لا تكون ورماً، حيث ينمو السرطان في خلايا الدم أو خلايا أخرى بالجسم، ومن خلال الفحوصات والتحليل، يمكن للطبيب المتخصص التأكد ما إذا ما كان السرطان من النوع الذي ينتشر، وإلى أي مدى سوف ينتشر؟ ن هذا بالإضافة إلى معرفة المرحلة التي فيها السرطان (من مرحلة ١ - مرحلة ٤)، وذلك لتحديد نوع العلاج المناسب، ولأن المرحلة ١ & ٢ هما المراحل الأقل خطراً، بما يعني أن السرطان لم ينتشر بعد، أو إنتشر قليل جداً، بينما المرحلتين ٣ & ٤ تفيد إنتشار السرطان أكثر وأكثر، وتعد المرحلة ٤ هي الأعلى والأكثر خطورة (شكل ٣).



شكل (٣) مراحل الورم السرطاني

ويمكن تلخيص أنواع السرطانات والمعروفة بالنمو الشاذ **neoplasm**، و تصنيفها كما يلي:

أولاً من ناحية التكوين إلي:

١- أورام صلبة: مثل تلك الموجودة في أورام الثدي والقولون والبروستاتة والرئة.

٢- سرطانات سائلة: مثل سرطان الدم والغدد الليمفاوية **lymphoma**، وسرطان الأنسجة **carcinoma** والتي لها صلة بتكوين الدم.

السرطانات التي تصيب الإنسان تم تصنيفها أيضاً إلي ثلاثة هي :

١- كارسينوما: ويمثل ذلك النوع حوالي ٩٠٪ من حالات السرطان، وتنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الجلد أو الخلايا المبطنة لبعض الأعضاء الداخلية منها الرئة والمعدة والأمعاء، أو قد تنشأ من الخلايا في بعض الغدد مثل البروستاتا والثدي.

٢- الساركوما: وذلك النوع نادر في الإنسان، وينشأ خلاياها الأصلية من الأنسجة الضامة مثل أنسجة العضلات والعظام.

٣- الليمفوما (الليمفوما): والتي تنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الدم والخلايا المناعية.

ثانياً من ناحية المنظور السريري أو الإكلينيكي يمكن تصنيف الأورام إلي:

١- أورام حميدة **benign**، والتي عند تكونها تكون مغلقة **closed**، وكذلك بطيئة في نموها وغير ضارة.

٢- أورام خبيثة **malignant**، والتي عند تكونها تبدأ في الانتشار **invasive**، ومن ثم فهي مميتة.

وحسب الإحصائيات الطبية، فإن ٩٠٪ من حالات السرطان الإكلينيكية هي

سرطانات أنسجة **carcinoma**، وسرطانات غدية **adenocarcinomas**، أي التي تنشأ من الأنسجة الطلائية **epithelial tissues**، وتلك الانسجة هي التي تغطي الأسطح الخارجية من الجسم، أما باقي حالات السرطان أي العشرة بالمائة المتبقية (١٠٪) فهي أورام النسيج الضام **connective tissue**، مثل النسيج العصبي والعضلات.

وقد يؤدي تكوين السرطان في مراحله الأولى من تشكل الورم، إلى تدهور **regression**، أو كمون **dormancy**، أو قد يستمر نموه، حتى تكوين ورم كامل، ومن ثم يؤدي إلى موت المريض في النهاية. باختصار وكما يقول الباحثون، فإن تقدم مرض السرطان والموت ليسا بالضرورة النتيجة الحتمية للسرطانات التي تم تشخيصها إكلينيكيًا وباثولوجيًا.

ثالثاً: يمكن تصنيف السرطانات وفقاً لأسبابها المباشرة إلى:

١- سرطانات تنتقل بالوراثة: وتلك التي تحمل الطفرة نفسها في جميع خلايا الكائن الحي كنتيجة لما يُسمى «أخطاء النمو الموروثة»، وتلك الأنواع السرطانية قليلة فنسبة حدوثها أقل من ٢٪ من جميع حالات السرطان السريرية أو الإكلينيكية، من أمثلتها سرطانات في خلايا الشبكية «بلاستوما الشبكية» **retinoblastomas**، والتي ترتبط بطفرات في الجين **Rb**، مثال آخر وهو سرطان الثدي **breast cancer**، وسرطان المبيض وكلاهما يرتبطان بطفرات في الجين «بي آر سي-١» أو بركا **BRCA1** والجين «بي آر سي-٢» أو بركا **BRCA2**، وأخيراً سرطان القولون العائلي.

٢- السرطانات المتفرقة **Sporadic**: تمثل تلك السرطانات أكثر من ٩٨٪ من جميع أنواع السرطانات السريرية أو الإكلينيكية، وهي بدورها تنقسم لنوعين فرعيين هما:

أ- تلك الناجمة جراء التعرض للمواد المسرطنة، سواء قبل الولادة، حيث

يتكون السرطان في الأجنة الطبيعية قبل أن يتم الجنين ثمانية أسابيع **embryo**، او بعد ثمانية أسابيع **fetus** عندما تتعرض الأمهات أثناء الحمل لعوامل بيئية عديدة ومتنوعة مما يجعلها تتأثر بتلك العوامل أثناء تشكل الأعضاء في الأجنة، من امثلة تلك السرطانات، سرطان الثدي، وسرطان الخلايا الشفافة في المهبل، والذنان يتكونان نتيجة تعرض الأمهات لهرمون الإستروجين الصناعي وهو ثنائي ستيلبوستيرول **diethylstilbesterol**، حيث أن هرمون الإستروجين من خصائصه تنبيه الخلايا وتحفيزها علي الإنقسام، وهو في الحالة الطبيعية يفرزه المبيض أثناء دورة الحيض لتنبيه الخلايا المبطنة للرحم كي تنقسم.

ب- السرطان الذي يتكون في مبكراً في الدم خلال المرحلة الأولى في الطفولة. عموماً أكثر أماكن حدوث السرطان في الرجال، هي الرئة، يليها البروستاتا، والقولون، والمستقيم، والمعدة، والكبد. أما بالنسبة للمرأة، فإن أكثر الأماكن التي تصاب بالسرطان فيها، هي الثدي، القولون، المستقيم، والرئة، وعنق الرحم، والمعدة.

■ ■ الفصل الثاني

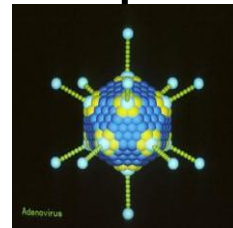
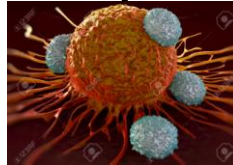
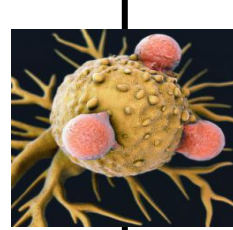
تفسير حدوث السرطان

العديد من التفسيرات المتنوعة والتي تهتم بما يحدث بالخلية علي المستوي الجزيئي حتي تتحول إلي خلية سرطانية، أهم تلك التفسيرات هي أن الخلية تحتوي علي أربعة أنواع من الجينات والتي هي الجينات المفتاح **key genes**، وكذلك تعتبر المسئولة عن عملية إنقسام الخلية، تلك الجينات هي كما يلي:

١- جينات السرطان «إنكوجين **Oncogenes**» وهي التي تعطي الأمر للخلية وتدفعها للإنقسام.

٢- الجينات الكابحة-المثبطة- للسرطان **tumor suppressor genes**، وهي توجه الخلية وتتحكم كذلك في التوقيت الذي تتوقف فيه الخلية عن الإنقسام.

٣- الجينات الإنتحارية **suicide genes**، وهي التي تتحكم في الموت المبرمج للخلية **apoptosis**، ومن ثم تجعل الخلية تقتل نفسها إذا ما حدث شيء خطأ بها ويخشى أن يمتد للخلايا المجاورة، أو عندما تسبب ضرر علي الخلايا الأخرى، مما يجعلها تتحرر الخلية حماية للخلايا الأخرى.



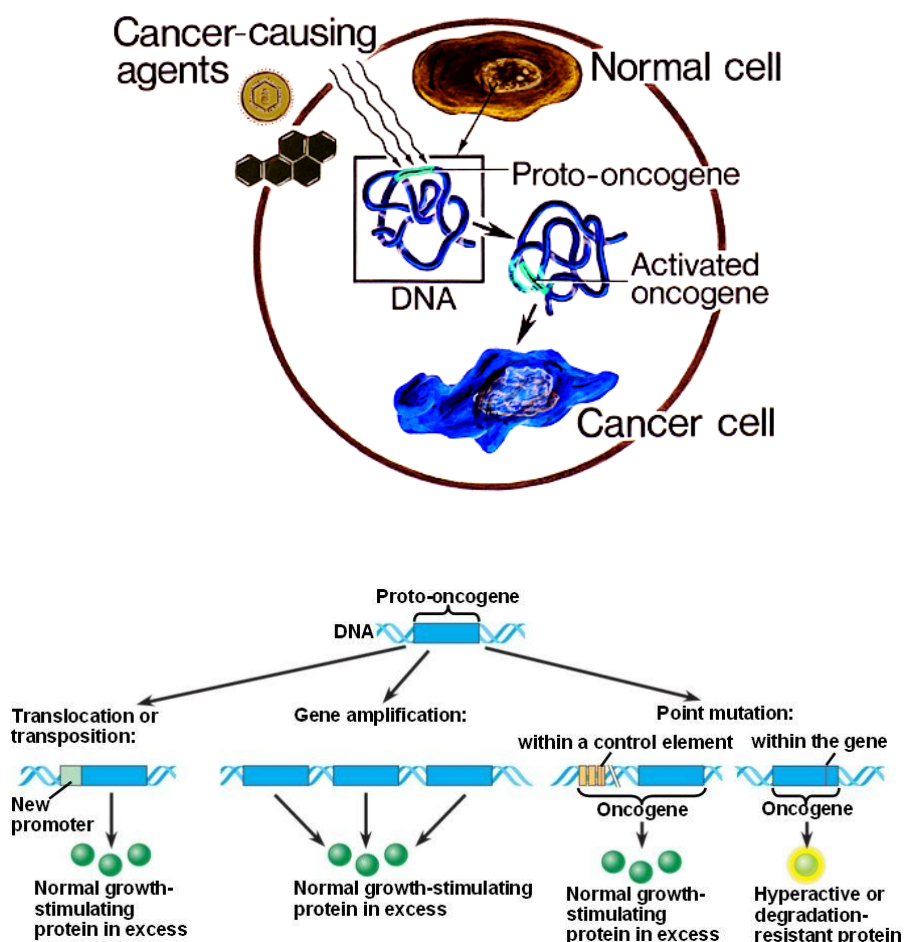
٤- جينات إصلاح ما يفسد أو يتلف من DNA وتسمى «جينات الإصلاح DNA-repair genes»

يحدث السرطان أو تحول الخلايا إلى سرطانية، عندما تفشل جينات الإصلاح بالخلية، أو تكون غير قادرة علي إصلاح ما فسد أو تلف في DNA، أو تكون أيضاً غير قادرة علي تفعيل الإنتحار الذاتي، وكذلك يحث السرطان عندما يتم عرقلة أو تعطيل عمل الجينات المثبطة للسرطان ومن ثم تنشيط الإنكوجينات وتعمل.

أولاً: جينات السرطان «أنكوجينات» Oncogenes

يعتقد العلماء أن جينات السرطان **oncogenes**، ضرورية لحدوث السرطان، يوجد العديد من تلك الجينات السرطانية والتي تلعب دور هام في حدوث العديد من السرطانات المختلفة، وأغلبها موجودة طبيعياً في الخلايا العادية-السليمة-في صورة جينات أولية للسرطان أو المسرطنات الأولية «بروتوأنكوجين **proto-oncogenes**»، وهي عبارة عن نسخ **versions**، حميدة من جينات السرطان، لها أهمية وكذلك ضرورة لنمو الخلايا ومن ثم سلامة الجسم، فإذا حدث وتعرضت الخلايا لحدوث طفرات والتي تحدث طبيعياً طوال الوقت، لكن معدل حدوثها بتلك الطريقة الطبيعية ضئيل للغاية، لكن قد يحدث تسريع في معدل تلك الطفرات عن طريق التعرض للإشعاع، أو عن طريق بعض الكيماويات، حيث يحدثنا تحطيم في DNA، أو عن طريق الإصابة ببعض الفيروسات التي تسبب سرطان. تتحول تلك الجينات الأولية للسرطان إلى جينات سرطانية أو المسرطنات **oncogenes**. تستمد العديد من جينات السرطان «إنكوجينات» الشق الأول من إسمها من حروف، مثلاً يوجد جين ميك «**c-Myc**» وهو جين خلوي، أما جين راس «**v-Ras**» فهو نسخة فيروسية للجين **Ras**، أيضاً جين «**H-ras**» فهو جين بشري حتي يمكن تمييزه عن مثيلاته الموجودة في الأنواع الأخرى غير الإنسان.

تلعب جينات السرطان «أنكو جينات» دوراً هاماً في مجال البيوتكنولوجيا، وذلك لما يسببه مرض السرطان من تأثير كبير في عدد الوفيات الكبير من البشر في كافة أنحاء العالم وعلى كل المستويات المعيشية سنوياً، سواء في البلدان الغنية والمتقدمة أو الفقيرة المتخلفة (شكل ٤).



شكل (٤) يوضح الجينات الأولية للسرطان ومراحل تطورها

بعض العلماء وصفت الجينات المسرطنة والجينات الكابحة للسرطان بأجزاء في السيارة، والتي تماثل الجينات المسرطنة منها دواصة البنزين، بحيث إذا حدث بتلك الجينات طفرة، فإنها تماثل الضغط المستمر على الدواصة، ولأقصى حد، ومن ثم ترسل للخلايا إشارات كي تستمر في الانقسام والنمو، ودون توقف، في المقابل فإن الجينات الكابحة للسرطان، تماثل الفرامل، حيث تعمل على الحد من نمو الخلايا المستمر، وإذا حدث بتلك الجينات الكابحة للسرطان طفرة، فإنها كما لو أن الفرامل تعطلت-سابت-ومن ثم تستمر الخلايا في الانقسام والنمو دون توقف، مكونة ورمًا سرطانيًا.

أهم أنواع جينات السرطان:

١- إرب «erb» = تشفر لعائلة من البروتينات، منها «erbB2» وتسمى أيضاً «NEU»، وهي مرتبطة بسرطان الثدي.

٢- ميك «Myc» وهو يشفر لبروتين يوجد في نواة الخلية، ويعتبر من أوائل الجينات التي تم التعرف عليها، و الفأر الذي وجد أنه يحمل هذا الجين يسمى بالفأر العبرجيني **transgenic mouse**، وكان أول نموذج لمرض عبر جيني **transgenic disease**.

٣- فوس «Fos»: وهو يشفر لبروتين نووي

٤- راس «Ras»: وهو يشفر لبروتين موجود في غشاء الخلية، ويرتبط بسلسلة-شلال **cascade**، من بروتين الكيناز **kinase**، وتلك عبارة عن سلسلة من الإنزيمات، عندما يبدأ الإنزيم الأول عمله يقوم سريعاً بتحفيز الإنزيم الثاني، والثاني بدوره يحفز الثالث، وهكذا، تلك الإنزيمات تقوم بتنظيم **regulates** العديد من وظائف الخلية في نموها وكذلك عند تشكيلها وتمايزها **differentiation**.

دراسة عن استخدام جين «ميك Myc» في علاج السرطان:

باحثون من جامعة Wurzburg بألمانيا، ومن جامعة هلسنكي في فنلندا،

إفترضوا في دراسة موسعة علي جين السرطان «ميك Myc» يمكنه أن يدفع- يأمرها- الخلية علي أن تتحرر suicide، وذلك عن طريق تنشيط أو تفعيل عمل الجينات التي تدعم بقاء الخلية، ذلك الإكتشاف- كما يقول الباحثون- سوف يعطي او يمنح فرصة جديدة لإكتشاف علاجات جديدة من شأنها أن تكون قادرة علي أن تتحكم في switch وتحويل جين Myc من جين يدفع لحدوث سرطان بالخلايا إلي جين يدفع الخلايا السرطانية علي الإنتحار، من خلال عملية تسمى الموت المبرمج commanding apoptosis، المعروف أن جين Myc يتحكم في الخلايا عن طريق أنه يقود التعبير الجيني في كل عشرة جينات بنواة الخلية السرطانية.

في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون أن جين Myc يحرك الجينات القاتلة، الأمر الذي يعتبره فريق بمثابة الإقتراب من إقتلاع أصل المشكلة في السرطان، فقد إفترضوا أن جين Myc يمكنه جعل خلايا السرطان أكثر عرضة للموت، عن طريق قيامه بقمع repression الجينات الهامة لبقاء الخلية حية، وحيث أن جين Myc يشغل أماكن التحكم للآلاف من الجينات بالجينوم، تلك الجينات تعمل معاً في منظومة وتوافق مع الجينات الغالقة لها وهي جين Max، وجين Miz-1، والتي تقوم بغلق turn off، أو تفتح turn on الجينات التي تنتج mRNA، ومن ثم البروتينات الجديدة، تلك البروتينات هي التي تتولي توفير طاقة أيض الخلية وكذلك برنامج إنقسامها، وأيضاً توجيه الأمر للخلية للموت الذاتي، إذا ما احتاج الامر لذلك.

ولما كان مستوي جين Myc ومصدر قوته أصبح كبيراً في السرطان، لذلك فإن الخلايا تبدأ في الإنقسام بشكل أكثر توسعاً، وترفض الموت، مما يؤدي إلي النمو السريع للأورام السرطانية، لذلك إختبر فريق البحث نسخة تجريبية من جين Myc، والتي تشترك مع جين Max، لكنها قاومت العمل- إمتنعت- مع جين Miz-1، الامر الذي جعل فريق البحث يستخدم حزمة من جزيئات وهي RNAi

molecules، تعمل علي شد وربط الجينات محل الإهتمام، وذلك لغلقها، حيث توصل الباحثون إلي منفذ أو طريق لبروتين نووي وبروتين يتحكم في الجين يسمى **SFR**، ومن ثم يمكن توجيه جين **Myc** في جعله يتحكم أكثر في غلق **turn off** بأكثر منه فتح **turn on** الجينات، وذلك يعتبر المفتاح للتحكم في موت الخلية، ذلك الإكتشاف الجديد، يفترض ظهور أدوية في المستقبل تتحكم في نشاط جينات البقاء أو الحياة بالخلية، مما سوف يحفز النشاط القاتل لجين **Myc** في خلايا الورم السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **EMBO**، في إبريل ٢٠١٥.

جينات مسئولة عن بقاء سرطان البنكرياس:

في دراسة جديدة في مركز الطب بمعهد ويلموت للسرطان بجامعة روشستر، قام خلالها العلماء بدراسة علاقة بعض الجينات باستمرار وبقاء سرطان البنكرياس الخطير والمميت، حيث تم إستخلاص «دي إن إيه **DNA**» من أنسجة لأورام مرضي سرطان البنكرياس، والقريبة من الأنسجة السليمة، ثم التعرف علي التابع النيوكليوتيدي، وتتبع ذلك في الجيل القادم من الخلايا السرطانية، من تلك العينات، وقد ركز الباحثون في تلك الدراسة والتحليل علي نشاط جينات أربعة هي: **KRAS. CDKN2A. SMAD4 and TP53**، وقد أوضحت نتائج التحليل، أن المرضي الذين حدث عندهم تغيير جيني-تبديل-لثلاثة أو أربعة مرات، ساءت حالتهم المرضية، ولم ينج من الموت أحد منهم، مقارنة بالمرضي الذين حدث لديهم تغيير واحد أو الآخرين الذين حث فيهم إثنين فقط، بما يعكس ضرورة دراسة اوسع للحصول علي معلومات جزيئية تشرح حالة والتغيير الجيني والجيني لكل حالة مرضية، لأنه سوف تساعد في إكتشاف علاجات فعالة لهذا المرض الخطير، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **JAMA Oncology**، ٢ نوفمبر ٢٠١٧.

دراسة جديدة تتعلق بجين راس RAS:

في دراسة جديدة رأس فريق البحث فيها «زان ياو **Zhan Yao**» ونشرت

نتائجها في مجلة **Nature**، علي شبكة المعلومات في الثاني من أغسطس ٢٠١٧. تلك الدراسة تفيد بأنه يوجد ما يقرب من ٢٠٠ أليلات لطفرات جين **BRAF** موجودة في الأورام السرطانية التي تصيب الإنسان، يتسبب نشاط تلك الطفرات في جين **BRAF** عن حدوث تثبيط في التغذية الإرتجاعية لجين راس **RAS** المرتبط بـ **GTP** (**GTP-bound RAS**)، والمعروف أن جين راس يعمل مستقلاً، سواء في صورته وحيدة **monomers** فئة **class1**، أو ثنائية **dimers** (**class2**)، وفي هذا البحث، تم تحديد فئة ثالثة **class3**، من طفرات جين **BRAF**، تلك الفئة يوجد بها تعوق -نقص- لإنزيم الكايناز، ومن ثم فإن تلك الطفرات حساسة للتغذية الإسترجاعية التوسطية في **ERK**، كما أن الإشارات التي تنشطها لا تعتمد علي جين راس **RAS**. كما ترتبط الطفرات بصورة كبيرة بمعقد **RAS-GTP**، مقارنة بجين **BRAF** العادي، ومن ثم فإنه إرتباطه بالجين العادي **BRAF** يشجع إشارات **ERK**. ولأن نقص التنظيم في الإشارات لتلك الطفرات التي بالأورام السرطانية، تتطلب آليات مشاركة وذلك للإبقاء علي نشاط جين **RAS** بغض النظر عن النتيجة ذلك **feedback**، والتي تعتمد علي **ERK** والتي تقوم الطفرات بتنشيطها، وذلك عن طريق آليات مختلفة، والتي تؤكد حساسيتها للعلاجات المثبطة للسرطان في هذا المسار.

جين طبيعي يتحول إلي أنكوجين :

في دراسة قام بها باحثون من مركز السرطان في جورجيا **Georgia Cancer Center** بالإشتراك مع باحثون من **MCG and Molecular Biology Department**، تبين من خلالها أن مفاتيح تكوين الأوعية الدموية الموجودة بالخلايا، يمكنها تكوين أيضاً أورام، والتي تنتشر من خلال تلك الأوعية الدموية. توجد خلايا بالجسم تشبه الخلايا الجذعية، تسمى بيري سايت **pericytes**، وهي خلايا تنقبض بشدة، ومن ثم تكون الطبقة الأولية والتي تعطي الشكل والصلابة للأوعية الدموية المتكونة، كما ان تلك الخلايا يمكنها ان تشكل لعدد متنوع من

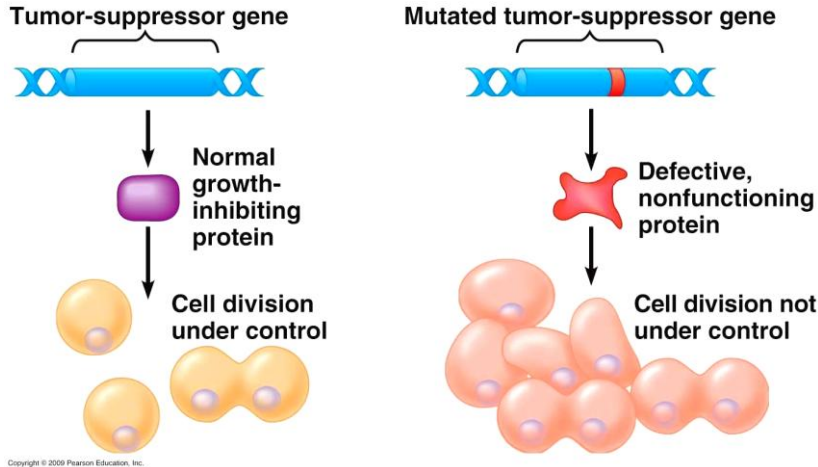
الأنسجة المختلفة. في تلك الدراسة، ركز الباحثون علي جين **GT198** موجود ويعبر طبيعياً بمستويات منخفضة في جسم الإنسان، ويعمل هذا الجين علي إصلاح ما يتم تحطيمه من **DNA** وكذلك تنظيم الخلايا الجذعية، إلا ان هذا الجين إذا حدثت به طفرة، يتحول إلي جين سرطاني **oncogene**. إكتشف العلماء وجود مستويات مرتفعة وغير عادية من هذا الجين في خلايا **pericytes**، التي تكون شبكة الاوعية الدموية لتدعيم اورام مختلفة في الإنسان، لذا وعند تنشيط تلك الخلايا، فإن جين **GT198** يتواجد في سيتوبلازم الخلايا بدلاً من النواة، ومن ثم سجل الباحثون مستويات مرتفعة من تعبير الجين **GT198** في خلايا **pericytes** في ١٤ حالة سرطان بشرية مختلفة، شملت سرطان المخ، وسرطان الرئة، وسرطان الكلي، وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة، هذا إضافة إلي ثبوت وجودها في سرطانات مختلفة في ستة من حيوانات التجارب. إستطاع الباحثون خلال تلك الدراسة، إثبات خطورة الدور الذي تقوم به خلايا **pericytes** في حدوث السرطان، حيث وجدت تلك الخلايا في سرطان الفم، وتعمل علي تكوين اوعية دموية ومن ثم تسبب إنتشار السرطان، لذا فإنه كلما زادت مستويات التعبير لجين **GT198**، كلما قلت فرصة بقاء المريض حياً، فقد تم فحص أنسجة ٤٠ حالة سرطان.

في تلك الدراسة، تم تحديد وثبوت مستويات مرتفعة من تعبير جين **GT198**، في المقابل حدث غياب لتعبير هذا الجين في خلايا تجويف الفم بالأنسجة العادية، والتي لم يحدث نمو وتجديد او تكوين اوعية دموية جديدة بها، هذا وفي حيوانات التجارب المصابة بسرطان المخ العنيف «جليوبلاستوما **glioblastoma**» وجد الباحثون أن خلايا **pericytes** البشرية والمحقونة في فئران التجارب قد تحولت إلي خبيثة، حيث قامت بإحاطة نفسها بخلايا حرشفية محفزة إياها علي الإنقسام المستمر تمهيداً لتكوين اوعية دموية، يعقبها تكوين ورم سرطاني. من اجل ذلك، وعند حقن الفئران بلقاح ضد **GT198**، فإن النتيجة هي تعطيل أو إيقاف تكوين الأورام، ومن ثم إطالة عمر الفئران مقارنة بالتي لم تحصل علي اللقاح. وجد

الباحثون انه إذا حدث طفرة في جين **GT198** بخلايا **pericytes**، فإنه يسبب سرطان الثدي في تلك الخلايا التي تكون أنسجة الثدي، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Oncotarget** في يونيو ٢٠١٧.

ثانياً: الجينات المثبطة للسرطان **Tumor suppressor genes**

تحدث الطفرات في جينات السرطان «الإنكوجينات» في أماكن قليلة ومحدودة بجين السرطان، فيؤدي ذلك إلى تحول جزيء البروتين الناتج من شيفرة جين السرطان إلى محفز للسرطان **cancer-triggering**، في المقابل وللأسف تحدث الطفرات في الجينات المثبطة للسرطان **gene-suppressor** في أي مكان بالجين، وتكون نتيجة ذلك صعوبة في تحديد تلك الطفرات، لذا يعمل العلماء بجهد حثيث على التعرف ومن ثم تحديد التابع النيوكليوتيدي **sequence** لكل جين في مرضي أنواع السرطان المختلفة للتأكد من أنه قد يحمل الطفرة المشابهة، كما أنه من الممكن أيضاً أن يحدث وقف نشاط الجينات المثبطة للسرطان عن طريق التعجيل بتعطيمها مثلما يحدث عند تثبيط أو تعطيم جين بي ٥٣ «**p53**» وهو جين موجود في أكثر من نصف خلايا السرطان البشري، حيث يشفر لبروتين يعمل على كبح-تثبيط-الورم السرطاني، وذلك لأنه يعوق استمرار الخلايا في النمو، هذا ويؤدي تثبيط بروتين **p53** إلى تعطيل أو وقف موت الخلية الذاتي **apoptosis**، والتي يترتب عليها استمرار أنتيجينات الورم **T antigens** في الاستمرار في الانقسام، ومن ثم يحدث للخلية تحول **transformed**، وتكون الخلية بذلك في طريقها لتصبح سرطانية. وإذا حدثت في جين بي ٥٣ طفرة أو تلف، فإن مهمته في كبح السرطان تتوقف، مما يعني قابلية أكثر لحدوث السرطان، أو من الممكن توجه الجينات المثبطة للسرطان عملها لمكان خطأ بالخلية فتصبح غير فعالة أو معطلة مثلما يحدث مع جين السرطان بركا ١ **BRCA1** شكل (٥)، وشكل (٦).

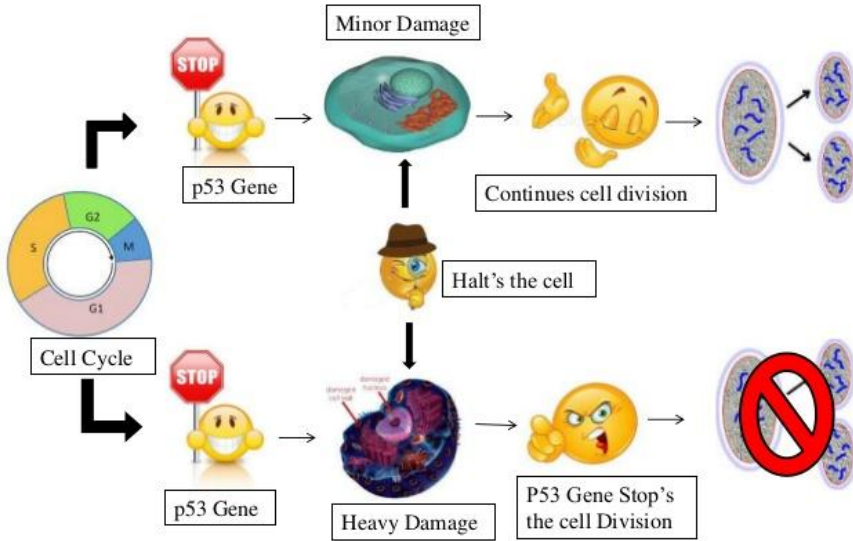


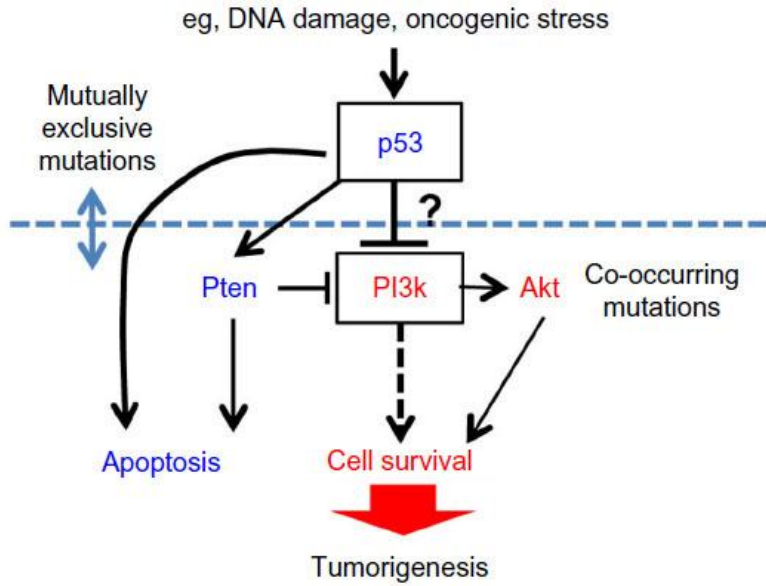
شكل (٥) يوضح الجينات المثبطة للسرطان

الوظيفة العادية للجينات المثبطة للسرطان هي تثبيط بعض النشاط الجيني والذي ينتج عنه وقف حدوث ونمو السرطان، فإذا ما حدثت طفرة في الجين المثبط للسرطان، فإن ذلك يحفز نشاط جين آخر يؤدي إلى الإسراع في عملية الانقسام الخلوي ومن ثم حدوث السرطان، مثال على ذلك جين «p53» هو جين مثبط للسرطان، وقد قام العديد من الباحثين بالعمل على هذا الجين، وكان آخرها بحث ركز فيه الباحثون على ديناميكيات بروتين p53، المثبط للسرطان والذي ينظم دورة الخلية في التوقف عن الانقسام وأيضاً عملية الموت المبرمج للخلية apoptosis إستجابة لما يحدث من تلف وتحطم في DNA الخلية، فقام الباحثون بتتبع ١٢ خط خلوي cell lines للعديد من أنواع السرطانات المختلفة، والبروتين الطبيعي من wild-type p53، إكتشف الباحثون أن العديد من خطوط الخلايا التي كانت تحت الاختبار حدث فيها إهتزاز كبير في بروتين p53 نتيجة وإستجابة لتأثير الأشعة المتأينة ionizing radiation، ومن ثم تحطيم DNA بتلك الخلايا، وكذلك نتيجة للعلاج الكيميائي، حيث تم تثبيت الإهتزاز الذي يحدث بصورة دورية لهذا البروتين، كما لاحظ الباحثون أن خطوط خلايا أخرى

يحث تغيير ديناميكي لبروتين p53، مع تغيير ديناميكي من نواحي عديدة، كانت تلك الدراسة لإلقاء المزيد من الضوء على محدودية استخدام خط خلوي واحد عند دراسة ديناميكية بروتين p53 وكذلك نشاط إنزيم الكيناز kinase، والذي يتحكم في إشارات التي تحدد معالم بروتين p53، وحيث أن ديناميكية البروتين الطبيعي wild-type p53 قد اختلف بين خطوط الخلايا المختلفة، قام بإجراء هذا البحث كلاً من جاكوب ستوارت وجاليت لاف، وتم نشره في مجلة Sci. Signal، وذلك في ٢٥ إبريل ٢٠١٧.

p53 helps in cell repair mechanism



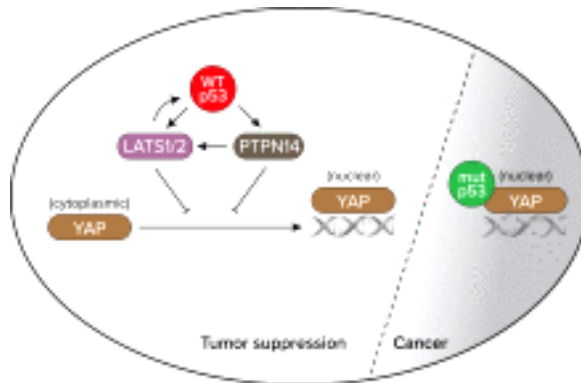


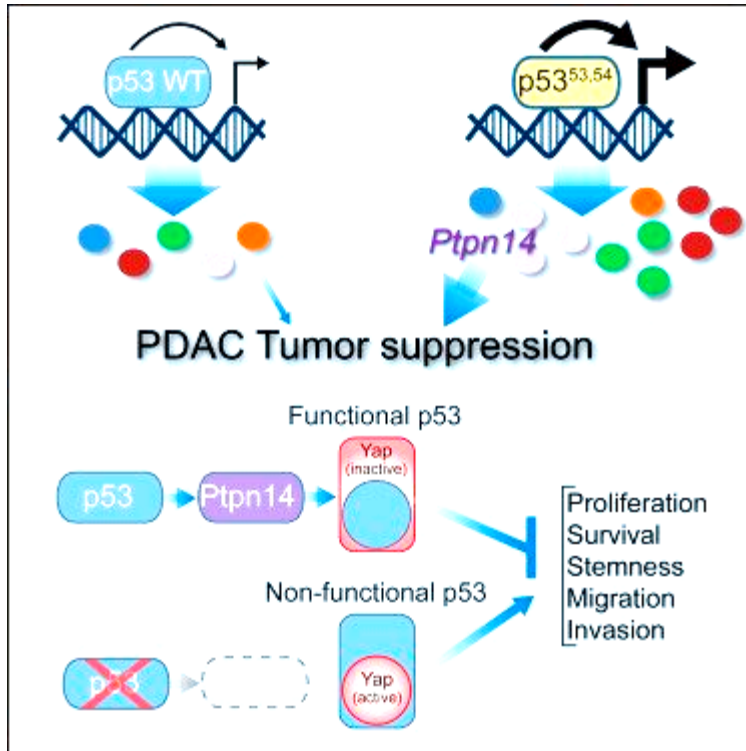
شكل (٦) يبين آلية قيام جين p53 بإصلاح الخلية

إكتشاف مثبط للسرطان هائل-سوبر-يعمل مع جين p53 :

إستطاع باحثون بجامعة ستانفورد-قسم الوراثة بكلية الطب في كاليفورنيا، من إكتشاف مثبط للورم السرطاني وهو بروتين يعمل مع الجين المثبط السرطان p53 ، والذي مكانه علي الكروموزوم ١٧ ، ويقوم بتعطيل تطور السرطان، فعندما تتعرض الخلية للإجهاد stress، يقوم بروتين p53 الذي يشفر له جين p53 بتحفيز عملية تصليح repair في DNA، وكذلك تحفيز موت الخلايا المبرمج apoptosis، وأيضاً تعطيل دورة الخلية ومن ثم توقف إنقسام وتطور الخلايا السرطانية. يوجد العديد من الطفرات التي تحدث في الجين p53 والتي تغذي وتساعد في تطور السرطان، لكن وكما يقول الدكتور Laura Attardi وزملاءه من أنهم قد إكتشفوا وتعرفوا علي ما يعادل تأثير الطفرات تلك التي تحدث في جين

p53، ومن ثم لا تحول دون عمله في تثبيط السرطان، ليس هذا فحسب، وإنما قد يجعله مثبط قوي وهائل-سوبر-للسرطان، حيث قام الباحثون في تلك الدراسة بإختبار التأثيرات المختلفة لطفرات الجين **p53** والتي حدثت في فئران التجارب، ومن ثم جعلته مؤهلاً وحساساً للإصابة بالسرطان، خاصة سرطان البنكرياس، حيث تبين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجود طفرة في المكان المحفز للنسخ ويسمى **TAD2** وهو ما يعطل ويعوق تطور سرطان البنكرياس في الفئران، حيث وجد الباحثون أن ٤٠٪ من الفئران ممن لديهم جين **p53** طبيعي (شكل ٧)، قد أصابهم سرطان البنكرياس، في المقابل فإن الفئران التي حدثت فيهم طفرة **p53-TAD2** لم يصابوا بسرطان البنكرياس، مما يعني أن **p53-TAD2** عملت علي ضبط عمل جين **p53** بصورة متوازنة جعلته مثبط قوي للورم السرطاني، مما سوف يستتبعه إنتاج سلسلة من العلاجات المثبطة للسرطان من خلال فهم تلك الآلية لعمل **p53-TAD2**، إحدى التفسيرات التي أوضحها الباحثون، هي أن طفرة الجين **p53-TAD2** تنشط بروتين يسمى **Ptpn14**، وهذا البروتين يقوم بدوره بتثبيط بروتين آخر يسمى **Yap**، وهو بروتين يعمل علي تحفيز وتطور السرطان، بما يعني أن تعطيله سوف يمنع تحول الخلايا إلي سرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cancer Cell**، في أكتوبر ٢٠١٧.





شكل (٧) يبين آلية تحفيز جين p53

إكتشاف ٢٧ جين جديد مثبطة للسرطان:

إكتشف **Jonas Demeulemeester** وزملاءه في معهد فرانسييس كريك بالمملكة المتحدة ٢٧ جين جديد مثبطة للسرطان، وذلك من خلال فحص وتصوير ٢,٢١٨ حالة ورم سرطاني في ١٢ نوع سرطاني مختلف تصيب الإنسان، من ضمنها سرطان المبيض، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، وسرطان المخ، مما سوف يساعد في إنتاج أدوية شخصية-تفصيل لكل مريض-ومضبوطة علي كل حالة سرطان محددة، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Communications**، نوفمبر ٢٠١٧. المعروف أن خلايا الإنسان تحتوي علي

نسختين من كل جين، وبالتالي فهي تحتوي علي نسختين من جين من الجينات المثبطة للسرطان، تلك الجينات المثبطة للسرطان تعمل علي الإبطاء من معدل إنقسام الخلية ومن ثم النمو، لذلك فإن حذف أو إيقاف عمل تلك الجينات، لبعض الأسباب، منها مثلاً حدوث طفرات فيها، سوف يؤدي إلي سرعة إنقسام الخلايا وتطور السرطان، وهناك قاعدة عامة مفادها، أنه ولكي يستمر السرطان في التطور، ولا يقف في طريق ذلك شيء، يجب أن تكون نسختي الجين الذي يثبط السرطان معطلة عن العمل، لأن استمرار عمل نسخة منهما، بإمكانها إنتاج البروتين اللازم لتعطيل وتثبيط إنقسام الخلية، ومن ثم تحجيم نمو السرطان. وكان التحدي الكبير الذي واجه العلماء هو تحديد والتعرف علي نسخ الجينات المثبطة للسرطان التي حدث بها عطب، ومن ثم لا تعمل بصورة طبيعية، أحد تلك الصعوبات هو الخلط الذي يحدث أحياناً بين الخلايا السليمة والسرطانية، بنسب مختلفة، والتي تؤدي إلي صعوبة تحديد ما إذا كانت نسخة واحدة من الجين المثبط للسرطان هي المفقودة أم الإثنين معاً، وذلك بالخلايا السرطانية، من أجل ذلك قام العلماء بعمل نموذج إحصائي لتحليل نتائج للصور المختلفة لنيوكليوتيدة واحدة **single nucleotide polymorphism analysis**، والتي ساعدت كثيراً في حل المشكلة، ومن ثم التعرف علي جينات جديدة أثناء الفحص. هذا النموذج ليس فقط عمل علي تسهيل التعرف وتحديد الجينات المثبطة للسرطان، وإنما وعن طريق تحديد بصمة لجينات تثبيط السرطان **DNA footprint** في كل نوع سرطاني، والتي سمحت للعلماء بالتعرف علي الطفرات الغير ضارة وحدثت في تلك الجينات المثبطة للسرطان، فقد استطاع الباحثون في تلك الدراسة التعرف علي ٩٦ جين -معطل- أي محذوف في الأورام السرطانية محل الدراسة، والتي شملت ٤٣ جين مثبط للسرطان، منهم ٢٧ جين جديد تم التعرف عليهم -إكتشاف لأول مرة- حيث أن تلك الجينات سوف تساعد العلماء في إيجاد علاجات تفصيل علي مقاص كل حالة سرطانية -شخصية- وذلك علي حسب التركيب الجيني لكل مريض سرطاني.

الجينات المثبطة لسرطان المثانة:

إكتشف العلماء البصمة الجينية العامة والشائعة في سرطان المثانة، والتي سوف تفتح الطريق لإيجاد علاج ناجع وفعال، وذلك في بحث تم نشره في مجلة **Cancer Cell**، في ١٣ نوفمبر ٢٠١٧. رأس فريق البحث البروفيسور مارجریت كنولیز، من جامعة ليدز، وذلك بمنحة من يوركشير لبحوث السرطان، في ذلك البحث تم الكشف عن وجود تنوع جيني في ورم المثانة السرطاني، والذي يرجع إلى حدوث طفرات عديدة في تلك الاورام، والتي تؤدي إلى خلل في الجينات المثبطة للسرطان، ومن ثم تعمل عادة على الحماية ومنع حدوث السرطان. تلك الطفرات والتغيرات الجينية ليست وراثية، وإنما مكتسبة وتتجمع أو تتراكم طيلة حياة الإنسان، ولذلك فهي تساهم في نمو السرطان، وذلك عندما يتعرض الإنسان لعوامل بيئية غير مناسبة، من تلك العوامل: تدخين السجائر، لذلك فإن التعرف على التركيب الجيني لتلك الأورام، سوف يساعد على إكتشاف علاجات شخصية-على مقاس كل حالة سرطانية. تبين من خلال تلك الدراسة، أن ثلاثة أرباع عينات الأورام السرطانية المأخوذة من النساء، تحتوي ٢٠-٢٧٪ عيوب جينية، مقارنة بعينات الرجال والتي سجلت ٢٣-٥٥٪ عيوب من إجمالي ٤٢٪ من العينات، بما يعكس أنه بالإمكان التعرف على المراحل المبكرة والتي تساعد في الكشف المبكر عن سرطان المثانة، وذلك من خلال التعرف على التركيب الجيني للخلايا.

دراسة جديدة لعلاج جينات السرطان المقاومة للأدوية:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مدرسة بيرلمان **Perelman** للطب في جامعة بنسلفانيا، شملت تطبيق مجموعة من الأدوية المثبطة للسرطان وتسمي **PARP**، تلك الأدوية تمنع خلايا السرطان من إعادة إصلاح ما تلف من **DNA** بها، ومن ثم يؤدي ذلك لقتلها، أيضاً في تلك الدراسة إستخدم الباحثون هذه الأدوية المثبطة ومعها أدوية أخرى-في علاج مشترك للذين يحملون جين بركا

BRCA المقاوم للسرطان، من أجل ذلك قام زانج Zhang وزملاءه بتجريب العلاج المشترك وهو **PARP** أولاباريب (olaparib) مع ٢٠ مركب مختلف للمساعدة في العلاج، ومن ثم إكتشاف عائلة من أدوية مثبطة وتعمل مع أولاباريب تم تسميتها مثبطات **BET**، أي أنها معقد من (**BET-PARP**)، وذلك لمهاجمة وقتل خلايا السرطان. إكتشف الباحثون أيضاً، أنه يحدث تضاعف في جين يسمى **BRD4**، وذلك في ٢٠ نوع من السرطان، وكانت دراسة سابقة قد أوضحت أن بروتين **BRD4** هو المفتاح والذي يقوم بدور في تنظيم تضاعف الخلية، ومن ثم فإن نشاطه يعني بدء حدوث السرطان. إفترض الباحثون أن إشتراك العلاجات مع مثبطات **BET** قد يكون وسيلة أو طريقة جديدة للمساعدة في علاج السرطانات المرتبطة ببروتين **BRD4**، حيث أن العديد من **BET** ومثبطات إنزيم الكايناز تستهدف **BRD4**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine** في أغسطس ٢٠١٧.

القواعد الحسابية والمصفوفات الخاصة بطفرات في جينات السرطان:

الطفرات في أي جين أو عدد من الجينات في الجينوم تؤدي إلى تكوين بروتينات مشوهة، مما يستتبع تعطيل وظائف، وحدث خلل أو أمراض بالخلية، ومنذ عدة سنوات تم تصميم وسائل حديثة تحليلية معملية من أجل إسترجاع المعلومات الجزيئية من خلال معرفة وتحديد الجينات الموجودة بجينوم الكائنات الحية. وتعتبر تقنية قياس التتابع الجيني في الجينوم **DNA** من أقوى الوسائل دقة في علم التكنولوجيا الجزيئية الحديثة والتي تستخدم فيها برامج كمبيوتر قوية، حيث يتم من خلالها التعرف على التتابع النيوكليوتيدي في أطوال محددة على الجينوم. وقد أتاحت البيانات التي حصل عليها العلماء خلال العقد الماضي عن التتابع الجينومي للحمض النووي **DNA**، فرصة عظيمة للباحثين والمهتمين لتقدير وكذلك مقارنات التصنيفات والعلاقات التطورية.

وقد نشرت مجلة **Nature Methods**، في يوليو ٢٠١٧، بحث مرجعي، قام

به باحثون من **Sanford-Burnham Prebys Medical Discovery Institute**، عن دراسة مقارنة أبرزت المميزات أو نقاط القوة والضعف في أكثر من ٢٠ من نظم القواعد الحسابية «اللوغاريتمات» التي تم تطويرها عن طريق مجموعات بحثية منفصلة، وتهتم بمناطق علي جينوم خلايا السرطان **DNA**، وما يحدث فيه من طفرات، والتي يعقبها ظهور أنماط مختلفة **variants** من الجين، وإستغرقت الدراسة لتكون علي مستوي تحت الجين **subgene**، والتي تعطي طفرات مختلفة في نفس الجين، ومن ثم تؤدي إلي أنماط ظاهرية مميزة **distinct phenotypes**، معتمدة علي التأثير علي مناطق بروتينية خاصة، من أجل البحث الصحيح عن مجسات لجينوم السرطان، وذلك عند إيجاد علاجات ناجحة للسرطان. المثال الجيد الذي يشير إليه الباحثون هو تأثير حدوث الطفرات علي جين **NOTCH1**، حيث أن حدوث طفرات في مناطق معينة علي هذا الجين، تجعله مثبط لأورام سرطان الرئة وسرطان الجلد، وسرطان العنق، في المقابل فإن حدوث طفرات في مكان آخر، مختلف عن السابق، يجعله مخفزاً لسرطان الدم الحاد في الخلايا التائية **acute lymphoblastic leukemia**، لذلك يشير الباحثون إلي أنه ليس من الصحيح إفتراض أن الطفرات التي تحدث في الجين سوف يكون لها نفس النتائج بغض النظر عن مكانها. تم تطبيق تلك الدراسة علي لكل البيانات الخاصة بلوغاريتم تحت الجين، والتي تم جمعها من **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**، والتي شملت معلومات عن جينومات ٣٣ نوع ورم سرطاني مختلف، لأكثر من ١١ ألف مريض سرطان.

درجة الحموضة pH وتأثيرها علي الطفرات المسببة للسرطان:

المعروف أن درجة الحموضة pH تجعل الوسط متعادلاً عندما تساوي ٧، وإذا إرتفع الرقم عن ٧ تعتبر الوسط قلوي، وإذا نقص عن ٧ يعتبر الوسط حامضي. ومن خلال الأبحاث فإنه في داخل الخلايا الورمية السرطانية يكون درجة **pHi** أعلي منها في الخلايا الطبيعية، حيث يعمل هذا الوسط المرتفع في

pHi علي تحفيز نمو وتكاثر الخلايا السرطانية، في تلك الدراسة التي قام بها كاثرين وايت **Katharine A. White** وآخرون، والتي نشرت نتائجها في مجلة **Sci. Signal** في ٥ سبتمبر ٢٠١٧، والتي تبين من نتائجها أن الزيادة في درجة الحموضة داخل الخلايا **pHi** تساعد في تكوين الأورام السرطانية بسبب حدوث الطفرات الجسدية في أرجينين إلى هيسيتدين **Arg-to-His**، والتي تحدث بصورة دائمة في خلايا السرطان، حيث أن درجة الحموضة لا تؤثر علي بروتينات الخلايا الطبيعية، ومن خلال النتائج التجريبية في تلك الدراسة، والتي اظهرت انه عند إرتفاع درجة **pHi**، فإنه يتبعه زيادة في نشاط طفرة **R77 6H** والتي تحدث في مستقبلات عامل النمو في خلايا البشرة والذي يسمى **EGFR-R776H**، ومن ثم يتبعه زيادة في نمو وتجديد الخلايا محدثة تحول في خلايا الفيروبلاست فتحولها إلى سرطانية، ويفترض الباحثون حدوث نقص في العملية البروتونية **protonation** في الهيسيتدين، وذلك عندما يرتفع **pHi**، مما يسبب تغييرات في الشكل البنائي في تركيب وطي البروتين خاصة **α C helix**، والذي يقوم بتدعيم وتقوية الصورة النشطة لإنزيم الكايناز والذي يساعد في حدوث السرطان. هذا ويسبب الإرتفاع في **pHi** في حدوث طفرة **Arg-to-His** مما يؤدي إلى التقليل من العملية التي تضعف أو تقلل من حدوث تحطم في **DNA** خلايا الفيروبلاست وخلايا سرطان الثدي، والذي من ثم ينتج عنه ضعف في نشاط عامل النسخ **p53** (**p53-R27 3H**)، في المقابل فإن إنخفاض **pHi** بالخلايا يعمل علي إضعاف تأثير الورمي السرطاني في كل من **EGFR-R776H** و **p53-R27 3H**، والخلاصة كما يقول الباحثون، أن الطفرات الجسدية قد تمنح مزايا إضافية للخلايا السرطانية عندما يرتفع فيها **pHi**.

نظريات تفسر حدوث السرطان:

توجد نظريتان رئيسيتان تفسران الأسباب المؤدية لحدوث السرطان، ومن ثم تكوين الأورام:

النظرية الأولى: وهي الأكثر شيوعاً وإنتشاراً، وتسمى نظرية الطفرات الجسدية **SMT «Somatic mutation theory»**، والتي إفترضها تيودور بوفري ١٩١٤، تلك النظرية تفسر حدوث السرطان علي انه إنقسام شاذ-غير طبيعي-بالخلايا ناتج من حدوث طفرات وراثية في خلية جسدية واحدة، ويتبعها تغيير في الجينات التي تتحكم في عملية الإنقسام بالخلية ومن ثم تجمع للعديد من الطفرات بالحامض النووي بها **DNA**، وبسبب غياب بعض المبررات المنطقية لتلك الفرضية، إضطر مؤيديها إلي إدخال بعض التعديلات الكبيرة عليها بما يتوافق ويتمشي مع النتائج السريرية أو الإكلينيكية والتجريبية الواقعية، وبرغم ذلك تظل المقدمات المنطقية لتلك النظرية دائماً هي المقياس أو النموذج الإرشادي **paradigm** الحالي للجين السرطاني **oncogene**، وفي ثقافة المجتمعات عموماً مفهوم أن السرطان ينتشر في الأسرة بالوراثة، بينما في المقابل يتم تجاهل عوامل أخرى بيئية والتي قد يكون لها دور أكيد في حدوث السرطان، كالتدخين مثلاً، والإشعاع، والتعرض لغبار **fumes** بعض المواد مثل الأسبستوس. لذا إختلف العلماء من بين مؤيدي تلك النظرية علي ضرورة أن يزيد عدد الطفرات في الخلية الجسدية، حتي تتحول إلي خلية سرطانية.

بعض الآراء الحديثة المؤيدة للنظرية الأولى:

خلال ثمانينيات القرن الماضي، كان سائداً أنه تكفي طفرة واحدة تحدث في الخلية الجسدية فتحولها لسرطانية، ثم يتبعها تكون الورم السرطاني، وبعد تطور علم البيولوجيا الجزيئية، ومن ثم يسهل عمل سلسلة **sequence** أي-تحديد ترتيب القواعد النيتروجينية في الحامض النووي-الجينوم **DNA**، لذا أصبح من السهل عمل مسح لأكثر من مائتين نوع سرطاني في جينوم خلايا الإنسان، وبذلك حصل الباحثون أخيراً علي ١٢٠ طفرة من النوع الذي تدفع وتقود في الخلايا.

وتأكيداً علي الرأي السابق، جاء في بحث نشرته مجلة «العلوم **Science**» في شهر مارس ٢٠١٧، قام به علماء من «مركز جون هوبكينز كيميل للسرطان

Baltimore Johns Hopkins Kimmel Cancer Center في بالتيمور **MD**، يؤكدون فيه أن معظم السرطانات تحدث نتيجة لأخطاء عشوائية وغير متوقعة عند نسخ **copying** الحامض النووي «دي إن إيه **DNA**»، بغض النظر للإسلوب في المعيشة أو الظروف البيئية التي يتعرض لها الأشخاص. تابع فريق البحث ٣٢ نوع سرطان مختلف، والنتيجة من أخطاء عشوائية خلال عملية نسخ **DNA**، والذي نتج عنه حدوث طفرات، ومن ثم ركز الباحثين علي إثنين أو أكثر من الجينات الفاعلة-الدرجة **critical**-في عملية التطفر والتي تسبب السرطان، تلك الجينات قد تكون ناتجة من احتمالات ثلاث وهي: الوراثة **inherited genes**، أو ناتجة من تأثير عوامل بيئية، أو بفعل أخطاء من عملية نسخ **DNA**، لذا إتبع الباحثون نموذج حسابي في تتبع الجينات الفاعلة تلك في ٣٢ نوع سرطان لبحث أي الاحتمالات الثلاث هو المؤثر، مثلاً في سرطان البنكرياس-ضمن ٣٢ نوع سرطان، وعندما الجمع بين ومقارنة كل الطفرات الدرجة **critical mutations**، وجد العلماء أن سرطان البنكرياس قد حدث بنسبة ٧٧٪ نتيجة أخطاء عشوائية عند نسخ **DNA**، وبنسبة ١٨٪ نتيجة عوامل بيئية، بينما نسبة ٥٪ نتيجة لعوامل وراثية. أما في حالة سرطان العظام وسرطان المخ وسرطان غدة البروستات فكانت النتيجة أن نسبة حدوث السرطان يعود بنسبة ٩٥٪ نتيجة أخطاء عشوائية في نسخ **DNA**. عموماً وحسب الإحصائيات التي قدمها الباحثون خلال دراستهم علي ٣٢ نوع سرطان، فإن ٦٦٪ من الطفرات ناتجة من اخطاء عشوائية في نسخ **DNA**، ٢٩٪ يعود لأسلوب المعيشة وعوامل بيئية **lifestyle**، ٥٪ لعوامل وراثية.

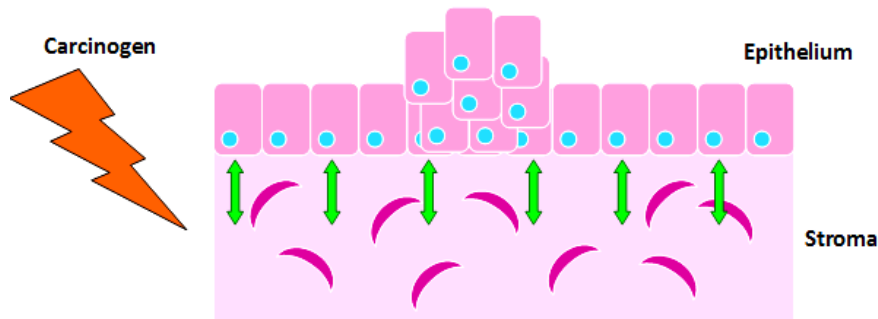
طفرات بعدد أصابع اليد تكفي لنشأة السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد **Wellcome Trust Sanger Institute**، رأس فريق البحث الدكتور بيتر كامبل، حيث تناولوا دراسة **DNA** في أكثر من ٥٠٠، ٧ ورم سرطاني، عبر ٢٩ نوع سرطاني مختلف، جاءت نتائج تلك

الدراسة موضحة أن عدد الطفرات في جينات DNA التي تدفع لحدوث السرطان تختلف بشكل واضح بين السرطانات المختلفة، مثلاً تكفي طفرة واحدة لحدوث-نشأة-سرطان الغدة الدرقية أو سرطان الخصية، وأربع طفرات تكفي لحدوث سرطانات الكبد وسرطان الثدي، بينما يحتاج سرطانات القولون إلى ١٠ طفرات كي يحدث السرطان. المعروف وحسب ما ذكره الباحثون ان الطفرات تؤدي إلى حدوث السرطان عن طريق الانتخاب الطبيعي، كما هو الحال في تطور الأنواع الذي أوضحه « تشارلس دارون»، حيث ان الانتخاب الطبيعي هو الدافع لحدوث الطفرات، بغرض مساعدة الخلايا علي النمو والإنقسام بشكل أفضل واسهل.

فحص الباحثون ٦٦٤, ٧ عينة ورم سرطاني خلال ٢٩ نوع سرطاني مختلف، وحدد الباحثون في كتالوج الجينات الموجودة في جميع السرطانات (٢٩ نوع) وقد كشف الباحثون عن ان الجينات الجديدة التي تم تعريفها والتي ترتبط بالسرطان، وأيضاً قاموا بتنقية -حذف الغير موجود أو الغير واضح- القوائم الخاصة والتي تحوي جينات السرطان، تبين للباحثين أن حوالي نصف الطفرات المفتاح التي تدفع لحدوث السرطان، تتم في جينات غير سرطانية ولم تعرف من قبل، وان نصف الطفرات كانت معروفة من قبل، هذا وتبين أيضاً أنه ليس بالضرورة حدوث طفرة في عدد كبير من الجينات -مثلاً مئات- كي ينشأ السرطان، لكن أوضحت الدراسة، أنه يلزم عدد قليل من الطفرات في الجينات كي تتحول الخلية إلى سرطانية، ومن ثم يلزم دراسة موسعة لهذا الموضوع من اجل إكتشاف علاجات تستهدف طفرات محددة حتي نقطع الطريق علي حدوث السرطان، وقد استخدمت في دراسات عديدة سابقة عقاقير لهذا الغرض منها الهيروستين herceptin، ومثبطات طفرة جين «براف Braf» والمعروف أنها تستخدم في مهاجمة طفرات محددة في الأورام السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في ٢٣ أكتوبر ٢٠١٧.

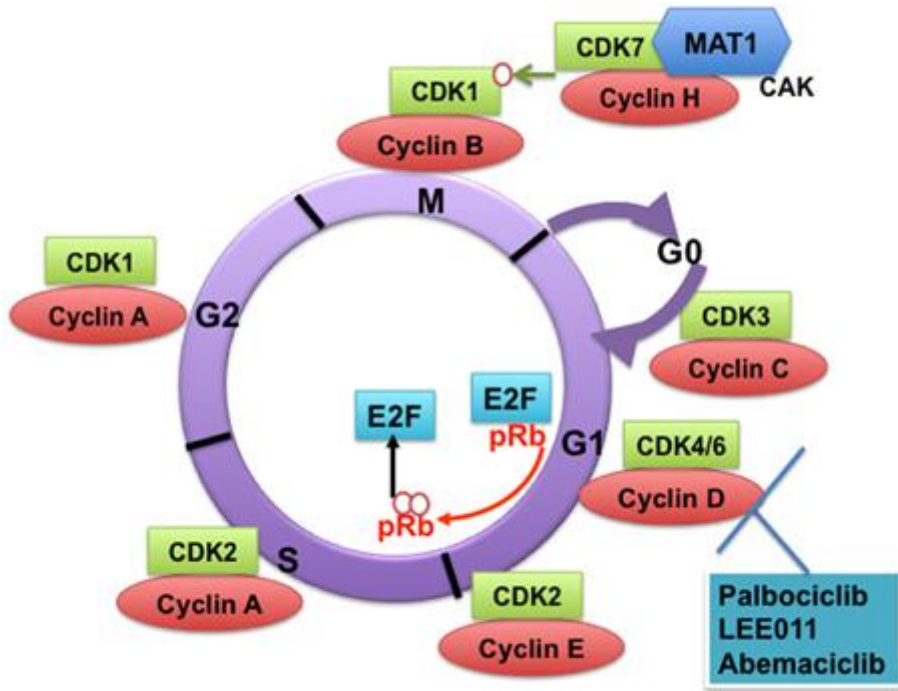
النظرية الثانية: علي العكس من النظرية الأولى، فإن النظرية الثانية والتي تُسمى **Tissue Organization Field Theory** وهي تفسر حدوث السرطان علي مستوى التنظيم البيولوجي للأنسجة، والتي تقول إن السرطان ينشأ من اضطراب التفاعلات بين الأنسجة المتجاورة، والتي تتوسطها **mediated** إشارات كيميائية داخل الخلايا، وقوي ميكانيكية وكذلك تغييرات كهروحيوية **bioelectric** بمعنى ان التسرطن **carcinogenesis**، يمثل مشكلة في التنظيم النسيجي، تلك النظرية تتعارض مع المقدمات المنطقية الأساسية للنظرية الاولى، والتي تبرهن علي أن حدوث السرطان ما هو إلا ظاهرة فوق خلوية **Supracellular** بمعنى أن السرطان يحدث عند مستوى التنظيم البيولوجي للأنسجة، بغض النظر إلى أسبابه المتعددة (شكل ٨).



شكل (٨) يبين دور المسرطنات في اضطراب الأنسجة

كلا النظريتين مرتبطتان بالمقدمات المنطقية الخاصة بالتحكم في انقسام الخلايا بالكائنات العديدة الخلايا والتي تفترض وجود الوحدات البنائية بوفرة في الخلايا واللازمة لتكوين خلايا جديدة، البعض ممن يؤيدون النظرية الاولى، يفترضون

حالة من السكون كبدائية في الكائنات عديدة الخلايا قبل حدوث الإنقسام، وفي المقابل فإن أنصار النظرية الثانية، وبناءً على أسس معرفية وتجريبية، يعتمدون على مبادئ مرتبطة بالتطور والإنقسام كبدائية لحدوث السرطان سواء في الحيوانات أو النباتات عديدة الخلايا، أي أن السرطانات -من وجهة نظرهم، ماهي إلا أمراض مرتبطة بحدوث بعض التغيرات وفقدان التواصل بين الخلايا، مما يؤثر على تركيبها، هذا إضافة إلى أن العوامل المُسرطنة تُحدث اضطرابات في التفاعلات المتبادلة بين الخلايا وداخل الأنسجة، والتي تقوم بدور هام في تنظيم تلك الأنسجة ومن ثم إصلاحها الذاتي **homeostasis** (شكل ٩).



شكل (٩) يبين علاقة بعض الجينات بدورة إنقسام الخلية

من ناحية وجهة نظر علماء الميكروبيولوجيا، فمن المنطقي قبولهم للمبدأ الذي يُفيد بأن التكاثر هي الحالة التي تبدأ بها الكائنات بدائية النواة **Prokaryotes** وكذلك حقيقيات النواة **Eukaryotes** وحيدة الخلية، وأيضاً القدرة علي الحركة المستقلة، والتي تعتبر صفة سائدة في جميع الخلايا مثل التكاثر، وكلا الصفتان مرتبطتان بصورة مباشرة بنمو الورم السرطاني وإنتشاره.

إنسباط وإنقباض-تقليص-في جينوم خلايا السرطان:

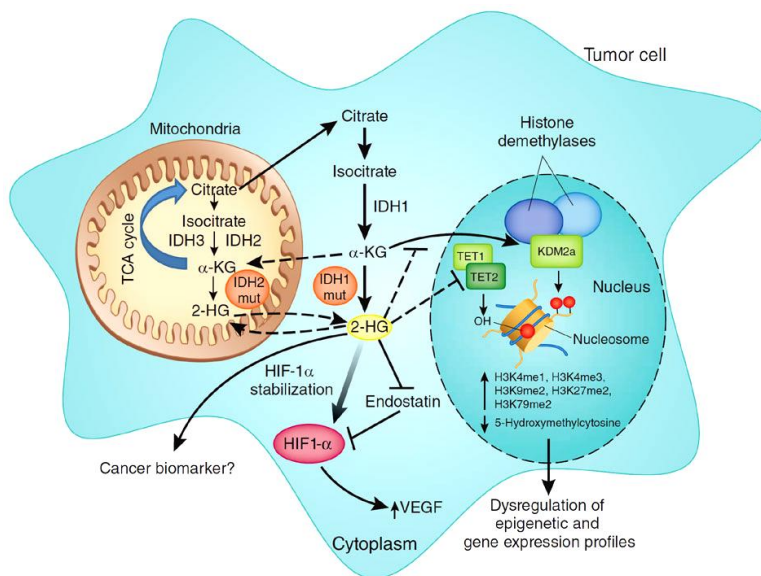
في دراسة نشرت بمجلة **PLOS Genetics** في ٢٢ يونيو ٢٠١٧، أوضح فيها باحثون من معهد **Stowers Institute for Medical Research**، بالأدلة حدوث إنسباط **streamline** في جينومات وهو **DNA** خلايا السرطان وذلك بغرض تسهيل عملية الإنقسام والنمو فيها، ولكي يتم ذلك فإن تلك الجينومات، تفقد نسخ من تتابعات تكرارية **repeated sequences** وهي **DNA** الريبوزومي، في المقابل، يحدث تقليص **downsizing** للجينومات في خلايا السرطان، من أجل تسهيل تضاعف وإنقسام أكثر في تلك الخلايا، وذلك ما يجعل الخلايا السرطانية أقل قدرة علي تحمل ما يحدث في **DNA** من تحطيم، إفتراض الباحثون أن عدد نسخ **ribosomal DNA** تلك يمكن إستغلالها للتنبؤ أي السرطانات سوف يكون اكثر حساسية لما يحدث في **DNA** خلايا السرطان عند الخضوع للعلاجات الكيميائية. هذا ومعروف، أن **DNA** الريبوزومي يقوم بدور هام وحساس من اجل سلامة الخلايا، حيث يقوم بدور هام في تكوين الريبوزومات **ribosomes**، تلك العضيات الخلوية التي هي مصنع تكوين البروتينات، والتي هي أساس حياة الخلايا وذلك لقيامها بالوظائف الحيوية بها، من اجل ذلك فإن التتابعات التكرارية **repetitive sequences**، السابق ذكرها، يمكن دراستها من خلال **DNA** الريبوزومي، حيث تبين للباحثين أنها تلك التكرارات علي الجينومات تنقبض وتنسبط طوال باستمرار، لذلك إفتراض فريق البحث في تلك الدراسة، أن خلايا السرطان والتي تنقسم وتنمو بسرعة هائلة،

تحتاج كمية كبيرة من الريبوزومات، أكثر مما تحتاجها الخلايا السليمة. قام الباحثون بتمشيط جينومات أنواع سرطانات مختلفة من خلال ثمانية مشاريع، وبعد حصول الباحثون على النتائج، وعن طريق البرامج الإحصائية في عدد النسخ من DNA الريبوزومي في الخلايا السليمة والخلايا السرطانية لعدد ١٦٢ مريض سرطان، خلص الباحثون إلى أن DNA الريبوزومي، يتحطم بانتظام، ومن ثم يخضع سواء للإنسبـاط expansion أو الإنقباض-التقليص، وتلك خصائص من الأهمية بمكان، حيث يأمل الباحثون في دراسة آليات حدوثها، وكذلك لتأكيد عدم ثباتها.

رؤية جديدة عن السرطان، والوراثة المكتسبة Epigenetic

يمثل وضع DNA الفيزيقي، وما يحيط به من بروتين الهيستون (إرتباط الكرماتين بالهيستون)، وما لها من تأثير على نشاط الجينات بالجينوم DNA، ذلك يجعلها إما في وضع تشغيل On أو في وضع توقف off، على سبيل المثال، الجينات المعنونة tagged بمجموعات الميثيل methyl groups، أو تلك التي تقع بالقرب من جزء من الكروموزوم شرخ أو تجويف، قد تـون في وضع توقف off، بينما الجينات التي تقع بالقرب من مناطق مفتوحة open region، تكون في وضع تشغيل on، حتي الكروموزوم كله قد يحدث له إغلاق shut down، وذلك مثلما يحدث للملف المضغوط، بصندوق البريد، كل ذلك يرجع لما يحدث من تغييرات من جراء الظروف الخارجية والوراثة المكتسبة epigenetic، لذلك فإن العقاقير التي تستهدف ما يحدث من تغييرات تعود إلى epigenetics، تمثل إحدى صور علاجات السرطان الواعدة، يوجد العديد من تلك العقاقير المتطورة في MSK.s Center for Epigenetic Research، وتضم عقاقير تستهدف الإنزيمات-بروتينات-التي جاءت نتيجة حدوث طفرات في الجينات التي تشفر لها، بتأثير الوراثة المكتسبة epigenetic، أو عقاقير تستهدف المسارات الأيضية metabolic pathways، التي تشارك في تنظيم تلك الخائص الوراثية المكتسبة، على سبيل المثال، فإن ١٥-٢٠٪ من مرضي السرطان الدموي

الميلودي الحاد (AML) *acute myeloid leukemia*، تتعرض لحدوث طفرات، في إنزيم *IDH1*، وإنزيم *IDH2*، تلك الإنزيمات عندما تحدث فيهما طفرات، يجعلها تسبب مثيلة شديدة *hypermethylation* في DNA وبروتين الهيستون، فتغير من تعبير الجينات في خلايا الدم، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث السرطان بها (لوكيميا)، وللتغلب على تلك الظاهرة، فإن الباحثون يعملون جاهدين، لتخليق وتطوير عقاقير مثبطة لتلك الطفرات التي تحدث في *IDH1*، و *IDH2*، تلك العقاقير قد تستخدم لعلاج سرطان الدم الحاد-لوكيميا-بمفردها، أو بالاشتراك مع عقاقير لسرطان الدم أخرى، من تلك المحاولات، هي علاج AML باستخدام العلاج المشترك والذي يدخل فيه مثبطات *IDH1/2*، وعلاج كيميائي نموذجي معياري، أو إشتراك تلك المثبطات مع عقاقير تستهدف بشكل مباشر الإنزيمات الخاصة بعملية مثيلة DNA (شكل ١٠).



شكل (١٠) مثيلة DNA نتيجة الطفرات في خلية السرطان

في دراسة جديدة عن الوراثة المكتسبة والتي تحدث نتيجة لتضاعف DNA في خلايا السرطان، ومن ثم تتوارثها الأجيال، قام بإجراء تلك الدراسة علماء من مركز التنظيم الجينومي (GRC) Genomic Regulation Center، بالتعاون مع معهد جوسيب لأبحاث سرطان اللوكيميا Gosep Carreas Leukemia Research Institute (IJC)، ومعهد IGTP، نشرت في مجلة Science Advances في ١٦ من أغسطس ٢٠١٧.

المعروف انه وتحت ضغط الانقسام الخلوي المتسارع، سواء في الخلايا السرطانية أو في المرحلة الجنينية، يحدث أخطاء في النسخ، والذي نتيجة تغيرات جينية مكتسبة epigenetic، والتي ترتبط بفقدان الآلية الجزيئية، وكذلك ظهور جينات جديدة، والتي نتيجة ذلك سكون-كمون- بعض الجينات silencing genes. وخلال عمل الإنزيمات التي تقوم بعملية إعادة التصحيح لما يحدث في DNA من تحطم أو طفرات، يتبعها نشاط لبعض الجينات، وسكون لجينات اخرى.

في تلك الدراسة، أوضح الباحثون، أنه يوجد بداخل الخلايا معقد البروتين مع DNA والمعروف بالهيتيروكروماتين heterochromatin، وهو الذي يمنع تنشيط الجينات، أو يتركها تنشط حينما يتطلب ذلك بالخلية، ومن خلال ما قام به الباحثون من تجارب علي الدودة الحلقية، أوضح الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها، أنه عند غرز-إيلاج-جين صناعياً في الدودة فإن هذا الجين والذي كان وضعه الطبيعي في حالة سكون silencing، فإنه وبتأثير الهيتيروكروماتين، فقد حدث أن نشط هذا الجين بعد سكون، وذلك بعد التعرض لحدوث طفرات، والتي توارثتها اجيال، بما يؤكد أن التغيرات الجينية المكتسبة والتي قد تنتج بتأثير الظروف البيئية، مثل درجة الحرارة قد تتوارثها الأجيال.

خريطة الجينوم البشري والسرطان:

منذ الخامس والعشرون من إبريل ٢٠٠٣، وهو يوم إتمام مشروع الجينوم البشري وإكتمال إكتشافه، والذي تبين من خلاله أن الجينوم البشري يحتوي ٢٠-

٢٥ ألف جين، وإستطاع العلماء حتي الآن-٢٠١٧-من التعرف علي وفحص ٤٧٩ جين من جينات السرطان، لتحديد أي من هذه الجينات هو الأهم في إستهدافه ومن ثم إكتشاف أدوية جديدة لعلاج السرطان، وقد أسفرت مجهوداتهم عن إكتشاف ٤٦ نوع بروتين جديد لها نشاط فعال في علاج السرطان.

منذ الإعلان عن الجينوم البشري، وتعمل الشركات المتخصصة في تحليل الجينوم لتحديد الجينات في الإنسان، وكذلك تحديد الجينات الوراثية خاصة التي ترتبط بالأمراض ومنها مرض السرطان والباركينسون، تتنافس تلك الشركات والمعامل عن طريق الأبحاث علي إكتشاف تقنيات سهلة وسريعة وكذلك قليلة التكاليف للتعرف علي ما يحتويه جينوم الإنسان من جينات تؤهله للإصابة بالأمراض، ومنذ ٢٠١٤ وحتى الآن أصبح من المتاح التعرف علي التتابع الجيني **sequence**، للعينة تقريباً ما يعادل ألف دولار، وقد قام بعض المشاهير والأثرياء بتطبيق تلك التقنية ومعرفة ما يحمله جينوماتهم من جينات قد تؤدي إلي إصابتهم بأمراض مثل سرطان الثدي وهو ما حدث بالفعل مع الممثلة الشهيرة «أنجيلينا جولي» والتي وحسب نتائج التحليل قد أوضحت لها أنها تحمل جين سرطان الثدي، مما جعلها تخضع لعملية إستئصال للثدي والمبيض كإجراء وقائي لها.

نظراً لمحاولة العلماء البحث عن الجينات التي لها علاقة بأنواع السرطان الشائعة، فإن أبحاث السرطان هي بذلك اكبر مستفيد من رسم خريطة الجينوم البشري، حيث وعلي أساس التتابعات الجينية بالجينوم، يتم تحديد العلاجات المناسبة، حسب المواصفات، وحسب حالة كل فرد علي حدة، بمعنى إكتشاف أدوية تفصيل علي مقاس كل مريض، كما أنه أصبح بالمستطاع أيضاً إختيار نوع العلاج الكيماوي المناسب والأفضل للمريض، وذلك عقب الجراحة التي تتم له لإزالة الورم السرطاني، ويعتمد هذا العلاج النموذجي علي بروفيل التعبير الجيني لأورام المريض، هذا إضافة إلي أن هذا العلاج نسبة الشفاء عن طريقه كبيرة، مع تجنب الآثار الجانبية قدر الإمكان.

أمثلة تطبيقية علي دور خريطة الجينوم البشري في علاج السرطان:

تطبيقات عديدة يستغل العلماء خلالها المعلومات المتوفرة عن خريطة الجينوم البشري في مجال الكشف عن وعلاج السرطان، من تلك التطبيقات ما يلي:

١- إكتشاف دواء جديد يعتمد علي التابع الجينومي:

من التطبيقات التي تمت إستفادة من تتابعات الجينوم البشري، دواء يسمى «جليفيك»، إختراعه «بريتن دروكر» لعلاج الليوكيميا النخاعية المزمنة التي تصيب غالبا الأطفال، هذا الدواء، أثبت نجاح كبير في علاج هذا النوع من السرطان، وبالإضافة إلي أنه آمن، فإن آثاره الجانبية قليلة جداً. يعمل هذا الدواء علي تعطيل عمل بروتين هام وضروري، يجعل خلايا كرات الدم البيضاء تنقسم دون توقف، والمعروف من خلال الأبحاث، أن هذا البروتين يشترك في تكوينه إثنان من الجينات، ولذلك يعطل «جليفيك» هذا المسار، ومن ثم فإن نتائجه العلاجية تعتبر ناحجة بشكل كبير.

٢- التعرف علي مسارات وإشارات خلايا السرطان:

بالنظر إلي خريطة جينوم السرطان من خلال نتائج بحث نُشر في مجلة العلوم **Science** في عددها ٣٣٩ شهر «مارس ٢٠١٣»، قام بإجراؤه فريق بحثي علي رأسهم العالم برت فولجشتاين **Bert Vogelstein**، أوضحت نتائج البحث أنه في أغلب أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان تكون عبارة عن عدد قليل من الجينات الجبال «**mountains**» (وهي جينات تتغير بنسبة مرتفعة في الأورام السرطانية)، والكثير من تلك الطفرات عبارة عن تلال «**hills**» وهي جينات تتغير بصورة متغيرة وليست دائمة **infrequently**. وإستنتج الباحثون أنه حوالي ١٤٠ من تلك الجينات إذا حدث وتغيرت في صورة طفرات **intragenic**، تستطيع أن تحفز أو تدفع **drive** نحو التسرطن **tumorigenesis**، والسرطان النموذجي يحتوي من إثنين إلي ثمانية من تلك الجينات الموجهة «**drive genes**» التي تؤدي

لحدوث الطفرات، أما باقي الطفرات فإنها عابرات والتي تعكس أو تشير إلى مميزات نمو إنتقائية. الجينات الموجهة **driver genes** يمكن تقسيمها إلى ١٢ بناء على إشارات المسارات **signaling pathways** والتي سوف ينتج عنها تنظيم ثلاث عمليات حيوية أساسية وهامة وهي ١- مصير الخلية **cell fate**، ٢- بقاء الخلية **cell survival**، و ٣- الحفاظ على الجينوم **genome maintenance**، لذا فإن معرفة خريطة جينوم الخلايا السرطانية تعد مرشد للعلماء لتطوير وإبتكار طرق وأفكار جديدة تخدم المحاولات المبذولة للقضاء على ومحاربة السرطان.

كما إستنتج الباحثون، أنه في الأورام السرطانية الصلبة الشائعة في الإنسان، مثل سرطان القولون، وسرطان الثدي، وسرطان المخ، وسرطان البنكرياس، قد يحدث في تلك الأنواع طفرات في جينومات خلاياها بما يعادل تقريباً ٣٣-٦٦ جين، والتي من المتوقع ان تكون نتيجة ذلك حدوث تغيير في البروتينات الناتجة، كما يحث أن تقريباً ٩٥٪ من تلك الطفرات تكون عبارة عن تغيير في قاعدة نيتروجينية واحدة **one base** مثل السيتوزين بدلاً من الجوانين، بينما باقي الطفرات تكون عبارة عن حذف أو إضافة-غرز-قاعدة أو عدد قليل من القواعد مثل **CTT** بدلاً من **CT**، ونتيجة للتغيير الذي يحدث في القواعد النيتروجينية، فإن ٩٠٪ من التغييرات الناتجة لا تكون محسوسة بالمرّة بينما أكثر من سبعة ونصف في المائة من تلك التغييرات غير ملموسة أو بعبارة أخرى لا اهمية لها، أما نسبة واحد وسبعة في المائة من تلك التغييرات في جينومات خلايا السرطان والتي تحدث في اماكن حساسة من الجينوم تلاصق بصورة وقتية الأماكن أو المواقع من الجينوم المسؤولة عن شفرات التوقف **stop codons** أو شفرات البدء في النسخ **start codons**.

٣- إكتشاف بروتينات جديدة متغيرة الشكل:

بعد إكتمال تحديد التتابعات الجينية في الجينوم البشري، قام العلماء بتتبع البروتينات التي تشفر لها الجينات حسب خريطة هذا الجينوم، أحد هذه البروتينات، ويسمى «فينكولين vinculin» وهو بروتين يستطيع تغيير شكله ثلاثي الأبعاد، مما يجعل الخلايا تتحرك من مكانها في الوسط التي تعيش فيه، بدلاً من أن تظل ثابتة في مكانها لا تبرحه، إعتبر العلماء أن قدرة البروتين تلك، هي بمثابة المفتاح لفهم آلية إنتشار الخلايا السرطانية خلال أعضاء الجسم، بما يلخص الدور الهام لبروتين فنكولين في إنتشار السرطان، ومن ثم فإن العمل علي تعطيل هذا البروتين، يعد بمثابة تعطيل ومنع إنتشار السرطان.

هذا ويقول العلماء أنه وراثية الجينات الطافرة والمُهمدة predispose للسرطان ليس معناه أن الشخص سوف يصاب بالسرطان، إنما ذلك يجعله أكثر إستعداداً وعرضة لحدوث السرطان من غيره-الذي لم يرث تلك الجينات الطافرة، وذلك إذا ما تهيأت له الظروف وتعرض للعوامل والمواد المسرطنة.

٤- برنامج شامل عن التسلسل الجيني في السرطان المنتشر والمتقدم:

تحدث الطفرات بشكل كبير في السرطانات المنتشرة، مقارنة بالسرطان في مراحله الاولى، بما يفيد أنه يمكن عمل تصور عن رؤية شاملة ولحظية لمعرفة التابع الجيني في السرطانات المنتشرة. في دراسة جديدة قام بها باحثون من المركز الشامل للسرطان بجامعة ميتشيجان، ونشرت نتائجها في مجلة Nature في أغسطس ٢٠١٧، حيث حصل الباحثون خلال تلك الدراسة علي عينات طازجة- جديدة-من ورم سرطاني biopsy، وذلك من اغلب المرضى قيد الدراسة، وبعد إستخلاصها، قام الباحثون بتحديد التسلسل-التابع-الجيني لكل من DNA و RNA بالعينات، تم عمل مقارنة DNA في الأنسجة السرطانية مع التي بالأنسجة الطبيعية، وقد عكست النتائج أن اول ٥٠٠ مريض الماخوذة من مرضي أورام سرطانية صلبة قيد هؤلاء المرضى في برنامج ميتشيجان للتسلسل الجيني

السرطاني. بدأ البرنامج عام ٢٠١٠، ومن ثم تم تسجيل التسلسل الجيني في DNA و RNA للأنسجة السرطانية المنتشرة والأخرى الطبيعية، وذلك حتي يتم التعرف أو تحديد التغيرات والفروقات التي بينهما، ومن ثم سوف تساعد الباحثون والأطباء نحو العلاج الصحيح، شمل البرنامج إختبار ادوية أورام مضبوطة بدقة حسب التسلسل الجيني لكل حالة سرطان.

أحد البرامج الشاملة الأولى هو برنامج **Mi-ONCOSEQ**، لتحديد والتعرف علي التسلسل الجيني في عينات الأورام، شمل البالغين فقط المصابون بالسرطانات الصلبة، بالرغم من أن **Mi-ONCOSEQ** متاح الآن لمرضي سرطان الدم البالغين والأطفال.

إكتشف الباحثون خلال تلك الدراسة، حدوث زيادة ملحوظة في عدد الطفرات بين مرضي السرطان المنتشر والسرطان في المرحلة الأولى، وتقريباً حدثت أكثر من طفرة في كل حالة سرطان منتشر، بما يعكس أن هذا السرطان في تلك المرحلة يعتبر عنيماً وأكثر شدة علي المريض، وحتى العلاجات التي تم تصميمها لقتل السرطان، ساعدت وتسببت في زيادة الطفرات. من اجل ذلك يعتبر تحديد والكشف عن تسلسل RNA أحد المفاتيح الهامة في علاج السرطان مثل أهمية تسلسل DNA، بما يعني تكثيف الجهود للتعرف وكشف العوامل الجزيئية التي تلعب دور في البيئة الدقيقة **microenvironment** للورم السرطاني، والتي من ثم تعزز وتسمح للسرطان للنمو والانتشار، او الإفلات من ومقاومة العلاج.

عكست النتائج التي حصل عليها الباحثون عن التسلسل الجيني في DNA التغيرات الجينية التي حدثت في السرطان المنتشر، هذا وقد إكتشف الباحثون أيضاً أن تسلسل RNA، يسلط الضوء علي ما خفي من الآليات التي من خلالها تفتح أو تبدأ بها **turn on** عمل جينات السرطان، وكذلك تلك التي توقف **turn off** جينات السرطان، من اجل ذلك فإن تلك الإكتشافات سوف تساعد في التعرف علي الأهداف الكامنة-المختبئة-التي يتم إستهدافها للعلاج. هذا وقد

أضاف الباحثون، أنه بالنظر إلى تسلسل RNA ، وبفحص الخلايا المناعية في البيئة الدقيقة للورم السرطاني، والتي تعطي رؤية سديدة، ومن ثم تجيب عن سؤال: لماذا ينجح العلاج المناعي مع بعض المرضى، ويفشل مع مرضي آخرون؟.

هذا وإكتشف الباحثون خلال تلك الدراسة أيضاً، علامتين حصريتين للأورام المنتشرة، خاصة به وتميزه، إحداها هي نمو وتجديد في الخلايا الورمية بصورة مهولة، والثانية هي فقدان الخلايا لخاصية التشكل أو التمايز، فبقيت الخلايا في صورة خلايا طلائية **epithelium** إلى خلايا متوسطة **mesenchymal**.

كما اكتشف الباحثون أيضاً ان ١٢٪ من مرضي السرطان المنتشر يحملون طفرات إنتقلت لهم بالوراثة، وهي ربع النسبة المتوقعة، تلك الطفرات تم تحديدها والتعرف عليها عن طريق عمل مقارنة DNA في الخلايا الورمية والاخري في الخلايا الطبيعية، وقد تبين ان ثلث-ربع الطفرات يعود لعملية تصحيح DNA وجدت بكثرة في القروء، وقد تم تصميمها لتكون جاهزة للإستهداف العلاجي، هذا وإجمالاً فإنه قد تم قيد تقريباً ٢٣٠٠ مريض في برنامج Mi-ONCOSEQ، وحتى الآن.

٥- جينات إلتئام الجروح الطبيعية لإكتشاف علاجات للسرطان:

يوجد في كل إنسان جينات تساعد الجسم علي إلتئام الجروح بصورة طبيعية، لكن قام باحثون من جامعة ستانفورد بإكتشاف مقدرة الورم السرطاني علي تحويل تلك الجينات لتعمل ضد الإنسان، هذا وقد صرح «هوارد تشانج» رئيس فريق البحث، أنهم يتتبعون بالدراسة تلك الظاهرة، ومن ثم الوصول لفهم دور تلك الجينات، حتي يمكن إستغلالها في إكتشاف علاجات تقاوم السرطان، وعن طريق أخذ عينات من الورم السرطاني عبارة عن خزعة-بيوبي- قام الباحثون بالكشف عن عن الجينات التي تقوم بدور في إلتئام الجروح، وفحص ما إذا كانت هي نفسها الجينات التي تنشط وتقوم بتكوين بروتين يساعد في نمو وتقدم السرطان.

أضاف الباحثون، ان جينات إلتئام الجروح تعتمد في عملها علي تكوين شرايين

جديدة لتغذية الخلايا، تماماً مثل السرطان، بمعنى ان بعض الأورام تستخدم قدرات الجسم الطبيعية-بروتينات إلتئام الجروح-لتساعدها في نموها وإنتشارها خلال أعضاء الجسم الأخرى، ونفس الشيء يحدث عند بناء أوعية دموية جديدة والتي تلب دور هام في إلتئام الجروح، إلا أن الأورام لا يمكنها النمو دون تلك البروتينات، بدليل ما نشر من نتائج عن أنواع سرطانية مثل سرطان الكبد والتي تؤكد تلك الافتراضات. لذلك قام العلماء بإكتشاف ادوية تعالج السرطان، تلك الأدوية تستهدف بروتينات إلتئام الجروح، حيث سهولة دراستها وفهمها، والتي تشبه إلي حد كبير تلك التي تكونها الأورام السرطانية.

٦-أطلس جديد لخريطة جينات أمراض الإنسان لإكتشاف علاجات شخصية:

باحثون من جامعة أبسالا Uppsala يرأسهم البروفيسور فريدريك بونتين أستاذ علم الأمراض «الباثولوجي» إستحدثوا أطلس جديد للجينات التي تتسبب في الأمراض التي تصيب الإنسان **Human Pathology Atlas**، تم تدشينه في ١٧ أغسطس ٢٠١٧، مزود بتحليل لكل جينات الإنسان التي تدخل في السرطانات الأساسية والهامة، وكذلك فيه نتائج عن مستويات بروتينات التي تنتج من التعبير عن تلك الجينات، والتي تصاحب الإنسان طيلة حياته المرضية، هذا وأوضحت الخريطة الجينية والبروتينية تلك، الفروقات الشخصية-الفردية-في السرطانات الواحدة، مؤكدة ضرورة السعي لإكتشاف علاجات شخصية فردية تفصيل- لكل حالة مرضية ومضبوطة لها، مما سوف يعكس إيجابياً قوة تأثير تلك البيانات في هذا الأطلس علي العلاجات الجديدة التي سوف يتم إكتشافها مستقبلاً، هذه المعلومات تم نشرها في **Science1**.

إستخدم الباحثون بيانات من نتائج تحاليل ١٧ نوع سرطاني هام وأساسي من التي تصيب الإنسان، شملت ٤٠٠ ألف حالة، وباستخدام برامج كمبيوتر فائقة، لفحص أكثر من ٢,٥ بيتابايت من المعلومات مأخوذة من أطلس جينوم السرطان

وإختصاره TCGA كي ينتج أكثر من ٩٠٠ ألف مشكلة **plots** والتي تصف مستويات كل من **RNA** والبروتين.

يحتوي الاطلس الجديد علي خمسة ملايين صورة تعكس بروتينات الأمراض، كما إختلفت تلك الدراسة عن الدراسات السابقة، في كونها لم تركز علي الطفرات الخاصة بالسرطان، لكنها ركزت علي تأثير تلك الطفرات علي التعبير الجيني ومن ثم الناتج البروتيني لها. أوضحت الدراسة أيضاً أن التعبيرات الجينية تختلف بين الأشخاص بعضها البعض -فردية- في السرطان الواحد، مما اتاح للباحثين في إيجاد معيار-مقياس- جينومي **genome-scale** لسرطان المرضي بغرض التعرف علي الجينات المفتاح في نمو هذه السرطانات، خاصة سرطان الرئة وسرطان القولون. ويأمل الباحثون من تلك النتائج، في إيجاد واسمات حيوية **biomarkers** تساعد أو تكون ضمن متطلبات إكتشاف علاجات جديدة وفعالة للسرطان.

في ذات السياق، وفي دراسة جديدة أخرى، قام باحثون من **SIB Swiss Institute of Bioinformatics** في جامعة **Lausanne and EPFL**، ورأس فريق البحث **Giovanni Ciriello**، ونشرت نتائجها في مجلة **Cancer Cell** في ١٧ أغسطس ٢٠١٧. أوضحت نتائج تلك الدراسة انه إعتماًداً علي التغييرات الجينومية والتي تمنح خلايا الورم السرطانية مقاومة خاصة لبعض الأدوية، في الوقت نفسه، فإنها تعمل كنقاط ضعف (كعب أخيل) لخلايا السرطان، يمكن للعلاج ان يبدأ من خلالها والتي تجعلها أكثر حساسية لبعض الأدوية الأخرى، علي سبيل المثال، ومن خلال تتبع ألف خط خلوي لخلايا السرطان، أمكن للباحثين من التنبؤ بوقت حدوث الطفرات في جينات **RNF43** و **ARID1A** وذلك في أورام القولون والمستقيم والمعدة السرطانية، والتي أثرت في جعل خلايا تلك الأورام أكثر حساسية لعقار يسمى **VX-680**، والذي يقوم بتثبيط إنزيم **Aurora Kinase**، هذا الإنزيم يشترك ويعمل علي نمو وتطور خلايا السرطان.

إستخدم فريق البحث أغلب البيانات-المعلومات-الجزيئية وذلك للمقارنة والتي تم جمعها من أطلس جينوم السرطان TCGA والتي شملت ٦,٤٥٦ عينة ورم سرطاني بشري، مأخوذة من ٢٣ نوع سرطان مختلف، ومن ثم فإن تلك المعلومات سوف تساعد الباحثين في تصميم علاجات شخصية، وأيضاً يمكن أن تستخدم كمرجع للدراسات التمهيدية عن السرطان.

٧-أطلس البروتين البشري لإكتشاف علاجات جديدة لسرطان الكبد:

دراسة جديدة قام بها باحثون من KTH المعهد الملكي لعلوم التكنولوجيا، ونشرت نتائجها في مجلة Molecular Systems Biology في أغسطس ٢٠١٧. في تلك الدراسة استطاع الباحثون التعرف علي أهداف حيوية من خلال جينات وبروتينات خلايا الكبد ومن تستهدفها العلاجات الجديدة لأمراض الكبد المزمنة، والتي لا تصاحبها آثار جانبية، ربط الباحثون بين مرض **non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**، وكذلك مرض **HCC** وزيادة تخليق الدهون في أنسجة الكبد، والذي يؤدي إلى إستسقاء وتليف وسرطان الكبد. يعتبر تراكم الدهون في خلايا الكبد يؤدي إلى مرض **hepatic steatosis**، وهي مفتاح خصائص مرض **NAFLD**، بينما المرض الناتج من السمّة أو السكر أو إدمان شرب الكحول بصورة كبيرة، فيؤدي إلى حدوث مرض **non-alcoholic steatohepatitis (NASH)**، وإستسقاء وكذلك سرطان الكبد، وأحياناً فشل كبدي. لذلك عمل المشروع السويدي المعتمد علي أطلس البروتين البشري مع مشروع **Genotype-Tissue Expression (GTEx)**، علي توفير المعلومات الهامة والأساسية للباحثين من أجل إكتشاف ذات كفاءة فائقة لعلاج امراض الكبد. ومن خلال المعلومات-البيانات-الموجودة باطلس البروتين البشري، تمكن الباحثون من التعرف علي بروتينات جينات خاصة بالكبد مرتبطة بمرض **NAFLD** مثل إنزيم الكبد **pyruvate kinase (PKLR)** وفي كرات الدم الحمراء أو في مرض **HCC**، مثل **PKLR** و **patatein convertase**

subtilisin/Kexin type9 (PCSK9)، وكل هؤلاء إعتبرها الباحثون أهداف هامة لاكتشافات علاجية جديدة.

٨- تثبت الإيقاع في تضاعف الخلايا السرطانية:

النيوكليوتيدات هي لبنات أو وحدات البناء في الخلايا، تلك النيوكليوتيدات تنتج عن طريق إنزيم يسمى RNP، وحتى الآن لم يتوصل العلماء إلى كيفية عمل أو إيقاع هذا الإنزيم، إلا أن باحثون من كلية الصحة وعلوم الطب في كوبنهاجن، يرأسهم البروفيسور **Jiri Lukas** قاموا برسم خريطة-خرطنة-يشرح نظام تدفق النيوكليوتيدات، والتي تتبع نفس ومع إيقاع **rhythm** تضاعف DNA الخلية، ومن ثم تقوم الخلية بتنظيمهما معاً في صف واحد. إكتشف فريق البحث، ان الخلية تتفاعل مع حتي أدني تغيير صغير في تدفق النيوكليوتيدات وحركتها، وإذا حدث وتعثر تدفقها هذا من خلال قلة إنتاج النيوكليوتيدات المطلوبة لبناء DNA خلال عملية التضاعف، فإن إشارة كيميائية «متفاعلة مع الأكسجين **reactive oxygen species (ROS)**» تقوم مباشرة بنشر الرسالة، حتي يحدث إبطاء في معدل تضاعف DNA بالخلية، هذا الإتصال والذي يتم بين مصدر إمداد النيوكليوتيدات وتضاعف DNA، يشمل وسيط من البروتين يسمى **PRDX2**، هذا البروتين يحس ويتفاعل مع التحذير الذي ينبأ بالتغيير في تدفق النيوكليوتيدات، لذا فإنه عند حدوث هذا التحذير، يقوم بروتين **PRDX2** بتحرير معجل التسريع من DNA ويسمى **TIMELESS**، وهو ما يؤدي إلى الإبطاء من سرعة تضاعف DNA، كي يتمشي ما حدث من بطأ في تدفق النيوكليوتيدات، حتي يعطي الخلية فرصة لإنتاج المزيد من النيوكليوتيدات، كي تعود الخلية لنفس الإيقاع السابق في تخليق DNA، وهذا الإنسجام والإيقاع المنضبط، يتم في الخلايا الطبيعية دون أية أخطاء في نسخ الجينوم. هذا الإكتشاف، يسلط الضوء علي تلك العقبات، خاصة في السرطانات، والتي يري الباحثون، أنه وعن طريق تعطيل الإشارة الكيميائية التي تضبط إيقاع تدفق النيوكليوتيدات مع تضاعف

DNA، حيث تحذر من النقص في إنتاج النيوكليوتيدات كي يبطأ **DNA** في تضاعفه، سوف يؤدي وقف نشاط تلك الإشارة إلى إعاقة الخلايا السرطانية علي النمو، حيث ان الجينوم الموجود بكل خلية سرطانية، به مطبات أو عقبات يجب اولاً تصحيحها أو التغلب عليها، الأمر الذي يحتاج إلي وقت حتي يتم ذلك، فيجعل الخلايا السرطانية، أبطأ من الخلايا السليمة في الانقسام، ومن ثم تفقد قدرتها علي نسخ جينوماتها بالسرعة المطلوبة، مما يؤدي لموتها. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة العلوم **Science** في ١١ نوفمبر ٢٠١٧.

٩- تسكين جين غير مشفر يمنع تطور ونمو السرطان:

في دراسة جديدة نشرت نتائجها في مجلة «الخلية **Cell**» في ديسمبر ٢٠١٧، والتي قام بإجرائها علماء من المركز الشامل للسرطان بجامعة ميشيجان، تناولت الدراسة إكتشاف جين جديد من الجينات -الخردة- أي التي لا تشفر لبروتينات **junk gene**، لكن له تأثير مباشر علي خلايا السرطان، ومن ثم تبين من خلال الدراسة أنه بالإمكان تسكينه **silencing** أنه يوقف نمو الورم السرطاني. المعروف ان إجمالي الذي يتم نسخه من الحامض النووي **RNA** كل الجينوم في **DNA** الخلية يسمى **transcriptome**، ويختلف من خلية لأخري أي حسب نوع الخلية. لذلك وعن طريق فحص الحامض النووي **RNA** المنسوخ، بإمكان الباحثون التعرف علي كيف ومتي تعمل **switched on** أو تتوقف عن العمل **switched off** الجينات الموجودة علي الجينوم في الخلية. يتم نسخ جينوم الخلية **DNA** أحماض نووية رسول **mRNA** تحمل شفرات لتكوين بروتينات مختلفة حسب الشفرة، كما تنسخ احماض نووية **RNA** أخري لا تشفر لبروتينات، والأجزاء من الجينوم التي لا تشفر -وهي واسعة علي الجينوم- تسمى خردة **junk DNA** أو المادة السوداء، نظراً لأنها ما زالت مبهمة بالنسبة للعلماء ولا يعرف عنها إلا القليل جداً. الاحماض النووية التي لا تشفر «**IncRNA**» وهي تتشابه في الفئران وبعض الأسماك مثل **zebra fish** والإنسان، وكذلك تقوم بدور في بيولوجيا

الخلية والصحة والمرض فيها. أطلق العلماء علي **IncRNA** مصطلح **Testis-associated Highly-conserved Oncogenic long non-coding RNA (THOR)** كما وجد العلماء أنها ثابتة في الإنسان والفئران و **zebra fish** ، وقد امكن دراسة النموذج الموجود في **zebra fish** حيث وجد العلماء أنه يعبر بقوة **highly expressed** في بعض السرطانات، خاصة سرطان الجلد وسرطان الرئة ، كما تبين أيضاً أن **THOR** تلعب دوراً مباشراً في نمو وتطور السرطان، ومن ثم عن تسكينها **silencing** تثبط نمو السرطان، مما جعل العلماء يفترضون أن **THOR** سوف تكون هدفاً للعلاجات السرطانية الفعالة حيث أنها سوف لا تتعارض او تتداخل مع الخلايا السليمة.

طريقة أوريون Orion الجديدة لتحديد الطفرات المسببة للسرطان الوراثي:

يعرف أن ٢٪ فقط من جينوم الإنسان معروف ومفهوم للعلماء، هذا الجزء الصغير يحتوي ٢٠ ألف جين تشفر لصنع البروتينات بالخلية، بينما ٩٨٪ المتبقية من جينوم الإنسان يشار إليها بيولوجياً بأنها «المادة السوداء **dark matter**» وذلك لغموضها مثل الفضاء، لذلك يعتبرها العلماء-إفترضاً- أنها هي التي تحتوي علي الجينات الهامة والتي هي وراء أمراض وراثية مثل السرطان والسكر والقلب وإضطراب الأعصاب مثل مرض الحثل العضلي، لذلك يسعى العلماء لدراسة والتعرف علي جينات منطقة المادة السوداء، ودراسة التأثيرات البيئية التي تقوم بتغييرها.

في كلامه عن طريقة أوريون **Orion** الجديدة أوضح البروفيسور «دافيد جولدشتين» مدير معهد الطب الجينومي بجامعة كولومبيا، أن العلماء جاهزين لإلتقاط تقنية أوريون الجديدة والتي يتم من خلالها كشف غموض جينات المنطقة الغامضة بالجينوم وهي تمثل ٩٨٪ من الجينوم، والتي إكتشفتها جامعة كولومبيا، ونشرت نتائجها في مجلة **PLOS One** في ١١ من أغسطس ٢٠١٧، تلك الدراسة تبين منها أنه يمكن التعرف علي طفرة واحدة قد تسبب مرض نادر ومدمر مثل الحثل العضلي **muscle dystrophy**، أصبح وشيكاً، حتي الآن تم

كشف غموض الكثير من تلك المادة السوداء بالجينوم، كما أصبح من السهل تفسير سبب توارث بعض الأمراض مثل السرطان بين العائلات، وكذلك مرض العته **dementia**، تلك الأمراض التي يعتقد الباحثون أن مفتاح الحل لها يكمن في منطقة المادة السوداء أو ما يسمى «الجينوم الأسود» الغير مشفرة علي الجينوم، كما تفسر سبب فشل معظم الباحثون في إيجاد علاجات أو تفسيرات توضح تلك الامور.

بالرغم من معرفتنا أن الجينوم الغير مشفر يقوم بتنظيم الجينات المشفرة، فإن تفاصيل ذلك ما زالت غامضة، وحتى نتائج التتابعات الجينية لتلك المنطقة تعتبر معظمها دون تفسير، من اجل ذلك يبحث معظم العلماء فقط عن الطفرات التي تسبب الامراض، ويقصرون أبحاثهم علي الجينات التي تشفر للبروتينات، ولذلك يعتبرونها الجزء الفضي في الجينوم.

تعتبر تقنية أوريون **Orion** الجديدة أنه تساعد في البحث والتعرف علي الطفرات الممرضة في منطقة الجينات الغير مشفرة، حيث تم إكتشاف تلك الطريقة بالقيام بمقارنة جينوم الإنسان الكامل في ١٦٦٢ من الناس، وتم خلال تلك المقارنة دراسة التغيرات الضئيلة في مواقع -مناطق- من **DNA** لا تخضع للتغير **intolerant**، والتي تفسر ما يحدث من خلال الطفرات في تلك المناطق والتي تكون مسئولة عن حدوث الأمراض، مقارنة بالمواقع السهلة **tolerant**، تم تأكيد تلك النتائج عن طريق عمل خريطة جينية لتلك المواقع في طفرات معروفة مسبقاً أنها غير مشفرة، والتي تشير ان أكثر من ٩٠٪ من التغيرات الجينية في المجتمعات البشرية ترتبط بالأمراض الشائعة الحدوث، تقع بعيداً عن تلك الجينات.

هذا ويوجد ملايين من المواقع الكامنة علي الجينوم دون معرفة وظيفتها، أضاف جولدشتين أن طريقة أوريون لم تكتمل بعد، حيث يلزم التعرف علي الكثير من الجينات الأخرى، والكثير في طريقها للتعرف عليها عن طريق التعرف علي التابع النيوكليوتيدي لها، مما سوف يساعد في حل الغموض الذي يحيط بتلك المادة السوداء بصورة كبيرة.

تكنولوجيا جديدة للتعرف علي طفرات جينات سرطان المخ:

باحثون من مركز السرطان في جامعة ييل **Yale** إستخدموا تكنولوجيا جديدة للتعرف علي التجمعات من الطفرات والتي تسبب سرطان المخ العنيف والمميت جليوبلاستوما (**glioblastoma multiforme (GBM)**، والذي يتم علاجه حالياً باستخدام العلاج الإشعاعي **radiotherapy** والعلاج الكيماوي باستخدام تيموزولاميد **temozolomide** ، لكن في تلك الدراسة وبعد التعرف علي الطفرات الجينية التي تشترك في حدوث هذا السرطان، فقد تتغير تلك الإستراتيجية في العلاج. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Neuroscience** وذلك في ١٤ أغسطس ٢٠١٧.

المعروف ان سرطان المخ يرتبط بأكثر من ٢٢٣ جين منفرداً، إلا أنه في تلك الدراسة، تبين أن السبب هو عدد من الطفرات الجينية المشتركة وليس جين واحد، إستخدم فريق البحث تقنية التعديل الجيني «كريسبر **CRISPR**» وتكنولوجيا تسمى المسح التكنولوجي، وذلك من اجل التعرف علي الطفرات الجينية التي تشترك جميعاً في هذا السرطان العنيف، ومن خلال تتبع أكثر من ١٥٠٠ طفرة جينية في فئران التجارب، تعرف الباحثون علي عدد من الجينات تشترك في حدوث هذا السرطان شملت جينات، **B2m-Nf1. MII3-Nf1 and Zc3h13-Rb1**، تلك الجينات تعمل معاً مما يؤدي لحدوث سرطان المخ جليوبلاستوما، هذا إضافة إلي أن الباحثون إكتشفوا حدوث طفرتين في جينات هي **Zc3h13 and Pten**، تلك الطفرات تؤثر علي التعبير الجيني لطفرات جين **Rb1**، والتي تزيد من مقاومة هذا السرطان العنيف للعلاج الكيماوي، تلك النتائج سوف تساعد الباحثون في إكتشاف علاجات وأدوية تفصيل لكل حالة مرضية بمفردها، مما سوف يزيد من فرصة الشفاء من هذا السرطان.

كريسبر مع الكمبيوتر وثورة في التعرف علي نقاط الضعف للخلايا السرطانية: في بحث نشر في مجلة نيتشر للوراثة **Nature Genetics** في ٣٠ أكتوبر

٢٠١٧، عن نظام تقنية التعديل الجيني «كريسبر-كاس ٩ أو CRISPR-Cas9» واستخدام الكمبيوتر معاً في تقنية أو طريقة تسمى سيريس CERES، والتي يحدث من خلالها التعديل الجيني علي مستوى الجين، ومن ثم تمكن من التعريف بالجينات الضرورية لنمو وبقاء خلايا السرطان، كي تكون الهدف عند إنتاج عقاقير مضادة للسرطان، وقد كانت نتائج الدراسات السابقة بتقنية التعديل الجيني بتقنية كريسبر كاس ٩، من خلال تكسير DNA، فيحدث خلالها تداخل ومن ثم يعطي نتائج إيجابية كاذبة خادعة في عدد النسخ التي حدث فيها تكبير **amplification**، في المقابل فإنه في تلك الطريقة الجديدة «سيريس CERES» استطاع روبين ميرز Robin M Meyers وزملاءه من تطبيق تلك الطريقة المبرمجة بالكمبيوتر، وإستطاعوا من خلالها حساب بدقة مستويات الإعتماد الجيني الناتج من تقنية كريسبر-كاس ٩، والضرورية لتظهر أثناء حساب عدد النسخ الجينية الخاصة، ومن ثم التعرف علي الخريطة الجينية الخاصة بجينات السرطان، والتي من خلالها تم عمل مقياس جينومي عن طريق تقنية كريسبر-كاس ٩ علي ٣٤٢ خط من خلايا سرطانية، وبعدها تم تطبيق طريقة سيريس CERES علي مجموعة البيانات الناتجة، ومن خلال نتائجها، تناقشت كثيراً النتائج الإيجابية الكاذبة، وكذلك تم أيضاً تقدير وحساب نشاط sgRNA لمجموع النتائج التي حصل عليها روبين وزملاءه، وأيضاً علي النتائج التي نشرت في السابق

والمختلفة عن sgRNA، والتي ساعدت تلك الطريقة في التعريف بنقاط الضعف الموجودة في السرطانات بصورة متخصصة لكل نوع سرطاني، والتي من ثم يسهل بعد ذلك إستهدافها.

كريسبر لتحديد بصمة الطفرات التي تحدث في السرطان:

الطفرات التي تحدث وبسببها ينشأ السرطان او يحدث له تطور ونمو، تلك الطفرات لها بصمة خاصة حسب نوع السرطان، والبصمة موجودة في جينومات خلايا السرطان، والتي تفسر شدة السرطان، كما يساعد التعرف علي وتحديد تلك الطفرات في تشخيص حالة السرطان. وفي دراسة جديدة إستخدم فيها الباحثون إستراتيجية-تقنية-كريسبر-كاس ٩ لتحديد نشأة ومكان الطفرات علي جينومات خلايا السرطان، حيث تقوم بحذف الجينات المفتاح لإصلاح DNA في عضيات القولون **organoids**، يعقبها تحديد تتابع القواعد في الجينومات بعد تطبيق تقنية كريسبر، إكتشف الباحثون من خلال النتائج، حدوث تراكم لطفرات عضيات القولون **organoids**، حيث نقص في جين تصحيح الخطأ **mismatch repair** **gene** والذي يسمى **MLH1**، وهو جين يتم تحريكه ودفعه عن طريق الأخطاء التي تحدث أثناء التضاعف، هذا ويعتبر نموذج مثالي لأشكال نقص تصحيح الخطأ في سرطانات القولون، هذا ويعتبر تطبيق تقنية كريسبر-كاس ٩ علي الجين الممهد لحدوث السرطان والمسمى **NTHL1**، وهو جين يشفر لبروتين الإصلاح الذي يقطع في القاعدة بالجين، ومن ثم يعكس بصمة الطفرة ٣٠، والتي سبق ورصدها العلماء في جينوم خلايا سرطان الثدي، تلك البصمة ٣٠، يمكن أن تنشأ أيضاً من طفرات الخط الخلوي **NTHL1**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «العلوم Science» في ١٣ أكتوبر ٢٠١٧.

آلية نمو وتطور السرطان:

كشف علماء من جامعة نورث كارولينا **University of North Carolina** عن الغموض الذي كان يحيط إنزيم له دور هام في تطور السرطان ويوضح آلية حدوثه، هذا الإنزيم موجود في جميع الكائنات الحية، ماعدا البكتيريا، هذا الإنزيم هو **Set2**، وهو هام لنسخ الجينات التي تقوم بمهمة تخليق خيوط RNA من DNA وذلك في الخلايا. إكتشف الباحثون أن هذا الإنزيم له دور هام في حفظ وكذلك استمرار عملية النسخ **transcripton** بصورة صحيحة

وذلك عندما تكون الخلية تحت إجهاد **stress** من أي نوع (مثل السرطان)، وبدون هذا الإنزيم فإن الخلايا التي تكون تحت الإجهاد في صورة نقص المواد الغذائية **nutrients**، فإن الخلية تبدأ في عدم نسخ تلك الجينات، ومن ثم تحرم الخلايا من أن تتكيف مع المتغيرات التي تواجهها وذلك في ظل هذا الإجهاد.

تناولت الدراسات الأولية منذ خمسة عشر عاماً دور وأهمية هذا الإنزيم «Set2»، وفيها وجد **Strahl** وآخرون، أن إنزيم **Set2**، يعمل عن طريق الارتباط بجزيئات تعرف «مجموعات الميثيل **methyl groups**» وذلك من أجل تثبيت وتدعيم بروتين الهيستون حول **DNA**، وهذا الإنزيم **Set2** الموجود في الخميرة والكائنات الأقل رقيماً - ما عدا بدائيات النواة مثل البكتيريا - ويتشابه مع نظيره في جميع الكائنات الراقية من النباتات والحيوانات، وكذلك يتشابه مع نظيره في الإنسان ويسمى **SETD2** والذي وجد متطفرراً في الخلايا السرطانية، وتسمى عملية ارتباط الإنزيم بمجموعات الميثيلين بالميثلة **methylation**، وتلك العملية التي يقوم بها هذا الإنزيم وهي «ميثلة الهيستون **histone methylation**» تدخل في باب أو تحت مسمى «جودة المنتج أو **quality control** لعملية النسخ الجيني».

عموماً تبدأ **start** عملية النسخ الجيني بنقطة في بداية الجين، ثم تستمر حتي تصل إلي الأمر الذي يشير إليها بالتوقف **stop** وذلك للحصول علي نسخ كامل من **RNA**، لكنه وفي غياب عملية ميثلة الهيستون والتي تتوقف في وجود إنزيم **Set2**، فإن عملية النسخ تلك تبدأ من مكان خطأ - ليس البداية، وإنما بدلاً من ذلك تبدأ من وسط الجين، ولذلك تكون النتيجة نسخ خطأ تسمى «**Cryptic**» من **RNA** والتي تتعارض مع التعبير الجيني العادي **normal expression**، مما يؤدي إلي أن تتحول الخلايا إلي سرطانية. تلك النسخة **Cryptic** من **RNA** والتي تتكون في ظل وجود الخلية تحت إجهاد **stress**، وكان من المعروف سابقاً أن ميثلة الهيستون عن طريق إنزيم **Set2** له تأثير في جذب إنزيم آخر كي يمحوا ما يسمى

بالإشارة الكيميائية **chemical tags** الموجودة في منتصف الجين، وإلا فإن نتيجة عملية النسخ سوف ينتج عنها نسخ جديدة في داخل نفس الجين، لذا قام **Strahl** وزملاءه بإفترض أن إنزيم **Set2**، موجود في الأساس من اجل حماية أو حراسة **guard** ضد عمليات النسخ الغير طبيعية والضارة للخلايا الموضوعه تحت الإجهاد، وكذلك في ظل وجود نسخ خطأ **cryptic** تمثل نقطة ضعف للخلايا.

دراسات جديدة تفسر آلية إنتشار السرطان:

العديد من الدراسات الحديثة عن آليات تفسر كيفية إنتشار السرطان، والذي أخطر مرحلة في السرطان، حيث يصعب معها العلاج، من تلك الدراسات ما يلي:

١- في دراسة حديثة عن إنتشار السرطان، قام بها باحثون من جامعة **University of Freiburg**، ونشرت في مجلة **PLOS Genetics**، خلال يونيو ٢٠١٧، إستنتج من خلال النتائج التي حصل عليها فريق البحث من أن إنتشار السرطان تأتي إشارات **signals** من الأنسجة المجاورة، وذلك نتيجة حدوث تلف في **DNA** الخلايا المصابة نفسها، ومن ثم تكوين السرطان قد ينتشر إلي اماكن أخرى بالجسم، وفي تلك الحالة يسمى «الورم السرطاني الثانوي **secondary tumor**» وقد وجد العلماء أن من وراء ذلك وجود خلايا جذعية **stem cells**، في الأنسجة المجاورة تأتيها الإشارات من الخلايا السرطانية تحثها علي تكوين الأورام السرطانية.

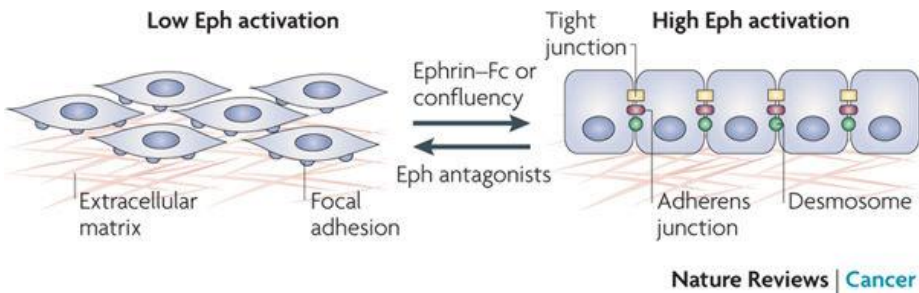
كان العلماء قد إهتموا بدراسة الدور الهام الذي يقوم به عامل النسخ «**FOXO**» والذي يعمل كسويتش جيني **genetic switch**، بحيث ان تنشيط عامل النسخ هذا يؤدي إلي تقوية ضغط المقاومة الخلوية لإنتشار السرطان في كائنات عديدة، وكان عامل النسخ **FOXO** قد اطلال من عمر أحد انواع الديدان الحلقيه «**C.elegans** roundworm»، حيث من خصائصه تثبيط السرطان. كشف فريق البحث عن أن سرطان الدم «لوكميا **leukemia**» يوجد به انواع مختلفة من عامل النسخ **FOXO**، تقوم بوظائف علي النقيض من صورتها الطبيعية

السابقة، بحيث تعمل كجينات سرطان **oncogene**، لذا فكر الباحثون في دراسة هذا العامل **FOXO** ودوره في تطور ونمو السرطان مستخدمين في ذلك الدودة الحلقية **C.elegans**، لأنها دقيقة الحجم (طولها ملليمتر واحد)، وسهلة التداول بالمعمل، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، تبين أن نشاط عامل النسخ **FOXO** كان كافياً لتطور وتكوين السرطان في الخلايا الجذعية، وعندما قاموا بفحص وتحليل الإشارات التي تحت علي تحويل الخلايا الجذعية إلى سرطانية، إكتشف الباحثون ان تلك الإشارات لا توجد في خلايا السرطان نفسها، لكنها تأتي من الانسجة المجاورة، ومن ثم تصل للخلايا الجذعية محولة إياها إلى سرطانية بتأثير تلك الإشارات، كما وجد فريق البحث ان تلك الإشارات بجانب صدورها من جينات السرطان المعروفة، فإنها تصدر أيضاً من جينات أخرى تم تحديدها في الدودة الحلقية **C.elegans**، وكانت تقريباً حوالي ٢٠ ألف جين مسئولة عن حدوث وتكوين السرطان فيها، لذا يعمل الباحثون جهوداً حثيثة لكشف النقاب عن طبيعة تلك الإشارات، حيث يوجد مثلها في الإنسان، إلا أنهم إفترضوا من خلال النتائج، أن إنتشار السرطان يمكن حدوثه دون أن يسبقه في مكان يخر بالجسم تكون سرطان أولي **primary tumor**، وفي الحقيقة كما يقول العلماء فإنه تقريباً ثلث كل أنواع السرطانات التي تنتشر، لم يكتشف بثرة أو لم يتكون بالفعل سرطان أولي لها.

٢- في دراسة أخرى، قام بها باحثون من معمل **Computational Cell and Molecular Biology** بمعهد فرنسيس كريك، بدراسة بروتينات موجودة بسطح الخلايا تسمى إيبيرينز **ephrins**، ومستقبلاتها علي خلايا أخرى وتسمى **Eph** وذلك في العديد من الأنسجة في المجتمعات والخطوط الخلوية المختلفة، وعندما تلتقي الخلايا المختلفة معاً، ترتبط بروتينات إيبيرينز **ephrins** مع مستقبلاتها علي الخلايا الأخرى **Eph**، ومحفزة عمل إشارات داخل كلا نوعي الخلايا، ومن ثم تمنع إختلاطهم وتماسكهم، الامر الذي جعل فريق البحث يقوم

بتعليم **labeled** بروتينات **ephrins** ، ومستقبلاتها باستخدام مواد فلورسنتية مختلفة الألوان لتتبعها وفحصها تحت الميكروسكوب عند مزج الخلايا المختلفة معاً، ومن خلال القياسات والنتائج التي حصلوا عليها، قاموا بعمل نموذج من كمبيوتر يحاكي تفاعلات الخلايا المختلفة معاً، وذلك لفهم كيفية تمايزها عن بعضها.

إكتشف الباحثون، من خلال برامج الكمبيوتر، أنه عندما يقل مستوي جزيء بالخلايا يسمى **N-cadherin**، والذي عندما يكون في مستواه العادي يعمل علي تماسك الخلايا المختلفة مع بعضها، ويجعلها لا تنفصل وهو الوضع الطبيعي في الخلايا السليمة، في المقابل فإن تدني مستواه بالخلايا لا يحدث إلا في السرطان المنتشر، لذلك خلص الباحثون من تلك الدراسة، أن بروتين **ephrins** ومستقبلاتها يعملان علي حفظ الخلايا في مكانها الصحيح بالأنسجة المختلفة، هذا وقد سلطت أيضاً الدراسة الضوء علي دور **N-cadherin** الهام في حفظ تماسك الخلايا، ومن ثم فإن فهم عمل الإشارات الخاصة بهذه الجزيئات، سوف يساعد في توضيح الشيء الخطأ الذي يتم في الخلايا السرطانية والذي يسمح لها بعبور الحدود والإنتشار خلال أعضاء الجسم، شكل (١١)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **The Journal of the Royal Society Interface** في يوليو ٢٠١٧.



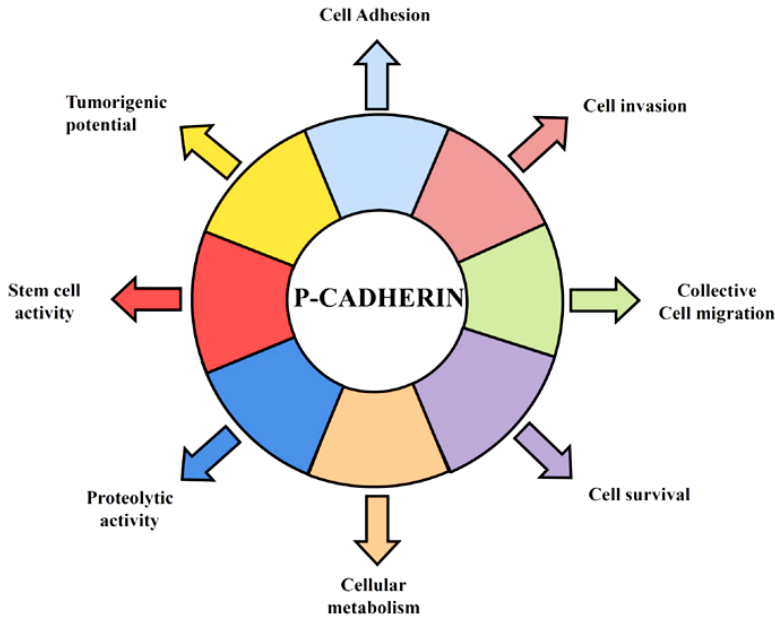
شكل (١١) يبين دور إيبيرين في تماسك الخلايا

٣- قام باحثون من جامعة كاليفورنيا ومعهد أبحاث السرطان بجامعة نورث دام

Notre Dame. Harper Cancer Research Institute بدراسة الآليات الجزيئية التي ينتشر من خلالها السرطان، بهدف إيجاد فرص علاجية جديدة، ونشرت نتائجها في مجلة **Oncology** في يونيو ٢٠١٧. استخدم الباحثون في تلك الدراسة التصوير الحي بالميكروسكوب الإلكتروني، وذلك لدراسة نشاطات الخلية التي ترتبط بزيادة ونجاح عملية إنتشار السرطان، والتي شملت مجموعة بروتينات تساعد الخلايا في تماسكها بعضها البعض، هذه البروتينات تسمى «كادهيرينات **cadherins**»، ولأن هذه البروتينات عن طريقها وبمساعدها تتمكن خلايا السرطان من أن تثبت نفسها **anchore** في أماكن جديدة بالجسم، لذا فكر العلماء في إمكانية إعاقه وتثتيت عملية إنتشار السرطان، عن طريق إيقاف عمل وتعطيل وغلقت **block** هذا البروتين الوسيط في ربط وتماسك الخلايا وهو كادهيرين **cadherin**.

ركز الباحثون علي سرطان المبيض **ovarian cancer**، هذا السرطان في بدايه إنتشاره تصدر منه خلايا بصورة مفردة أو في مجموعات تسمى **multicellular aggregates (MCAs)**، وذلك في الحوض **pelvis** والبطن **abdomen**، ولدراسة كيفية حدوث عملية إنتشار الخلايا السرطانية بالضبط، قام الباحثون بقياس **quantitative** التفاعلات التي تتم بين الخلايا سرطان المبيض الحرشفية **epithelial ovarian cancer (EOC)**، ومتابعة نموذج البطن ثلاثي الأبعاد لجدار البطن، حيث شاهد الباحثون من خلاله، أنه عندما تكتسب خلايا **EOC** بروتين يسمى **N-cadherin (Ncad)**، يصاحب ذلك حدوث شيء في خلايا **EOC** في الإنسان، حيث أن تلك الخلايا يمكنها بذلك إختراق والإلتصاق بجدار البطن، وأكثر من ذلك، يحدث إختفاء في **MCAs** وذلك قبل عملية الغزو **invasion** التي تحدث من خلايا **EOC** والتي تحدث علي مستوى الخلية الواحدة والتي عند تماسكها عن طريق وصلات بين الخلايا بعضها البعض، حيث شوهدت في صورة تجمعات أو كتل **cohort**، وذلك الذي يساعدها في الإنتشار.

تلك الدراسة أوضحت الدور الهام الذي يلعبه **Ncad** في إنتشار سرطان المبيض، الأمر الذي يشجع الباحثون لإيجاد أو تخليق جزيئات تقوم بتعطيل أو غلق **block** هذا البروتين، وذلك عن طريق إستراتيجية علاجية جديدة يمكن من خلالها تثبيط إنتشار السرطان (شكل ١٢).



شكل (١٢) دور بروتينات كادهيرين في إنتشار السرطان

هذا، وعندما درس الباحثون إستجابة الخلايا لإنتاج إنزيم **Set2** في ظل وجودها تحت إجهاد نقص الغذاء، لذا يخطط الباحثون في عمل أبحاث أكثر في هذا الموضوع وذلك لدراسة والإجابة عن سؤال وهو لماذا تزداد عملية النسخ الخطأ **cryptic** بصورة مفاجئة وذلك عند وضع الخلايا تحت إجهاد نقص الغذاء، وأيضاً لمعرفة وأهمية الدور الذي يقوم به إنزيم **Set2** كحارس لأمن وأمان

عملية النسخ خلال كافة أنواع الإجهادات التي تتعرض لها الخلايا، والتي يعتقد العلماء أن إنزيم SETD2 في الإنسان والذي يماثل إنزيم Set2، يعمل كمثبط للسرطان، عن طريق إيقافه لعمليات النسخ الغير مناسبة أو الغير طبيعية التي تحدث في الخلايا، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell Reports خلال يونيو ٢٠١٧ .

٤- كيف تبدأ خلايا السرطان في الانتشار؟

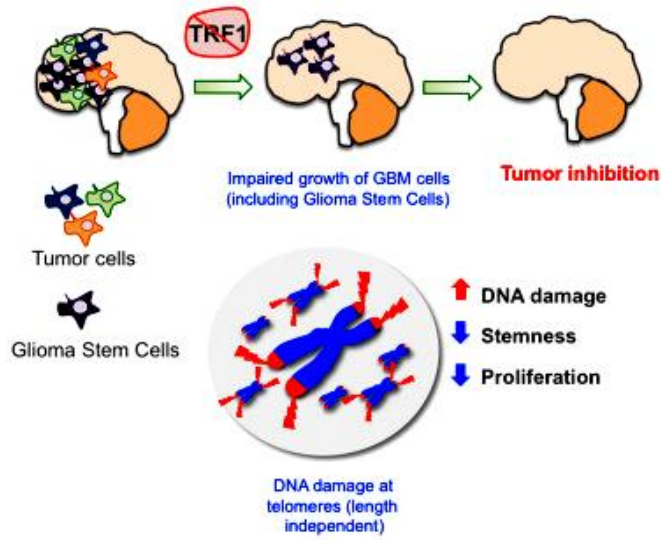
لأن السرطان المنتشر مسئول عن معظم (٩٠٪) من حالات الوفيات جراء أمراض السرطان، ومن ثم فإنه الكشف عن وتسلط الضوء كيفية بدء الخلايا السرطانية في الانتشار، يُعد وسيلة أو للتوصل إلى طرق أو علاجات لإيقاف انتشار السرطان وبالتالي التقليل من حالات الوفيات. في تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من جامعة كاليفورنيا بساندييجو UCSD، ونشرت نتائجها في مجلة Nature Communications، في نوفمبر ٢٠١٧، وفيها كشف الباحثون عن وتعرفوا على الظروف المحيطة بالورم السرطاني الأولي، والتي تجعله وتدفعه علي أن ينتشر إلى مناطق أخرى بالجسم، وهي في الأغلب العظام والكبد والرئة، حيث تجعل الحالة المرضية بعد انتشار السرطان صعبة العلاج سواء بالكيماوي أو بالإشعاع. قام فريق البحث ببناء نخاع كولاجيني ثلاثي الأبعاد 3-D collagen matrix محاكاة للواقع، حيث تساعدهم في الإبحار وتتبع حركة وكذلك هجرة - انتشار metastasize - الأنواع المختلفة من خلايا السرطان في الإنسان، ومن خلال الفحص، كشف الباحثون عن قيام الخلايا السرطانية بتكوين بيئة كثيفة حولها، تلك الظروف تعمل علي تنشيط مجموعة من الجينات بما يسمى «التكيف الجيني gene module» والتي أطلق الباحثون علي تلك الظاهرة إسم collagen-induced network phenotype (CINP)، تبين للباحثين أن هذا التكيف الجيني يقوم بالتعجيل من عملية تسمى vascular mimicry وهي عبارة عن تكوين أوعية دموية جديدة، ضرورية لتبقي علي خلايا السرطان حية، وتساعد في

إنتشاره، بعد ذلك قام الباحثون بفحص CIMP في انواع عديدة من السرطانات المختلفة، وتبين من خلال النتائج ان بإمكانهم استخدام CIMP للتنبؤ عن مدي إنتشار السرطان وذلك من خلال فحص تسعة انواع سرطانية مختلفة، شملت سرطان الثدي، وسرطان البنكرياس، وسرطان الرئة، هذا وقد إستطاع الباحثون أيضاً بالتنبؤ بالفترة التي يمكن أن يعيشها المريض بأي من تلك السرطانات التسعة، ويأمل فريق البحث من خلال الكشف عن CIMP أن يساعد العلماء في إيجاد طرق أو عقاقير توقف إنتشار السرطان، ومن ثم تجنب المرضي الآثار الجانبية العنيفة جراء استخدام العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي.

٥- آلية جديدة لإيقاف إنتشار سرطان المخ:

دراسة جديدة لإيقاف توغل وإنتشار سرطان المخ العنيف «جليوبلاستوما» والتي سوف تزيد من فرصة بقاء المريض حياً فترة اطول، في تلك الدراسة تم الكشف عن وجود بروتين في قمة الكروموسومات يسمى **telomeric repeat binding factor 1 (TRF1)**، عند تثبيط هذا البروتين، يؤدي إلي توقف نمو وإنقسام خلايا سرطان الميورين **murine** وسرطان المخ في الإنسان، لذلك قامت ماريا بلاسكو، رئيس فريق البحث، وزملاءها بالمركز القومي للأسباني لأبحاث السرطان **CNIO** في مدريد، بعمل تلك الدراسة والتي نشرت نتائجها في مجلة **Cancer Cell** في نوفمبر ٢٠١٧، المعروف أن خلايا سرطان المخ جليوبلاستوما تنمو في صورة تشبه النجمة ومن ثم تسمى «أسترو **astrocytes**» ويحتوي ورم المخ السرطاني علي خلايا جذعية تسمى **glioblastoma stem cell (GSCs)**، تلك الخلايا الجذعية هي المسئولة عن عودة نمو واستمرار السرطان. تحتوي **GSCs** علي نسبة مرتفعة من بروتين **TRF1**، وهو بروتين ضمن مكونات معقد بروتيني يسمى «شيلترين **sheltrin**» والذي يعمل كحارث لبروتين تيلوميرز الموجود علي رأس كل كروموسوم-مثل القلنسوة-من اجل حماية الكروموسوم. يقوم **TRF1** بدور هام ومحوري في نمو وإعادة تجديد خلايا

GSCs، من اجل ذلك فكر فريق هذا البحث في إيجاد طريقة لتعطيل -غلق- بروتين TRF1، والذي سوف يؤدي بذلك إلى إيقاف نمو وانتشار السرطان بالمخ، وعندما قام فريق البحث بتطبيق ذلك على فئران التجارب، اعطت نتائج جيدة تمثلت في تحجيم وإيقاف سرطان المخ جليوبلاستوما بالفئران المصابة، ومن ثم زيادة عمرها بنسبة وصلت ٨٠٪، لكن صاحب ذلك بعض الأضرار على كروموسومات الخلايا السليمة، الامر الذي جعل الباحثون يقومون بتطبيق العقار الذي يقوم بتعطيل بروتين TRF1 عن طريق نزع خلايا سرطان المخ الجذعية GSCs من المرضى البشريين بسرطان المخ جليوبلاستوما وذلك قبل نقلها للفئران، ثم قام الباحثون بعلاجها بمركبات تم إعدادها في CNIO والتي تعمل على تعطيل بروتين TRF1 وكانت النتائج التي حصل عليها الباحثون مشجعة حيث سجلت ٨٠٪ تراجع في مستويات TRF1 وكذلك نقص وتحجيم في نمو الورم السرطاني بالمخ، مقارنة بتلك بالفئران التي استخدمت «بلاسيبو»، كما لم يصاحب هذه الطريقة الجديدة في العلاج أية آثار جانبية علب الفئران، بما يعني ان مثبطات بروتين TRF1 أكثر فعالية لعلاج سرطان المخ العنيف (شكل ١٣).

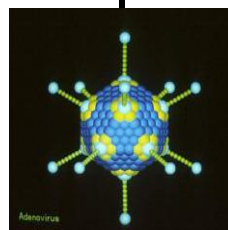
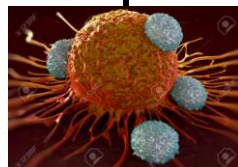


شكل (١٣) يبين تأثير تعطيل بروتين TRF1 علي خلايا سرطان المخ

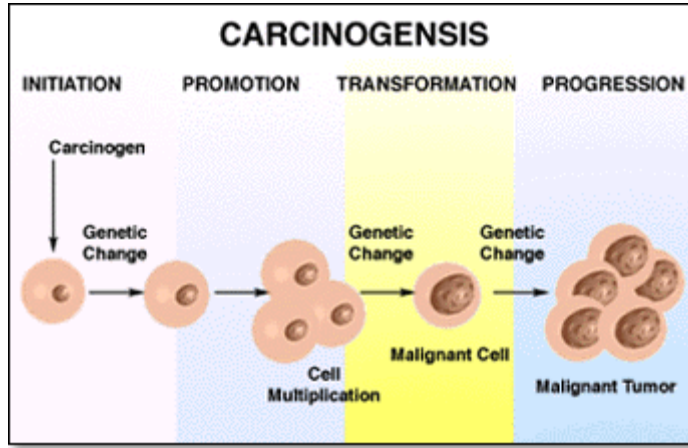
■ الفصل الثالث

المواد المُسرطنة (المُسرطنات) Carcinogens

إن ربط سبب السرطان بعامل واحد فقط تُعد رؤية مفرطة في التبسيط ، لأن السرطان في الحقيقة تشترك عوامل متعددة في حدوثه، وقد يكون لأحد تلك العوامل تأثير ودور كبير في ذلك. المُسرطنات هي أي مادة أو إشعاع تسبب-بصورة مباشرة- في حدوث السرطان، وذلك لما تحدثه من تحطيم الجينوم «الحامض النووي دي إن إيه» DNA أو خلل بالعمليات الأيضية بالخلايا، هذا إضافة إلى أنه ليس بالضرورة ان يكون تأثير المُسرطنات السام لحظي، وإنما قد يكون متخفي أي خبيث insidious . وطبقاً لمنظمة الصحة العالمية WHO، تُعتبر المُسرطنات مسئولة عن ٦٠-٩٠٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان، قد تزيد المُسرطنات من فرصة حدوث السرطان، عندما تعمل علي تغيير العمليات الحيوية أو تحطم الحامض النووي بالخلايا، ومن ثم تفقد تلك الخلايا قدرتها علي التحكم في عملية الانقسام، فتظل تنقسم ميتوزياً بلا توقف مكونة السرطان والاورام، بمعنى ان الخلايا لا تخضع لعملية موت



مبرمج **apoptosis**. المسرطنات قد تزيد من خطورة حدوث السرطان عن طريق ما تحدثه من اضطرابات في عمليات الأيض بالخلية، أو تحطيمها المباشر للحامض النووي، ومن ثم تتداخل مع العمليات البيولوجية بها، فتدخل الخلايا في الإنقسامات المتوالية، مكونة بالنهاية أورام سرطانية (إنظر شكل ١٣)، والتحطيم الشديد للحامض النووي **DNA**، عادة يؤدي إلى عملية موت مبرمج للخلية **apoptosis**، لكن فشل الخلية في عدم تمكنها من موت مبرمج، لذا لا يمكنها بذلك من ان تحمي نفسها من ان تتحول إلى خلية سرطانية.



شكل (١٣) يبين انقسام الخلية المتوال مكوناً في النهاية ورم سرطاني

أنواع المواد المسرطنة:

تنقسم المواد المسرطنة إلى ثلاثة أنواع أساسية هي:

أولاً: المسرطنات الفيزيائية:

مثل الإشعاعات ذات الطاقة العالية، منها الأشعة فوق البنفسجية، وأشعة إكس، وأشعة جاما، تلك الإشعاعات تعتبر مسرطنة، بشرط تعرض الجسم لكمية كافية، لأن الأشعة فوق بنفسجية الموجودة بضوء الشمس، فإذا فرض وتعرض

لها الجسم لفترة طويلة وفي وقت الظهيرة بالذات، فإنها تسبب سرطان الجلد. هذا وللعلم ان المواد والأطعمة التي تتعرض للإشعاع بالالكترونات أو الموجات الكهرومغناطيسية كالميكروويف وأشعة إكس أو جاما لا تعتبر مسرطنة. العديد من المواد المُشعة **radioactive** مسرطنة، ويعود فعلها المسرطن لما تُصدره من إشعاع **radiation** ، مثل أشعة جاما وجسيمات ألفا التي تصدر من بعض المواد المُشعة.

بعض الإشعاعات (الموجات-الكهرومغناطيسية **electromagnetic**) ليست كلها مسرطنة، فمنها الموجات ضعيفة الطاقة في الطيف الكهرومغناطيسي، ومنها موجات الراديو، الميكروويف، والموجات تحت الحمراء **infrared**، والضوء المرئي، حيث تنقصها الطاقة الكافية لكسر الروابط الكيميائية في الجزيئات الهامة بالخلية.

المحمول والسرطان:

النوم بجوار المحمول قد يسبب السرطان والعقم، هذا ما خلصت إليه دراسة قام بها باحثون من قسم الصحة في كاليفورنيا، وحذرت من خلالها الناس لإبعاد التليفون المحمول بمسافة أقدام عديدة عن المستخدم، والذي يستخدم فيها تردد إشارات الراديو، وقد يتعرض من خلالها الناس للإشعاعات الغير صحية، وبخاصة عند تحميل أو تشغيل ملفات كبيرة، والتي من أخطارها انها قد تسبب السرطان والعقم. والمعروف أن تردد الراديو **radiofrequency (RF)** موجود ومصاحب لطاقة المستخدمة في المحمول، من اجل نقل المعلومات، وقد تكون من الدرجة التي تكفي كي تكون خطراً علي الإنسان، علي سبيل المثال، أشارت شركة «آبل» عن أن التعرض لتردد الراديو **RF** موجودة في إعدادات «آي فون **iPhone**» وتلك الملاحظة قد كشفت عن أن إنبعاثات آي فون قد تم تحديدها فقط علي بعد ٥ ملليمتر من الجسم، وتنصح الدراسة بالتقليل من استخدام «سبيكر **speakerphone**» أو لوازم الهاند فري **hand free accessories** من

اجل التقليل من مخاطر تلك الأشعاعات.

ثانياً: المسرطنات الكيميائية:

مثل الملوثات البيئية من المواد الكيميائية كالزرنيخ والكادميوم والمبيدات الحشرية ودخان السجائر وعادم السيارات، تلك المواد الكيميائية التي تعمل علي تكوين طفرات في بعض الخلايا بجسم الإنسان، ومن ثم تؤدي إلي حدوث السرطان. بعض الديوكسينات **dioxins** والمواد الشبيهة بها، والتي تنتج من تسخين بعض المنتجات البلاستيكية، والبنزين، والكيبتون **keptone**، أيضاً تعتبر مادة الأكريلاميد والتي تتكون من قلي البطاطس بشدة وتحول لونها قريباً من اللون البني، هذا إضافة إلي المواد التي تدخل لجسم الإنسان عن طريق الإستنشاق مثل « غبار الأسبستوس **inhaled asbestos**»، والنيكل، والدخان الناتج من المصانع ودخان السجائر وما تحتويه من هيدروكربونات مسرطنة (شكل ١٤)، والتي تحتوي العديد من المواد المُسرطنة منها: البنزوين، والنيتروزأمينات **nitrosamines**، والألدهيدات مثل الفورمالدهيد، والتي تعتبر من المخاطر الناتجة جراء التحنيط، **embalming** وتصنيع البلاستيكات، أيضاً كلوريد الفينيل **vinyl chloride**، التي يصنع منها بلاستيك «البولي فينيل كلورايد والمعروف بالبي في سي **PVC**» تعد هي الأخرى من المسرطنات، أيضاً بعض مبيدات الآفات **pesticides**، والمبيدات الحشرية والبويات التي تستخدم في الطلاء وكذلك الورنيش لأنها تحتوي علي نسبة مرتفعة من الغازات العضوية الطيارة التي تسمى **VOCs**، هذا إضافة إلي بعض الأصباغ **dyes**، والبيئة الشديدة التلوث.

What is in a Cigarette?



شكل (١٤) يبين ما تحتويه السيجارة من مواد مسرطنة

التدخين والسرطان:

تناولت دراسات عديدة علاقة التدخين بالسرطان، ومن اهم واحداث تلك الدراسات ما يلي:

١- خريطة جينية لما يحدثه التدخين من دمار في الحمض النووي DNA:

كشف باحثون ولأول مرة عن طريقة جديدة لخرطنة-عمل خريطة جينية mapping- للأجزاء التي تم تحطيمها علي الجينوم DNA، من تأثير دخان السجائر، ذلك الكشف جاء من معمل الحائز علي جائزة نوبل «عزيز سانكار Aziz Sancar» قام هو وفريق بحثه، نشرت نتائجه في مجلة National Academy of Science في يونيو ٢٠١٧، وفيه قموا بإبتكار طريقة جديدة لخرطنة أماكن علي الجينوم، والتي سوف تخضع للإصلاح بعد التحطيم الشائع في DNA، وبعد ذلك

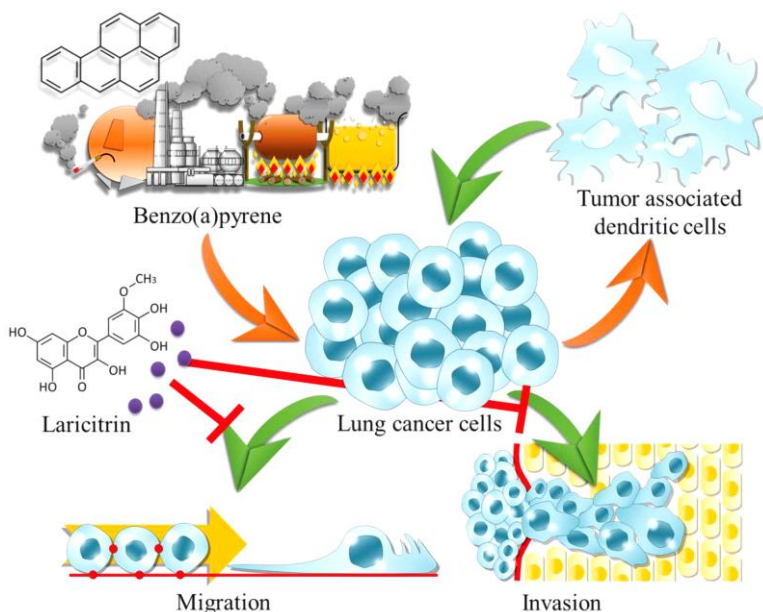
قاموا باستخدام احد التقنيات لوضع خريطة فيها كل ما حدث من تلف في DNA، جراء أخطر مادة مسرطنة علي وجه الأرض موجودة في دخان السجائر

وهي **benzo [α] pyrene**، هذا وسوف تساعد تلك الخريطة الجينية العلماء في فهم أفضل عن كيفية ونشأة السرطان عند المدخنين، هذا إضافة إلي تفسير سبب مقاومة البعض أو حساسية البعض الآخر لهذا السرطان الناتج من تدخين السجائر، ومن ثم دراسة كيفية الوقاية من حدوث السرطان. لذلك ذكر الباحثون من خلال تلك الدراسة عن محتويات السجائر من مواد خطيرة من ضمنها أكثر مادة كيميائية مسرطنة علي وجه الأرض، كما يلي:

بنزو ألفا بيرين **BaP benzo [α] pyrene** وهي من ضمن مجموعة الهيدروكربونات البسيطة والصعبة التأثير، وهي عبارة عن هيدروكربونات عديدة الحلقات الأروماتية والتي تتكون وتشغل حيز في الفضاء الخارجي، تلك المادة هي علي قمة المسرطنات علي وجه الأرض، بما تمثله من خطورة شديدة علي البيئة وعلي الصحة العامة، وحيث انها نواتج حرق مركبات عضوية، مثل نباتات الدخان، ومحروقات يومياً في الغابات، ومحركات الديزل وحرق الخردة، وغيرها، والتي تضيف المزيد من مادة **BaP** في الهواء الذي نعيش فيه وكذلك في الطعام الذي ناكله، لكن السجائر لها النصيب الأكبر فيما يصل للإنسان منها (شكل ١٥).

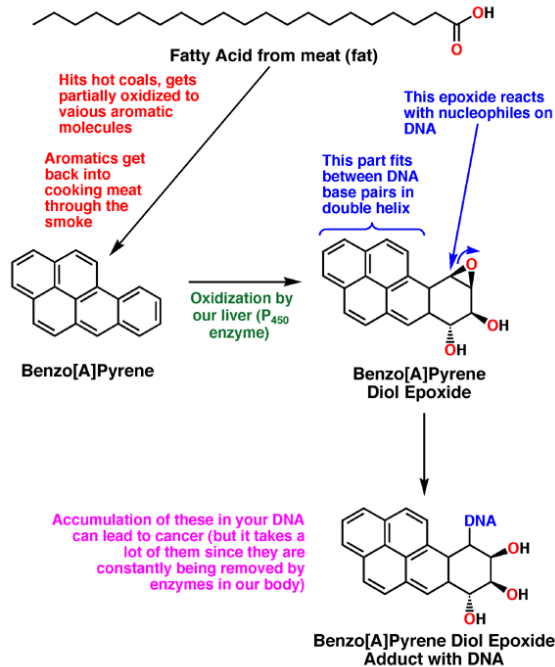
الطريقة الجديدة التي إكتشفها سانكار **Sancar** للتعرف علي أماكن بالجينوم حاولت الخلية في تلك الأماكن بالإصلاح لما تم تدميره جراء حدوث الطفرات فيها من تأثير التدخين، ومن اجل ذلك حصل **Sancar** علي نوبل في الكيمياء عام ٢٠١٥، لدراساته عن الإصلاح الكيموحيوي الذي يحدث في الخلية بالجينوم DNA، وبما أن عملية الإصلاح تلك تتم في أحد خيطي DNA، فإنه وخلال عملية الإصلاح تلك فإن الاجزاء التالفة من أحد الخيطين سوف تطفو حرة، كي تحطمه -إنزيمياً- ما نتج من حطام أثناء العمليات الحيوية بالخلية، ومن ثم تمثل تلك الاجزاء الطافية من خيط DNA والمحطمة مادة صلبة وذهبية للعلماء الذين يهدفون لعمل خريطة لكل حطام الجينوم، حيث أنه ومن الممكن جمع كل تلك

الأجزاء الناتجة، ومن ثم دراسة وعمل تتابع جيني لها، وبعد ذلك يتم تجميع كل تلك التتابعات كما لو أنها اجزاء من أحجية-ألغاز - **puzzle**، وذلك لخلق خريطة للجينوم، وفي النهاية يكمل العلماء الأماكن التي بدأ منها حدوث اول عمليات الإصلاح لما حدث من تحطيم في **DNA**، تلك الخريطة سوف تخبرنا عن كمية السموم التي تتطلب كي تحدث عمليات الإصلاح لما قد تلف من **DNA**، وكذلك سوف توضح الأماكن التي حدث فيها إصلاح بنجاح، ومن ثم لا تتوارث. في تلك الدراسة، اوضح **Sancar** وزملاءه عن تأثير مادة **BPDE** في إحداث تلف في **DNA**، والتي تكون في صورة طفرات يعطي اماكن علي الجينوم حساسة تسمى «البقع الساخنة **hot spots**» والتي تمثل خطورة شديدة علي الصحة، تلك الخطورة تاتي أيضاً من بعض الملوثات البيئية، وملوثات سموم فطرية، مثل الأفلاتوكسن الذي يقوم بتحطيم **DNA** مسبباً سرطان خاصة بالكبد في البلدان النامية.



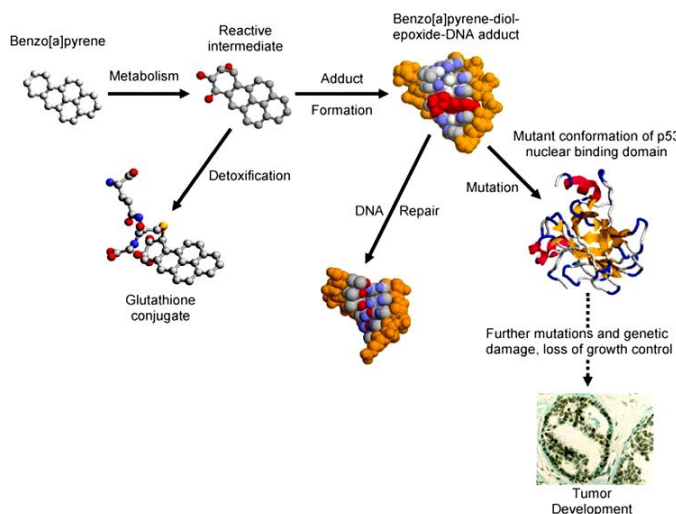
شكل (١٥) يبين دور مادة بنزو ألفا بيرين في حدوث السرطان

المعتاد أنه وعند دخول الهيدروكربونات السامة إلى جسم الإنسان، من خلال التنفس، أو الطعام، تقوم إنزيمات موجودة بأجسامنا في الدم، بتحطيم تلك الهيدروكربونات وتحولها إلى جزيئات أصغر تكون آمنة على الإنسان وغير ضارة، وهذا ما يحدث مع **BaP**، لكن عند تكسير **BaP** تنتج مادة أو مركب إضافي يسمى **benzo [α] pyrene diol epoxide (BPDE)**، والتي تتحول لتصبح أسوأ وخطر من **BaP** نفسها، تتفاعل **BPDE** مع **DNA** مكونة رابطة قوية على القاعدة النيتروجينية جوانين «**guanine**» **G**، والنتيجة هي أن تلك الرابطة تجعل الجين غير قادر على تكوين البروتينات الصحيحة التي كان يشفر لها في الوضع والظروف العادية، وبذلك يكون **DNA** غير قادر على التضاعف عند إنقسام الخلية، ومن ثم حدوث الطفرات الدائمة في خلايا الرئة والتي تحول الخلايا إلى سرطانية والذي يتبعه مرض سرطان الرئة (شكل ١٦)، وشكل (١٧).



شكل (١٦) يبين تحويل مادة بنزو ألفا بيرين إلى بنزو ألفا ديول إبيوكسيد

Schematic diagram showing the mechanism through which exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons is thought to cause cancer



Rundle, Mutat Res 600(1-2):23-36 (2006)

شكل (١٧) تحويل مادة بنزو ألفا بيرين إلى بنزو ألفا ديول إبيوكسيد ودورها في حدوث السرطان

٢-تدخين السجائر وبداية سرطان الرئة:

علماء من مركز جون هوبكنز كيميل للسرطان في بالتيمور قاموا بإجراء بحث جديد كشفوا فيه عن ان التعرض لدخان السجائر سواء عن طريق التدخين أو من خلال التعرض لدخان السجائر (التدخين السلبي) يعمل علي تغيير مسلك خلايا الرئة فيجعلها أكثر إستجابة للتغيرات الجينية أو ما يسمى بالوراثة المكتسبة **epigenetic** والتي تدفع في إتجاه حدوث السرطان، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة خلية السرطان **Cancer Cell** في ١٢ سبتمبر ٢٠١٧.

المعروف أن سرطان الرئة منتشر في العالم كله وقد سجل ٨, ١ مليون مصاب

بسرطان الرئة من إجمالي ١, ١٤ مليون حالة سرطان في العالم في العام ٢٠١٢، وكان التدخين هو الذي أدى أو السبب في ٨٥٪ من المصابون بسرطان الرئة. تناولت تلك الدراسة الجديدة ما يحدثه التدخين من تأثير علي الصفات الوراثية أو التغيرات الوراثية المكتسبة جراء التأثير البيئي ومنها التدخين، وبعيدة عن ما هو مكتوب في جينوم خلايا الرئة طبيعياً ومن ثم تتوارثها الأجيال، ذلك التأثير البيئي قد يغير في سلوك الجينات، علي سبيل المثال، يمكن للتغيرات الوراثية المكتسبة أن تغير في طبيعة الجينات في التي تتحكم في فتح عمل أو غلق الجين، ومن ثم سوف يترتب عليه تغيير في البروتينات الموجودة وسوف تتركب منها الخلايا، أحد تلك التغيرات الجينية تسمى الميثلة **methylation** وهي إضافة مجموعة ميثيل صغيرة تدفع الجين للبدء في العمل في شفرة **DNA**، وتلك العملية ينتج عنها إيقاف-صمت وسكون **silencing**-عمل ونشاط الجين.

في تلك الدراسة أوضح الباحثون مدي تأثير تدخين السجائر والإجهاد **stress** علي خلايا الرئة المنزرعة، وكذلك التغيرات الجينية علي الخلايا بتأثير دخان السجائر والتي ترتبط وتسبب في تكوين الأورام السرطانية بخلايا الرئة. إكتشف فريق البحث تعرض الخلايا لحدوث تدمير في **DNA** في الخلايا مقارنة بالخلايا التي لم تتعرض لدخان السجائر وذلك بعد ١٠ أيام من التعرض للدخان، وقد فسر الباحثون سبب ذلك، أنه إستجابة الخلايا للأكسجين النشط الموجود في الشقائق الحرة **free radicles** التي تنتج عن دخان السجائر، هذا الاكسجين يقوم بأكسدة وتحطيم جزيء **DNA**، هذا وأضاف الباحثون أنه مع استمرار تعرض الخلايا لدخان السجائر فترة أكبر (٣ أشهر) أدى ذلك إلي زيادة أو إرتفاع في هورمون يسمى **EZH2** هذا الهورمون يعمل علي صمت او إيقاف عمل الجينات، لذا فإن تعرض الخلايا لأكثر من ثلاثة أشهر، ينقص أو ينخفض مستوي هذا الهورمون بالتوازي مع الزيادة (مرتين-ثلاثة) في إنزيم **DNMT1** وهو إنزيم يحافظ علي ميثلة **DNA** في العديد من الجينات، والتي تعرف بأنها تقوم بإيقاف أو تثبط تكوين الأورام وهي في صورتها الطبيعية، ويعمل إنزيم **DNMT1** علي الحفاظ علي ميثلة

DNA وذلك في مكان بدء عمل تلك الجينات، ومن ثم يتعطل أو ينقص دور تلك الجينات في منع التحكم في إنقسام ونمو الخلايا. أوضح الباحثون أيضاً خلال تلك الدراسة، أنه في الفترة من ٣-٦ أشهر التي تتعرض فيها الخلايا لدخان السجائر ينقص بشكل كبير مستويات كل من **EZH2** و **DNMT1** لكن يظل تأثيرهما في الحفاظ علي مثيلة **DNA** موجودة، حتي بعد ١٠-١٥ أشهر، هذا وقد وجد الباحثون ما يؤكد علي حدوث تراجع في التعبير الجيني في مئات الجينات، والتي منها جين **BMP3, SFRP2 and GATA4**، وتلك الجينات هي مفاتيح عمل تثبيط جينات الأورام، كما سجلت النتائج أيضاً زيادة ملحوظة (خمس مرات أو أكثر) في نشاط الإشارات التي ترتبط بطفرات جين يسبب السرطان وهو **KRAS**، هذا الجين يرتبط بالسرطان المتعلق بالمدخنين، كما لاحظ الباحثون عدم وجود طفرات أو تغييرات جينية في جين **KRAS** أو في الجينات المثبطة للسرطان والتي تعتمد علي الفترة التي تتعرض لها الخلايا لدخان السجائر، بما يفترض أن فترة التعرض للدخان تؤثر في حدوث السرطان في الخلايا، تلك الفترة حددها الباحثون وهي ١٥ شهر من التعرض لدخان السجائر، لذلك يضيف الباحثون أن العقاقير التي تسبب المثيلة **methylation drugs**، تساعد في الإقلال من مخاطر سرطان الرئة في الأفراد الأكثر عرضة لمخاطر سرطان الرئة.

السجائر الإلكترونية وسرطان المثانة:

السيجارة الإلكترونية لا تحتوي علي التبغ الذي تحتويه السيجارة العادية، لكنها تشبه السيجارة العادية في إحتوائها علي نيكوتين سائل بتركيزات مختلفة، وهي عبارة عن قطعة فولاذ علي صورة السيجارة العادية، وبها بطارية يمكن شحنها، تلك البطارية تقوم بتسخين النيكوتين السائل والمخلوط ببعض المواد الكيميائية والعطرية، هذا ولا يصدر عن السيجارة الإلكترونية دخان، لكن البخار الناتج عن تسخين النيكوتين يتم إستنشاقه وتخزينه بالرئتين. وقد حذرت منظمة الصحة العالمية من مخاطر السيجارة الإلكترونية وذلك لأن السائل به مواد

كيميائية سامة وخطيرة علي صحة الإنسان، هذا بالإضافة إلي أنه عند تداول السيجارة الإلكترونية بين العديد من المستخدمين، فإنها تكون فرصة لانتقال الفيروسات والميكروبات الممرضة الأخرى.

في بحث نشر في مجلة **BST**، في ٧ يوليو ٢٠١٧، أكتشف فيه باحثون من مستشفى جامعة ليونز **University Hospital of Lyon.s Oncology** **Insitute**، طريقة بسيطة لإختبار سرطان المثانة، والذي يمكن من خلالها التنبؤ بعودة المرض في ٨٠٪ من المرضى. فقد طور الباحثون آلة والتي يتم من خلالها قياس مستويات بروتين خطأ في بول الإنسان يسمى **TERT**، حيث يسجل مرضي سرطان المثانة من الناس مستويات من هذا البروتين في بولهم، ومن ثم فإن تحديد هذا البروتين قبل إستشارة المرض، سوف يساعد في العلاج المبكر للسرطان. ومن المعروف -حسب الإحصائيات الرسمية- أن سرطان المثانة، يمثل سابع أكثر أمراض السرطان إنتشارا وشيوعاً في إنجلترا، حيث أن بها أكثر من عشرة آلاف حالة سرطان مثانة جديدة يتم تشخيصهم كل عام.

نظراً للإقبال الكبير علي تدخين السجائر الإلكترونية **e-cigarette** والذي يزداد بشكل كبير، حيث يضطر إلي استخدامها مدمني النيكوتين لكي تساعدهم للتوقف عن عادة التدخين، لذا ومن خلال دراسة جديدة فقد حذر الباحثون مستخدمي السجائر الإلكترونية، من أنهم قد يضعون أنفسهم عرضة لمخاطر سرطان المثانة. ومن خلال فحص عينات بول ٩٢٪ من مستخدمي السجائر الإلكترونية، تبين وجود ٢-٥ مركبات ترتبط بسرطان المثانة، هذا ومن المعروف أن أكثر من ٩ مليون بالغ في الولايات المتحدة الأمريكية وحوالي ٣ مليون في إنجلترا يستخدمون السجائر الإلكترونية.

قام الباحثون بالكشف عن بروتين **TERT** في ٣٤٨ مريض سرطان مثانة، حيث إستنتجوا أن وجود بروتين **TERT** في عينات البول يتنبأ بدقة عن وجود سرطان المثانة في ٨٠٪ من الناس، هذا بالإضافة إلي أن هذه الطريقة تميز بشكل

كبير وجيد بين سرطان المثانة وأمراض المسالك البولية الأخرى، لذلك يأمل الباحثون في كيفية فهم دور بروتين TERT في حدوث سرطان المثانة، الأمر الذي يساعد في العلاج المبكر لهذا السرطان.

تلوث الهواء يسبب السرطان :

في دراسة جديدة برعاية «معهد برشلونة للصحة العامة» والتي تناولت علاقة تلوث الهواء بمخاطر سرطان الكلي وسرطان المثانة، والتي جاءت نتائجها من خلال متابعة إستمرت ٢٢ عاماً لأكثر من ٦٠٠ ألف من الناس بالولايات المتحدة الأمريكية، وقد نشرت تلك الدراسة في مجلة **Enviromental Health Prespectives**، في ١ نوفمبر ٢٠١٧. من خلال تلك الدراسة تبين أن الجزيئات التي تتصاعد من عادم السيارات وهي ميكروسكوبية وحجمها $PM_{2.5}$ ، وم ثم تدخل إلى عمق الرئة، تلك الجزيئات تزيد من مخاطر حدوث سرطان الكلي والمثانة بنسبة ١٥٪. الجزيئات التي تأتي من $PM_{2.5}$ ، يتم قياسها بالملليجرام في المتر المكعب (ug/m^3)، حيث وجد ان كل $4.4 ug/m^3$ تزيد من مخاطر الموت بسرطان الكلي بنسبة ١٤٪ وسرطان المثانة بنسبة ١٣٪. هذا ويتعرض الناس الذي يعيشون بالقرب من الطرق المزدحمة ويتعرضون لإستنشاق ثاني اكسيد النيتروجين والذي يأتي من حرق ديزل السيارات، هؤلاء الناس أكثر عرضة لمخاطر سرطان الأمعاء بنسبة ٦٪ من غيرهم، والمعروف ان ثاني أكسيد النيتروجين تنتج كميات كبيرة منه أثناء حرق وقود السيارات وبالأخص الديزل الذي هو احد مشتقات البترول، وعند تعرض الشخص لكمية منه تساوي ٥، ٦ جزء في البليون، تزيد من فرصة حدوث الموت بسرطان الامعاء بنسبة ٦٪.

غاز الرادون القاتل الصامت والمسبب للسرطان :

باحثون من كلية Cumming للطب في جامعة كالجارى Calgary في كندا، قاموا بدراسة تأثير غاز الرادون radon علي DNA الخلايا، والمعروف أن غاز

الرادون من المواد المشعة وغير مرئي وعديم اللون، وينتج من التحطيم - التكسير - الطبيعي لعنصر الراديوم **radium** والذي يحدث في التربة بشكل طبيعي، ومن ثم قد يتسرب إلى المباني من خلال ما يحدث فيها من تشققات، أو ثقب وفتحات أخرى، بمعنى أن تواجهه ينحسر في الطبقة السفلي بالمباني، أي في أرضية المنازل والمدارس وأماكن العمل، سواء جديدة أو قديمة. قد يزيد مستوى الغاز عن الحد المسموح به كما حددت منظمة الصحة العالمية، مثلاً منزل واحد من كل ١٥ منزل في أمريكا قد يتجاوز مستوى الغاز فيها الحد المسموح به، كما يقدر الباحثون في تلك الدراسة بأن منزل واحد من كل أربعة منازل يزيد مستوى غاز الرادون بها عن الحد المسموح به، مما يعرض ساكنيه لخطر حدوث سرطان في الرئة، حيث إرتبطت أول حالات سرطان الرئة بهذا الغاز في العام ١٩٧٠ بعدما تبين إصابة أعداد كبيرة من العاملين في مناجم اليورانيوم في بحيرة إلبيوت بكندا بسرطان الرئة بسبب التعرض لغاز الرادون، والذي يسبب تحطيم DNA الخلايا مسبباً حدوث طفرات جينية، ومن ثم تدفع تلك الطفرات نحو السرطان.

الطقس والسرطان:

يعد العيش في طقس بارد احد الأسباب التي تجعل الشخص أكثر عرضة للإصابة بالسرطان، ذلك ما خلص إليه الدكتور كونستانتينوس فوكاريديس من كلية الطب في جامعة قبرص، حيث أوضح في دراسة قام بها لفحص حالات السرطان وعلاقتها بالطقس البارد، وقد تبين من خلال النتائج أن معدل حدوث السرطان كان الأكبر في أنيوتس **Inuit's** يليها إسكندنافيا، بينما كانت بريطانيا أكثر بمعدل مرتين من تايلاند، وأرجع السبب لفعل الجينات والتي تمهد لحدوث السرطان لأنها وعند درجة التجمد تساعد الخلايا ومنع موتها، كما ترتبط برودة الطقس بارتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. كانت دراسة سابقة في ٢٠١٠ قد اوضحت أن الطقس البارد والطقس المتطرف، يعجل من حدوث سرطان البروستاتا عند الرجال، وأرجع الباحثون السبب في ذلك

لغياب الشمس فترات طويلة، ومن ثم نقص فيتامين د، بينما في تلك الدراسة فإن الطقس المتطرف، بالإضافة إلى الانتخاب الطبيعي الجيني يحدث طفرات جينية بشكل كبير، وتجنباً لموت الخلايا وكذلك لإصلاح ما يتلف في DNA، هذا ويؤكد تلك النتائج هو ارتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. في تلك الدراسة، قام الباحث بفحص معدل حدوث السرطان في ١٨٦ من المجتمعات البشرية، وقام بربطها بالطقس، حيث إستنتج حدوث ارتفاع في حالات سرطان المريء وسرطان الرئة في الإسكيمو السيبيريين **Siberian Eskimos** وزيادة في حالات سرطان الدم في مرتفعات أرومي **Oromo** في إثيوبيا، هذا وقد ربط بعض العلماء أسباب ذلك بكثرة أبخرة الديزل في تلك الأماكن، بدليل الزيادة في حدوث سرطان الرئة في تلك الأماكن التي يكثر فيها هذه الأبخرة، وقد نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Molecular Biology and Evolution** في ٥ ديسمبر ٢٠١٧.

الكادميوم يسبب سرطان بطانة الرحم:

الكادميوم عنصر معدني سام، يحاكي عمل هرمون الإستروجين بالجسم، فيؤدي زيادة مستواه إلى الإسراع من نمو خلايا بطانة الرحم **endometrial**، أو في الرحم نفسه مما يؤدي إلى حدوث السرطان في المرأة. في بحث جديد، قام بإجرائه باحثون من جامعة ميسوري في كولومبيا، ونشرت نتائجه في مجلة **PLOS ONE**، وذلك في أغسطس ٢٠١٧، يتناول تأثير عنصر الكالسيوم على حدوث سرطان بطانة الرحم عند المرأة. المعروف أن سرطان بطانة الرحم يحدث في المرأة عندما تنمو خلايا بطانة الرحم بصورة سريعة دون تحكم، وهذا السرطان يمثل ٩٢٪ من حالات السرطانات التي تحدث في الرحم، ففي هذا العام وكما تقول الإحصائيات التي تصدرها **CDC** فقد يصل عدد المصابين بسرطان بطانة الرحم في أمريكا إلى ٣٨٠, ٦١ حالة، والسرطان الآخر في الرحم والذي يمثل ٨٪ من الحالات يسمى ساركوما.

التعرض للكادميوم، يسبب مشاكل صحية خطيرة منها أنه يسبب فشل كلوي، وإضطراب في عنصر الكالسيوم بالجسم، كما يزيد من مخاطر حدوث سرطان الثدي وسرطان البنكرياس وسرطان بطانة الرحم. وتعتبر المصادر التعرض للكادميوم عديدة، منها خلال طبيعة بعض الأعمال التي يعمل فيها الإنسان في مجال التصنيع وغيره، لكن عنصر الكادميوم يدخل الجسم أيضاً بصورة عادية من خلال الطعام العادي الذي يتناوله الإنسان والذي يحتوي علي الكادميوم، ويشمل تناول الكبد والكلي، وتناول بعض الأسماك القشرية مثل الجمبري وسرطان البحر والكاوريا، وكذلك الحبوب، والذي ينصح الأطباء بتناولها باعتدال دون إفراط في أكلها.

يعد تدخين السجائر ثاني اكبر مصدر للكادميوم يدخل جسم المدخنين، حيث ان نباتات الدخان تحصل عليه بامتصاصه من التربة، بدليل أن المدخنين بشراهة يحتوي عينات البول عندهم علي كمية مضاعفة مقارنة بغير المدخنين.

في نسيج بطانة الرحم يعمل الكادميوم بنفس تأثير هرمون الإستروجين، حيث أن إرتباط هذا الهرمون بحدوث السرطان بسبب أنه يسرع من نمو الخلايا مما يؤدي لحدوث السرطان، كما توصل الباحثون خلال تلك الدراسة إلي أن معدل حدوث سرطان بطانة الرحم يزيد ٢٢٪ عند النساء الذين يتعرضون للمزيد من عنصر الكادميوم، مقارنة باللاتي يتعرضن له بالنسبة العادية.

شرب الكحوليات وعلاقته بالسرطان:

كشفت دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من الوحدة الإستشارية الطبية بمركز السرطان بجامعة كامبريدج **Medical Research Council Cancer Unit at the Cambridge** عن طائفة من المواد الكيميائية، تنتج بدءاً من عوادم السيارات، والدخان، ومواد البناء، والأثاث، وحتى المساحيق والشامبوهات، تزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان، وذلك لقدرة تلك المواد علي تحطيم آليات إصلاح DNA بالخلية. الألهيدات طائفة من تلك المواد الكيميائية، تحتوي

أجسامنا علي كميات ضئيلة منها، لكنها تتواجد بكثرة في حياتنا في صورة ملوثات بيئية، لذا فإن التعرض لكميات كبيرة من تلك المواد يعرض الإنسان لمخاطر حدوث السرطان. هذا وتوجد الألدهيدات بصورة كبيرة بالأساس بين الذين يتناولون الكحوليات (الخمور)، لأن الكحول يتحول بالجسم إلي أسيتالدهيد **acetaldehyde**، ويقوم إنزيم موجود طبيعياً بالجسم وهو أسيتالدهيد ديهيدروجيناز **ALDH2 «acetaldehyde dehydrogenase»** بتكسير الأسيتالدهيد وتقليل مادة أسيتالدهيد الخطيرة في تحفيزها لمرض السرطان، إلا أن أكثر من ٥٠٠ مليون شخص من العالم معظمهم من اليابان والصين وكوريا، يرثون جين معطوب -خطأ- من **ALDH2**، لذا فإن هؤلاء الناس ونظراً لإفتقارهم لنشاط إنزيم **ALDH2**، فإن الأسيتالدهيد يتراكم لديهم حال تناولهم للكحول، الأمر الذي يجعلهم أكثر عرضة (٣٠-٦٠٪) منهم لمرض السرطان بسبب تأثير الألدheid.

خلال تلك الدراسة، قم فريق البحث باستخدام خلايا بشرية تمت هندستها جينياً وخلايا سرطان ثديي تحمل نسخة معطوبة -خطأ- من جين سرطان الثدي **BRCA2**، وذلك لدراسة آلية التأثير الناجم من التعرض للألدهيدات، وكذلك مدي تحفيزها علي حدوث السرطان، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجدوا أن تأثير الألدهيدات يكمن في تعطيله آلية الإصلاح في **DNA**، والتي تمنع حدوث الطفرات المسببة للسرطان، كما وجد الباحثون، أن الناس الذين يرثون جين سرطان الثدي **BRCA2**، كانوا الأكثر عرضة لمخاطر السرطان عند تعرضهم للمواد الألدهيدية. خلال تلك الدراسة، تم تعريض ١٠٠ فرد يحملون نسخة معطوبة من جين **BRCA2** لخطر سرطانات مثل سرطان الثدي، وسرطان المبيض، وسرطان البروستاتا، وسرطان البنكرياس، ومن خلال النتائج، وجد الباحثون أن الأفراد الذين تعرضوا للمواد الألدهيدية، زادت فرصة إصابتهم بالسرطان مقارنة بالذين لم يتعرضوا لتلك المواد، تلك النتائج، كما يقول الباحثون

سوف تساعد في علاج وكذلك تجنب مخاطر السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في أول يونيو ٢٠١٧.

المشروبات الكحولية تسبب أنواع عديدة من السرطان:

كلما شرب الإنسان الخمر-الكحول-بكمية كبيرة، كلما كان أكثر عرضة للإصابة علي الأقل بسبعة أنواع من السرطانات، وتشمل سرطان المريء، وسرطان الفم، وسرطان الكبد، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، هذا وتعتبر المشروبات الكحولية مسئولة عن ٥٪ من السرطانات، والوفيات بسبب السرطان، في العالم. وقد حذرت الجمعية الأمريكية لعلم السرطان **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**، في تقرير لها في نوفمبر ٢٠١٧ علي ضرورة مقاومة الخطر الكبير جراء شرب الكحوليات، حتي يقل حدوث السرطان، هذا وقد أوضح التقرير عن أدلة كافية تشير إلي دور الكحول كسبب في حدوث مرض سرطان البنكرياس، وسرطان المعدة، وسرطانات اخري. وتبين أيضاً من المعلومات الحديثة حدوث ما بين ٢٠٠, ١٨ - ٣٠٠, ٢١ حالة وفاة في الولايات المتحدة الأمريكية في العام ٢٠٠٩، حيث تقول البروفيسور **Noelle LoConte**، من كلية الطب والصحة العامة في جامعة ويسكونسون، ان الكحول ينتج عن تكسيه بالخلايا مواد مسرطنة، مثل الأسيتالدهيد، أو يقوم بتحطيم الخلايا مباشرة محدثاً تلف كما في الكبد، والتي بدورها تتحول الخلايا المتليفة إلي سرطانية، كما يرفع الكحول من مستويات هرمون الإستروجين معرضاً المرأة لمخاطر سرطان الثدي، الجدول التالي (١) يوضح نسب حدوث السرطان كما جاء في تقرير **ASCO**.

نوع السرطان	شرب الكحول الخفيف	شرب الكحول المتوسط	شرب الكحول المفرط
سرطان الفم	١٣, ١٪	٨٣, ١٪	١٣, ٥٪
سرطان المريء	٢٦, ١٪	٢٣, ٢٪	٩٤, ٤٪
سرطان الحنجرة	٨٧, ٠٪	٤٤, ٢٪	٦٥, ٢٪
سرطان الكبد	١٪	٠٨, ١٪	٠٧, ٢٪
سرطان الثدي	٠٤, ١٪	٢٣, ١٪	٦١, ١٪
سرطان القولون	٩٩, ٠٪	١٧, ١٪	٤٤, ١٪

تناول مثبطات المناعة فترة طويلة تسبب السرطان:

يعتبر تناول الأشخاص المنقول لهم أعضاء-خاصة الكلي-لعقارات مثبطة للمناعة فترة طويلة من المخاطر الكبيرة في حدوث سرطان الجلد «الميلانوما»، هذا ما توصل إليه باحثون من **M.D.. of University Hospitals Cleveland Medical Center**، في أوهايو، حيث قام الباحثون بتتبع ١٧٤, ١٠٥ من المرضى الذي نقلت لهم الكلي-مستقبلون-وذلك منذ ٢٠٠٤ وحتى ٢٠١٢، والذين أصيب منهم ٤٨٨ (٠٤٪) بسرطان الجلد، أغلب هؤلاء المصابون من الرجال الذين كانوا يتناولون مثبطات المناعة الشائعة الاستخدام لفترة طويلة مثل سيكلوسبورين **cyclosporine**، أو سيروليمس **sirolimus**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **JAMA Dermatology**، في يوليو ٢٠١٧.

العوامل التي تزيد من مخاطر السرطان:

في دراسة جديدة قامت بها الجمعية الأمريكية للسرطان ACS ونشرت نتائجها في مجلة **CA: A Cancer Journal of Clinicians** في نوفمبر ٢٠١٧، والتي تناولت الظروف الحياتية والمعيشية والتي يمكن ان تؤثر في حدوث السرطان، ومن ثم يمكن التغلب عليها للإقلال من فرصة الإصابة بهذا المرض الخطير. شملت تلك الدراسة فحص أكثر من مليون ونصف (٩٧٥, ٥٧٠, ١) حالة سرطان، والتي قد إنتهت بوفاة ٥٢١, ٥٨٧ حالة، وذلك خلال دراسة وفحص ٢٦ نوع سرطان مع ١٧ عامل خطر لحدوث السرطان، عوامل الخطر تلك تم تسميتها بـ «**modifiable**» حيث خضعت المشاركين من الناس لمقاييس قابلة للتغيير ويمكن تجنبها، مثل عوامل الخطر والتي منها:

- ١- التدخين
- ٢- شرب الكحول
- ٣- السمنة أو الوزن الزائد
- ٤- تناول وجبات خالية من الألياف
- ٥- إستهلاك وتناول لحوم حمراء معلبة أو مصنوعة
- ٦- الإقلال من تناول الفاكهة والخضروات
- ٧- التعرض للأشعة فوق البنفسجية
- ٨- إنخفاض الكالسيوم
- ٩- الإقلال من الحركة وعدم ممارسة الرياضة

وقد جاءت النتائج تفيد بان ٦ إصابات بالسرطان قد إرتبطت بالفعل بعوامل الخطر المذكورة. تم جمع البيانات والمعلومات من مراكز مقاومة والحماية من أمراض السرطان CDC وايضاً من المعهد القومي للسرطان NCI ، وقد ذكر

الدكتور إسلامي Islami وفريقه ان نتائج الدراسة قد اوضحت، ان ٤٢٪ من كل السرطانات خضعت لعوامل الخطر **modifiable** السبعة عشر حيث تبين ان علي قمة عوامل الخطر، كانت ثلاثة هما الأكثر خطورة، وهي التدخين، والوزن الزائد (السمنة)، وشرب الكحول. وقد اظهرت النتائج، ان ٩٠٪ من إجمالي حالات السرطان والتي كان أغلبها ٢٩٪ حالات متشابهة جراء تدخين السجائر، وسجلت السمنة أو الوزن الزائد نسبة ٨، ٧٪ من كل حالات السرطان، توفيت منها ٥، ٦٪، بينما ٦، ٥٪ من حالات السرطان، حيث توفيت منها ٩، ٤٪ كانوا يتناولون الكحول، اما الأشعة فوق البنفسجية فقد تآثر بها ٧، ٤٪ وتم تسجيلها ضمن حالات السرطان، توفيت منها ٥، ١٪ حالة، من ناحية قلة الحركة أو نقص النشاط الجسماني او عدم ممارسة الرياضة، فقد سجلت ٩، ٢٪ من الحالات، منها ٢، ٢٪ حالة وفاة. هذا وقد كان سرطان الرئة علي قمة حالات السرطان جراء عوامل الخطر السابق ذكرها، حيث سجلت ٨، ٨٥٪ من حالات السرطان، وكان تدخين السجائر هو السبب الرئيسي في ذلك، وأكثر من ٧٠٪ من حالات السرطان كانت من نصيب سرطان الكبد، و ٥٥٪ لسرطان القولون، وما يقرب من ٢٩٪ لسرطان الثدي، وكان التدخين ايضاً احد اهم اسباب ٥٠٪ من سرطان البلعوم، وأيضاً ٤٧٪ من سرطان المثانة، في النهاية إرتبطت ١٠٪ من سرطانات القولون بقلة تناول المصابون للالياف في طعامهم.

العادات الثمانية السيئة التي يمكن تجنبها للوقاية من السرطان:

ثمانية عادات سيئة في حياتنا اليومية، والتي عن طريق تغييرها يمكن إنقاذ ١، ٣ مليون وفاة كل عام جراء الإصابة بمرض السرطان. هذا ما جاء في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد **QIMR Berghofer** لأبحاث السرطان في أستراليا، ونشرت نتائجها في مجلة **International Journal of Cancer** في ١٤ ديسمبر ٢٠١٧. ما يقرب من ٤٠ حالة وفاة بمرض السرطان أفاد الباحثون من انه بالإمكان تجنب ٨ من العادات التي يمارسها الأشخاص في حياتهم اليومية، ومن

أهمها ثلاثة هي التوقف عن التدخين، وتناول الطعام الصحي، وعدم الإسراف في شرب الكحوليات وغيره من المسكرات **boozing** والمسئولة عن ٤, ٣٠٪ من إجمالي حالات الوفيات جراء كل عام مرض السرطان، منهم ٥, ٢ مليون فقط بسبب تدخين السجائر. الخمس عادات السيئة الأخرى، تشمل التعرض للأشعة فوق البنفسجية، والسمنة، ونقص المجهود الجسماني أو عدم الحركة المطلوبة وعدم ممارسة الرياضة، تلك العادات مسئولة عن ٤, ١٤٪ من حالات الوفيات بسبب السرطان. في تلك الدراسة إعتبرت السمنة مسئولة عن ٥٪ من موتي السرطان، بينما عدم ممارسة الرياضة مسئولة عن ٨٪ من الحالات. هذا وقد جاءت النتائج مشيرة إلى أن تلك العادات الثمانية السيئة قد كانت سبب الوفاة في ٤١٪ من الرجال، بينما وصلت النسبة إلى ٣٤٪ في حالات الوفيات في النساء. الجدول التالي (١) يوضح نسب الوفيات حسب كل عادة من العادات الثمانية:

العادة السيئة	نسبة الوفيات
١- التدخين	٢٠, ٣٪
٢- الفقر الغذائي	٥٪
٣- إدمان شرب الكحوليات	٢, ٤٪
٤- التعرض للأشعة فوق البنفسجية	٣, ٢٪
٦- السمنة	٥٪
٧- عدم ممارسة الرياضة	٥٪
٨- الهرمونات	٤. ٪

ثالثاً: مسرطنات بيولوجية:

الشائع بين عامة الناس أن المسرطنات ترتبط بالمواد الصناعية **synthetic**، لكن حقيقة الأمر فإنها توجد أيضاً في بعض المواد الطبيعية والبيولوجية، منها بعض السموم التي تفرزها بعض الفطريات مثل «الأفلاتوكسين **aflatoxin** B1 (AFB1) الذي يفرزه فطر «أسبرجيلس فلافس **Aspergillus flavus**، عند نموه علي بعض الحبوب المخزنة لفترة طويلة أو التي تتعرض للرطوبة وسوء التخزين مثل الذرة وال فول السوداني وبعض الثمار الأخرى مثل البندق وبعض المكسرات، مكونة «العفن»، والذي يؤدي إلي سرطان في الكبد، وكذلك الشقائق الحرة **free radicals**، والتي تسرق أو تنزع الإلكترونات من الجزيئات في الجسم، محطمة الخلايا وتؤثر بذلك علي وظائفها الطبيعية .

بعض الفيروسات التي تصيب الإنسان تسبب سرطان، منه فيروس الهربس، وفيروس الكبد ب **HBV** وفيروس الكبد سي **HCV**، وفيروس الورم الحليمي **HPV**، وفيروسات أخرى. هذا إضافة إلي أن بعض انواع البكتريا الممرضة يمكنها أن تسبب السرطان عندما تصيب الإنسان، منها البكتريا التي تعيش في المعدة «هيليكوباكتر بيلوري **Helicobacter pylori**، وبعض من الطفيليات منها طفيل البلهارسيا شيستوزوما **Schistosomas**.

هذا وقد كشف بحث نشر في ٤ إبريل ٢٠١٧ في دورية الأمعاء «**Gut**» الطبية والتي تصدرها الجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي، يشير إلي أن استخدام المضادات الحيوية لفترة طويلة-الإفراط في الاستخدام-يمهد للإصابة بسرطان القولون **colorectal adenoma**، وذلك لأن المضادات الحيوية تعمل علي تغيير التنوع الميكروبي بالأمعاء **microbiome**، من خلال زيادة أعداد بعض الأنواع وتسببها علي حساب انخفاض أو إختفاء أنواع مفيدة أخرى، وذلك من شأنه إضعاف مقاومة الجسم ويمهد لتكوين الورم السرطاني. وفي بحث آخر، تم نشره في ١٤ يوليو ٢٠١٧ بمجلة **PLoS Pathogens**، قم بإجراءه باحثون من

مركز علوم الصحة بجامعة تكساس في بريان **Bryan**، أثبتوا خلاله وجود علاقة بين البكتريا العنقودية «ستربتوكوكس جالوليتيكس **Streptococcus gallolyticus (Sg)** وسرطان القولون، حيث تعمل هذه البكتريا علي تحفيز نمو والإسراع في إنقسام الخلايا من خلال بروتين هام والذي يقوم بدور محوري في سرطان القولون ويسمي بروتين **beta-catenin (β-catenin)**، والذي يعمل علي تنظيم الإشارات التي تتحكم في مسارات نمو وإنقسام خلايا القولون، وبالتالي تكوين أورام سرطانية بالقولون، لذلك يأمل الباحثون في سرعة تشخيص سرطان القولون من خلال بروتين **β-catenin** أو إيجاد علاجات فعالة تعمل علي هذا البروتين.

بكتريا الفم وسرطان المريء:

في دراسة جديدة نشرت نتائجها في مجلة «أبحاث السرطان **Cancer Research**» في أول ديسمبر ٢٠١٧، وقام بإجرائها باحثون من كلية الطب في **NYU** بنيويورك. في تلك الدراسة تناول الباحثون حالات السرطان التي نجمت عن بكتريا الفم -القناة الهضمية العليا-، هذا إضافة إلي تأثير عوامل خطر أخرى، مثل التدخين، وتناول الكحول وكذلك مؤشر كتلة-وزن-الجسم **BMI**، حيث ركز الباحثون علي الخلايا المبطنة للمريء والتي تتحول إلي سرطانية، خاصة **esophageal adenocarcinoma «EAC»** و **esophageal squamous carcinoma «ESCC»**، تناولت الدراسة ذلك النوعين من السرطان. ولأن الفم يحوي مئات الانواع من البكتريا، والتي تتمركز في أماكن عديدة بالفم، مثل اللثة، وبين وعلي الأسنان، واللوزتين، والخدين، واللسان، ذلك التنوع البكتيري يختلف حسب طبيعة حياة كل إنسان، مثلاً ما إذا كان الفرد مدمن شرب الخمر، أو مدخن، وكذلك نوع الطعام الذي يتناوله في وجباته. كانت دراسات سابقة قد أوضحت وربطت بين حدوث سرطان العنق والرقبة والبكتريا التي تسبب أمراض اللثة. في تلك الدراسة، قام فريق البحث بفحص ودراسة ١٢٢ ألف فرد خلال ١٠

سنوات، ومتابعة حدوث سرطان المريء في هؤلاء المشاركين في الدراسة، كما قاموا بمقارنة التركيب الوراثي والتتابع الجيني-المعلومات الوراثية-لبكتريا الفم للأفراد الذين أصيبوا بسرطان المريء، وألك الذين لم يصابوا، حيث تبين من خلال نتائج الفحص، وجود بكتريا تسمى «تانيريللا فورسيسيا *Tannerella forsythia*» والتي ترتبط بشكل مباشر بسرطان *EAC* وكذلك وجود عدد كبير من بكتريا «بورفيروموناس جينجيفاليس *Porphyromonas gingivalis*» قد إرتبط بسرطان *ESCC*، في المقابل عزل فريق البحث نوعين من البكتريا وهما: ستربتوكوكس *Streptococcus* ونيسيريا *Neisseria*، وكلاهما كانا اقل خطراً في حدوث سرطان المريء، حيث قل وجودهم خاصة عند المخنين، والمعروف ان بكتريا نيسيريا *Neisseria* تقوم بدور كبير في تكسير المواد السامة-والمسرطنة- في دخان السجائر، تلك السموم قد وجدت في فراغات الفم عند غير المدخنين.

رابعاً: محفزات المسرطنات *Co-carcinogenes*

بعض المواد الكيميائية لا تسبب السرطان بنفسها بشكل مباشر، وإنما تحفز أو تساعد المسرطنات *co-carcinogene* علي حدوث السرطان، فعند دخول المادة المسرطنة الجسم، يحاول الجسم التخلص منها بعملية تُسمى «التحول الحيوي *biotransformation*» وهي عملية الهدف منها جعل تلك المادة المسرطنة تذوب في الماء، ومن ثم يسهل إخراجها والتخلص منها، من أمثلة تلك المواد، بعض الألكينات *alkenes*، والتي تتحول إلي مادة سامة عند دخولها جسم الإنسان عن طريق بعض الإنزيمات، لتصبح إيبوكسيد «*epoxide*» تلك المادة يُفضل الحامض النووي-الجينوم-الإرتباط بها بشكل مستديم، وذلك الإرتباط يجعلهما معاً من المسرطنات التي تؤدي للسرطان، وهذه الآلية هي نفسها التي تعمل بها بعض المسرطنات الأخرى مثل البنزوبيرين الموجود بدخان السجائر، والمواد الأروماتية الأخرى، والافلاتوكسين، وغيرها الكثير مثل غاز المستارد *.mustard*.

أخطر الأغذية المسببة للسرطان:

قام مجموعة من العلماء المتخصصين بترتيب عشرة أنواع -حسب خطورتها- من الأطعمة علي قمة مسببات السرطان من حيث خطورتها ومن ثم تجنبها وهي كما يلي:

١- الأغذية المعدلة وراثياً «Genetically modified food»

أكثر من ٩٠٪ من الذرة وفول الصويا المستخدمة في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة الأمريكية معدلة وراثياً، والذي يعتبر مؤشر خطير ومهدد للصحة، هذا وبالرغم من أن الخبراء يتفقون أنه وحتى الآن لم يتم عمل أبحاث كافية للتأكد من التأثير الضار -خاصة خطورة الإصابة بمرض السرطان- علي المدى البعيد لتلك الأطعمة المعدلة وراثياً.

٢- الفشار المصنوع عن طريق الميكرويف Microwave Popcorn

بداية من الكيس البلاستيكي الموضوع به الفشار وحتى المكونات بداخله -الفشار نفسه- يعد ذلك أحد أسباب حدوث السرطان -خاصة سرطان الرئة، حيث أن الزبد الصناعي الإضافي -للكهة- وعند تسخينه تتصاعد منه أبخرة تحتوي علي ثنائي أسيتيل diacetyl وهي سامة للإنسان.

٣- الأغذية المعلبة Canned food

تصطف معظم العلب cans المستخدمة كمنتجات تسمي «بيسفينول BPA «Bisphenol-A

والتي تعمل تغيير خلايا المخ في الفئران جينياً، العديد من المنتجات البلاستيكية، والورق الحراري، وكذلك مواشير المياه وحشو الأسنان تحتوي علي BPS. أيضاً من مخاطر زيادة السرطان الإكثار من اللحوم المحفوظة، مثل اللحم البارد واللانшон والهوت دوج، وذلك لإحتوائها علي مادة حافظة تسمي نيتريت، والتي ثبت انها تزيد من فرصة الإصابة بسرطان القولون.

٤- المشويات من اللحوم الحمراء Grilled red meat

لا شك أن عملية شواء الأطعمة تعطيها نكهة وطعم لذيذ ومرغوب، إلا أن ذلك قد يعود بالضرر علي صحة من يحب هذه الأطعمة المشوية، لأن العلماء إكتشفوا أنه عند إعداد الطعام بهذه الطريقة- خاصة اللحوم المعلبة مثل المجانق أو السجق hot dog- تتحرر منها مادة سرطانية تسمى «الأمينات الأروماتية الغير متجانسة heterocyclic aromatic amines».

٥- مشتقات السكر المكرر Refined sugar

من أكبر مسببات السرطان ذلك النوع من السكر، وهو شراب الذرة العالي التركيز من الفركتوز HFCS، تلك السكريات المكررة أو الأطعمة المصنوعة منها تعتبر مصدر أساسي لغذاء الخلايا السرطانية، هذا والمعروف أن الأغذية العالية المحتوي من السرعات الحرارية تؤدي إلي زيادة الخطورة للإصابة بسرطان الرحم، وربما سرطان الثدي.

٦- الأغذية المدخنة، والمملحة والمخللات Salted. pickled. and smoked food

تلك الأنواع من الطعام، تحتوي بصورة نموذجية علي مواد حافظة، مثل النترات nitrates التي تحافظ علي مدة صلاحية الطعام، عموماً فإن الإضافات التي توضع في الأطعمة المعلبة، يمكنها أن تتراكم في أجسامنا بمرور الوقت، وفي النهاية فإن تلك المواد السامة تحطم الخلايا ومن ثم تؤدي إلي أمراض كثيرة منها السرطان، خاصة سرطان المعدة. وعند تسخين الطعام المدخن لدرجة حرارة عالية، فإن مادة النترات nitrates تتحول إلي نيتريت nitrite، وهي مادة شديدة الخطورة، كما أن بعض المواد المضافة للمخللات أو الأطعمة المدخنة مثل الملح ومركبات حامض النيتريك، والتي يمكن أن تتحول بسهولة للنترات الأمينية وتلك لها قدرة كبيرة علي حدوث السرطان في حيوانات التجارب. هذا وينتج من اللحوم المطبوخة والمدخنة أثناء طهيها في درجات حرارة عالية مواد

مسرطنة يطلق عليها PAHs.

٧-المياة الغازية والمشروبات المذابة بالكاربونات Carbonated beverages

المياة الغازية محل جدل بين خبراء الصحة منذ عقدين من الزمن كمسبب رئيسي في حدوث السرطان، حيث أنها مشبعة بمشروب الذرة المرتفع في الفركتوز HFCS، والألوان-الاصباغ- ومواد كيميائية اخري ضارة بالصحة، بالإضافة لخلوها من القيمة الغذائية، فإنها تسرق أو تسحب من رصيد الشخص من العناصر الغذائية-مثل الكالسيوم-الموجودة فيه والتي يحصل عليها من مصادر غذائية اخري، لتخرج بسهولة من الجسم، كما ان إضافة كلمة «دايت-نظام غذائي-diet» علي علبه المشروب الغازي معناها أنك سوف تأخذ مادة «أسبارتام aspartame» وهي سامة بصورة كبيرة علي خلايا الإنسان.

٨-الدقيق الأبيض White flour

عند غرلة الدقيق refined فإن قيمته الغذائية تختفي، ثم تعريضه لغاز الكلورين كي يكون قبول للمستهلك، كما ان مؤشر التسمم «جليسيمك glycemik» مرتفع للدقيق الأبيض، بما يعني أنه يمسك بالإنسولين دونما فائدة أو عائد من الطاقة تستفيد منها الخلايا لباقي العمليات الحيوية بها. هذا إضافة إلي أن المواد النشوية تتحول إلي سكريات بالجسم، ومن ثم تؤدي الزيادة منها إلي زيادة في مقاومة الإنسولين، وأيضاً السكريات البسيطة تعتبر من المغذيات للخلايا السرطانية.

٩-سمك المزارع Farmed fish

زراعة السمك تجارياً، تشمل زيادة كبيرة في عددها (مثل السالمون) وهي تعيش في حيز وبيئة مزدحمة، فتصيبها الأمراض والطفيليات، لذا يضطر المزارعين لعلاجها بإضافة المضادات الحيوية، والمبيدات، ومواد كيميائية أخرى مسرطنة، في محاولة للقضاء علي البكتريا او الميكروبات الأخرى وكذلك

الفيروسات، تلك المواد لها تأثير ضار علي صحة الإنسان وبعضها مسرطن.

١٠- الزيوت المهدرجة Hydrogenated oils

الزيوت النباتية تستخلص من مصادرها بالمعاملة الكيميائية، ومن ثم فإن مواد كيميائية كثيرة تضاف لتغيير الرائحة والطعم، كما أن تلك الزيوت يتم تعليبها مع دهون أوميغا ٦-omega-6، والتي قد ثبت أنها تؤدي إلي تغيير في الغشاء الخلوي في الخلايا، هذا والمعروف أن الأطعمة التي تحتوي علي نسبة مرتفعة من الدهون، تؤدي إلي زيادة الخطورة في الإصابة بسرطان القولون، وربما أيضاً سرطان الثدي. هذا وعند تسخين الزيوت النباتية، مثل زيت عباد الشمس، وزيت فول الصويا، فإنها تفرز مادة الألدheids التي تسبب السرطان، وأمراض أخرى مثل الزهايمر، حيث أن وجبة مقلية بالزيت النباتي مثل السمك والبطاطس تحتوي ١٠٠-٢٠٠ مرة ألدheids أكبر من الحد اليومي المسموح به للإنسان والذي أقرت به منظمة الصحة العالمية WHO، هذا إضافة إلي أنه عند قلي البطاطس لدرجة كبيرة حتي يقترب من أحد درجات اللون البني، فإنها تكون مادة «اكريلاميد» التي تسبب السرطان. في المقابل فإن إنتاج الزبدة وزيت الزيتون من الألدheids عند التسخين يعتبر قليل جداً مقارنة بالزيوت النباتية.

١١- الإفراط في فيتامين بي يسبب سرطان الرئة:

يتواجد فيتامين بي بشكل أساسي في قشرة القمح-الردة-والتي يصنع منه العيش السن، ما عدا فيتامين بي ١٢ والذي يتواجد أساساً في اللحوم، ومنتجات الألبان، والجبن والبيض والأسمال.

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مركز السرطان بجامعة ولاية أوهايو، تفيد بأن الإفراط في تناول فيتامين بي خاصة B-6 or B-12 تزيد من مخاطر سرطان الرئة. المعروف من دراسات سابقة أن فيتامين B-6. B-9. and B-12 لهم فوائد في التقليل من مخاطر السرطان، هذا إضافة إلي فوائدهم ومزاياهم الأخرى لصحة

الإنسان، التي منها دعم وزيادة معدل التمثيل الغذائي، والحفاظ علي صحة الجلد والشعر وتقوية الجهاز المناعي والعصبي. لكن دراسات جديدة أوضحت أن تناول فيتاميني بي **B-12 and B-9** مكملات غذائية تزيد من مخاطر حدوث السرطان بنسبة ٢١٪، خاصة سرطان الرئة، وفي تلك الدراسة التي نشرت نتائجها في مجلة **Journal of Clinical Oncology**، ٢٢ أغسطس ٢٠١٧، والتي أوضح خلالها الدكتور براسكي **Brasky** رئيس فريق البحث، أن تناول فيتامين **B-6** أو **B-12** بجرعات يومية (٢٠ ملي جرام **B-6** و ٥٥ ميكروجرام **B-12**) لمدة عشر سنوات قد رفع من نسب حدوث سرطان الرئة في الذكور المدخنين بنسبة من ٤-٥ مرات عن غيرهم من الذين لم يتناولوا الفيتامين. أوضح براسكي أن فيتامين بي قد يتفاعل -معطلاً- مع ما يسمى مسار أيض ذرة الكربون وحيدة **one-carbon-metabolism**، وهذا المسار هو الذي يحفظ سلامة **DNA**، وكذلك تعبير الجينات المنظمة محدثاً خلافاً مؤدياً للسرطان.

١٢- تناول الدهون والسمنة المفرطة وعلاقتهما بالسرطان:

في تقرير طبي حديث -إبريل ٢٠١٧- أفاد بعض الباحثين البريطانيون عن ارتباط الوزن الزائد والسمنة المفرطة بالإصابة بسرطان الكلي، بما يعادل ٢٥٪ خلال ٢٠١٦-٢٠١٦، وكذلك التدخين يؤدي إلى نفس نسبة الإصابة، وإن لم يتم التأكد حتي الآن من السبب في ذلك، إلا أن بعض العلماء يرجعون السبب للإنسولين الذي يفكك الكربوهيدرات والدهون، ومن ثم تجري معالجته جزئياً بالكلي، الأمر الذي يجعل زيادة الوزن والسمنة المفرطة تقاوم الإنسولين، عن طريق توقف الجسم عن الإستجابة له بشكل صحيح (كما لو أنه إنسولين فنكوش)، فيؤدي ذلك إلى زيادة نسبته بالجسم وينتج عن ذلك إستحثاث الخلايا علي الإنقسام بصورة أسرع من المعتاد ومن ثم السرطان.

دراسات جديدة عن علاقة الأغذية العالية الدهون بالسرطان:

١- زيت النخيل والإكثار من الدهون وعلاقتها بالسرطان:

بحث جديد، قام بإجرائه باحثون بريطانيون، بمنحة من المؤسسة العالمية لأبحاث السرطان **World Cancer Research**، وقاد الفريق البحثي البروفيسور «سلفادور أرنا» من معهد الأبحاث في بارشلونا **IRB**، تبين من خلال نتائجه أن تناول الأغذية المحتوية علي دهون عالية تعمل علي الإسراع في إنتشار السرطان، فقد قام فريق البحث بإطعام الفئران وجبات غنية بالدهون وتحتوي علي حمض البالميتيك **palmetic acid** وهو أحد المكونات الرئيسية في زيت النخيل والتي يتوافر في الأغذية المنزلية، وكانت النتيجة أن تلك الفئران قد إنتشر فيها السرطان بصورة عنيفة، هذا وقد كشفت تلك الدراسة، ولأول مرة عن وجود بروتين يسمى «**CD36**» وهو يعمل كمستقبلات للدهون علي الخلايا، ويقوم بدور أساسي في إنتشار العديد من السرطانات المختلفة، مثل سرطان الفم وسرطان المبيض، وسرطان المثانة، وسرطان الثدي، وسرطان الرئة، وكذلك سرطان الجلد، وللتأكد من الدور الهام لهذا البروتين «**CD36**» في إنتشار السرطان، قام الباحثون بإضافته لخلايا سرطانية من طبيعتها أنها لا تنتشر **non-metastatic**، والتي قد تحولت بفعل هذا البروتين الي سرطان منتشر **metastatic cancer** cells، لذلك يقوم الباحثون بجهود كبيرة لإنتاج أجسام مضادة لبروتين **CD36**، وذلك من اجل منع إنتشار السرطان، والتي سوف تكون سلاح فعال وقوي لعلاج مرضي السرطان في المستقبل، جاءت نتائج تلك الدراسة في مجلة نيتشر **Nature** «» ٢٠١٦.

٢- الأغذية عالية الدسم وسرطان الثدي عند السيدات:

كشف باحثون من مركز السرطان في جورج تاون بواشنطن **Georgetown** **Lambardi Comprehensive Cancer Center** عن أن تناول الوجبات

المرتفعة الدهون-الدسمة-تزيد من مخاطر سرطان الثدي في السيدات، وكذلك تنتقل تلك المخاطر عبر الأجيال، ولأن أسباب سرطان الثدي التي لها علاقة بأسلوب المعيشة **life style**، والتي تشمل شرب الكحول، قلة التمارين الرياضية أو الحركة والنشاط الجسماني، نوع وسيلة منع الحمل، العلاج الهرموني، السمنة، الرضاعة الطبيعية، هذا وقد أضاف الباحثون من خلال تلك الدراسة الخلل وعدم توازن الوجبات الغذائية أثناء الحمل، حيث أن تناول الأطعمة الدسمة والعالية الدهون أثناء الحمل تزيد من مخاطر وتطور سرطان الثدي عند المرأة، وتلك لا تقتصر فقط على المرأة وإنما تنتقل تلك المخاطر للجنين وهو في الرحم، هذا ما أثبتته نتائج تلك الدراسة التي أجراها الباحثون عن الفئران، والتي نشرت نتائجها في مجلة **Breast Cancer Research**، في يوليو ٢٠١٧.

٣-الإكثار من تناول الدهون وسرعة حدوث السرطان:

في هذا البحث إكتشف باحثون من معهد بحوث «ليرنر» في كليفلاند بأهايو، علي إشارات خلال مسارات الخلية تسمى **JAK2-STAT3**، وهي التي تدفع نحو نمو خلايا السرطان الجذعية بالأعضاء، إستجابة لما يتناوله الشخص من دهون بكثرة خلال وجباته، تلك الخلايا الجذعية، تبين من خلال دراسات سابقة أنها السبب في إنتشار السرطان من القولون إلي المستقيم وإلي الجلد. في تلك الدراسة، قام الباحثون بتعطيل مسارات تلك الإشارات، في الفئران، وذلك في ظل تناول تلك الفئران علي وجبات غذائية غنية بالدهون، الأمر الذي عمل علي وقف نمو خلايا السرطان الجذعية في القولون، وبذلك شجع الباحثون في السعي لإيجاد علاج لسرطان القولون يعتمد علي تلك الخصائص. تلك النتائج أوضحت بما لا يدع مجالاً للشك، في الدور الكبير للنظام الغذائي والبيئي والمعيشي علي نمو وإنتشار الخلايا الجذعية في الأمعاء، وربط الباحثون بين تناول الوجبات العالية الدهون وحدث سرطان القولون، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Stem Cell Report**، في يوليو ٢٠١٧. كان باحثون من **Whitehead Institute for**

Integrative Cancer Research، في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، قد نشروا بحثاً في مجلة **Natur** في مارس ٢٠١٦، إكتشفوا من خلاله علاقة كبيرة بين تناول وجبات غنية بالدهون وحدوث سرطان القولون، حيث أن الدهون تحفز نمو وإنتاج خلايا جذعية بالأععاء، نتيجة لحدوث طفرات مما يتسبب عنها سرطان القولون، حيث أن الدهون تشجع نمو والإنقسام السريع في الخلايا الجذعية مكونة أورام القولون السرطانية. المعروف أن الخلايا الجذعية تعمل علي تثبيط نمو الطبقة من الخلايا الطلائية التي تبطن الأععاء، هذا ما حصل عليه الباحثون من خلال تجاربهم التي قاموا بإجرائها علي الفئران، حيث قام الباحثون بإطعام تلك الفئران بوجبات غنية بالدهون (٦٠٪) لمدة تسعة أشهر، فكانت النتيجة زيادة في أوزان جسم تلك الفئران ٣٠-٥٠٪، وصاحبها أورام سرطانية في القولون، والذي لم يحدث في الفئران العادية.

٤- السمنة في مرحلة المراهقة وحدوث السرطان:

نشرت مجلة السرطان **Cancer**، في عددها يوليو ٢٠١٧، عن علاقة الوزن الزائد في مرحلة المراهقة سواء في الذكور وإناث بسرطان القولون وسرطان المستقيم، شملت الدراسة ما يقرب من ٢ مليون، منهم مليون من الذكور، و٢١٢، ٧٠٧ من الإناث خلال مرحلة المراهقة وحتى ٢٤ سنة، ومن خلال الفحص، تبين إصابة ٩٧٧، ١ من الذكور بسرطان القولون والمستقيم، و٩٩٠ حالة إصابة بسرطان القولون والمستقيم من الإناث، تلك النتائج ربطت بين السمنة الزائدة وزيادة مخاطر الإصابة بسرطان القولون وسرطان المستقيم.

٥- دهون البطن وخطورة حدوث السرطان: أ

في دراسة جديدة نشرتها مجلة أونكولوجي **Oncology** في ٢٤ أغسطس ٢٠١٧، رأس فريق البحث جامي برنارد **Jamie Bernard** أستاذ السموم والعقاقير المساعد في جامعة ميتشيجان، والتي أفادت بأنه يتحرر من دهون الجسم خاصة دهون البطن بروتين يعمل علي تحويل الخلايا العادية إلي سرطانية.

المعروف أن ثلث السكان في أمريكا (٣٨٪) يعانون من السمنة، وتلك النسبة كما تقول جامي من المتوقع لها أن ترتفع لتصل إلى ٤٢٪ في ٢٠٥٠، هذا ومن خلال دراسات عديدة سابقة، تقترب السمنة بالعديد من السرطانات، منها سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة وسرطان الكلي. إفتترضت الدراسة أن مؤشر كتلة الجسم **body mass index (BMI)**، ليس له صلة بحدوث السرطان، كما هو الحال مع الدهون الموجودة بالبطن، حيث تمثل تلك الدهون ضرراً ومشكلة كبيرة علي الإنسان، هذا وتعتبر أيضاً مصدراً وعامل خطورة لمعظم المشاكل الصحية وأهمها السرطان. دهون البطن والتي تسمى بدهون الأحشاء **visceral adipose fat (VAF)**، هذه الدهون تحيط بالأعضاء الهامة بالجسم ومنها الكبد والبنكرياس والأمعاء، هي الأخطر في تسببها لمرض السرطان، مقارنة بالدهون الموجودة تحت الجلد **sucutaneous**، وهي دهون تخزن تحت الجلد مباشرة ولا تمثل م خطورة كبيرة مثل دهون البطن والأحشاء **VAF** والتي تعتبر دهون نشطة وتحفز حدوث السرطان، وذلك كما أوضحت النتائج من خلال إطعام الفئران بغذا به كمية مرتفعة من الدهون، وبعد تعريض الفئران للأشعة فوق البنفسجية **B-rays** كي تجعل الخلايا سرطانية، وبعد ذلك تم إزالة طبقة من الدهون **lipectomy** حول وسط الجسم، وبعد فحص تلك الدهون، تبين أن دهون الأحشاء **VAF** أنتجت بروتين بكمية كبيرة -مقارنة بالدهون التي تحت الجلد- وهو عبارة عن عامل نمو لخلايا الفيروبللاست يسمى **FGF2**، إضافة إلى هرمون الإستروجين والذي يمثل عامل خطورة في حدوث السرطان. أوضح العلماء أن **FGF2** قد إشتق من الخلايا الطلائية والخلايا الثديية **mammary cells**، وتلك الأنواع من الخلايا جاهزة وعلي إستعداد كبير لأن تتحول إلى سرطانية.

٦-الدهون العالية المشبعة وسرطان الرئة:

نشر موقع رويترز ٥ أغسطس ٢٠١٧ عن دراسة أوضحت من خلال نتائجها أن من يتناولون الكثير من الدهون المشبعة والتي توجد بكثرة في الزبد ولحوم الأبقار، يتعرضون لمخاطر سرطان الرئة بنسبة ١٤٪ أكثر من الذين يتناولون

القليل من تلك الدهون في وجباتهم، وأضافت «دانكسيا يو» من مركز فاندربيلت في نافشيل بولاية تينيسي، والتي شاركت في تلك الدراسة، أن الطريقة المثلى لتجنب سرطان الرئة هو الابتعاد عن التدخين بالإضافة إلى الابتعاد أيضاً عن الدهون المشبعة قدر الإمكان. هذا ومن خلال نتائج تلك الدراسة، تبين أيضاً أن الإكثار من تناول الدهون الغير مشبعة المتعددة مع الإقلال من الدهون المشبعة خاصة بين المدخنين، لا يقي فقط من أمراض القلب، وإنما يقي أيضاً من مخاطر سرطان الرئة.

وقد نصحت الجمعية الأمريكية للقلب بإتباع نظام غذائي من أجل تجنب الأطعمة التي ترفع ضغط الدم، أو النظام الغذائي لدول البحر المتوسط، حيث ان كلا النظامين الغذائيين يعتمدان علي الطهي بالزيوت النباتية غير المشبعة-خاصة زيت الزيتون-وكذلك تناول المكسرات والفواكه والخضروات الطازجة، ومنتجات الألبان قليلة الدسم، والحبوب الكاملة والدواجن، والإقلال من تناول اللحوم الحمراء والسكر والملح.

٧-إرتفاع الكوليسترول يساعد في إنتشار السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة إلينوي تناولت علاقة النواتج الأيضية للكوليسترول وعلاقته بانتشار السرطان، حيث تبين من خلال نتائج تلك الدراسة أن المستويات المرتفعة من الكوليسترول تزيد من إنتشار سرطان الثدي إلي اماكن أخرى بالجسم. المعروف أن ناتج أيض الكوليسترول وهو كولبريت **culprit** يعمل علي خطف الخلايا المناعية، ومن ثم إعاقته عن القيام بوظيفتها في مهاجمة الخلايا السرطانية ومنع إنتشارها، لذلك فبدلاً من إيقاف الخلايا السرطانية عن الإنتشار، يسهل بعد خطفها من إنتشار السرطان. نشرت تلك الدراسة في مجلة **Nature Communications** في أكتوبر ٢٠١٧، وقد أوضح الباحثون عن إكتشافهم علاج يقوم بوقف عمل ناتج الكوليسترول كولبريت **culprit** والجزيء الذي يقوم بوقف عمله يسمى «**HC 27**»، حيث قام فريق

البحث يقودهم إيريك نيلسون بإطعام الفئران المصابة بسرطان الثدي بوجبات مرتفعة الكوليسترول، ولم يتعطوهم أي عقار يقلل من الكوليسترول المرتفع في تلك الفئران، في المقابل قام الباحثون بإعطاء مجموعة أخرى من الفئران تم تغذيتها أيضاً بوجبات مرتفعة الكوليسترول، لكنهم عالجوها بعقار «ستاتين statins» الذي يخفض الكوليسترول، تبين من خلال الفحص، أن الفئران التي بها كوليسترول مرتفع ولم تحصل علي مخفض الكوليسترول ستاتين حدث بها زيادة في حجم الورم السرطاني وزيادة في معدل الانتشار، بينما الفئران التي عولجت بمخفض الكوليسترول قل فيها إنتشار السرطان ونقص حجم الورم السرطاني، هذا وتبين أيضاً من خلال الفحص، حدوث نشاط غير عادي للخلايا المناعية (التائية والمتعادلة) في المكان الذي يكثُر فيه HC 27 بما يدل علي أن النواتج الأيضية للكلوليسترول -في غياب HC 27- تخطف الخلايا المناعية لمساعدة الخلايا السرطانية علي الإنتشار، ولما كان HC 27 يعمل علي الخلايا المناعية ولا يعتمد علي نوع السرطان، لذلك يعتقد الباحثون أنه بالإمكان تطبيق ذلك النوع من العلاج لأنواع أخرى من الأورام السرطانية.

بعض الدراسات علي الأغذية التي تقاوم السرطان:

في تقرير جديد قام به باحثون من المعهد الأمريكي لأبحاث السرطان **American Institute for Cancer Research (AICR)**، بالإشتراك مع برنامج المعونة العالمية لأبحاث السرطان **World Cancer Research Fund (WCRF)**، هذا التقرير قام من خلاله الباحثون بتقييم الأبحاث العالمية التي تتعلق بنوع الغذاء في الوجبات التي يتناولها الإنسان وكذلك السمنة والنشاط الرياضي وعلاقتها بمخاطر سرطان القولون، حيث تناول التقرير فحص وتقييم ٩٩ دراسة، شملت ٢٩ مليون فرد، أكثر من ربع مليون منهم تم تشخيصهم بإصابتهم بسرطان القولون، كما اوضح التقرير عوامل أخرى تزيد من مخاطر حدوث سرطان القولون، وتشمل: تناول كمية كبيرة من اللحوم الحمراء أو

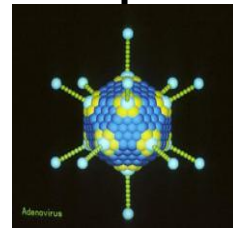
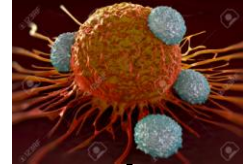
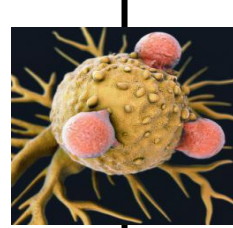
اللحوم المصنعة **procesed** (ما يقرب من ٥٠٠ جرام مطبوخ لحوم حمراء إسبوعياً)، والسمنة المفرطة والتي تزيد من مخاطر الإصابة بسرطان القولون، وايضاً شرب الكحوليات اليومي (٣٠ جرام من الكحول) مثل الخمرة أو البيرة.

أوضح التقرير أيضاً أن تناول ما يقرب من ١٠٠ جرام من الحبوب الكاملة مثل الأرز البني أو الخبز المصنوع من القمح الكامل دون نزع القشرة، بصورة يومية يقلل من مخاطر سرطان القولون بمعدل ١٧٪ أقل من الذين لا يتناولون الحبوب الكاملة، هذا ويعتبر تناول المأكولات التي هي عبارة عن خضروات أو فواكه تحتوي علي ألياف يقلل أيضاً من فرصة حدوث سرطان القولون، كما تقل فرصة حدوث سرطان القولون في الأفراد الذين يمارسون التمرينات الرياضية أو الحركة والنشاط الكثيرة، مقارنة بالذين يجلسون كثيراً. تناول التقرير العلاقة بين سرطان القولون وبعض الأغذية، والتي لم يتم التأكيد علي نتائجها، مثل زيادة مخاطر حدوث سرطان القولون في الأفراد الذين لا يتناولون الخضروات والفواكه الغير نشوية، كما انه توجد نتائج تؤكد زيادة مخاطر السرطان عند الأفراد الذين يقلل غذاءهم عن ١٠٠ جرام من الخضروات والفواكه، كما ان هناك نتائج تؤكد تراجع مخاطر سرطان القولون عند الأفراد الذين يتناولون الأسماك والأغذية التي تحتوي علي فيتامين سي بكمية كبيرة مثل البرتقال والفراولة والسبانخ.

■ ■ الفصل الرابع

أعراض وعلامات وتشخيص السرطان

العلامات والأعراض الخاصة بالسرطان، كلاهما يعتبرهما الأطباء الإشارات التي تدلهم علي وجود إصابة أو مرض، وأن شيئاً بالجسم ليس علي ما يرام، وقد تتداخل الأعراض أو العلامات بحيث يوجد ما يماثل تلك العلامات عندما يحدث جروح للإنسان، أو تعب، أو مرض، أي أنها تعني أن خلل بجسم الإنسان أو حدوث شيء ما ليس صحيحاً، والعلامة هي إشارة لا يراها إلا شخص لصيق أو قريب أو عزيز للمريض بالسرطان، ويمكن للطبيب الماهر أو حتي الممرضة ملاحظتها، وقد تختلط العلامات مع أمراض أخرى، علي سبيل المثال، الحمي، التنفس السريع-النهجان-، أصوات غير عادية تصدر من الرئة يمكن سماعها بسهولة من خلال سماعة الطبيب، عموماً كل العلامات قد تكون لمرض الإلتهاب الرئوي **Pneumonia**، لذا فإن تلك الأعراض والعلامات هي بمثابة إنذار مبكر للدلالة علي ظهور السرطان، لكنها في الوقت نفسه لا تؤكد علي وجوده بشكل محقق، مما يستدعي إستشارة الطبيب للكشف والفحص.



وقد ذكر الخبراء في مجال علم السرطان، أن أكثر من نصف حالات السرطان التي تصيب الإنسان، يمكن تجنبها عن طريق تغيير نمط وأسلوب الحياة. هذا وقد ذكر هؤلاء الخبراء أن أكثر خمس أنواع من السرطان تم تشخيصها في الرجال هي: سرطان الرئة، وسرطان البروستات، وسرطان القولون، وسرطان المعدة وأخيراً سرطان الكبد. بينما في السيدات فكانت الخمس سرطانات الأكثر تشخيصاً هي: سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان الرئة، وسرطان عنق الرحم وأخيراً سرطان المعدة.

أما من ناحية الأعراض الخاصة بمرض السرطان، فهي الأخرى إشارات، يمكن أن يحسها أو يشعر بها المريض، بينما يصعب على الآخرين ملاحظتها بسهولة، على سبيل المثال فإن أعراض مثل الضعف العام والهزال، وضيق التنفس، قد تكون ناتجة أيضاً عن إلتهاب رئوي وليس بسبب مرض السرطان. كما أن وجود علامة أو عرض واحد لا يُعد كافياً بمفرده للتيقن من السبب، على سبيل المثال، فإن ظهور طفح جلدي عند الأطفال، قد يكون علامة على عدد من الأسباب، مثلاً الحصبة، أو مرض جلدي، أو حساسية لبعض أنواع الطعام، لكن إذا كان الطفل قد أصيب بطفح جلدي بالتوازي مع علامات أو أعراض أخرى مثل حمى شديدة، برودة وقشعريرة، وآلام، وإحتقان بالزور، فعند ذلك يمكن للطبيب أن يكون رؤية أكثر وضوحاً عن نوع المرض، في بعض الأحيان فإن العلامات أو الأعراض المرضية لا تعطي -بمفردها- رؤية واضحة كي يعتمد عليها الطبيب في تشخيصه للمرض، لذا فإنه في مثل تلك الحالات يلزم بعض التحاليل والفحوصات وبعض الإجراءات الطبية، مثل عمل أشعة سينية (أشعة إكس X)، أو أشعة مقطعية CT scan، أو رنين مغناطيسي MIR، أو رسم سطحي بانبعاثات البوزيترون PET، أو موجات فوق صوتية من أجل تحديد مكان الورم السرطاني وكذلك العضو الذي به الورم.

أيضاً قد يلزم إجراء تحليل سكر، دهون، بروتينات، وDNA على المستوي

الجزئي لتحليل عينات الدم المأخوذة من الشخص المصاب، علي سبيل المثال يحرر أو يكون سرطان البروستاتا مستويات مرتفعة من مواد كيميائية تستخدم دلالات لأورام البروستاتا وتسمى «PSA prostate-specific antigen»، تذهب للدم ويمكن قياسها وتحديدتها من خلال تحليل عينة دم. أو يمكن أخذ عينة من الورم خزعة «بيوبسي biopsy» لفحصها ميكروسكوبياً، أو استخدام الإندوسكوب (مجوف) وهو آلة إنبوية مرنة تستخدم لفحص الأعضاء المجوفة مثل المريء أو المعدة أو البلعوم أو المثانة ومثيلتها من الأعضاء المجوفة الأخرى.

بعد تشخيص المرض، ولكي يحدد الطبيب مدي إنتشار السرطان، وكذلك المرحلة التي عليها السرطان، والتي من خلالها يحدد الطبيب المعالج الأسلوب الأمثل في العلاج. الطريقة التي يتم من خلالها تحديد مراحل أغلب السرطانات الشائعة، هي نظام «TNM»، حيث T تشير لكلمة ورم وهي من واحد إلى أربعة «١-٤» حيث تشير إلى الدرجة التي عليها حجم السرطان الأولي، و N تشير إلى درجة إنتشار السرطان قريباً من الغدد الليمفاوية، وهي من صفر-٣، حيث لو أن T تساوي صفر معناها سرطان غير منتشر، وهكذا، بينما M تشير إلى ما إذا كان السرطان قد إنتشر لعضو آخر بالجسم أم لا، وهي تأخذ أرقام من صفر-١، علي سبيل المثال لو كان السرطان أو الورم صغيراً ولم ينتشر إلى الغدد الليمفاوية أو إلى أعضاء أخرى بالجسم، يكون وصفه أو وضعه كالتالي: «T=1. N=0. M=0».

عموماً توصيف TNM يؤدي إلى تعريف بسيط لمراحل السرطان، من صفر إلى ٤، بحيث الأعداد الأقل تشير إلى أن السرطان قد إنتشر قليلاً، ومن ثم يمكن علاجه والشفاء منه، بينما المرحلة ٤، تشير إلى أن حالة السرطان مستعصية وغير قابلة للعلاج.

كيفية تكوين السرطان لعلامات وأعراض المرض:

السرطان عبارة عن مجموعة من الأمراض تتسبب علي الأقل في علامة أو عرض واحد، عموماً العلامات والأعراض تعتمد في شكلها علي مكان السرطان

من الجسم، وحجم الورم السرطاني، ومدى تأثير الأعضاء أو الأنسجة الموجود فيها السرطان، فإذا كان السرطان من النوع الذي ينتشر **metastasized**، فقد تظهر العلامات أو الأعراض في أماكن متفرقة ومختلفة من الجسم، ومع استمرار نمو السرطان، فإنه يبدأ في الزحزحة-التحرك-نحو الأعضاء المحيطة، والأوعية الدموية، والأعصاب، وبذلك يمثل ضغطاً والذي من خلاله يشعر المريض ببعض العلامات والأعراض الخاصة بهذا النوع من السرطان، فإذا كان بمكان حساس، كالمخ مثلاً، فإن أقل أو أصغر ورم سرطاني به لا شك سوف يسبب أعراضاً واضحة للإنسان المصاب، حيث يضغط على الخلايا العصبية ويعوق وصول الإشارات العصبية هناك والتي سوف يعقبها خلل في تأدية الوظائف الحيوية بالخلايا، أما إذا كان الورم في الكلي فإنه يعوقها عن وظيفتها الإخراجية، أيضاً إذا كان الورم بنخاع العظام، فقد يعوق إنتاج خلايا الدم في المقابل، فإن السرطان قد يبدأ بمكان ثم لا يعطي أية علامات أو أعراض حتى يصل الورم السرطاني لحجم كبير نسبياً، ومن هنا تبدأ الأعراض في الظهور، على سبيل المثال، السرطان الذي يصيب البنكرياس، لا يسبب أعراضاً واضحة عندما يكون حجمه صغير، حتى إذا ما وصل إلي حجم كبير بما فيه الكفاية كي يضغط على الأعصاب القريبة وكذلك الأعضاء المحيطة بالبنكرياس، من هنا يبدأ المريض في الإحساس بالألم والمرض خاصة في الظهر أو البطن، نوع آخر من السرطان الذي ينمو حول القناة المرارية، ومع استمرار نموه، يضغط على القناة الصفراوية ومن ثم يمنع تدفق العصارة المرارية بها، والتي ينتج عنها إصفرار في عين وجلد المريض والذي يُسمى «يرقان jaundice»، وعندما يصل سرطان البنكرياس إلي مثل تلك العلامات والأعراض، فإن السرطان عادة ما يكون في مرحلة متقدمة، وأنه قد إنتقل إلي أعضاء أخرى بالجسم.

ولأن الخلايا السرطانية في نموها تستنزف معظم طاقة الجسم وتستهلك العناصر الغذائية الحيوية التي تحتاجها خلايا الجسم العادية لأداء وظائفها ونموها العادي، لذا فإن مريض السرطان يمكن للسرطان أن يسبب أعراضاً

أخري، منها الحمي **fever**، والتعب الشديد، وفقدان في الوزن، ، والأنيميا والشعور بالإرهاق، أو قد ينتج عن نشاط الخلايا السرطانية مواد تعمل علي تغيير المسارات الخلوية التي من شأنها أن تحول الغذاء إلي طاقة يعتمد عليها الجسم في نشاطاته، أو قد ينتج من نمو بعض الأورام تكوين هرمونات، كالتّي تُنتجها الغدد الصماء بالجسم في الظروف العادية، لذا فإنها في حالتها السرطانية تغمر الجسم بفائض من تلك الهرمونات -المنظمات- الكيميائية، والتي لها تأثير سلبي علي الجسم، أو قد يقوم السرطان بتحفيز الجهاز المناعي علي تفاعلات مع الجسم ومن ثم تظهر في صورة أعراض وعلامات، او قد تتعارض مع وظائف الجهاز المناعي، مما يمهّد لبعض الإصابات بالميكروبات الإنتهازية، أو قد يحفز تكوين مواد في الدم، تسبب أعراضاً، عادة تكون غير مرتبطة بالسرطان، علي سبيل المثال بعض أنواع سرطان البنكرياس، قد يتسبب في تكوين مواد تسبب حدوث جلطات -تجمعات دموية- في الأوردة التي بالساقين، هذا بالإضافة إلي أن بعض السرطانات التي تصيب الرئة، تكون مواد شبيهة بالهرمونات، تعمل علي رفع مستوي الكالسيوم بالدم، ومن ثم تؤثر علي الاعصاب والعضلات، مما يجعل المصاب يشعر بالضعف والدوار، أيضاً بعض الأورام تعوق مرور الأكسجين إلي مساره الطبيعي في الأنسجة، أخيراً فإن الورم السرطاني يستنزف الجسم ويهلكه في النهاية.

الأعراض والعلامات تساعد في الإكتشاف المبكر للسرطان:

عندما يتم إكتشاف السرطان في بدايته أي في مراحله الأولى، يصبح من السهل علاجه قبل ان يستفحل ومن ثم ينتشر إلي أجزاء اخري بالجسم، وخاصة إذا كان من السهل إزالته جراحياً، مثل سرطان الجلد، حيث يكون من السهل إزالته في عمق الجلد، والتي سوف تساعد المرضي علي البقاء أحياء علي الاقل خمس سنوات بعد التشخيص بنسبة ٩٨٪ من المرضي، في المقابل فإنه إذا لم يكتشف مبكراً فإن فرصة بقاء المرضي علي قيد الحياة مدة خمس سنوات بعد التشخيص

ضئيلة (١٦٪). هناك أعراض وعلامات مؤكدة للسرطان، تتمثل في الجروح التي لا تلتئم، وتبدو مثل الجروح التي لا تشفى، والتغيير في عادات الأمعاء ووظيفة المثانة كأن يصاب المريض بإمساك، أو إسهال، والتغيير في حجم البراز، أو وجود دم في البراز وكذلك وجود ألم أثناء التبول أو وجود دم أو تغيير في البول، وجود بقع بيضاء داخل الفم أو على اللسان، وجود سماكة أو كتلة في الثدي أو أي منطقة أخرى بالجسم، أيضاً صعوبة عند بلع الطعام، مشاكل في الهضم لا تشفى، أيضاً ظهور تآكل أو شامات بالجلد وتغيير في لونه، أيضاً السعال المستمر مع بحة في الصوت.

الطرق الجديدة في طرق تشخيص السرطان:

١- خريطة جينات السرطان:

دراسة التابع الجيني **gene sequence**، الخاصة بخلايا السرطان، تعد من التقنيات الحديثة المستخدمة في التشخيص الدقيق للسرطان، وكذلك لتخليق وإنتاج علاجات أو عقاقير مفصلة **tailored** أو على مقاس كل مريض على حدة، كما يلي:

أ- خريطة لجينوم السرطان تعتمد على تكنولوجيا المصفوفات الصغيرة:

لأن خلايا السرطان تبدو متشابهة عند الفحص الميكروسكوبي، كما أنها قد تتشابه في الأعراض التي تسببها، إلا أنها في الواقع قد تكون مختلفة فيما بينها بشكل كبير، لذلك استطاع «تود جولب» الباحث في معهد ماساتسوستس للتكنولوجيا بتصميم مشروع شامل لجينوم السرطان، وذلك من خلال فحص آلاف العينات من الأورام السرطانية المختلفة من أجل تصنيفها بأسلوب علمي صحيح، حيث يعتمد من أجل تحقيق ذلك على تكنولوجيا المصفوفات الميكرو، أو ما يسمى برقائ **DNA**، تلك الرقائق عبارة عن رقائق زجاجية في حجم طابع البريد، عليها شبكة نقط متقاطعة، يصل عددها إلى ١٦ ألف نقطة، وذلك من أجل أن تمسك **DNA**، وكل نقطة يحدث أن تقوم فيها كل شدة **fragment** من

DNA بدور المسبر **probe**، حيث أنه عندما يتم تمرير عينة **DNA** جينات الورم السرطاني، فإن كل جزء من **DNA** أو **RNA** سوف يرتبط بالمكمل **complementary** له، وبعد خطوة التسخين إلى درجة حرارة ١١٣ لمدة ساعات قليلة، يحدث أن تلتصق بالريقة منتجات مكونات جينوم الورم السرطاني المعين، وهذا المنتج عبارة عن بروتينات تشفر لها جينات الورم السرطاني، وكمية البروتين المرتبطة تعكس -إيجابياً- نسبة وكمية نشاط الجينات، فكلما كانت جينات بعينها هي الأكثر نشاطاً -أي تنتج بروتينات أكثر- تكون هي الأكثر في الورم محل البحث والدراسة.

وقد أوضحت إحدى التجارب علي رقائ **DNA**، أنه يوجد مدي واسع من الأورام تشترك في جينات -نشطة- يصل عددها إلى ١٧ جين.

ب- برنامج كمبيوتر لتشخيص وتحديد نوع ومكان السرطان تلقائياً من خلال عينات الدم:

قام باحثون من جامعة كاليفورنيا في لوس أنجلوس بالولايات المتحدة الأمريكية، بتطوير برنامج كمبيوتر لتشخيص وتحديد نوع ومكان السرطان تلقائياً من خلال عينات الدم المأخوذة من المرضى، نتائج ذلك البحث نشرتها مجلة «بيولوجيا الجينوم **Genome Biology**» في مارس ٢٠١٧، يقوم البرنامج بالبحث عن وكذلك تحديد أنماط جزيئية خاصة **specific molecular patterns** موجودة في **DNA** السرطان بصورة حرة في دماء المرضى، ومن خلال مقارنة التابع النيوكليوتيدي لها **sequence** -البصمة الوراثية- مع قاعدة بيانات **database** لعلم وراثية الأورام السرطانية المكتسبة والمأخوذة من بيانات لأنواع من السرطانات المختلفة، باستخدام علامات مميزة وتسمي «دلالات» أو «واسمات **markers**» خاصة بالسرطان، أضاف الباحثون أن ذلك البرنامج من الدقة بمكان في تشخيص السرطان مبكراً أي حتي في بداية تكوين السرطان، بالرغم من أن مستوي **DNA** الموجود في عينات الدم لمرضي الأورام يكون

منخفضاً تلك المرحلة، ذلك أن البرنامج يساعد في التشخيص المبكر للسرطان، وهذا لا يتوافر في الطرق التقليدية الاخرى المستخدمة في التشخيص.

ج- خرطنة الجينات تحسن من تشخيص السرطان:

التغيرات التي تحدث في تركيب الجينوم تبدو اكثر وضوحاً خاصة في الخلايا السرطانية، فقد إكتشف علماء من معهد بابر **Babram** في كامبريدج بإنجلترا، طريقة جديدة يتم من خلالها تحديد التغيرات التي تحدث في جينوم خلايا السرطان، ومن ثم تدفع في إتجاه تحسين وسرعة تشخيص السرطان، هذا إضافة إلي إيجاد العلاج المناسبة والتي تستهدف بالأخص السرطان بصورة شخصية، بمعنى علاج يتم تفصيله علي مقاص **tailored** المريض. نشرت نتائج هذه الدراسة في مجلة **Genome Biology**، في يوليو ٢٠١٧.

في تلك الدراسة، تم استخدام تطبيق جديد يسمى **Hi-C**، وهو يسمح للباحثين بخرطنة **mapping** المادة الجينية- كيفية ترتيب القواعد النيتروجينية فيها وتسمى تتابع جيني **sequence** داخل الخلايا، ومن خلال النتائج والمعلومات عن التتابع، يستطيع العلماء تعريف التغيرات الجوهرية التي حدثت بالجينوم بسهولة، مثل تلك التي تحدث عند إعادة ترتيب الكروموزومات وما يحدث فيها من تبادل لأجزاء كبيرة من **DNA**، أو ما يحدث من تحريك لأجزاء من الجينوم تسمى **chromosomes**، أو ما يحدث من نسخ عدد متنوع ينتج عنها محو أو نسخ للمادة الوراثية والتي قد يكون لها تأثير قوي وشديد علي سلوك الخلية بعد ذلك، ما سبق من تغييرات لا تستطيع إيضاها أو قياسها الطرق التقليدية الأخرى السابقة، هذا بالإضافة إلي أن ذلك التطبيق أقل في التكلفة من تطبيق طرق التتابع القياسية المتبعة في المعامل.

إستخدم الباحثون خلال تلك الدراسة طريقة **Hi-C** لفحص جينوم خلايا السرطان في ستة أشخاص مصابون بأورام سرطان المخ، حيث إستطاعوا الكشف وتحديد-بدقة كبيرة- ما حدث من تغييرات جوهرية في جينوم الخلايا، ومن

خلال النتائج، تم دراسة الكشف بصورة واسعة عن التغيرات في كل الجينوم، ومن ثم أثبتت تلك الطريقة **Hi-C** أنها وسيلة هامة وضرورية لفهم أوسع لما حدث من تعقيدات صاحبت التغيرات التي تمت في العديد من السرطانات.

٢- تقنية جديدة للكشف السريع عن السرطان:

إكتشف علماء من جامعة ستانفورد تقنية جديدة يمكن عن طريقها الكشف وتحديد لطفرات الجينية في كمية ضئيلة جداً من **DNA** الذي يتحرر من الخلايا السرطانية ويسير مع الدم، هذا الإختبار أو التقنية الجديدة تسمى **single-color digital PCR**، وهي تقنية فائقة الحساسية، يتم خلالها تفاعل وحيد، لذلك فهي غير مكلفة وسريعة.

تلك الدراسة عن هذه التقنية الجديدة نشرت في مجلة **The Journal of Molecular Diagnostics**، وذلك يوم ١٤ أغسطس ٢٠١٧. أوضح الدكتور هانلي **Hanlee P. Ji** مدير مركز تكنولوجيا الجينوم، والبروفيسور بقسم الطب في جامعة ستانفورد بكاليفورنيا، عن قيامه هو وزملاءه باستخدام عينات مأخوذة من ستة مرضي وذلك لفحصها، خمسة من هؤلاء المرضي قد تم من قبل تشخيصهم بإصابتهم بسرطان القولون، والمرضى السادس تم تشخيصه بسرطان **Cholangiocarcinoma**، بعد جيل وتسجيل طفرة مضبوطة علي المقاس، إستطاع الباحثون من تحديد والتعرف علي كمية ضئيلة جداً من **DNA** الخاص بالسرطان في دماء ثلاثة من المرضي، أحدهم تم قد تم التعرف علي ثلاثة طفرات مختلفة به، اما الثلاثة والذين لم تظهر في دمائهم **DNA** سرطاني، فكانوا وقت أخذ العينات يخضعون للعلاج.

يتميز إختبار **single-color digital PCR** بعدة مميزات، منها أنه يستهدف التابع الجيني المحدد والمعلم، بحيث يمكن تقديره باستخدام **PCR**، أما الميزة الأكبر لتلك التقنية الجديدة فهي أنها لا تعتمد علي الإكثار المسبق **pre-**

amplification للأجزاء الجينومية، والذي تتطلبه طرق الكشف السابقة، وكانت تصاحبها الكثير من الأخطاء والإنحياز.

٣- التشخيص المبكر والمباشر للسرطان في مراحله الأولى:

نظراً للكمية الضئيلة جداً من **DNA** التي تحررها-تطلقها-الخلايا السرطانية في الدم، مما يجعل من الصعوب تشخيص وتحديد السرطان من خلالها، إضافة إلى للتغيرات الجينية المرتبطة بالسرطان، دون إلمام ومعرفة الطفرات الموجودة عند بداية حدوث السرطان **primary tumor** الأمر الذي دفع فالين وزملاءه **Phallen et al** على إكتشاف طريقة فائقة الحساسية لتحديد كمية ضئيلة من **DNA** السرطان بالدم، وتم تسمية تلك التقنية **target error correction** **sequencing (TEC-Seq)**، والتي عالجت الصعوبات السابقة التي كانت تواجه الباحثون عند تشخيص السرطان خلال الدم، ومن ثم فبالإمكان تحديد كمية ضئيلة جداً من **DNA** السرطان تسير في دم المريض، حتي في بداية حدوث السرطان، مما سوف يسهل التشخيص المبكر والعلاج الأفضل والمناسب. قام الباحثون بفحص ٥٨ جين مرتبط بالسرطان، بحجم ٨١ ألف قاعدة **81 Kb**، وللتأكد من حساسية تلك التقنية، تم إجراء تحليل لبلازما مأخوذة من ٤٤ شخص سليم، قد تبين من خلال الفحص ظهور تغيرات مرتبطة بمرض يسمى **hematopoiesis** في ١٦٪ من الأشخاص الذين لم تبدو عليهم أعراض لهذا المرض، ودون حدوث تغيير في الجينات التي تدفع **driver genes** والتي تنتمي للسرطانات الصلبة. وبتقييم ٢٠٠ مريض سرطانات متنوعة هي سرطان القولون وسرطان الثدي وسرطان الرئة وسرطان المبيض، من خلال التقييم، تم تحديد حدوث طفرات جسدية في بلازما ٧١٪ من مرضي سرطان القولون، و ٥٩٪ مرضي سرطان الثدي، و ٥٩٪ مرضي سرطان الرئة، وأخيراً ٦٨٪ في مرضي سرطان المبيض، وذلك في سرطان المرحلة الأولى والمرحلة الثانية، كما أن الكشف عن الطفرات في دم المرضي، أظهر إرتفاع ملحوظ ومعه تغيرات في

الأورام لهؤلاء المرضى. هذا وقد تبين وجود كمية كبيرة من DNA السرطان في دم مرضي سرطان القولون والمرتبطة بحدوث إنتكاس وإرتداد للمرض بعد العلاج، تلك التحاليل تعطي رؤية تطبيقية لتشخيص السرطان المبكر والدقيق، دون الحاجة لأخذ عينات خزعات -بيوبسي- أو غيرها مما كان يتم من قبل، وما يترتب عليها كذلك من وضع إستراتيجيات للعلاج تناسب وحجم المرض في بدايته، والتي سوف تسهم بشكل كبير في تقدم وتطور العلاجات الخاصة بالسرطان. نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة **Science Translational Medicine** في ١٦ أغسطس ٢٠١٧.

٤- قلم يتعرف علي السرطان بدقة كبيرة خلال ١٠ ثوان:

إبتكر علماء من جامعة تكساس في أوستين جهاز جديدة يمكن حمله باليد يستخدم في التعرف السريع والدقيق علي السرطان في ثوان معدودة (١٠-٣٠ ثانية)، هذا الجهاز في صورة قلم ويسمي «ماسسيك بين MasSpecPen»، هذا الجهاز سوف يساعد الطبيب في التعرف السريع علي السرطان عند إجراء الجراحة لإستئصال الأورام السرطانية خاصة في الأورام التي يواجه الجراحون أمامها تحدياً حيث تكمن مشكلة كبيرة في إيجاد حدود فاصلة بين النسيج المصاب بالسرطان والنسيج الطبيعي، والتي قد يصاحبها إستئصال أنسجة سليمة وتدمير للأنسجة السليمة، او قد يترك أنسجة سرطانية دون إستئصال، هذا وتتميز تلك التكنولوجيا بالدقة الكبيرة والأمان الكبير، كما يتميز الجهاز بالتشخيص السريع مقارنة بالطرق الأخرى، هذا إضافة إلي أنه غير مكلف. نشرت نتائج وشرح لتلك التكنولوجيا الجديدة في مجلة **Science Translational Medicine**، وذلك في ٦ سبتمبر ٢٠١٧. تصل الدقة في تشخيص السرطان باستخدام هذا الجهاز الجديد إلي ٩٦٪، هذا إضافة إلي أن الجهاز يتعرف علي نواتج أيض الخلايا التي تنفرد بتكوينها الخلايا السرطانية دون السليمة، وتعتبر المواد الكيميائية بصمة للأنسجة. يتم استخدام الجهاز بواسطة لمس قلم الجهاز للجزء من النسيج المراد

إختباره، ومن خلال اللمس، يرسل القلم قطرة ماء صغيرة، تتحرك خلالها المواد الكيميائية الموجودة في الخلايا الحية، تتحرك تلك المواد الكيميائية خلال قطرة الماء، حيث يتم بعد ذلك شفطها-إعادة إمتصاصها-بواسطة القلم كي يتم تحليلها، وذلك بعد توصيل القلم بجهاز مطياف الكتلة **mass specrometry**، والذي به كاشفات **kit** تلك الكاشفات يمكنها قياس كتلة آلاف المواد الكيميائية في الثانية الواحدة، والنتيجة هي الحصول علي بصمة كيميائية، يمكن من خلالها التأكد من وجود السرطان ام لا في الأنسجة محل الشك. تمكن فريق البحث في تلك الدراسة من إختبار عينات لأنسجة سليمة واخري سرطانية باستخدام الجهاز الجديد، حيث إختبرت عينات من سرطانات مثل سرطان الثدي وسرطان الرئة وسرطان الغدة الدرقية وسرطان المبيض، حيث أمكن الجهاز إختبار أنسجة سمكها ٥, ١ ململيمتر-٦. ململيمتر، دون التسبب في تدمير للأنسجة كما كان يحدث عند استخدام الطرق الأخرى، هذا ويتوقع الباحثون البدء باستخدام تلك التكنولوجيا وهذا الجهاز الجديد في العام ٢٠١٨.

بعض التطبيقات علي التشخيص المبكر والسريع لأنواع من السرطانات:

١- الكشف المبكر لسرطان المخ «جليوما glioma»:

قام باحثون بمعهد أبحاث السرطان في لندن **Institute of Cancer Research** مع زملائهم بأوربا وأمريكا في بحث دولي عن الكشف المبكر لسرطان المخ «جليوما glioma» ونشرت نتائجهم تلك الدراسة في مجلة **Nature Genetics** («عدد «مارس ٢٠١٧»)، شملت الدراسة ثلاثون ألف حالة منهم ١٢٤٩٦ حلة سرطان المخ «جليوما» و ١٨١٩٠ حالة سليمة، وتبعت الدراسة في جميع الحالات التابع الجيني في **DNA** الخلايا ومن ثم حصلوا علي معلومات شديدة الأهمية وتعتبر ثروة للإستفادة منها ومعرفة التابع الجيني الذي يمهّد للإصابة بسرطان المخ وكذلك التشخيص المبكر والسريع، وقد كشف الباحثون عن ثلاثة عشرة خطأ وراثي-طفرات-مرتبطة بزيادة الخطورة في

الإصابة بسرطان المخ بما يعادل ٣٠٪ خطورة. وقد ذكر الباحثون مثال لما حدث من طفرة في DNA والتي غيرت نشاط جين «HEATR3» فزاد من خطورة الإصابة بسرطان المخ، هذا بالإضافة إلى أنه تم تحديد وإثبات حدوث تغييرات جينية جديدة، مما أعطي أدلة قوية وكافية على أن أخطاء في الحامض النووي DNA errors وبالتالي تغيير في جينات «p53. EGFR» وكذلك الجينات التي تحمي نهايات الكروموزومات وهي TERT. RTEL1 مما أدى لحدوث سرطان المخ في العينات التي تمت دراستها.

٢- طريقة جديدة لتشخيص أفلاتوكسين كأحد مسببات السرطان:

علماء من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا Massachusetts Institute of Technology «MIT» في بحث آخر عن طريقة جديدة يمكن من خلالها معرفة مقدار التعرض لبعض السموم الفطرية الشديدة الخطورة والمسبب للسرطان وهو «الأفلاتوكسين aflatoxin» قبل تكون الورم السرطاني بالكبد، نشرت نتائج هذا البحث في دورية الأكاديمية الدولية للعلوم Proceeding of the National Academy of Science، خلال مارس ٢٠١٧. المعروف أن الأفلاتوكسين ينتج من تلوث بعض المحاصيل كالذرة والبقول السوداني وبعض المحاصيل الأخرى بفطر «الأسبرجيللوس فلافس Aspergillus flavus» ومن ثم عندما يتناول الإنسان تلك المحاصيل الملوثة يصاب بسرطان الكبد بنسبة تصل إلى ٨٠٪. قام فريق البحث بتتبع الطفرات التي تنتج بتأثير فعل سم الأفلاتوكسين قبل تكون السرطان في الكبد، وذلك من خلال تعرض الفئران لجرعات من الأفلاتوكسين، بعد الولادة بأربعة أيام، وبعد تعرضهم للأفلاتوكسين تكون لدى جميعهم سرطان في الكبد، قام الباحثون بالتعرف وتحديد التتابع النيوكليوتيدي DNA sequence لعينات من الورم السرطاني، وأيضاً من من عينات الكبد كانت قد أخذت بعد عشرة أيام فقط من التعرض للأفلاتوكسين وقبل تكون الورم السرطاني.

الخلاصة انه بعد عشرة أسابيع، وجد فريق البحث تغيير في القواعد

النيتروجينية (طفرات مميزة)، وأن ٢٥٪ من الطفرات قد حدثت عند التتابع للقواعد النيتروجينية «سيتوزين-جوانين-سيتوزين-CGC-»، بمعنى انه عند تكرار ذلك التتابع فإنه يتبعه حدوث طفرة في القاعدة «جوانين G أي عندما تحاط من كلا جانبيها بالقاعدة سيتوزين C، مما يعتبره العلماء كبصمة تميز وجود الأفلاتوكسين والتي يعتبرونه مؤشر مبكر علي تكوين الورم السرطاني بالكبد، أي ان ذلك تشخيص مبكر لسرطان الكبد، كما يؤكد الباحثون أن هذه الطريقة في التشخيص أكثر دقة آلاف المرات من التتابع التقليدي للحامض النووي DNA، مما يسمح لهم بأن الطفرات النادرة التي وجدوها ليست أخطاء بسيطة وعادية مما يحدث وإنما من تأثير الأفلاتوكسين. قارن الباحثون تتابع للطفرات التي حدثت نتيجة تعرض الفئران للأفلاتوكسين مع التتابع الجيني الذي حدث في أورام الكبد لأكثر من ٣٠٠ مريض حول العالم، حيث تبين لهم بصمة خلايا الفئران مماثلة تقريبا للبصمة في ثلاثة عشرة مريض والتي تأكد للباحثين أنهم تعرضوا من قبل للأفلاتوكسين خلال وجباتهم. ويأمل الباحثون في إبتكار إختبار يمكنهم بسهولة من التعرف علي صورة للطفرات **mutational profile** من خلال إختبار بسيط من عينة دم المريض، ومن ثم فإن العينات الإيجابية، سوف تكون مفيدة للتعرف علي ما إذا كان الورم السرطاني في الكبد قد بدأ، حيث يمكن إزالته جراحياً. أيضاً يمكن استخدام هذا الإختبار لدراسة بعض العلاجات الجديدة التي تقي من السرطان مثل «أولتيبراز **oltipraz**» أو النظم الغذائية التي تجنبنا الطفرات التي تحدث من تأثير الأفلاتوكسين.

هذا وقد أوضح **Roebuck** وآخرون ١٩٩١، أن التعرض المزن للأفلاتوكسين **AFB1** تعد وسيلة فعالة لحدوث سرطان الكبد، حيث انه عند إطعام الفئران من نوع **F344** للأفلاتوكسين **AFB1** بجرعات ٢٥ ميكروجرام يومياً لمدة خمسة أيام علي دورتين، فإنه يتكون في أكبادها بؤر **foci**، والتي يتبعها تحول الخلايا إلي سرطانية بعد ٢-٣ أشهر.

٣- طريقة جديدة وبسيطة لتشخيص السرطان:

دون الحاجة لأخذ عينات **biopsy**، وكذلك لمتابعة كفاءة العلاج الذي يحصل عليه مريض السرطان، أعلن أندي تاو **Andy Tao** أستاذ الكيمياء الحيوية بمركز أبحاث السرطان في جامعة برادو **Purdue University**، وزملاءه عن إكتشافهم إختبار بسيط يمكن من خلاله التعرف علي السرطان نشرت نتائج البحث في دورية **National Academy of Science** في شهر مارس ٢٠١٧، ركز البحث علي مرض سرطان الثدي، وإعتمد علي وجود الفوسفوبروتينات **phosphoproteins** كواسمات حيوية **biomarkers**، للدلالة علي السرطان، لأن إضافة مجموعة فوسفات للبروتين -فسفرة البروتين **protein phosphorylation** يؤدي لحدوث السرطان، لذا قام فريق البحث بمقارنة عينات دم مأخوذة من ٣٠ مصابة بسرطان الثدي مع ستة عينات سليمة، ثم بعد فصل البلازما من عينات الدم، تم استخدام الطرد المركزي الفائق السرعة لفصل جسيمات دقيقة **microvesicles** والإكسوزومات **exosomes** وكلاهما تتحرر من الخلايا لتدخل إلي تيار الدم كي تقوم بالتواصل بين الخلايا بعضها، كما أنه يعتقد أنها تلعب دور في إنتشار السرطان من مكان لآخر بالجسم، وبما أن تلك الجسيمات تحاط بغشاء خلوي وأيضاً -وهو الأهم- أنها موجودة في كل أنواع السرطانات وتحتوي علي فوسفوبروتينات، الأمر الذي إعتمد فريق البحث عليه كي يستخدمها علامات تدل علي وجود السرطان.

٤- التشخيص السريع لسرطان الثدي **HER2-positive breast cancer**

يوجد جين في خلايا الثدي عند الإنسان يسمى **Human epidermal growth factor receptor2 «HER2**، مسئؤل عن إنتاج بروتين يعمل كمستقبل في خلايا الثدي، وهو هام للحفاظ علي سلامة واستمرار حياة الخلايا، إستتج باحثون من أنه إذا حدث لهذا الجين عطب أو شذوذ **abnormalities** -وحتى الآن غير معروف سبب حدوث ذلك- لأنه لا ينتقل وراثياً، لذا فوجوده

يجعل السرطان عنيفاً، في استمرار الخلايا التي تحمله في الانقسام، كما يُعجل من إنتشار السرطان في الخلايا الأخرى، مقارنة بالخلايا التي تفتقد هذا الجين المعطوب. وللكشف عن هذا الجين يجعل الكشف المبكر لسرطان الثدي أسرع وأسهل، علماً بأنه توجد أربع إختبارات مختلفة للكشف عن هذا السرطان بالثدي الذي يحمل الجين **HER2** والتي ساعدت في العلاج المبكر ومن ثم الشفاء، علماً بأن أعراضه تتشابه مع أي نوع من سرطان الثدي الأخرى، والعلامة النموذجية له هو وجود كتلة من الورم بالثدي أكثر صلابة من محيطها في أجزاء الثدي الأخرى، هذا إضافة إلى أعراض أخرى تتمثل في تغير في شكل الثدي، إفرازات من الحلمة، ألم بالثدي، إحمراء بالحلمة مع زيادة في سمكها. ويمكن للمرأة معرفة وتحديد ذلك بالفحص الشخصي بسهولة، او عن طريق الطبيب باستخدام الماموجرام **mammogram** (أشعة إكس تستخدم لفحص الثدي بالخصوص). الكثير من الناس يعتقدون أن سرطان الثدي يصيب النساء فقط، ولا يعرفون أن الرجال أيضاً يصابون بسرطان الثدي، لكن في حالة الرجال فإن عندهم مجموعة صغيرة من أنسجة الثدي خلف حلماتهم، وهذا هو المكان المناسب لحدوث السرطان فيه، ومن ثم فإن سرطان الثدي لا يزال يمثل مشكلة كبيرة في بعض الأماكن، علي سبيل المثال فإنه يصيب حوالي ١٠٪ من الرجال في المتوسط في إيرلندا الشمالية كل عام، ومن علامات واعراض المرض التي تتشابه بين الرجال والنساء في سرطان الثدي، ما يلي:

- ظهور الحلمة مقلوبة **inverted nipple**

- ورم في أي مكان داخل أنسجة الثدي

- إفرازات الحلمة

- قرحة أو ورم

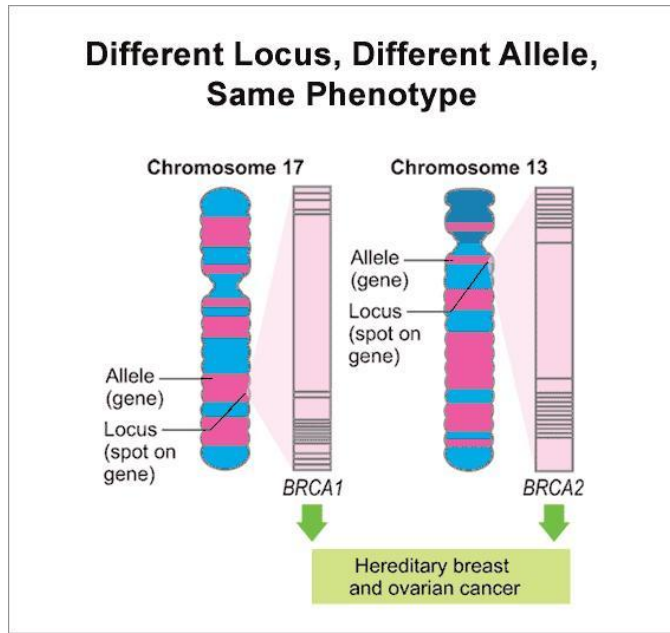
أ- الكشف المبكر عن سرطان الثدي وسرطان المبيض من خلال الجينات:

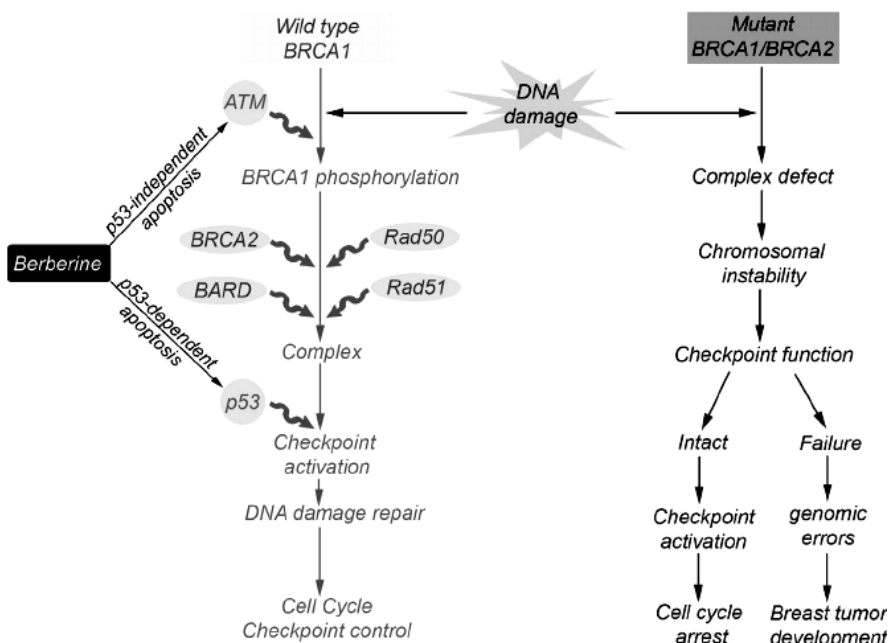
في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من قسم الصحة العامة بجامعة

كامبريدج، ونشرت نتائجها في **JAMA** في يونيو ٢٠١٧، للكشف المبكر عن سرطان الثدي وسرطان المبيض، للذين يحملون النسخ المعطوبة **faulty** من جينات **BRCA1**، و **BRCA2** نتيجة ما حدث فيها من طفرات، وذلك ما يجعل حاملي تلك الجينات أكثر عرضة لحدوث سرطان الثدي وسرطان المبيض، هذا ويمكن متابعة إمكانية حدوث تلك السرطانات لمن يحملون تلك الجينات من النساء مع التقدم في العمر.

في هذه الدراسة، تابع الباحثون ١٠ آلاف امرأة خلال خمس سنوات، وتم تحديد بدقة كبيرة مخاطر حدوث السرطان فيهم، من خلال ما يحملون من جينات معطوبة جراء حدوث طفرات في تلك الجينات، مع الأخذ في الاعتبار والحسبان التاريخ العائلي، ومكان حدوث الطفرات بتلك الجينات، وأسلوب المعيشة. المعروف ان السرطان يصيب الشخص عندما يحدث تغيير في الجينات التي تنظم عمل، ونمو، وإنقسام الخلايا، مما يؤدي إلى فقدان السيطرة على تلك الوظائف، بعض تلك التغييرات في الجينات يتوارثها البعض، بينما تغييرات أخرى يكتسبها الشخص، من خلال أسلوب المعيشة، أو من خلال نسخ جيني خطأ، أو نتيجة عوامل بيئية خاطئة مثل التدخين أو التعرض للإشعاع، تلك العوامل تدمر **DNA**. من خلال تحليل النتائج، وجد الباحثون أن المرأة التي تحمل الجين المعطوب «بي آر سي-١ أو **BRCA1**»، إزداد معدل حدوث السرطان سريعاً فيها خاصة في سن ٣٠-٤٠ سنة، وإستمر نفس معدل الخطورة في ثبات حتي سن ٨٠ سنة، بينما حاملي جين «بي آر سي-٢ أو **BRCA2**» المتطفر، إزداد معدل الخطورة سريعاً في حدود ٤٠-٥٠ سنة، وإستمر نفس المعدل حتي سن ٨٠ سنة، كما وجد فريق البحث أن خطورة حدوث سرطان الثدي قبل سن ٨٠ سنة كان بنسبة ٧٢٪. وذلك للمرأة التي تحمل الجين المعطوب **BRCA1**، بينما كانت النسبة ٦٩٪. للتي تحمل الجين المعطوب **BRCA2**، وبالمقارنة مع خطورة حدوث سرطان المبيض، في نفس الأشخاص، تبين أن خطورة حدوث سرطان المبيض قبل سن ٨٠ سنة كان ٤٤٪ في المرأة التي تحمل الجين المعطوب

BRCA1، و١٧٪ للتي تحمل الجين المعطوب **BRCA2**، وبالعوم فإنه ومن ناحية التاريخ العائلي، فإن نسبة حدوث سرطان الثدي وسرطان المبيض، تكون كبيرة خاصة عندما تكون في الأقارب من الدرجة الأولى والثانية (شكل ١٨). هذا وفي بحث آخر، نشر في مجلة **Nature Communications**، في ٢٦ يونيو ٢٠١٧ قام بإجرائه باحثون من مركز علوم الصحة بجامعة تكساس، في سان أنطونيو، خلصوا فيه إلى أن طفرات جين **BRCA1** تزيد من مخاطر سرطان الثدي وسرطان المبيض، حيث أن النساء التي ترث جين **BRCA1** المعطوب، تكون لديهم فرصة حدوث سرطان كبيرة تصل النسبة إلى ٦٥٪ حتي سن ٧٠ سنة. قام الباحثون خلال تلك الدراسة بفحص خلايا في نسيج الثدي مأخوذة من مرضي سرطان الثدي، حيث إكتشفوا أن خلايا الثدي الداخلية الحشفية **luminal epithelial cells** والتي ترتبط بجين **BRCA1** تقع تحت إجهاد **stress**، ويكون بصورة كبيرة في ظل إستجابة الجينات لهرمون الإستروجين، هذا الإجهاد يعمل علي تحطيم الطبعة الزرقاء أو المخطط الأزرق **blueprint** في **DNA**، ومن ثم حدوث الطفرات والسرطان.





شكل (١٨) يبين موقع جينات سرطان الثدي

ب-جين إمسي للتنبؤ بسرطان الثدي:

إكتشف باحثون من جامعة كمبريدج ومركز السرطان بالمملكة المتحدة في العام ٢٠٠٣ جين للتحكم **control gene**، هذا الجين يسمى «إمسي **EMSY**» له القدرة علي وقف عمل-تعطيل-جينات **BRCA** «السليمة»، حيث تبين للباحثين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، أن المئات من عينات الأورام التي ظهرت فيها، ١٤٪ منها حالات سرطان الثدي، و ١٧٪ حالات سرطان المبيض، كانت تحوي نسخاً إضافية من جين **بركا**، إلا أنه لم يتم العثور علي هذا الجين إمسي **EMSY** في النسيج الطبيعي، أو في أي نوع من الأورام السرطانية الأخرى، بمعنى أنه خاص بسرطان الثدي وسرطان المبيض، مما يعتبره الباحثون أنه

بالإمكان إتخاذ جين إمسي EMSY كأساس للإكتشاف المبكر أو التنبؤ من خلال وجوده بالسرطان في الثدي أو المبيض.

ج- الفحوصات الجينية لسرطان الثدي قد تقى الأقارب الاكثر عرضة للمرض:

نصحت دراسة حديثة بضرورة أن تخضع آلاف النساء المصابات بسرطان الثدي لاختبارات جينية من أجل المساعدة في تحديد أقاربهن اللائي قد يكن عرضة للإصابة بهذا المرض. وقد أوصت تلك الدراسة والتي أجراها فريق من «معهد أبحاث السرطان في لندن ومستشفى مارسدن الملكية للأورام التابعة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية البريطانية»، باستخدام معايير جديدة لاختبارات جينات «بي آر سي ايه 1 BRCA1» و«بي آر سي ايه 2 BRCA2» لدى المصابات بسرطان الثدي. وسلط المزيد من الضوء على الاختبارات الجينية منذ مايو من عام ٢٠١٣، حين خضعت الممثلة الأمريكية الشهيرة انجلينا جولي لاستئصال الثديين بعد اكتشاف وجود عيوب في جين «بي آر سي ايه 1 BRCA1». وقد عرض هذا الجين «جولي» لخطورة كبيرة جدا للإصابة بسرطاني الثدي والمبيض.

ويسأل الأطباء حاليا النساء عن تاريخ عائلاتهن قبل اتخاذ قرار بشأن إجراء اختبار جيني لهن، لكن الدراسة أشارت إلى أن هذا النهج قد يكون غير موثوق بهواستخدمت الدراسة، التي ستقدم نتائجها إلى مؤتمر السرطان والذي يُنظمة المعهد الوطني لأبحاث السرطان يوم ٦ / ١١ / ٢٠١٧، خمسة معايير لتحديد النساء اللائي يجب أن يخضعن لهذا الاختبار. وأجري البحث على ١٠٢٠ مريضة. وتوصلت الدراسة إلى وجود تحور في جين «بي آر سي ايه BRCA» لدى ١١٠ منهن. وخلصت تلك الدراسة إلى أن نصف هذه الحالات كانت صعبة التحديد والتشخيص، إلا إذا اتبعت المعايير الحالية في اختبارات الجينات. وأضاف القائمون على الدراسة أن النهج الجديد قد يكون أيضا فعالا من حيث التكلفة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية البريطانية بسبب إمكانية الوقاية من الإصابة

بسرطان الثدي لدى الأقارب. وأشادت «نازين الرحمن»، رئيسة قسم جينات الأورام في معهد أبحاث السرطان في بريطانيا، بالنهج المقترح. ونقلت وكالة اسوشيتد برس نازنين قولها إن هذا النهج «يسمح لنا بأن نساعد المزيد من مرضى السرطان في الحصول على العلاج الدقيق، وتساعدنا أيضا في وقاية الأشخاص الأصحاء من الإصابة بالسرطان».

ومن جهته، قال بول وركمان، الرئيس التنفيذي لمعهد أبحاث السرطان بلندن، إنه «بعد هذه النتائج، فإننا الآن في عهد الطب الدقيق، وقد أصبحت اختبارات الجينات أداة حيوية للمساعدة في تحديد المرضى الذين قد يحققون أفضل استفادة من العلاجات الموجهة».

ج- طريقة جديدة لتشخيص سرطان الثدي، وبعض السرطانات الأخرى:

نظراً لحاجة الخلايا الورمية السرطانية لتخليق-باستمرار-أوعية دموية جديدة، لكي تساعد السرطان علي التمدد والانتشار، مما يسبب ضغط شديد وتدمير للأنسجة المجاورة للأورام السرطانية، وأيضاً تحتاج الاوعية الدموية كي تساعد في التخفي والتمويه ومن ثم الهروب من الجهاز المناعي. لذلك كانت الخلايا السرطانية الأكثر خبثاً هي التي تسير في تيار الدم وتسمى **circulating tumor cells (CTCs)**، تلك الخلايا هي خير مؤشر-كما يقول العلماء-علي المرحلة التي عليها السرطان، من اجل ذلك، جذبت تلك الخلايا إنتباه العلماء، كي يستخدمونها حديثاً في تشخيص السرطان، لكن لسوء الحظ، أن تلك الخلايا توجد-آلاف-وسط تريليونات من خلايا الدم في الإنسان، وهذا ما يجعل البحث عنها، كما لو أننا نبحث عن إبرة في كومة من القش.

ولحل مشكلة الأعداد القليلة لخلايا السرطان **CTCs** قام مجموعة من الباحثون من معهد **Wyss** بجامعة هارفارد، بهندسة وتعديل بروتين موجود في **opsonin** دم الإنسان يسمى **FcMBL**، هذا البروتين يقوم بدور هام في إصطياد

مدي واسع من الميكروبات التي تدخل الجسم، وعملية التعديل تلك التي يقوم بها الباحثون بغرض إستهداف خلايا **CTCs** . ولتحقيق ذلك الهدف، قام فريق البحث باستخدام وسادات مغناطيسية **magnetic beads**، تم تغطيتها **coated** ببروتين **FcMBL** ، وإستخدامه في إقتناص خلايا السرطان، وكانت النتيجة أن هذا المركب نجح في إقتناص أكثر من ٩٠٪ من خلايا من دماء مرضي سبعة أنواع من الخلايا السرطانية.

أصبحت هذه الطريقة الجديدة مفيدة في تشخيص السرطان، علماً بأن نظم التشخيص الحالية المستخدمة لخلايا **CTCs** تستخدم واسمات **markers** خاصة بخلايا السرطان، عبارة عن جزيء يربط الخلايا الطلائية ويسمي **epithelial cell adhesion (EpCAM)**، هذا الجزيء موجود بكثرة علي أسطح خلايا السرطان، لكن تلك الواسمات **EpCAM** وجد أنها تتناقص عندما تتحول خلايا السرطان إلي **CTCs**، مما يجعل عملية التشخيص بهذه الطرق الحالية، غير مفيدة وأيضاً غير دقيقة، خاصة في ظل إنتشار السرطان بالمرض.

من أجل ذلك، تميزت تكنولوجيا التشخيص الجديدة في تلك الدراسة والتي أعلن عنها معهد **Wyss** بأنها تتعامل مع بروتين مرتبط بسكر، موجود طبيعياً بالجسم -لا يتناقص- ويسمي **(MBL) manose-binding lectin**، هذا البروتين موجود علي أسطح البكتريا وميكروبات أخرى وهو ما يجعل الجهاز المناعي بالإنجذاب ناحية تلك الميكروبات لإحتوائها علي هذا البروتين، من أجل تحطيمها وتخليص الجسم منها. تحتوي خلايا الجسم السليمة علي نماذج مختلفة من السكريات وهي منيعة لذلك المركب **MBL** ، لكن في العديد من خلايا السرطان تقوم بالتمويه والخداع فتتشابه مع تلك السكريات الموجودة علي أسطح الميكروبات، بغرض سهولة الارتباط بمركب **MBL** . ومن خلال دراسات سابقة، إستطاع الباحثون هندسة نسخة جديدة من **MBL** تلتحم مع بروتينات الارتباط بالجزء **Fc** من الجسم المناعي **antibody**، مكوناً معقد يسمى

FcMBL، وذلك بغرض تثبيت وتدعيم مركب **MBLK**، وعندما إستخدم الباحثون الوسادات المنغنطيسية المغطاة بجزيء **FcMBL**، ومن ثم عند إضافتها للميكروبات، فإن معقد **FcMBL-coated beads** قام بالإرتباط بصورة شديدة بأسطح الخلايا، وعند تطبيق مجال مغناطيسي، تقوم تلك الوسادات المغناطيسية بسحب الخلايا التي عقلت بها ناحية المغناطيسز

في تلك الدراسة، ومن أجل إستهداف والإمساك بخلايا **CTCs** فكر الباحثون في تعليمها بمادة فلورستتية كعلامة خاصة بخلايا سرطان الثدي في الفئران المصابة، ثم تركت خلايا السرطان بعد ذلك ٢٨ يوم، كي تنمو وتكون أورام في الثدي، بعد ذلك تم إختبار عينة دم لتحديد كمية خلايا **CTCs** الموجودة في عينة الدم، بعد ذلك، خلط الباحثون دم الفئران المصابة بسرطان الثدي بمعقد **FcMBL-coated beads**، بعد ذلك تم سحب الوسادات بعيداً عن المحلول **suspension**، وذلك باستخدام المغناطيس، وكانت النتيجة، نقصان تركيز خلايا **CTCs** بالدم لأكثر من ٩٣٪، بما يوضح أن **FcMBL** يمكنها إقتناص **CTCs** من الدم بكفاءة كبيرة، حتي بعد المرحلة الإنتقالية والتي يقل فيها وجود جزيء **EpCAM**.

قام الباحثون بتطبيق تلك الإستراتيجية الجديدة في التشخيص، علي ٦ انواع خلايا سرطانية مختلفة، شملت سرطان الرئة من النوع **non-small cell lung cancer**، وسرطان الرئة **lung carcinoma**، وسرطان المخ جليوبلاستوما **glioblastoma**، وإستطاع معقد **FcMBL-coated beads**، بإقتناص كل انواع الخلايا السرطانية في تلك الأنواع المختلفة، بكفاءة تفوق ٩٠٪، وذلك عند مقارنتها بالطريقة التي يتم خلالها إستهداف **EpCAM**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Advanced Biosystems**، في يونيو ٢٠١٧.

٥- طريقة حديثة للتشخيص المبكر للسرطان:

كشف علماء من جامعة إلينوي - **University of Illinois at Urbana-Champaign** عن طريقة جديدة للتشخيص السريع والمبكر للسرطان، والتي من

خلالها يتم عد وحساب التغيرات الدقيقة لما يحدث في DNA من خلال عملية الميثلة **methylation**، والتي تعتبر مؤشر وعلامة أكيدة ومنذرة للسرطان. قام الباحثون في تلك الدراسة بعمل ثقب في غشاء ثم يوصل بالتيار الكهربائي سلكه ذرة واحدة أو جزيء، ثم غمروا الغشاء بمحلول ملحي، وتم توصيل التيار الكهربائي، وسحب خيط DNA، من خلال الثقب، ثم مراقبة التيار، وتم قياسه، حيث لاحظوا أن الانخفاضات في التيار تعتبر نذير أو مؤشر عن مرور مجموعة ميثيل من خلال الثقب، وعندما تمر مجموعتين، أو ثلاث متعاقبة، فإن الثقب يترجمها كعلامة للسرطان، فإذا كان لدينا مجموعتين منها **methylation** متقاربة معاً تم قياسها، حتي لو كانت عشرة قواعد مزدوجة، حيث يقرأ إنخفاضين دون تداخل، لذا ومن خلال النتائج وتسجيل الانخفاضات، يمكن عمل خريطة تبين أين تكون، وأيضاً عدد تلك المجموعات الميثيلية علي خيط DNA، والتي تبين وتعتبر مؤشر علي مرض السرطان، جاءت نتائج تلك الدراسة في إصدار مؤقت لمجلة «**npj 2D Materials and Applications**» وهي مجلة حديثة تصدر عن مجلة «**Nature**»

٦- رؤية جديدة عن آلية التطور السريع لسرطان المعدة:

إستطاع علماء وأطباء من **Duke-NUS Medical School** عدة مراكز طبية خاصة بالسرطان والوراثة بالجامعة الوطنية بسنغافورة، من إكتشاف طريقة جديدة توضح الآلية التي يتخفي بها سرطان المعدة (**gastric cancer (GC)**)—وهو ثالث أكبر سرطان مميت علي مستوي العالم—عن خلايا الجهاز المناعي، إستخدم فريق البحث تقنية فائقة الحساسية تسمى **NanoChIP-seq** للتعرف علي العناصر البادئات **promoters elements** لسرطان المعدة، وتلك العناصر البادئة هي أماكن علي الجينوم تنظم عمل الجينات وتشبه مفتاح المصباح الكهربائي، هذا وقد وجد الباحثون، أنه تلك الجينات تعمل تغيير الشكل الأنتيجيني في سطح الخلايا السرطانية، مما يسهل عليها التخفي والهروب من الخلايا المناعية في

الجسم والتي تبحث عن كل ما هو غريب وشاذ ومن ثم تخلص الجسم منه باستمرار، في تلك الطريقة تستخدم من خلالها كمية صغيرة من النسيج المصاب، ومن ثم تحليلها مباشرة، والتي يمكن من خلالها التعرف علي خصائص الخلايا السرطانية ولماذا أصبحت سرطانية، هذا إضافة إلى متابعة آلية حركة تلك الخلايا السرطانية وانتشارها، كذلك الإشارات التي تستخدمها الخلايا السرطانية. كما أوضح الباحثون أن الاختلافات الجينية المرتبطة بسرطان المعدة والتي غيرت من البادئات **promoters** وتسببت في فقدان **N-terminal-lacking peptides** في التركيب الأنثيجيني للخلايا، قد أتاحت الفرصة لسرطان المعدة كي يتخفي بسهولة ويهرب من الإستجابة المناعية وملاحقة الخلايا المناعية لها. تلك الدراسة تم نشرها في مجلة **Cancer Discovery** (العدد ١٦، إبريل ٢٠١٧).

٧-دراسات جديدة عن تشخيص سرطان البروستاتا:

حسب المنحة الدولية لأبحاث السرطان في العالم **World Cancer Research Fund International**، فإنه تم تشخيص ١, ١ مليون حالة جديدة من سرطان البروستاتا في العالم في العام ٢٠١٢. ويعد الفحص الذي يتم حالياً للكشف عن سرطان البروستاتا هو الإختبار الرقمي للمستقيم **digital rectal exam. (DRE)** وكذلك الكشف عن الأنثيجينات الخاصة للبروستاتا **prostate-specific antigen (PSA)**، والتي تنتجها خلايا البروستاتا في الدم، لذلك يعد وجدها بمستويات مرتفعة دليل ومؤشر علي وجود سرطان في البروستاتا، وهذان الإختباران هما الأكثر شيوعاً في الكشف عن سرطان البروستاتا، ومن ناحية أخرى فإن إختبار **PSA** بالدم يعد أقل عنفاً منه في حالة الكشف عن **DRE**، حيث أنه في إنبوبة بسيطة يتم الإختبار الأول، لكن في حالة الكشف عن **PSA** فإنه إذا أعطت نتيجة علي وجود مستويات مرتفعة من **PSA**، فإنه يلزم التأكد من وجود السرطان وذلك عن طريق أخذ عينة أي خزعة من غدة البروستاتا «بيوبسي» لفحصها والتأكد من وجود السرطان، لذلك فإن نتائج

الإختبار الروتيني للكشف عن PSA تعتبر مثيرة للجدل، لعدة أسباب: منها أنه يوجد أسباب عديدة -غير سرطان البروستاتا- تؤدي إلى إرتفاع مستوى PSA منها تضخم البروستاتا، وحدوث إلتهاب في البروستاتا، أو حدوث عدوي ميكروبية بالمجري البولي، أو تليف في البروستاتا prostatitis أو جراحة سابقة في البروستاتا، لذلك ومن أجل تلك الأسباب، وحتى نتلافى تلك التداخلات، يلزم إجراء أو وجود إختبارات جديدة أخرى، والتي منها الكشف عن أنتيجين سرطان البروستاتا 3 (PCA3) Prostste Cancer antigen3، وذلك البروتين يشفر له جين PCA3 الموجود في خلايا غدة البروستاتا، والذي يجعل الخلايا التي تحمله تصنع القليل من بروتينات معينة وهي PCA3، في المقابل فإن وجود هذا الجين في خلايا سرطان البروستاتا يجعلها تصنع المزيد من تلك البروتينات والتي تذهب مباشرة لتدخل مع بول المريض، لذلك فإن البحث عن تلك البروتينات يعد علامة علي وجود سرطان البروستاتا، والشيء الجيد في ذلك الإختبار، هو أن مستويات PCA3 لا تتأثر بحالات مرضية أخرى مثل إرتفاع مستوى PSA، أو تليف البروستات، أو عدوي ميكروبية بالجهاز البولي.

طرق الكشف عن سرطان البروستاتا :

أ- عينة دم واحدة تكشف السرطان: يمكن من خلال فحصها، التنبؤ بمدي إستجابة المريض وتحديد ما يناسب الشخص من العلاج بمثبطات PARP inhibitors. تقدر وراثة الطفرات الجينية التي تحدث في حالات مرضي البروستاتا بحوالي 5-10٪، عدد قليل منهم ينتج عن حدوث طفرات في الجينات التي تقوم بدور الإصلاح فيما يحدث للحمض النووي DNA من تحطم وذلك في الحالات الطبيعية، من أمثلة تلك الجينات جين BRCA1، وجين BRCA2، وهو ما يحدث في مرضي سرطان البروستاتا المتقدم، حيث تحدث طفرات في تلك الجينات، وتغيب عملية إصلاح DNA فيها الأمر الذي يتسبب في حدوث السرطان. إكتشف الباحثون طائفة من العلاجات التي تسمي مثبطات PARP،

والتي تتميز بفعالية كبيرة في قتل الخلايا الورمية السرطانية في غدة البروستاتا، وكما يقول العلماء، أن السر يكمن في DNA خلايا السرطان، حيث تمكن فريق باحثون من **The Institute of Cancer Research and Royal Marsden** و **NHS Foundation in UK**، تمكنوا من فحص مستوي DNA خلايا السرطان التي تسير مع تيار الدم **circulating** في ٤٩ حالة سرطان بروتاتا متقدم من الرجال، بعد حصولهم علي العلاج بمثبطات **PARP** ويسمي «أولاباريب **olaparib**»، وكانت النتيجة ان ١٦ من المرضى الذين حصلوا علي العلاج قد إستجابوا له، وعن طريق فحص عينة واحدة مأخوذة من دماء كل مريض، تم تحديد نسبة ٦, ٤٦٪ هبوط في مستوي DNA المرضى بعد ٨ أسابيع من بداية العلاج، بينما المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج كانت هناك زيادة متوسطة في DNA الخلايا السرطانية الموجودة مع تيار الدم، بنسبة ١, ٢٪ بعد بداية العلاج بثمانية أسابيع.

تلك النتائج تشير إلي أن معرفة مستويات DNA في خلايا السرطان بالدم لمرضى البروستاتا، تساعد الأطباء لتحديد **pinpoint** الوقت الجرعة المناسبة، أو أي من المرضى هم الذين سوف يستجيبون للعلاج بمثبطات **PARP**، اما إذا إنخفض معدل الإستجابة لهذا العلاج، كان علي الطبيب تحديد نوع علاجي بديل آخر، وذلك في غضون أسابيع، كما يمكن من خلال فحص عينة الدم تلك توقع أي من المرضى سوف يستفيد من العلاج وأن عقار أولاريب هو علاج موجه، بعد علاجهم بتلك المثبطات. الأمر الثالث أنه أيضاً، يمكن تحديد واسمات حيوية **biomarkers**، تساعد في التنبؤ بتطور المرض وكذلك الذين سوف يقاومون عقار **olaparib**، ومن ثم يمكن فحص ما حدث من تغيرات جينية في الخلايا السرطانية لهؤلاء الذين يقاومون العلاج، تلك التغيرات هي السبب في مقاومة عمليات الإصلاح فيما حدث من طفرات في DNA، تلك الطفرات هي هدف عقار **olaparib** كي يقوم بدوره العلاجي للسرطان، كذلك من خلال إختبار عينة الدم، يمكن تطوير إختبار فعال قد يستخدم مستقبلاً في مساعدة الاطباء علي إختيار العلاج الأنسب، وتحديد مدي فعاليته ورصد السرطان علي

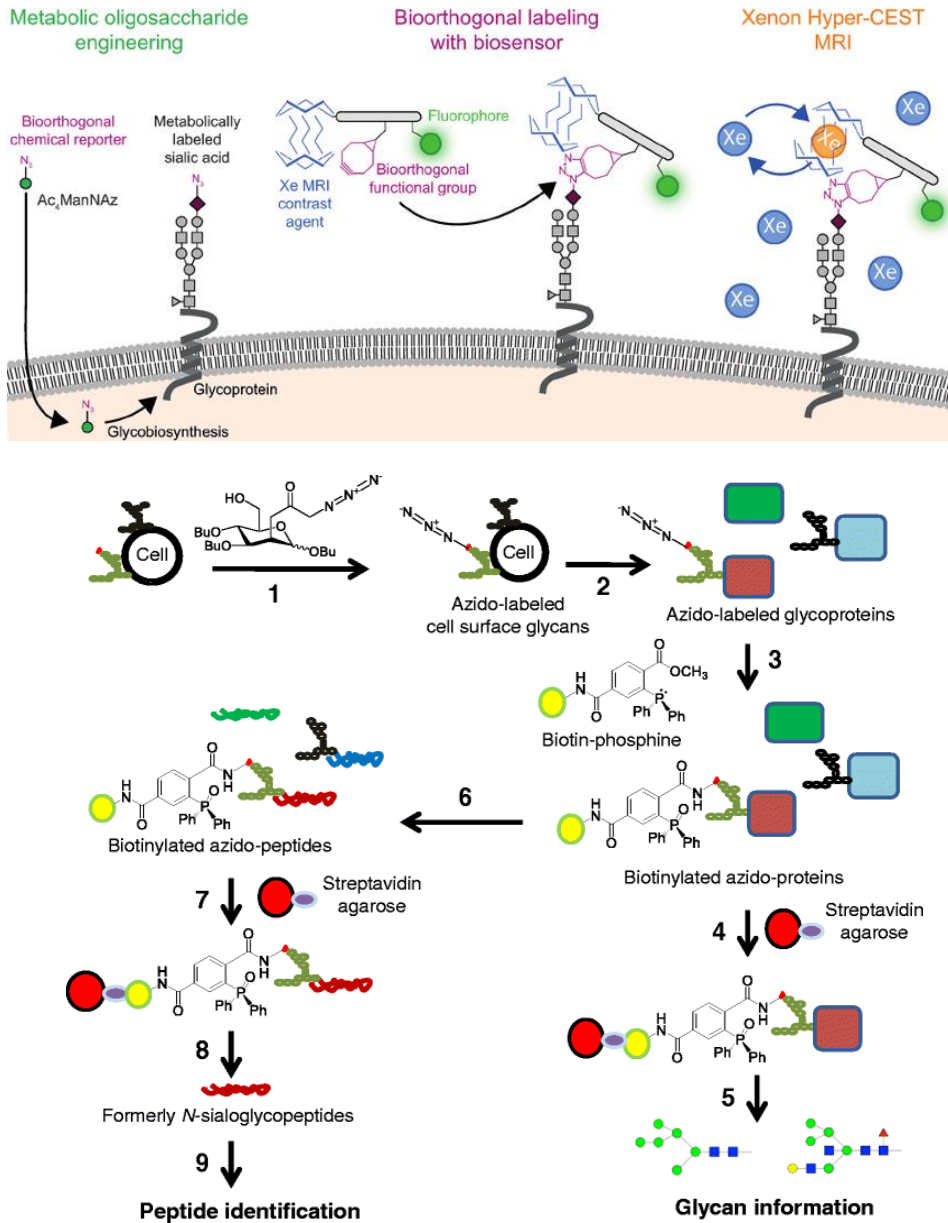
مدي زمني طويل، هذا بالإضافة إلى أن هذا الاختبار لديه إمكانية لتحسين- بصورة كبيرة- فرص بقاء المرضى الذين يعالجون علي قيد الحياة، من خلال ضمان حصول المرضى علي العلاج المناسب لهم في الوقت المناسب. تلك النتائج التي نحصل عليها من خلال فحص عينة دم واحدة من مريض سرطان البروستاتا المتقدم، سوف تمهد الطريق لحقبة جديدة وظهور انواع من العقاقير المضبوطة والدقيقة علي مقاس وتناسب كل مريض علي حده، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cancer Discovery** في يونيو ٢٠١٧.

ب- استخدام واسمات خاصة لأورام البروستاتا:

دراسة جديدة قام بها علماء أمريكيون، ونشرت في **Angewandte Chemie**، خلال يونيو ٢٠١٧، أستخدموا فيها دلالات -علامات- أو واسمات **markers** خاصة بخلايا الورم السرطانية **tumor markers**، حيث إعتمدوا علي حقيقة وهي انه يوجد مزيج البروتينات والسكريات **glycosylated proteins** فقط وبشكل خاص علي سطح خلايا الورم السرطانية، ومن ثم فكر العلماء في استخدام تلك الخاصية، في صورة واسمات **markers**، خاصة شق السكر **sugar moiety** وهو حمض السياليك **sialic acids**. لذا قام العلماء في تلك الدراسة بإجراء إختبار إستخدموا فيها طريقة لوضع واسم-علامة- **label** حيوية ترتبط بمستقبلات موجودة فقط علي خلايا السرطان، وتسمي الطريقة في الواسم **bioorthogonal labelling**، وذلك للكشف عن مزيج البروتينات والسكريات **glycosylated proteins**، وبمساعدة **glycoproteomic approach**، في تلك المقالة، لم يقتصر فقط علي تحديد مستوي السكريات التي توجد فقط علي أغشية الخلايا السرطانية وتسمي **sialylated glycans**، وإنما إستطاعوا أيضاً تحديد إرتفاع وإنخفاض بروتينات موجودة في أبيض خلايا سرطان نسيج البروستاتا. المعروف أن خلايا الورم السرطانية، تتميز بتسارع معدل الأيض بها، ويصاحبه إرتفاع في مستوي بعض البروتينات، وإنخفاض في بروتينات أخرى، وذلك مقارنة بمستوي تلك البروتينات في الأنسجة السليمة. ولذلك، ومع إمكانية تحديد

البروتينات كماً وكيفاً، باستخدام **Proteomic approach**، بحث العلماء كيفية إستغلال نظم إختبارات **Proteomics** للتعرف علي، وكذلك إكتشاف بروتينات نموذجية تحتاجها خلايا السرطان في عمليات الأيض بها، الأمر الذي جعل **Carolyn R. Bertozzi** ومعها فريق البحث، باستخدام **bioorthogonal labeling** للتعرف علي **sialated glycoproteins** الموجودة علي أغشية خلايا السرطان، مما جذبت إنتباه الباحثين، حيث أن شق السكر بهذا المزيج- البروتين والسكر- هو حمض السياليك **sialic acids**، والذي يساعد الخلايا السرطانية في الإفلات **evade** من الجهاز المناعي. قام الباحثون بتطبيق عملية التعليم **labelling** مباشرة في أنسجة السرطان، وليس في مزارع أنسجة الخلايا، حيث متابعة وتقييم أيض خلايا السرطان في بيئتها الطبيعية. في تلك الدراسة، إستخدم الباحثون مادة فلورسنتية في عملية التعليم تلك **bioorthogonal labelling** حيث ترتبط معقد المادة الفلورسنتية وعلامات **bioorthogonal labeling** مع الهدف والتي يمكن تتبعها وتحديدتها إما عن طريق **bioimaging**، أو باستخدام **mass spectrometry**. أحد المفاتيح الهامة التي تحفز ذلك التطبيق، هو أنه لا يوجد تعارض أثناء الفحص مع أيض الخلايا السليمة، من أجل ذلك قام الباحثون بتطبيق ذلك علي شريحة **slice** من نسيج سرطان مأخوذة من مريض سرطان بروتاتا، وذلك للمقارنة مع الخلايا السليمة من نفس المريض، لذا الباحثون بمعاملة مزرعة الشريحة بمادة تسمى **azide-modified sialic acid** والتي من خلالها تكون تلك المادة جاهزة للتكامل **integrated** مع أيض خلايا الورم سرطان البروستاتا، ومن ثم فإن العلامات الفلورسنتية سوف ترتبط كيميائياً بمجموعة **azide**، وبعد الارتباط، يصبح من السهل فحص شرائح الأنسجة مباشرة، سواء بالتصوير أو باستخدام القياس بجهاز **spectrometry**، ومن خلال النتائج التي حصل عليها الباحثون، تبين وجود فروقات واضحة بين النسيج السرطاني والنسيج السليم، وكذلك وجود بروتينات منظمة ترتفع وتنخفض في مستويات قياساتها، ومن ثم يمكن من خلالها التعرف علي دور حمض السياليك

والجليكوبروتينات في تطور وانتشار السرطان (شكل ١٩).



شكل (١٩) تشخيص السرطان باستخدام مجسات حيوية

ج- أول تطبيق لمجسات دلالات أورام سرطان البروستاتا PET جديدة في الإنسان:

نشرت مجلة **The Journal of Nuclear Medicine** في عددها أغسطس ٢٠١٧، بحث قام به باحثون من جامعة ميشيجان، عن أول تطبيق لمجسات **tracer** جديدة لدلالات أورام البروستاتا PET والتي أوضحت تأثير وقوة المجسات الجديدة التي تستخدم الحمض الأميني ساركوزين **sarcosine** مُعَلَم بالكربون ١١ (**11C-sarcosine**) وذلك من أجل تصوير سرطان البروستاتا، كما قارنت تلك الدراسة كفاءة تلك المجسات الجديدة مع التي تستخدم في الوقت الحالي بتوسع وهي **11C-choline** في تصوير سرطان البروستاتا في الإنسان.

يلعب الساركوزين دور هام في زيادة عنف وتقدم ونمو سرطان البروستاتا وهو السرطان الذي يُعد وحسب تقرير **CDC** هو ثاني أكبر سرطان مميت للرجال. يدخل الساركوزين للخلايا عبر نواقل تسمى **proton-coupled amino acid transporter (PTA)**، والذي يعبر بصورة أكثر إنتقائية في أنسجة مختارة وهي الاورام الصلبة، مما يجعلها هدف للتصوير جدير بإمتياز، هذا ما قاله «موران بيرت **Morand Piert**» الباحث الرئيسي، وهو أستاذ الإشعاع بقسم الطب النووي في جامعة ميشيجان.

أوضحت النتائج من خلال الصور المأخوذة باستخدام المجسات الجديدة **11C-sarcosine**، زيادة في **PET 11C-sarcosine** مقارنة بطريقة **11C-choline**، كما صاحبت الصور وضوح شديد مع سرطان البروستاتا للإنسان، وأيضاً إرتفاع في مستويات الأحماض الأمينية التالية وهي الساركوزين والجليسين والكولين في نسيج البروستاتا السرطاني عن الموجود بالأورام الحميدة في البروستاتا.

إفترضنت النتائج أن **11C-sarcosine** هي مجسات حيوية وصالحة بكفاءة

بشكل كبير لتصوير سرطان البروستاتا أكبر من **11C-choline** هذا إضافة إلى أنها تساعد في تحديد والتعرف علي سرطانات أخرى، كما أن **PTA** تعمل علي زيادة في نمو الخلايا نحو الورم السرطاني، لذلك يستنتج الباحثون أن **PTA** يقوم بعمل المحرك للأجماض الأمانية والتي تنشط هدف هام لتخليق علاجات جديدة مضادة للسرطان موجود في الثدييات وهو **rapamycin complex1 (mTORC1)**.

٨- أجهزة إستشعار نانوية لتشخيص السرطان:

إستطاع علماء من **Texas Advanced Computing Center** بجامعة تكساس في أوستين، من تصميم أجهزة إستشعار نانوية **nanosensors**، تستهدف واسمات حيوية **biomarkers** خاصة بخلايا السرطان، تستخدم في التشخيص الدقيق والسريع للسرطان، وذلك عن طريق تخليق أجهزة من اعشية رفيعة جداً من السيليكون بها ثقب دقيقة نانوية، وعند مرور جزيء **DNA**، من خلالها بإمكانها سلسلته **sequence**، ومن ثم تشخيص وتعريف حقيقته، ولذلك تفشي وتحدد علامات السرطان بدقة عالية، وأيضاً يمكن تطبيقها لتشخيص أمراض أخرى. هذا ويمكن تصميم تلك الأجهزة النانوية لجذب جزيئات محددة، وعند مرور تلك الجزيئات، يمكن سلسلتها، وتشخيصها، ومن ثم تلك الطريقة تلعب دور هام في مجال علم الأورام، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **ACS Nano**، في مايو ٢٠١٧.

٩- إستراتيجية فوق جينية للكشف عن السرطان الأولي:

يمثل السرطان الأولي الغير معروف **CUP** ١٠٪ من الأورام المنتشرة والتي تصيب الإنسان، وحيث أنه كانت هناك صعوبة في تحديد هذا النوع من الورم الأولي، كان المريض يواجه صعوبة في العلاج، ومن ثم فرصة بقاءه حياص كانت ضعيفة.

وفي بحث جديد قام به باحثون من معهد إبحاث العلاجات الحيوية **IDIBELL-Bellvitge Biomedical Research Institute**، والذي إخترعوا من خلاله طريقة جديدة للكشف عن السرطان الأولي الغير معروف، من خلال السرطان المنتشر وتلك الطريقة تسمى **EPICUP epigenetic test**.

وكان إختراع **epigenetic test EPICUP®** في العام الماضي قد سهل للطبيب المعالج التعرف علي نوع السرطان الأولي والذي بدأ منه السرطان الموجود والمنتشر، وفي هذا البحث، والمنشور في ٧ يوليو ٢٠١٧، بمجلة **Nature Review Clinical Oncology**، أوضح الباحثون عن كيف أن تلك الطريقة قد دخلت حيز التطبيق في التدريبات السريرية (الإكلينيكية). يعتمد إختبار **EPICUP®** علي جزيء **DNA** وهو أكثر ثباتاً من **RNA** والتي كانت بعض الطرق تعتمد عليه في السابق، حيث يمكن إرسال عينة **DNA** من المستشفى إلي المعمل لإختبارها بسهولة، ومن ثم الحصول علي النتيجة خلال إسبوع، لذلك يعد تعميم تطبيق **EPICUP®**، سوف يؤدي لوجود علاجات فعالة لهذا النوع من السرطان **CUP**.

١٠- الخزعة السائلة للكشف عن جينات السرطان:

في دراسة جديدة تتعلق بطريقة مبتكرة لتشخيص السرطان تسمى «الخزعة أوالبيوسي السائل» يتم خلالها الكشف عن جينات سرطانية، ومن ثم تشخيص السرطان بدقة كبيرة، ودون أن تقترب من الورم السرطاني، مما سوف يترتب عليها تحسين وسهولة ودقة في طرق التشخيص وكذلك إختيار العلاج المناسب، بالإضافة للقدرة عن التنبؤ بالنتائج المحتملة بعد العلاج. تلك الدراسة تم نشرها في مجلة **Clinical Cancer Research**، في أغسطس ٢٠١٧.

إختبر الباحثون خلال تلك الدراسة صورة لجينوم **gene profile** سرطان عضلة المثانة يسمى (**MIBC muscle-invasive bladder cancer**)، من خلال تحليل لعينة **DNA** يسمى (**circulating tumor DNA (ct-DNA)** في سرطان في بلازما المريض، والتي إكتشف الباحثون من خلال النتائج حدوث تغييرات واسعة لها علاقة بالتغيرات الجسدية. قام الباحثون بتطبيق التابع الجيني في إكسوم **exome** عبر خمسون من اجزاء جينية لسرطان المثانة في خلايا خالية من **DNA (cell-free DNA)** والتي تختصر بـ **cf-DNA**، في عينات بلازما مأخوذة من ٥١ مريض **MIBC**، ٣٧ منهم مريض سرطان منتشر، كما شمل التحليل

مرضي لم يحصلوا علي علاج، وآخرين أثناء العلاج، وآخرين بعد العلاج الكيماوي الذي يعتمد علي البلاتين. اوضحت النتائج أن مستويات **ct-DNA** كانت مرتفعة في مرضي السرطان المنتشر، الذين لم يخضعوا للعلاج الكيماوي وأيضاً في المرضي الذين خضعوا للعلاج الكيماوي، بغض النظر لمرحلة **MIBC**. أيضاً تبين من التحليل، ان نسبة **ct-DNA** أكبر من ٢٪ في **cf-DNA** في أغلب مرضي السرطان المنتشر، لكن مريض واحد فقط من السبعة المرضي الذين تم تقييمهم بمرض سرطان محلي **localized** بمتوسط كمية ١٦, ٥٪، ومدي من ٩, ٣-٦, ٧٢٪، وذلك في ٢٦ مريض قد تم تقدير كمي في **ct-DNA** ، قد حدث فيهم ٢٨١ طفرة جسمية، شملت ١٢١ بروتين متغير نتيجة الطفرات قد تم التعرف عليهم وتحديدهم، ٦٥٪ من المرضي حدث فيهم طفرات عشوائية في جينات **TP53** ، ٩٢٪ من المرضي حدثت فيهم تغيير في الجينات التي تؤدي إلي خلل في دورة الخلية، منها **TP53**، أو إكتساب جينات **RB1. BMDM2**، أو فقدان لجين **CDKN2A** . كما أن ٧٣٪ من المرضي قد حدث تغيير في الجينات التي تشفر كي تحور وتعديل في الكروماتين مثل **ARID and KMT2D**.

كما ظهرت طفرات في محفز جين **TERT** وذلك في ٤٦٪ من المرضي، و ٧٣٪ من المرضي حدث فيهم تغييرات في مسار جينات **PI3K-mTOR** والتي شملت جينات **PIK3CA. PTEN. TSC1and TSC2**، و ٥٨٪ من المرضي حدث تغيير في مسار جينات **MAPK-ERK** وفي جينات **ERBB. FGFR3. KRAS and HRAS**.

كما تعرف الباحثون من نتائج تلك الدراسة، علي إندماج جيني جديد هو **FGFR3-ADD1** في عيتين من **cf-DNA** من العينات التي تم جمعها من مريض منذ ثمانية أشهر.

ولتقييم تلك النتائج، قارن الباحثون التردد في الطفرات لخمسون من الجينات في المرض السرطان المحلي مع قاعدة البيانات في **The Cancer Genome**

Atlas database، والذي تبين من خلال المقارنة وجود فروق واضحة بين تردد الطفرات، وكذلك نوع التغيرات وتوزيعها في الجينات، تلك النتائج اوضحت حقيقة أن تصور البيوبسي السائل والذي يركز على **cf-DNA** يسلط الضوء على سرطان المثانة مما يعطي صورة واضحة ومفهومة عنه، كما يعطي الامل في إكتشاف علاجات واعدة ومناسبة وشخصانية له.

١١- إختبار واحد لنقطة دم يحدد السرطان وأمراض اخري:

كل قطرة دم فينا تحتوي علي شظايا صغيرة من **DNA** الخلايا المختلفة الميتة، ونظراً للتطوير الذي حدث مؤخراً في أجهزة القياس، من حيث الدقة والسرعة والكفاءة في تحليل أجزاء من **DNA** التي تحمل معلومات وراثية تفيد نتائجها في إختبار جديد يسمى إختبار **DNA** الحر والغير خلوي (**cf DNA** cell-free DNA)، والتي تستخدم تلك الإختبارات خاصة في إثناء فترة الحمل ومتابعة تطور الجنين.

أول تطبيق تجاري لتلك الإختبارات لتتابعات **cf DNA** كانت عام ٢٠١١، وكذلك تم من خلال ذلك التطبيق الجديد التعرف علي بعض الامراض الوراثية، مثل متلازمة داون **Dawn.s syndrome** من خلال عينة دم تؤخذ من المرأة الحامل.

حديثاً بدأ الباحثون ينظرون لإختبارات **cf DNA** نظراً لأهميتها، والتي سميت بالبيوبسي السائل **liquid biopsies**، والتي يقيس من خلالها إمكانية إرتداد السرطان وذلك بعد العلاج، حيث يقيس المكون الجيني، او يتابع وجود سرطان، حيث انه من المعروف ان خلايا الورم السرطانية تفرز في الدم **DNA** وذلك يتم طالما هي تنمو وتنقسم، ولأن الخلايا الورمية السرطانية سريعة التطفر، لذا فإن بقاياها أو ما تفرزه من **DNA** بالدم مختلف دائماً عن التي تفرزه الخلايا الطبيعية من **DNA**.

إستخدم **Jay Schendur** وآخرون في جامعة واشنطن، صور لنماذج من **cf DNA** لتشخيص خمس أنواع مختلفة من السرطانات، وقاموا بتأسيس شركة لهذا الغرض سميت **Bellwether Bio**، من اجل تطبيق تلك التقنية الجديدة في

التشخيص، وبالأخص علي ٤-٥٪ من حالات السرطان العنيفة، والتي لم يتم التعرف علي منشأ السرطان فيها، حيث أن معرفة أين بدا-منشأ السرطان، يساعد الاطباء في إختيار العلاج المناسب للمريض.

١٢- طريقة جديدة لتشخيص سرطان المثانة:

في الإجتماع الدولي رقم ٣٧ لأمراض لجمعية المسالك البولية SIU symposium والذي تم في لشبونة بالبرتغال أكتوبر ٢٠١٧، تم تدشين إختبار ADXBLADDER كأفضل طريقة في تشخيص سرطان المثانة، تلك الطريقة سهلة في الاستخدام وسريعة، والتي يتم خلالها تطبيق تقنية الإليزا ELISA والتي هي متاحة في كافة المستشفيات، يعتمد الإختبار الجديد علي قياس مستويات بروتين يسمى MCM5 وهو يعتبر واسم marker ، حيث يرتبط بالخلايا المتضاعفة-التي لها نشاط إنقسام متواصل، مثل خلايا السرطان، ولما كانت الخلايا التي في إتصال مباشر مع أو تغلف المثانة ومجري البول، لا تحتوي علي هذا الواسم MCM5 ومن ثم فإن البول الذي يخرج من المثانة السليمة لا يحتوي عليه، بينما في المقابل فإن جميع الخلايا السرطانية تحتوي MCM5 لذلك فإن المثانة المصابة بالسرطان، يخرج منها MCM5 في البول، لذلك يمكن الكشف بسهولة عن بروتين MCM5 ، حيث يحتاج الإختبار فقط ١٠ ملي ليتر من عينة البول، ومن ثم نخبرنا النتيجة بوجود أو عدم وجود سرطان، وذلك خلال ثلاث ساعات. وكانت الطرق المستخدمة حالياً تعتمد علي الفحص بالمنظار cytoscopy، أو الأشعة المقطعية CT للمرضي الأكثر خطورة، أو استخدام الموجات فوق الصوتية ultrasound علي المثانة، أو الفحص الخلوي cytology، ففي الوقت الذي لا يمكن أن نستبدل الفحص الخلوي-الغير عنيف أو مؤلم- بدلاً من الفحص بالمنظار-العنيف والمؤلم للمرضي-حيث أن أغلب الطرق المستخدمة حالياً في تشخيص سرطان المثانة ترتبط بالعديد من الجوانب السلبية والعيوب، علي سبيل المثال، الفحص بالمنظار يعطي نتيجة غير مؤكدة،

وطريقة عنيفة وغير مريحة للمريض، كما تعطي فرصة للتعرض لمخاطر الإصابة بميكروبات أو عدوي من خلال المنظار والتي تحدث -حسب الإحصائيات- بنسبة ٥٪ من بين الذين يخضعون لهذا النوع من الفحص، هذا إضافة إلى عدم قدرة المنظار علي تشخيص ٣٠٪ من أورام المثانة، كما انها مكلفة وتحتاج لوقت أطول حتي حيث قوائم الإنتظار وغيرها من تلك الامور. اما من ناحية الفحص الخلوي فإنه أقل حساسية في التشخيص عن سرطان المثانة، كما أن تفسير نتائج الفحص خلاله تتفاوت تفسيراته معتمدة علي الذي يفحص، بينما من العيوب المرتبطة باستخدام الأشعة المقطعية هي تعرض المريض لمخاطر الأشعة المؤينة.

في الفترة من اغسطس ٢٠١٦ وحتى فبراير ٢٠١٧، تم تسجيل ٥٧٧ حالة دخلت ٦ مراكز متخصصة في الفحوصات بالمملكة المتحدة، وكان هؤلاء يعانون من وجود دم في البول، حيث خضعوا لإختبار **ADXBLADDER**، ومن ثم ولتحديد حساسية طرق الفحص ودقتها ومصداقيتها، قام الباحثون بمقارنة نتائج هذا الإختبار الجديد، مع الفحوصات الحالية والسابق ذكرها وهي المنظار، والأشعة المقطعية، والموجات فوق الصوتية، ومن خلال النتائج، خلص الباحثون إلي ٩٦، ٧٪ (٤٦ مريض) تم تشخيصهم بوجود سرطان المثانة، بينما كان ١، ٩٢٪ (٥٣١ مريض) غير مصابون بالسرطان، مما يشير إلي أن إختبار **ADXBLADDER** يعتبر هو الأكثر دقة وحساسية ومصداقية بنسبة كبيرة جداً مقارنة بالطرق السابقة، هذا إضافة إلي أنه غير عنيف واقل تكلفة.

البصمة البيولوجية لتعقب مشأ السرطان:

تمكن باحثون من جامعة ستانفورد **CA**، من تطوير وسيلة يمكن من خلالها تعقب منشأ-أصل **origin**-بعض أنواع السرطانات، وذلك من خلال البصمة البيولوجية للخلايا السرطانية الناضجة، بحيث يتمكن الأطباء بعد معرفة ذلك بتحديد العلاج المناسب والأفضل للمرضي. ركز الباحثون والذي رأس فريق البحث هذا الدكتور ليفيا إلبيرين **Livia Elberin** علي جين سرطاني يرتبط

سرطان الدم ليمفوما، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية **Proceedings of the National Academy of Science** وذلك في ٧ يوليو ٢٠١٤، الجين السرطاني **oncogene** كان في الأصل جين عادي ثم حدثت به طفرة مما نتج عنها تحوله إلى جين سرطاني، هذا الجين يسمى ميك **MYC** والذي يعمل علي تنظيم العديد من الوظائف البيولوجية في خلايا السرطان، والتي تشمل أيض الجلوكوز والجلوتامين، وهو جين يرتبط بسرطان الدم ليمفوما، وكذلك معروف بأنه يحفز ما يقرب من نصف السرطانات التي تصيب الإنسان، وذلك من خلال حث الخلايا السرطانية والتي من طبيعتها انها تحتكر الجلوكوز والجلوتامين لنفسها، محولة إياهم إلى جزيئات من الدهون المختلفة، وذلك بصورة أكثر مما يحدث في الخلايا الطبيعية، ومن ثم قام الباحثون في تلك الطريقة الجديدة في التشخيص، بتعقب ٨٦ جزيء دهني مرتبط بجين السرطان «ميك **MYC**»، وعندما إختبر الباحثون عينات مختلفة من سرطان الدم ليمفوما والتي تعبر عن مستويات من هذا الجين السرطاني، أوضحت النتائج عن صور **profiles** لعينات الدهون المرتبطة بهذا السرطان في الإنسان، والتي تتميز عن نظيراتها في الحيوانات المصابة بنفس نوع السرطان، بما يتعبر بصمة بيولوجية لذلك السرطان عن طريق تلك الدهون.

قاعدة معلومات عن الطفرات التي تحدث في الخلايا السرطانية:

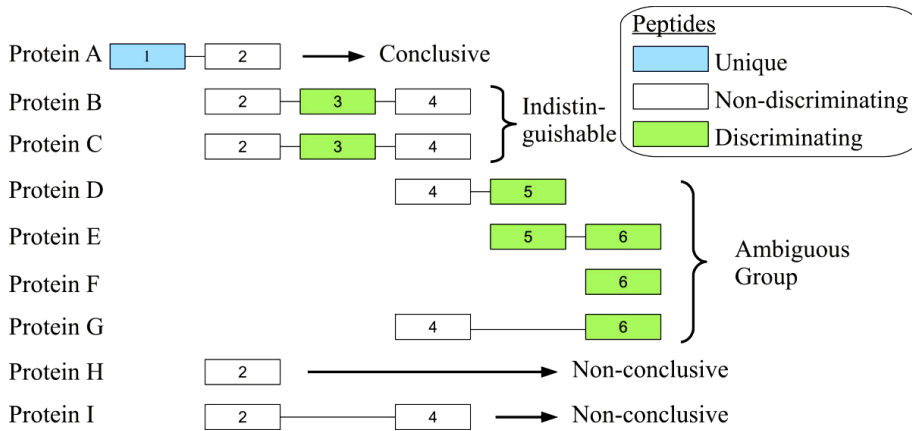
قام باحثون من معهد الفيزياء والتكنولوجيا في بموسكو في روسيا باستخدام «البروتيوميكس **Proteomics**» والتي هي عبارة عن دراسة واسعة ومفصلة عن بروتينات الخلايا وكذلك جميع الكائنات دون إستثناء، والتي من خلالها يمكن دراسة البروتينات، والببتيدات، وكذلك مكوناتهما عن طريق الإستعانة بقياس طيف الكتلة **mass spectrometry**، والذي يعطي معلومات وافية عن التسلسل **sequence** الموجود في الأحماض الأمينية المكونة للبروتينات، ومن ثم يسمح للعلماء بالتعرف علي مكونات العينات الأصلية من البروتينات التي تم فحصها.

وبالإستعانة بمحركات بحث عبارة عن قواعد حساب بالوسائل الجزيئية وتسمي قاعدة البيانات عن طريق قواعد حسابية ومصفوفات تسمي «لوغاريتيمات algorithms» والتي هي متاحة حالياً ومن خلالها يمكن التعرف علي نمط او الأجزاء من الببتيدات **peptide fragmentation patterns** وهو ناتج فحص طيف الكتلة، ومن ثم يمكن مضاهاتها **match** مع قاعدة معلومات **database**، من أجل نسبها لما يعادلها مما هو موجود من خلال قاعدة البيانات. هذا الإتجاه أو تلك الطريقة في الفحص، لم تكن مناسبة لكافة البروتينات، خاصة تلك التي من الصعب الوصول لمرجع لأي جينوم يشفر لها، مثلما يحدث من طفرات في ببتيدات متنوعة من خلايا السرطان **variant peptides** ولا يوجد لها معلومات في قاعدة المعلومات الموجودة علي الشبكة من خلال البرامج المتخصصة، ولحل هذه المشكلة، قام العلماء الروس بوصف سير العمل **workflow** من أجل البحث عن الببتيدات المختلفة والمتنوعة والنتيجة عن الطفرات التي تحدث للبروتينات، ومن ثم مضاهاتها بما حصل عليه العلماء بالمعامل الأخرى، وبعد ذلك أمكنهم تجميع معلومات مشتركة يمكن من خلالها التعرف علي الأجزاء من البروتين التي حدثت فيها طفرات في خلايا السرطان، هذا الإتجاه، تم تطبيقه لإختبار جودته وكفاءته، وذلك عن طريق استخدام خط من مزارع خلايا بشرية يسمى **Human Emryonic Kidney293 (HEK-293)**، والذي يستخدم بمدي واسع لما له من مميزات منها سهولة نموه، وكذلك ميله لحدوث العدوي أو إنتقال جيني.

في تلك الدراسة إستخدم الباحثون نتائج قياسات طيف الكتلة، من خلال الفحص الحديث لبروتينومات خلايا **HEK-293**، ومن ثم حصلوا علي بيانات علي مقاس ومضبوطة **customized** علي مقاس وتناسب مع نتائج تحليل البروتينوجينوميك إعتماًداً علي الإكسومات **exome** الخاصة بخلايا **HEK-293**، حيث يتكون الإكسوم من الإكسونات **exons** (أماكن علي الجين تشفر للأحماض

الأمينية)، الخلاصة انه أصبح لدي هذا الإتجاه أو النظام في العام ٢٠١٦-١٣٣٦ من تتابعات لطفرات حدثت في البروتينات، بالرجوع للبيانات الخاصة ببروتينات الإنسان، وهذا معناه أنه وببساطة ظهور قاموس يمكن من خلاله الرجوع إليه عند الحاجة، والذي إذا لم يتم تحييث البيانات فيه، فسوف تتواجد به طفرات خاطئة، ولأن الخلايا السرطانية يحدث بها طفرات بمعدل أكبر وأسرع منها في الخلايا العادية، لذا فإنها فرصة كبيرة للعلماء للحصول علي معلومات وفيرة باستخدام طريقة تحليل البروتيوجينوميك، ومع التوسع في قاعدة البيانات، أمكن للباحثين إكتشاف ١١٣ تتابع بيتيدي متنوع وجديد موجود في **HEK-293**، والتي تشير تلك التتابعات الجديدة إلي إكسونات ١٠٣ من الجينات، احد تلك الطفرات الببتيدية **variant** والتي تم التعرف عليها، تبين إرتباطه ببروتين **p53**، وهو معروف أنه يشبط تحولات في الخلايا (شكل ٢٠) الخبيثة.

نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **PROTEOMICS**، في أغسطس ٢٠١٦.



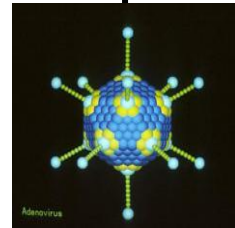
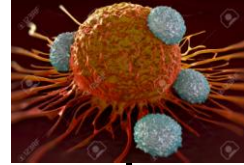
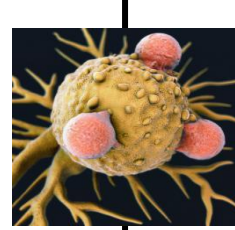
شكل (٢٠) يبين إختلاف البروتينات حسب الطفرات التي حدثت بها

■ ■ الفصل الخامس

الوقاية من السرطان ولقاحات مختلفة

التوقف عن التدخين وكذلك الإمتناع عن شرب الكحول يقللان بصورة كبيرة من مخاطر الإصابة بالسرطان، عموماً يرتبط مرض السرطان ببعض السلوكيات التي تعتبر من السهل التخلص منها، علي سبيل المثال، الإمتناع عن التدخين وشرب الكحول وتجنب السموم يقينا من مخاطر التعرض للإصابة بالعديد من السرطانات، أكثر تلك السرطانات حدوثاً هو سرطان الرئة، وسرطان الزور، وسرطان الفم، وسرطان الكبد.

أيضاً يمكن تجنب سرطان الجلد (الميلانوما) وذلك بتجنب تجنب التعرض للشمس بشكل كبير، هذا ويمكن إتباع حمية غذائية صحية كجزء هام وأساسي للوقاية من السرطان، عموماً ينصح الأطباء بتجنب الوجبات العالية الدهون-الدسمة-والحرص بصورة أساسية علي تناول الفواكه والخضروات الطازجة وكذلك الحبوب الكاملة.



محاربة السرطان عن طريق محاربه وإستهدافه كخلايا خطيرة ومن ثم تحطيمها، يعد فكرة جيدة، والفكرة أو المغزي من هذا الإتجاه في العلاج، هو معرفة البروتينات -الأنتيجينات- المناسبة والموجودة علي أسطح الخلايا السرطانية، وذلك من اجل حقنها كلقاح بالجسم لتكوين أجسام مضادة من خاصة بتلك البروتينات، كي تساعد الجسم في مواجهة الخلايا السرطانية.

لقاحات السرطان:

اللقاحات الحالية للسرطان تستهدف الأنتيجينات التالية:

١-HER/neu والذي يستهدف نفس البروتين مثل «هيرسيبتين Herceptin والذي يستخدم لعلاج سرطان الثدي، عن طريق غلق مستقبلات أو واسمات markers موجودة بخلايا سرطان الثدي وهي HER-2، لكنه يُستخدم في صورة لقاح.

٢-MUC-1 وهو بروتين شائع موجود علي أسطح الخلايا السرطانية في البنكرياس، وبعض السرطانات الأخرى.

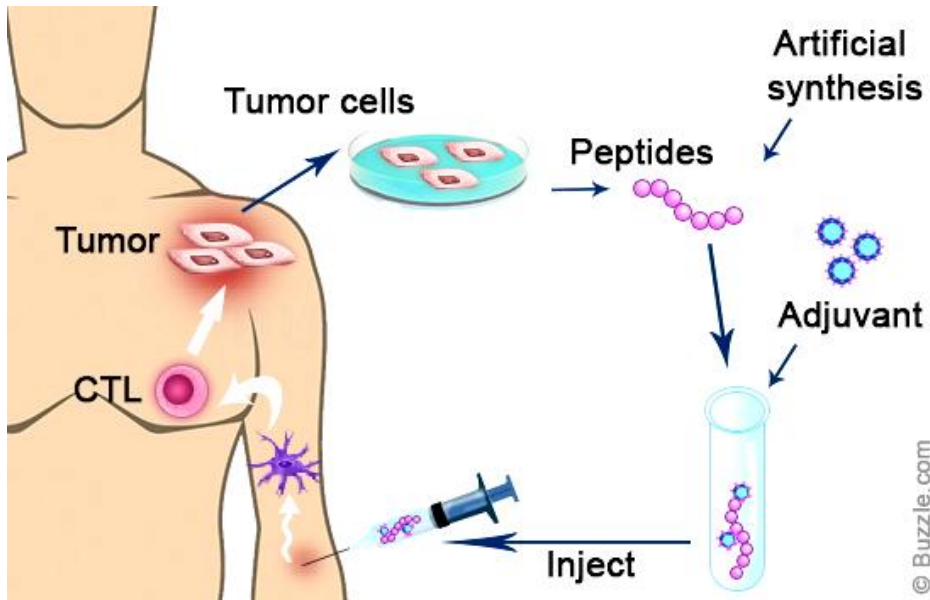
٣-عدد من الأنتيجينات موجودة علي خلايا الجلد السرطانية (الميلانوما)، والتي تتكون عن طريق Coviax and Onyvax .

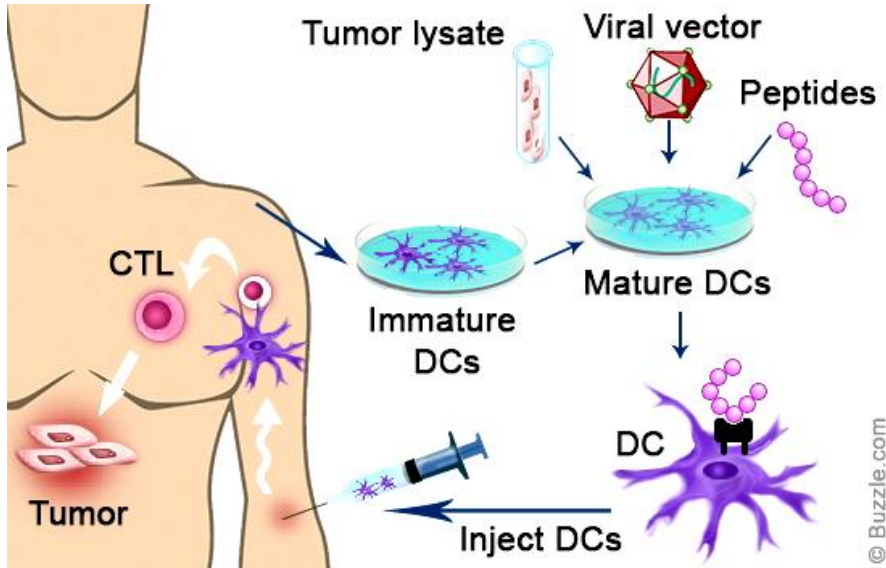
حقق هذا الإتجاه في العلاج-عن طريق اللقاحات-نجاح ملحوظ في علاج سرطان الجلد (الميلانوما).

الصور التي يتواجد فيها لقاحات السرطان:

اللقاحات المستعملة لعلاج السرطان، يمكن أن تكون بروتينات فردية، أو خلايا ميتة، او خلايا سرطانية مُهندسة وراثياً، أو خلايا مناعية مثل الخلايا الشجرية dentritic cells والتي تقوم بدور في تهيئة وإعداد الانتيجين للجهاز المناعي.

لقاحات حديثة لأجزاء من الفيروسات المسببة للسرطان، تسمى **subunit vaccines** وهي من الأمثلة الناجحة لبعض اللقاحات ضد بعض الفيروسات المسببة للسرطان، ومن ثم كما لو أنها أيضاً «لقاح للسرطان» هي لقاحات لفيروس الإلتهاب الكبدي بي **HBV-HbsAg**، وهو عبارة عن أجزاء بروتينية لسطح الفيروس يتم إنتاجها عن طريق غرز الجين المسئول عن بروتين الفيروس السطحي في بلازميد **plasmid** مأخوذ من البكتريا، ثم إعادة حقنه في خلايا خميرة **Saccharromyces cerevisiae**، والتي تقوم بإنتاج بروتينات سطح الفيروس بكميات كبيرة للاستخدام عن طريق الحقن (شكل ٢١).





شكل (٢١) يبين مراحل سحب خلايا مناعية من الإنسان لتعديلها ثم إعادة حقنها

مثال آخر عن لقاح للسرطان وهو من نوع الفاكسينات المجزأة **subunit vaccines** ضد فيروس الورم الحليمي **HPV** المسبب للسرطان والذي تم إنتاج عدة انواع نجحت في مقاومة الإصابة بالفيروس، تلك الأنواع كما يلي:

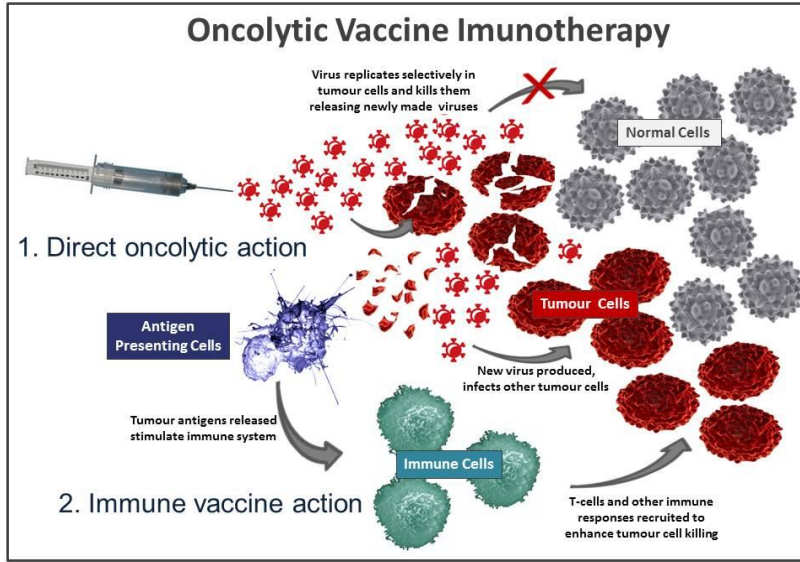
- ١- لقاح **Gardasil (Merck)** منها أنواع تأخذ أرقام ٦، ١١، ١٦، و ١٨.
- ٢- لقاح **Gardasil-9 (Merck)**، أنواع ٦، ١١، ١٦، ١٨، ٣١، ٣٣، ٤٥، ٥٢، ٥٨.

هذا إضافة إلى لقاح آخر يتم إنتاجه في خلايا بعض الحشرات، بعد غرز الجين المسئول عن بروتين الكابسيد للفيروس، هذا اللقاح يسمى **Cervarix (GlaxoSmithKline)**، علماً بأن اللقاحات المذكورة لفيروس **HPV** يجب أن

تؤخذ قبل البلوغ (قبل النشاط الجنسي)، شكل (٢٢)

لقاح نانو للعديد من السرطانات:

تم إكتشاف أول لقاح فريد من نوعه ومكون من جزيئات نانو، كعلاج مناعي للعديد من أنواع السرطانات المختلفة، جاء ذلك نتيجة لجهود باحثون من مركز **UT Southwestern Medical Center**، اللقاح الجديد عبارة مزيج مكون من أنتيجينات سرطانية وبروتينات سرطانية، والتي يستطيع الجهاز المناعي وبسهولة التعرف عليها، تتكون تلك البروتينات داخل جزيئات النانو المصنوعة من بوليمرات صناعية **synthetic polymers**، بحيث تقوم تلك الجزيئات النانومترية بتوصيل البروتينات السرطانية الصغيرة لمكان تكون فيها في مواجهة الخلايا المناعية التائية **T cell** والتي تحثها علي الإستجابة المناعية ضد السرطان، لأن الهدف الأساسي من هذا اللقاح الجديد هو مساعدة وتحفيز الجسم علي مواجهة السرطان بنفسه، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Nanotechnology** في عددها إبريل ٢٠١٧. ومن خلال التجارب التي أجريت علي الفئران في تلك الدراسة أثبت الباحثون نجاح لقاح النانو الجديد في مواجهة أنواع مختلفة من السرطانات، منها سرطان عنق الرحم المرتبط بفيروس **HPV**، وسرطان الرقبة، وسرطان الرأس، وسرطان الجلد، وسرطان القولون، وسرطانات أخرى، وقد عمل ذلك اللقاح علي إطالة عمر تلك الفئران بشكل ملحوظ، بما يعني أن هذا اللقاح يعد أفضل من التكنولوجيات الأخرى في اللقاحات والتي تستخدم معقد من بكتريا حية أو مكونات بيولوجية من اجل إستحثاث الخلايا المناعية لما لتلك المواد من تأثير سام علي الإنسان، هذا إضافة إلي أنها أكثر تكلفة من لقاح النانو.



شكل (٢٢) صور من لقاحات تستهدف الخلايا السرطانية

لقاح شخصاني-تفصيل-للسرطان:

توصل باحثون من معهد دانا-فاربر للسرطان Dana-Farber ومن معهد برود Broad في MIT وهارفارد، إلى لقاح جديد تفصيل لكل شخص، يستهدف ضد-أنتيجينات السرطان تسمى **personal neoantigens**، تلك الأنتيجينات موجودة على خلايا الورم السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة أون لاين في مجلة **Nature**، في ٥ يوليو ٢٠١٧. خلال تلك الدراسة، أثبت الباحثون كفاءة وفعالية اللقاح الشخصي-التفصيل-لكل مريض بصورة شخصية **personal vaccine tailored**، والذي عند حقنه في المريض يعطي إستجابة مناعية كبيرة من المريض في علاج السرطان، هذا وقد أوضح الباحثون أن هذا اللقاح يمكن حقنه منفرداً أو مضافاً إلى بعض أنواع العلاجات المناعية، خاصة مثبطات نقاط التفطيش **checkpoint inhibitors**. اللقاح الجديد يسمى «نيوفاكس NeoVax» ويعمل

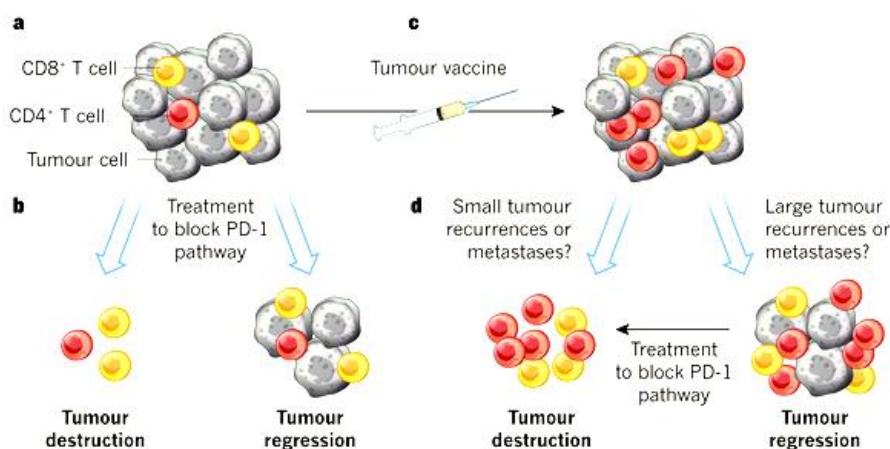
علي تحفيز الجهاز المناعي لكل مريض، خاصة الخلايا التائية **T cells**، مع قليل أو نادراً ما يحدث بعض الآثار الجانبية. المعروف أن أنتيجينات السرطان **neoantigens** توجد فقط علي أسطح الخلايا الورمية نتيجة لحدوث طفرات في **DNA** تلك الخلايا، ولأن هذه الأنتيجينات لا توجد في الخلايا السليمة، لذا فإنه من السهل إستهدافها بالعلاج المناعي المتخصص. قام الباحثون بحقن هذا اللقاح في ٦ من مرضي سرطان الجلد ميلانوما، والذين قد أزيلت منهم الأورام السرطانية عن طريق الجراحة، أولئك كانت عندهم فرصة كبيرة كي يعود السرطان بعد تلك الجراحة، بدأت عملية حقن اللقاح الجديد في متوسط بعد ١٨ أسبوع من الجراحة، وبعد ٢٥ شهر من حقنهم باللقاح، لم تحدث إنتكاسة-إرتداد للسرطان-مرة ثانية، اما المرضي الإثنين الآخرين، والذين حدث إنتشار للسرطان عندهم للرئة بعد حصولهم علي اللقاح، فقد تم بدء العلاج المناعي لهم وذلك باستخدام عقار يسمى **Pembrolizumab** وهو مثبط **PD-1**، ثم بعد ذلك حدث لهم شفاء من المرض حسب ما أوضحته صور الأشعة.

فسر الباحثون نجاح هذا اللقاح، في انه يتغلب علي عقبتين أساسيتين في علاج السرطان، إحداهما هي ما تواجهه العلاجات الأخرى من عدم التجانس الجيني للأورام السرطانية **heterogeneity of tumors** والتي من ثم تسمح للسرطانات للإفلات من تلك العلاجات التي تستهدف الخلايا الخبيثة منها، وحتى التي بها لولإختلاف واحد غير عادي، هذا ولأن اللقاح يحتوي العديد من الأنتيجينات للخلايا السرطانية، فإنه يستهدف العديد من الخلايا الورمية السرطانية. العقبة الثانية التي تغلب عليها هذا اللقاح، هي أنه يحفز بشكل كبير الإستجابة المناعية، وذلك بتركيز حاد وشديد بالأخص علي الخلايا السرطانية، ولا يؤثر في الخلايا السليمة، مصحوباً ببعض الأعراض الجانبية البسيطة، مثل أعراض الإنفلونزا، والتعب والإرهاق، وطفح جلدي، مع حدوث تهيج في مكان حقن اللقاح. وإذا حدث وإرتبطت أنتيجينات السرطان ببروتين موجود بالجهاز

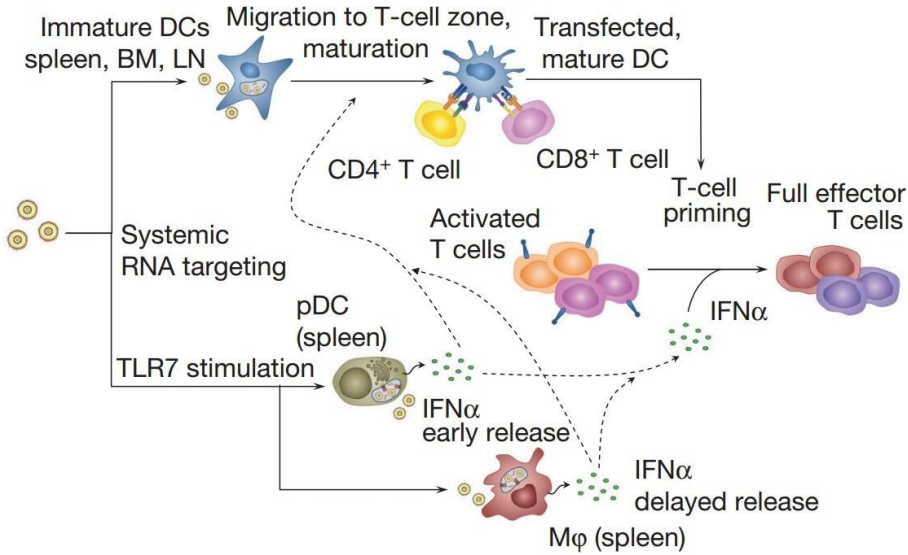
المناعي ويسمى **major histocompatibility complex (MHC)**، والتي ترتبط تلقائياً بهما الخلايا التائية **T-cell**، بمعنى أنه كلما كان اللقاح فعالاً، كانت هناك إستجابة مناعية شديدة لإستهداف خلايا السرطان، ويوجد بالعموم فئتان من **MHC**، الفئة الأولى وتستحضر الأنتيجينات للخلايا التائية القاتلة والتي تسمى **CD8⁺**، وسميت بذلك لأن علي سطحها بروتينات **CD8**، الفئة الثانية من **MHC** تستحضر الأنتيجين للخلايا التائية المساعدة وتسمى **CD4⁺**، والنوعين من الخلايا التائية (القاتلة والمساعدة) يجب أن يعملوا في منظومة وتوافق حتي يتخلصا من الأنتيجينات الغريبة (مثل السرطانية) بالخلايا.

من اجل تخليق هذا اللقاح الشخصي-التفصيل- قام الباحثون بسحب عينة دم من كل مريض، ثم فصل **DNA** وعمل التابع الجيني **whole-exome sequencing** لكل مريض، والتي من خلال البرنامج الوراثي للخلايا يمكن معرفة الطفرات التي حدثت بالجينوم، ولأن بعض تلك الطفرات توجد في **DNA**، ومع ذلك لا يصنع **RNA** أو بروتين، لذا إستخدم الباحثون التابع الجيني-ترتيب القواعد النيتروجينية علي الجينوم-الموجودة في **RNA**، والذي يترجم إلي بروتين، ولأن الخلايا الائية يمكنها تمييز الأنتيجينات السرطانية **neoantigens** المضافة لها عن طريق جزيئات تسمى (**human leucocyte antigens (HLA)** بالجهاز المناعي، وعن طريق بعض البرامج الخاصة بالكمبيوتر **algorithms** وتسمى **NetMHC**، فإنه بالإمكان التنبؤ من خلالها عن أي من ببتيدات أنتيجينات السرطان **neoantigens**، سوف ترتبط بقوة بجزيئات **HLA** للتعريف عن طريق الخلايا التائية. وبتطبيق تلك الطريقة علي عينات مرضي سرطان الجلد الستة، فقد نتج عنها أنتيجينات سرطان **neoantigens** فريدة وخاصة بكل مريض، والتي تستخدم لإنتاج اللقاح الشخصي والتفصيل، في النهاية يتم تخليق الببتيدات الخاصة بأنتيجينات السرطان، ثم خلطها مع محفز إستجابة مناعية ويسمى **adjuvant**، ثم بعد ذلك يتم حقن اللقاح الخاص بكل مريض في خمس جرعات أولية، يعقبها جرعتين تعزيزيتين **boosters**، هذا اللقاح يهدف لتحفيز إستجابة

مناعية ضد أنتيجينات السرطان **neoantigens**، من خلال الخلايا التائية في نوعين منها، وهما **CD8+** القاتلة، و **CD4+** المساعدة، والتي تبين للباحثين من خلال الإختبار، تحفيز نوعي الخلايا تلك وتنشيطهما عن طريق اللقاح، حيث وجدت أنتيجينات السرطان **neoantigens** مرتبطة بجزيئات **HLA** (شكل ٢٣)، وشكل (٢٤).



شكل (٢٣) علاج السرطان بمشبطات الحاجز المناعي



شكل (٢٤) يوضح إستجابة الخلايا المناعية ضد أنتيجينات السرطان

اللقاحات العلاجية:

تعمل اللقاحات العلاجية **therapeutic vaccines** عن طريق إستهدافها لخصائص بالخلايا السرطانية، تلك هي الأنتيجينات السرطانية، والتي لا توجد في الخلايا الطبيعية، وتقوم اللقاحات العلاجية بإستهداف أنتيجينات موجودة بصورة نموذجية في خلايا سرطان الرئة، لذلك طبقت تلك الطريقة في العلاج بنجاح في مرضي سرطان الرئة، تلك الانتيجينات تشمل: **MAGE-3** و **NY-SEO-1**.

الوقاية من السرطان:

تعتمد طرق الوقاية من بعض أمراض السرطان أساساً علي الفحص الدوري بهدف تتبع أي تغيير غير طبيعي، أو ورم سرطاني صغير في بدايته بالجسم، بصورة تكون مبكرة، حتي إن لم يصاحبها أعراض ظاهرية، مثال علي ذلك يجب تقوم المرأة

بالفحص الشخصي للثدي بصورة دورية لمتابعة أي ورم أو بالفحص بالمأموجرام. نظراً للطرق المتطورة والحديثة في وسائل تشخيص السرطان مبكراً، ومن ثم طرق الوقاية والعلاج الجديدة والمبتكرة، تراجعت عدد الوفيات لحالات من مرضي السرطان بصورة ملحوظة وكبيرة، هذا ما أكدته التقرير الأخير للعام ٢٠١٧ والذي يصدر سنوياً بمجلة المعهد القومي للسرطان بالولايات المتحدة الأمريكية **Journal of the National Cancer Institute**، ذكر التقرير أن كافة أنواع السرطان- فيما عدا نوعين فقط من السرطان وهما سرطان عنق الرحم وسرطان المثانة- سجلت إنخفاضاً ملحوظاً في عدد الوفيات وكذلك إرتفاعاً في نسب الشفاء، جاء ذلك خلال تتبع المعلومات السريرية أو الإكلينيكية المسجلة من العام ١٩٧٥ وحتى ٢٠١٤.

أنواع السرطانات الأكثر تراجعاً في عدد الوفيات، ومن ثم الأكثر في نسب الشفاء، كانت سرطان الغدة الدرقية، وسرطان الجلد، وسرطان الثدي في النساء. أما سرطان الدم، وسرطان الغدد الليمفاوي الغير هودجكين **non-Hodgkin lymphoma**، وسرطان نخاع العظام المييلوما **myeloma**، وسرطان غدة البروستاتة، وسرطان الكلية فسجلت تراجعاً ملحوظاً بما يعادل شفاء بنسبة ٢٥٪ زيادة. في المقابل فإن السرطانات التي تم تشخيصها ما بين ٢٠٠٦ و ٢٠١٢ فكانت السرطانات الأقل في نسب الشفاء هي سرطان البنكرياس وسرطان الكبد وسرطان المعدة وسرطان المريء وكذلك سرطان المخ.

يمكن استخدام لقاح النانو مع بعض العلاجات الأخرى التي تستخدم في علاج السرطان مثل العلاج الإشعاعي، والتي ينتج من خلال تلك الطريقة التي يستخدم فيها نوعين من العلاج معاً نتائج فعالة وجيدة في التخلص من السرطان.

تجنب العقم في الأطفال الذين يعالجون من السرطان بالإشعاع:

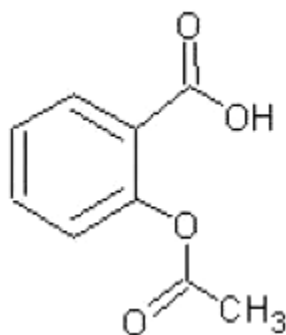
نظراً لأنه من السهل تجميد الحيوانات المنوية للكبار الذين يتعرضون للعلاج

الإشعاعي أو الكيميائي، للحفاظ علي حيواناتهم المنوية في بنوك مجمدة لحين الحاجة، وعند إصابتهم بالعقم، أم بالنسبة لحالات السرطان التي تصيب الأطفال، ومن ثم يتعرضون للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي، فكانت النتيجة أن نسبة كبيرة من هؤلاء الأطفال - ما دون الخمسة عشرة عاماً أي قبل البلوغ - يصابون بالعقم جراء تعرضهم للإشعاع والكيموايات، ولا توجد طريقة للحصول علي حيوانات منوية منهم حيث أنها لم تتكون بعد، من أجل ذلك أعلن باحثون من جامعة ولاية واشنطن **Washington State University** عن تكنولوجيا وطريقة جديدة يتم من خلالها الحفاظ علي خصوبة الأطفال المستقبلية عند بلوغهم والذين يتعرضون للعلاج الإشعاعي لعلاج السرطان، وقد نشرت نتائجهم في مجلة تقارير الخلايا الجذعية **Stem cell Reports** في عددها إبريل ٢٠١٧، لذا قام فريق البحث بالتركيز علي الخلايا الجذعية -أمهات الحيوانات المنوية **spermatogonial stem cells**، والتي بعد تطورها وتشكلها أثناء مراحل النمو تعطي كل خلية منها حوال خمسة آلاف حيوان منوي، وجد الباحثون أن الخلايا الجذعية تحصل علي الطاقة من تكسير الجلوجوز من خلال دورة تسمى «جليكولولوسيس **glycolysis**، وبعدها تدخل في دورة تسمى الأكسدة الفسوسفورية **oxidative phosphorylation**، وتلك العملية ينتج منها ما يسمى بالشقائق الحرة **free radicals**، ومنها أكسجين نشط يقوم مباشرة بإستهداف الحامض النووي **DNA** للخلايا الجذعية أمهات الحيوانات المنوية فيحطمها وينهيها، مما تتولد عنها العقم المستقبلي لهؤلاء الأطفال. في ذلك البحث فكر العلماء من خلال تجاربهم علي الفئران، أن يغيروا بيئة الخلايا الجذعية لتعادل فعل الشقائق الحرة والأكسجين النشط عن طريق تغيير الوسط والبيئة التي تعيش فيها الخلايا الجذعية، بإضافة النيتروجين **nitrogen** والذي بإضافته قلل بشكل كبير من وجود الأكسجين الضار في الوسط، مما أدي للحفاظ علي حالة الخلايا الجذعية أثناء التعرض للإشعاع، وكانت النتائج المبشرة أنه بعد ستة أشهر بقيت ٤٠٪ من الخلايا الجذعية حية وصالحة للقيام بدورها في تكوين

الحيوانات المنوية عند مرحلة البلوغ. تلك النتائج شجعت الباحثون علي التفكير في مدي تطبيق تلك الطريقة الجديدة علي خلايا الأطفال، وكذلك محاولة التغلب علي التحديات التي سوف يواجهونها.

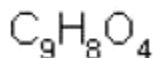
الأسبرين للوقاية من إنتشار السرطان :

إضافة إلي دوره العظيم في تسكين الألم، وعلاج الصداع، وخفضه للحرارة، ودوره في الوقاية من جلطات الدم والسكتة الدماغية، وكذلك ما ذكره العلماء عن دور الأسبرين في التقليل من مخاطر سرطان القولون والمريء، وسرطان المعدة وسرطان المستقيم وكذلك سرطان البروستاتا، يقوم الأسبرين أيضاً بدور هام في منع إنتشار السرطان وهو في بدايته-المرحلة الاولى، ومعروف أن الأسبرين يحتوي علي حمض أسيتل ساليسيليك **acetylsalicylic acid** مشتق من قلف وأوراق شجرة الصفصاف **Willow** (شكل ٢٥).



Aspirin

Acetylsalicylic Acid



شكل (٢٥) تركيب جزيء حمض أسيتل ساليسيلك

يعمل الأسبرين أيضاً علي تحفيز **boost** إنتاج جزيئات تسمى «**resolvins**» تعمل تلك الجزيئات علي إيقاف الالتهابات، هذا ما قالته «إليزابيث باتينيلي» من **Brighan and Womenm's Hospital** في بوستون، وذلك بعدما أطمعت فئران التجارب بالأسبرين، ثم حقنتها بخلايا سرطانية، وكانت النتيجة أن إليزابيث قد إكتشفت أن توقف دور الصفائح الدموية **platelets** والتي من طبيعتها أنها تقوم بدور هام في حماية الخلايا السرطانية (أي تعمل كدرع واقى لها)، حيث أن الخلايا السرطانية في الوضع العادي- في غياب الأسبرين- تتلقي بعض الإشارات من الصفائح الدموية كي تتجه تلك الصفائح وتلتف بجدر الأوعية الدموية بعيداً عن مواجهة الجهاز المناعي فلا يستطيع التخلص منها، ولذا تساعد في إنتشار الخلايا السرطانية. من تلك الدراسة إتضح أن دور الأسبرين في محاربة السرطان يتلخص في ناحيتين هما:

١- دوره كمضاد للتورم والالتهاب، ومن ثم يمنع تكوين بعض السرطانات.

٢- دوره كمضاد لتكوين الصفائح الدموية، ومن ثم تقاوم إنتشار السرطان.

قام ديبوك فوراً **Deepak Voora**، وزملاءه من جامعة ديوك **Duke**، بتوضيح الدور الهام للأسبرين في محاربة السرطان يتركز فيما يسمى **megakaryocytes**، تلك الخلايا التي تتكون منها الصفائح الدموية، وبعد ان إستخدموا أدواتهم الإحصائية والدوائية المختلفة، إكتشفوا أنه يوجد ٦٠ جيناً والتي تقوم بعمل غلق-تعطيل عمل- خلايا **megakaryocytes** كإستجابة للأسبرين، لذا خلص الفريق البحثي إلي أن الصفائح الدموية التي تتكون من خلايا **megakaryocytes** لا يحدث لها تجميع **clot**، وبذا تمنع خلايا السرطان من التموه **camoflaging**، هذا إضافة إلي أن الأسبرين يغلق «البروستاجلاندين **prostaglandins**» فإنه يعيد توجيهه **rewires** الصفائح الدموية، ومن ثم لا يمكنها من مساعدة الخلايا السرطانية في الإنتشار، نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة **Scientific American** في عدد مايو ٢٠١٧.

في ذات السياق، وفي دراسة حديثة، عن دور علاجات مضادات للتورم والإلتهاب الغير ستيرويدات **nonsteroidal antiinflammatory drugs or NSAIDs**، والتي منها الأسبرين **asprin**، و **ibuprofen**، و **naproxen**، في الحماية من سرطان القولون، وكذلك في زيادة نسبة الشفاء حوالي ٤٠٪، وأيضاً النجاة من الموت في ٢٥٪ من المرضى الذي يعالجون أو يتناولون تلك الادوية. أجريت الدراسة التي قام بها باحثون من **Fred Hutchinson Cancer Research Center** علي عدد ٢،٤١٩ من مرضي سرطان القولون، تم تشخيصهم حديثاً من ثلاث أماكن متخصصة في علاج السرطان، وهي: **Myoclinic in Rochester, Minnesota; Cancer Care Ontario in Toronto, Canada; and the University of Melbourne in Melbourne, Australia**، روعي فيهم ثبات عوامل مثل حالة التدخين، التاريخ العائلي لسرطان القولون، السن، هذا بالإضافة إلي خصائص أخرى، وبعد أن حصلوا علي جرعات **NSAID**، وباستخدام التحليل الإحصائي، تبين من خلال النتائج، ان الذين حصلوا علي هذه العقاقير، قد زادت نسبة شفاءهم، ومن ثم زيادة في أعمارهم مقارنة بالمرضى الذين لم يحصلوا علي هذه العقاقير **NSAID**، نشرت نتائج هذا البحث **online**، في مجلة **Clinical Oncology**، وذلك في ١٥ يونيو ٢٠١٧.

كان باحثون من جامعة كونكتيكت قد إكتشفوا، أن الفئران المصابة بسرطان الثدي سريع النمو والإنتشار، تنتج كمية كبيرة من بروتين يسمى «كوكس-٢» **cox-2** وهو نفس البروتين الذي تستهدفه المسكنات المعروفة والشائعة الاستخدام مثل الأسبرين. المنتج الرئيسي لبروتين كوكس-٢ هو إنزيم يسمى «بي جي ٢» **PGE2** وهو مادة لها نشاط وفعالية كبيرة في مساعدة الأورام السرطانية علي بناء أوعية دموية جديدة، حيث حاجة الخلايا السرطانية لها كي تنمو وتنتشر. في هذه الدراسة، اوضح الباحثون أن المسكنات مثل الأسبرين او الإيبوبروفين، تقوم بتعطيل إنتاج بروتين كوكس ٢ بالخلايا ومن ثم يساعد في

إيقاف إنتشار ونمو السرطان، (شكل ٢٦).

هذا وقد سبق ونشرت جمعية السرطان الأمريكية بحثاً في سبتمبر ٢٠١٥، بمجلة **Journal of the National Cancer Institute**، أوضحت فيه ان البروستاجلاندين ٢ (**prostaglandin 2 (PGE2)** يسبب إلتهاب عند الإصابات البكتيرية والفيروسية، وأيضاً يحفز نمو الورم السرطاني، ويُفرز **PGE2** بالجسم عن طريق إنزيمات سيكلوأكسيجيناز **cyclooxygenase (COX-1) and COX-2**، قام الباحثون في تلك الدراسة بتسليط الضوء علي مثبطات **COX** من أجل الحيلولة دون تكون أو منع تكوين **PGE2** في مرضي السرطان حتي لا يستمر الورم السرطاني في النمو والإنتشار، وكانت إحدى تلك السبل من خلال عقاقير وهي مضادات الإلتهاب الغير ستيرويدية **nonsteroidal nti-inflammatory drugs (NSAIDs)** والتي يعتبر الأسبرين إحدى أنواعها.

قام الباحثون بدمج مثبطات **COX** مع العلاج المناعي لزيادة التأثير العلاجي ضد بعض السرطانات التي تصيب الإنسان، وكانت التجربة علي الفئران، وذلك لعلاج سرطان القولون وسرطان الجلد، حيث أوضحت النتائج زيادة في قدرة هذا المزيج في العلاج. لذلك نصحت الجمعية الأمريكية للسرطان من خلال نتائج تلك الدراسة بان جرعة قليلة من الأسبرين مفيدة في علاج وكذلك الوقاية أو منع إرتداد-إنتكاسة-السرطان بعد العلاج، مثل سرطان المريء وسرطان المبيض، وسرطان المعدة، وسرطان البروستاتا، مع الأخذ في الإعتبار أن يحتاط الإنسان من حدوث نزيف أو مشاكل في الأوعية الدموية بالقلب، والتي لم يتأكد منها بعد، حسب ما أعلنه المعهد القومي الأمريكي للسرطان.

الأسبرين يقلل من سرطانات القناة الهضمية :

في دراسة قام بإجرائها البروفيسور **Kelvin Tsoi** وزملاءه من جامعة الصين في هونج كونج، عن تأثير الأسبرين في الإقلال من مخاطر سرطانات القناة الهضمية، والتي إستغرقت ١٠ سنوات وشملت فحص ٦٠٠,٠٠٠ متطوع،

وعرضت نتائجها في اللقاء الذي تنظمه الإتحاد الأوروبي لعلم القناة الهضمية **United European Gastroenterology** في أسبوعه الخامس والعشرون، في أكتوبر ٢٠١٧. تبين من النتائج أن الأفراد الذين تناولوا الأسبرين بجرعة في المتوسط ٨٠ ملي جرام ولمدة ٧,٧ سنوات، نقص عندهم مخاطر حدوث سرطانات القناة الهضمية، فمثلاً قل فرصة حدوث سرطان الكبد وسرطان المريء بنسبة ٤٧٪، وسرطان المعدة بنسبة ٣٨٪، وسرطان البنكرياس بنسبة ٣٤٪، وسرطان القولون بنسبة ٢٤٪.

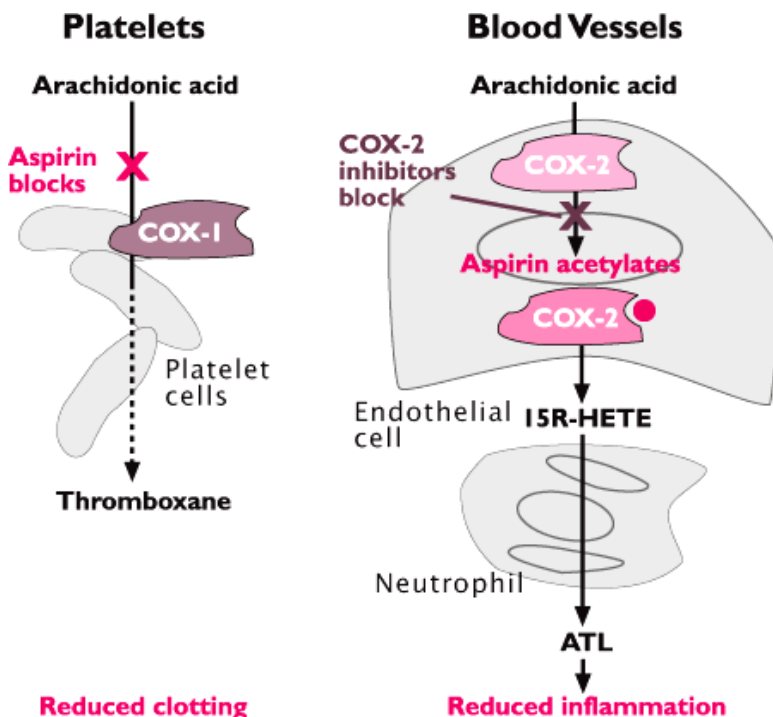
الوارفارين يحمي من السرطان:

الوارفارين **warfarin** هو دواء مضاد للتجلط، يستخدم للتقليل من مخاطر النوبات القلبية، أو الجلطات القلبية، وذلك عن طريق منع الجسم من إنتاج فيتامين **K** الضروري لتكوين جلطات الدم بالجسم، لكن في تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من جامعة برجن **Bergen** بالنرويج، والتي أكدت عل دور وارفارين في الحماية والتقليل من مخاطر السرطانات، خاصة في الأفراد الذين هم في عمر ٥٠ عاماً فأكثر. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **JAMA Internal Medicine** في ٦ نوفمبر ٢٠١٧. المعروف أن دواء وارفارين يستخدمه الناس الذين أصيبوا بنوبات قلبية، أو جلطات، أو لإصابات من جلطات وتخثر للدم العميق في الوريد، وكذلك حالات أخرى من حدوث جلطات الدم والمصابون بإضطراب في ضربات القلب، أو الذين لديهم صمامات صناعية بالقلب، وقد اوضحت الدراسات السابقة أن وارفارين يقوم بعمل غلق-تعطيل عمل- مستقبلات إنزيم تيروزين كيناز **AXL receptor tyrosine kinase**، حيث يقوم وارفارين بتثبيط بروتين يسمى **Gas6**، وهو بروتين يعتمد أصلاً علي فيتامين **K**، مما يؤدي إلي توقف في نمو وإنتشار السرطان. في تلك الدراسة، قام الباحثون باستخدام وتحليل بيانات الذين سجلوا في «التسجيل القومي النرويجي» من خلال قاعدة البيانات النرويجية والخاصة بالسرطان في النرويج، والتي شملت

١٩٢٥, ٢٥٦, ١ نرويجي من المولودين ما بين يناير ١٩٢٤ وديسمبر ١٩٥٤، وأغلبهم من النساء، وقد جاءت المعلومات من خلال المشاركين الذين إستخدموا دوا وارفارين في الفترة من يناير ٢٠٠٤ إلى ديسمبر ٢٠١٢، ومن ثم متابعة الإصابة بالسرطان من بين هؤلاء الذين إستخدموا وارفارين وعددهم ٩٤٢, ٩٢، ومن خلال نتائج تحليل وفحص البيانات، والتي أوضحت ان الافراد الذين إستخدموا دواء وارفارين تراجعت لديهم نسبة مخاطر حدوث السرطان ١٦٪ بالعموم، و ٣١٪ لسرطان البروستاتا، و ٢٠٪ لسرطان الرئة، و ١٠٪ لسرطان الثدي.

القهوة للوقاية من مخاطر سرطان الكبد:

أوضح باحثون من جامعة ثاوثامبتون بإنجلترا University of Southampton، خلال دراسة نشرت في BMJ open، في مايو ٢٠١٧، وفيها أن تناول القهوة بصورة يومية، يقي الإنسان من مخاطر سرطان الكبد HCC «hepatocellular carcinoma» بنسبة ٥٠٪، يذكر أنه وحسب تقرير جمعية السرطان الأمريكية فإن ٧١٠, ٤٠ حالة سرطان كبد جديدة سنوياً يتم تشخيصها بالولايات المتحدة الأمريكية، وغالبية المصابون بسرطان الكبد لديهم خطورة كبيرة في حدوث HCC، خاصة أولئك الذين عندهم تليف كبدي نتيجة لإصابتهم إما بفيروس الكبد بي HBV، أو بفيروس الكبد سي HCV، أو مدمني الكحول، أو مرضي المناعة الذاتية. جاءت تلك الدراسة من خلال ٢٦ دراسة، إشملت علي متابعة مليوني وخمسة عشرون ألف شخص بالغ، من حيث كمية القهوة التي يشربونها يومياً، ومن ثم ربطها بحدوث HCC. وقد اوضحت النتائج من خلال الفحص والتحليل، أن شرب كوب من القهوة يومياً يؤدي للتقليل من مخاطر حدوث سرطان في خلايا الكبد HCC، وتزداد نسبة الوقاية بما يصل إلي أكثر من ٥٠٪ عند تناول الفرد خمس كوب قهوة caffeinated يومياً.



شكل (٢٦) يبين آلية عمل الأسبرين

الشاي الأخضر والكابوتشا تساعد في علاج حالات سرطان الثدي المستعصية:

كشف باحثون من جامعة ألاباما في برمنجهام عن فوائد تناول الكابوتشا Brussels sprouts وشرب الشاي الأخضر حيث تؤدي بمرضي حالات سرطان الثدي المستعصية علي العلاج ER-negative breast cancer، لأن يسهل علاجهم وكذلك تساعد تلك المواد في العلاج، حيث تبين للباحثون في تلك الدراسة عن وجود مركب يسمى «سلفورافان sulforaphane» والموجود في خضروات العائلة الصليبية ومنها الكابوتشا، وهذا المركب يقوم بتعطيل أو

يوقف **turn off** عمل الجينات التي تعمل ناحية تطور السرطان، هذا وكشف الباحثون أيضاً عن وجود عديد الفينولات «بولي فينول **polyphenols**» وتلك الفينولات تقاوم وتعالج حالات سرطان الثدي الصعبة وذلك من خلال التجارب التي أجريت علي الفئران المصابة بسرطان الثدي **ER-negative breast cancer**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Scientific Reports** في ١٧ أكتوبر ٢٠١٧.

التنوع البكتيري في الأمعاء وتقليل إنتشار سرطان الجلد «ميلانوما»:

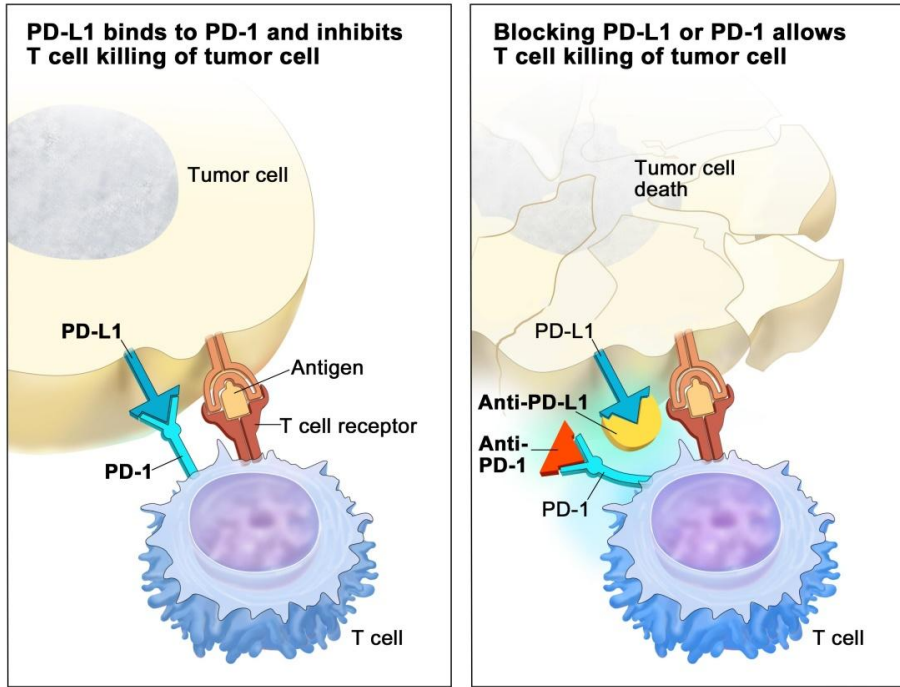
الكائنات الدقيقة في جسم الإنسان «ميكروبيوم **microbiome**» عددها هائل بالمليارات وقد يصل تقريباً ليساوي عدد الخلايا بالجسم حسب أحدث الأبحاث التي تشير إلى ذلك، تتفاعل تلك الميكروبات مع بعضها في صورة متوازنة، لتعمل غالباً في فائدة صحة الإنسان، من حيث هضم بعض المواد وإمداد الجسم ببعض الفيتامينات والمواد المضادة للميكروبات الممرضة، هذا بالإضافة إلى أنها تعمل علي تقوية الجهاز المناعي-وبالأخص البكتريا وهي الأكثر عدداً-في مواجهه الممرضات أو الخلايا السرطانية.

في دراسة قام بها باحثون من جامعة تكساس **University of Texas MD Anderson Cancer Center**، وكتب تقريرها خلال الإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية في طب علم الأنكولوجي **American Society of Clinical Oncology** خلال العام ٢٠١٧، شملت الدراسة أخذ ١٠٥ من براز مرضي سرطان الجلد، وقد تم خضوعهم للعلاج باستخدام العلاج المناعي، ثم قام الباحثون من خلال تحليل عينات البراز بالتعرف علي التنوع البكتيري في العينات، ومن ثم تم الربط بين التنوع البكتيري ووقف إنتشار السرطان. فقد وجد الباحثون أن العدد الكبير من البكتريا بالمرضى مرتبط بسرعة الإستجابة المناعية ومن ثم عدم إنتشار وتحجيم السرطان من التطور والإنتشار، بالإضافة إلى نسب كبيرة في الشفاء، لذا ربط الباحثون بإعتماد إستجابة المريض للعلاج المناعي بالتنوع

البكتيري الموجود في أمعائه، لأنها تدعم مقاومة المريض للسرطان.

في تلك الدراسة، تم علاج المرضى بأحد العقاقير التي تفك قيد الجهاز المناعي وتحرره لمهاجمة الخلايا السرطانية، وذلك عن طريق تثبيط أو غلق **block** عملية تنشيط أحد البروتينات وهو **PD1**، والذي يوجد بالخلايا التائية **Tcells** في الجهاز المناعي، ذلك البروتين دوره هو تثبيط أو التقليل من الإستجابة المناعية للخلايا التائية، حيث أن تعطيل أو غلق **PD-1** الموجودة علي سطح الخلايا التائية والتي ترتبط **match** مع بروتين **PD-L1** موجود علي سطح خلية السرطان يحرر الخلية التائية للقيام بدورها في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية.

وجد الباحثون من خلال تلك الدراسة، أن المرضى الذين لديهم تنوع بكتيري في قنواتهم الهضمية، كانوا الأكثر إستجابة للعلاج والأكثر في نسب الشفاء والحياة أطول، مقابل تطور المرض وتأخر حالات من ليست لديهم ذلك التنوع البكتيري، هذا وأوضح الباحثون من خلال التقرير، ان التنوع الميكروبي **microbiome** بجسم الإنسان يتأثر بنوع الغذاء الذي يتناوله الفرد، وكذلك بالمضادات الحيوية التي يتناولها، وأيضاً بالنشاط الجسماني-الرياضة-وحديثاً بنقل مواد البراز **translocation of fecal material**، لذا إستنتج فريق البحث أن هناك علاقة بين **microbiome** ومرض السرطان، حيث ترتبط-إيجابياً- نوع البكتيريا في الأمعاء بسلامة ونشاط الجهاز المناعي بالجسم (شكل ٢٧).



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

شكل (٢٧) يبين دور PD-1، و PD-L1 في تثبيط الخلايا التائية

قام فريق تلك الدراسة، بتحليل تنابعات **sequence** الحمض النووي الريبوزومي **16SrRNA** للبكتيريا الموجودة بالجسم، وذلك للتعرف علي نوعها، ومن ثم ربط الباحثون بين التسابع الجيني في **16SrRNA** في البكتيريا قبل وبعد حصول مرضي سرطان الجلد علي العلاج المناعي، وكانت الخلاصة أن المرضي الذي إستجابوا للعلاج بمضادات **anti-PD1**، قد إرتفعت لديهم المناعة ونشط جهازهم المناعي ومن ثم تخللت **infiltrate** خلاياه الورم السرطاني للفتك بالخلايا السرطانية، حيث تبين لفريق البحث أنه يوجد إرتباط بين البكتيريا في المرضي وزيادة عدد الخلايا التائية القاتلة **CD8+**.

الأغذية التي تقي من السرطان:

ينصح خبراء الصحة بإتباع نظام غذائي -حمية غذائية- لمقاومة الإصابة والوقاية من السرطان وذلك عن طريق إتباع ما يلي:

- ١- تناول كل ما هو عضوي من الخضروات والفواكه وغيرها.
- ٢- إختار كلما كان ممكناً كل ما هو خام أو مجمد ونظيف من المنتجات الطازجة إذا ما كانت المنطقة تعيش فيها ليست جيدة بيئياً.
- ٣- تناول وجبات خفيفة، تحتوي علي خضروات خلية من النشويات إذا كنت نباتياً، وإذا كنت من آكلي المنتجات الحيوانية، إختار منها المنتجات المبسترة، ولحوم وألبان وكذلك بيض الحيوانات التي تتغذي علي الحشائش. كما ينصح باستخدام زيت الزيتون، وزيت جوز الهند، والزبد من حيوانات المراعي.
- ٤- يجب خفض بشكل جذري ما تحتويه الأغذية من الدهون والسكر.

تناول الألياف يحمي من سرطان القولون:

في دراسة أجراها الدكتور أندرو شان **Andrew Chan** وزملاءه بمستشفى ماساتشوستس العام وكلية الطب في هارفارد في بوسطن، عن علاقة تناول الألياف ومخاطر الوفاة جراء سرطان القولون، وقد نشرت نتائجها في مجلة **JAMA Oncology** في ٣ نوفمبر ٢٠١٧. في تلك الدراسة، جاءت نتائجها بعد متابعة الباحثون لعدد ١٥٧٥ شخص تم تشخيصهم بسرطان القولون في المراحل ١، ٢، ٣، وليس بينهم حالة من سرطان القولون المتأخر والمتشعر، ومن خلال الإستبيانات عن إجمالي الألياف التي تناولها هؤلاء المرضى، وكذلك الحبوب الكاملة التي تناولوها، وأيضاً الألياف التي حصلوا عليها من خلال الطعام الشخصي، وكانت النتائج تم تجميعها في فترة ٨ سنوات، من بداية تشخيصهم، خلال تلك الفترة، حدثت وفاة في ٧٧٣ حالة، منهم ١٧٤ بسبب مباشر لسرطان القولون. وقد اوضحت النتائج أن الافراد المصابون بالسرطان والذين تناولوا

كمية كبيرة من الألياف، نقص عندهم مخاطر الوفاة مقارنة بالافراد الذين تناولوا كمية صغيرة، فمثلاً أوضحت النتائج، ان كل ٥ جرام زيادة في الألياف تناولها الافراد يومياً، إرتبطت بنقص في مخاطر الوفاة بنسبة ٢٢٪، وأيضاً كانت الزيادة في تناول الحبوب الكاملة بمقدار ٢٠ جرام في اليوم، قد إرتبطت بنقص في مخاطر الوفاة ٢٨٪. هذا وأوضح الباحثون أهمية تناول الحبوب الكاملة وتأثيرها الكبير في التقليل من نسبة الوفيات، حيث أوضحت النتائج، أن كل ٥ جرام زيادة في إستهلاكها يقلل من مخاطر الوفيات بنسبة ٣٣٪، بينما الألياف الموجودة في الخضروات، قللت من مخاطر الوفيات بنسبة ١٧٪، أما ألياف الفاكهة، فليس لها تأثير علي التقليل من تلك المخاطر.

بعض الأغذية للوقاية من سرطان الثدي؛

نشر موقع **Medical News Today** بتاريخ ٣ / ٤ / ٢٠١٧ قائمة بأنواع الاغذية التي يجب إتباعها حتي يتم تجنب سرطان الثدي، وهي كما يلي:

١- كافة انواع الخضروات الداكنة الخضرة والفلفل، والطماطم، والباذنجان، والجزر، والبروكلي، والكرنب، والقرنبيط، واللفت، والبصل وكذلك الفواكه الملونة منها الحمضيات، والتفاح، والكمثري، والخوخ، والفراولة، حيث محتواها من العناصر والفيتامينات وكذلك مضادات الأكسدة **antioxidants**.

٢-المنتجات من المواد الغذائية المرتفعة المحتوي من الألياف مثل الحبوب الكاملة، والبقوليات، والتي تحتوي علي مضادات أكسدة وبالتالي تقي بشكل كبير من سرطان القولون وأنواع اخري من السرطانات.

٣-منتجات الألبان والخالية من الدسم، واستخدام الدهون من خلال زيت الزيتون، والأفوكادو، والبذور، واللوز، والأجهاض الدهنية والغنية بأوميغا-٣ **omega-3** والموجودة سمك المياة الباردة مثل السالمون.

٤-الإعتماد علي فول الصويا كمصدر بروتيني.

٥-الأطعمة الغنية بفيتامين دي vitamin D.

كافة أنواع الأطعمة خاصة المرتفعة المحتوي من الألياف تعمل علي تخفيض أو إزالة الإستروجين من الجسم وهو الهرمون الذي يحفز علي تكوين سرطان الثدي في السيدات.

٦-الأطعمة الحارة حيث تحتوي مواد مضادة للإلتهابات Anti-inflammatory

في المقابل ذكر الموقع عدد من الأغذية التي يجب أن تتجنبها النساء وهي كما يلي: الكحوليات لأنها ترفع مستوى الإستروجين estrogen مما يسبب تحطم DNA الخلايا وحثها علي الأنقسام السريع والمتوالي، اللحوم الحمراء، السكريات لأنها تزيد من فرصة إنتشار السرطان بالجسم.

المصادر الغذائية التي تحمي من السرطان:

تطالعنا الكتب والمواقع المتخصصة بالعديد من الدراسات الحديثة والتي تتعلق بالمواد الغذائية التي تحمي وتعالج السرطان، من تلك الدراسات، ما يلي:

١-الفاكهة والخضروات والحبوب للوقاية من سرطان القولون:

باحثون من كلية علوم الحياة في جامعة Warwick قاموا بدراسة أوضحت الدور الهام الذي تقوم به عملية الإلتهام الذاتي autophagy، وهي عملية مستمرة في الخلية يتم فيها كنس والتخلص من النفايات الضارة بالخلية، للإبقاء علي الجسم سليماً، والتي لو حدث خلل وظيفي في تلك العملية، تؤدي لحدوث إلتهابات بالأنسجة، ويتبعها أن يصبح الجسم حساساً ومهيئاً للإصابة بالأمراض، خاصة في القناة الهضمية، ومنها الأمعاء وإصابة الجسم بأمراض مثل سرطان القولون، القولون العصبي، مرض كرون، وقرح بالقولون. وقد وجد الباحثون أن تناول الأفراد للأطعمة الطازجة مثل الخضروات والفواكه، ومنها الرمان، والعنب الأحمر، والكمثري، وعيش الغراب، والعدس، وفول الصويا، وكذلك البازلاء

الخضراء، كلها تحتوي على مركبات طبيعية، تعمل على تنشيط عملية الإلتهام الذاتي، ومن ثم تقي من الإصابة بالالتهابات وأمراض القناة الهضمية الأخرى.

وقد أوضح الدكتور **Nezis** وفريق عمل البحث، عن إكتشافهم ولأول مرة للبروتين الذي تتحكم في تنظيمه عملية الإلتهام الذاتي، هذا البروتين يسمى «كينى **Kenny**» والذي يحتوي على عناصر من احماض امينية تقوم بتحطيم نفسها، إذا حدث خلل وظيفي في عملية الإلتهام الذاتي، وبعده يتجمع مكونات هذا البروتين محدثاً ومسبباً للإلتهاب **inflammation**، تعرف الباحثون على تلك العملية من خلال دراستهم على ذبابة الفاكهة، وذلك بعد وسم-تعليم-بروتين كينى **Kenny** بالفلوريسين، وهي مادة يمكن تعقب الصبغة ومن ثم بروتين كينى **Kenny** بالفحص الميكروسكوبي، في نسيج الحشرة وأثناء حدوث عملية الإلتهام الذاتي، وقد أوضح الباحثون، ان أي خلل وظيفي في عملية الإلتهام الذاتي، تكون نتيجتها حدوث إلتهابات خطيرة في القناة الهضمية لذبابة الفاكهة، والذي يتبعها الإصابة بامراض خطيرة، تؤثر على حياتها، وتسرع من موتها، ولعلاج خلل عملية الإلتهام الذاتي الوظيفي، ومن ثم تجنب الإصابة بالامراض التي تصيب القناة الهضمية، وخاصة سرطان القولون، وجد الباحثون أن العلاج يكمن في تناول الخضروات والفواكه والحبوب السابق ذكرها، والتي فيها المركبات الطبيعية التي تنشط عملية الإلتهام الذاتي، للقيام بتنظيف وكنس النفايات التي يعد تراكمها سبباً في الإصابة بالامراض، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Communications**، ٢ نوفمبر ٢٠١٧.

٢-فيتامين بي ٣ «B-3» للوقاية من سرطان الجلد:

يبدأ سرطان الجلد في خلايا بالجلد تسمى «ميلانوسيت **melanocytes**» وهي خلايا تنتج صبغة الميلانين والتي تعمل على حماية طبقات الجلد العميقة من خطر الأشعة فوق البنفسجية **UV**.

التعرض للأشعة فوق البنفسجية تعرض الإنسان لخطر الإصابة بسرطان

الجلد، حيث ان تلك الأشعة تسبب تحطم في DNA خلايا الجلد، مما يتسبب في نمو خلايا الجلد بشكل سريع دون تحكم، فيؤدي لتكوين السرطان.

في بحث جديد عن تأثير نيكوتين أميد **nicotinamide**، وهو احد صور فيتامين بي ٣ أو النياسين **niacin**، للوقاية من سرطان الجلد الميلانوما، خاصة للناس يتعرضون لأشعة الشمس بشكل ضار والذين هم اكثر عرضة لهذا المرض. المعروف أن فيتامين بي ٣ موجود في أغذية متنوعة منها اللبن والبيض والسمك والخضروات الخضراء واللحوم الخالية من الدسم، هذا والمعروف أنه يستخدم في خفض الكوليسترول، وكذلك في علاج مرض البلاجرا والذي ينتج عن نقص النياسين. يعمل فيتامين بي ٣ علي إصلاح DNA الذي ينتج عن تأثير أشعة UV، كما يقلل أيضاً من تثبيط الخلايا المناعي ويقلل من الإلتهاب واللذان يدفعان لحدوث السرطان، لذلك فهو يقي بشكل جيد من حدوث سرطان الجلد الميلانوما.

قام بهذه الدراسة فريق بحثي رأسه الدكتور جاري هاليداي من جامعة سيدني في أستراليا، ونشرت نتائجها في مجلات **Photodermatology**. **Photoimmunology & Photomedicine** في أغسطس ٢٠١٧.

كانت دراسة اخري عن اهمية فيتامين بي ٣ لمنع حدوث الإجهاض أو التشوهات الخلقية في الأجنة قد صدرت خلال أغسطس ٢٠١٧ من سيدني لكن في معهد فيكتور بأستراليا أيضاً قد أوضحت أن تناول الامهات الحوامل النياسين (فيتامين بي ٣) يعمل علي علاج الطفرات أو منعها من الحدوث، تلك الطفرات التي تحدث في إثنين من الجينات الوراثية عند الامهات كثيرة الإجهاض، مما ينتج عنه نقص في جزيء حيوي يسمى **nicotinamide adenine dinucleotide** (**NAD**)، هذا الجزيء هام للخلية حيث انه يسمح بتوليد الطاقة كي تنمو الاعضاء بصورة طبيعية، لذلك فإن تناول الام الحامل لفيتامين بي ٣ يعالج هذا النقص، هذا ما قالته سالي دانوودي المشرف الرئيسي علي البحث.

٣- فول الصويا يساعد في علاج سرطان الثدي:

دراسة جديدة من جامعة أريزونا بمركز السرطان في توكسون **Tucson**، تفيد بأن مركب بأحد مكونات **isoflavone** في فول الصويا يسمى «جينستين **genistein**» يحمي جين «بركا **BRCA1**» وهو يعمل على تثبيط سرطان الثدي، ومن ثم فإن تعطيل عمل هذا الجين من قبل سرطان الثدي يمثل خط دفاع للسرطان ضد عملية إيقاف نمو أو تطور السرطان. مركب **isoflavone** شبيه بالإستروجين ومشتق من النبات-فول الصويا-ويقوم هذا المركب بغلق-تعطيل-عملية مثيلة دي إن إيه **DNA methylation** والتي تحفز السرطان، وفي المقابل ينشط جينستين **genistein** عمل جين **BRCA1** كي يقوم بوظيفته الطبيعية في تثبيط سرطان الثدي، هذا ويرتبط أيضاً بتقليل إرتداد سرطان الثدي بعد العلاج، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Current Development in Nutrition**، في نوفمبر ٢٠١٧.

٤- تناول الطماطم يومياً يحمي من السرطان:

باحثون من قسم علوم وتكنولوجيا الأغذية بكلية الزراعة والغذاء وعلوم البيئة في جامعة ولاية أوهايو، قاموا بإجراء بحث عن دور الطماطم في الحماية من سرطان الجلد، ونشر البحث في مجلة **Scientific Reports**، في يوليو ٢٠١٧، في هذه الدراسة خلص الباحثون إلى أن تناول الطماطم يومياً يحمي من أضرار الأشعة فوق البنفسجية التي يتعرض لها الناس من خلال أشعة الشمس، وذلك لما تحتويه الطماطم من كاروتينات، ومركبات الأصباغ التي تعطيها لونها المعروف، هذا إضافة إلى إحتواء الطماطم على الليكوبين **lycopene** والذي له فوائد صحية متعددة أهمها أنها تعمل كمضادات أكسدة.

هذا وقد أكدت العديد من الدراسات، عن الدور الهام للكاروتينات **carotenes** كنظم جيني في عمله كمضادات سرطانية، حيث إكتشف العلماء أدلة قوية تفيد بأن تناول الفاكهة والخضروات يرتبط بقلّة حدوث مرض

السرطان، لأن بها مركبات تستخدم للوقاية وللعلاج من السرطان، بالاختصاص ما تحتويه الطماطم من الليكوبين والكاروتينات الأخرى، والتي توقف وتتعارض مع مسارات **pathways** عديدة في نمو وإنقسام خلايا السرطان. تشمل تلك المسارات التعبير عن بروتينات تقوم بدور وتشارك في العديد من العمليات الخلوية، من أمثلة تلك البروتينات: بروتين كونيكتين **connexins**، وبروتين سيكلينز **cyclins**، وبروتينات كيناز **cyclin-dependent kinases**، ومثبطاتها، تلك التغييرات في التعبير البروتيني تفترض أن التأثير الأول يشمل حدوث تعديل **modulation**، في عملية النسخ **transcription**، عن طريق تنشيط مستقبلات **ligand-activated receptors**، أو عن طريق عوامل نسخ أخرى، من أجل ذلك يمكن القول بأن الكاروتينات ومشتقاتها المؤكسدة، تتفاعل مع شبكة نظم النسخ التي تحدث بالخلايا، ومن ثم يحدث تعاون **synergism** في تثبيط نمو وإنقسام الخلايا.

كما أكدت الأبحاث، أن مضادات الأكسدة في «البيتا كاروتينات» مثل **antioxidants β carotene**، والليكوبين تثبط وتقلل من التأثير السرطاني للأفلاتوكسين بي ١ **aflatoxin B1 (AFB1)**، علي خلايا الكبد **hepatocyte** (HepG2)، حيث أن أفلاتوكسين **AFB1** هو من السموم الفطرية والذي يفرزه فطر أسبرجيللس فلافس، وعند قيام الباحثون بتنمية خلايا **HepG2** في تركيزات مختلفة من **AFB1**، وبعد فحص الخلايا علي المستوى الفائق الدقة **ultrastructural**، تبين حدوث تدمير في ميتوكوندريا خلايا الكبد **HepG2**، كما حدث أيضاً تكثيف نووي، وفقدان الرابط بين الخلايا، ومن ثم فقدان الاتصالات بين الخلايا بعضها البعض، وعلي المستوى الجينومي، فقد ارتبط **AFB1** مع بعض الجزيئات وتكون مركب **AFB1-N7-guanine adducts**، والذي تسبب في موت الخلايا المبرمج أو إنتحارها، كما حدث أيضاً تثبيط تكوين بروتين **p53**، في المقابل، فإن خلايا الكبد **HepG2** التي تم تنميتها في تركيزات من الكاروتينات

والليكوبيين، قد حدث لها شفاء وبقيت حية في ظل وجود **AFB1** ، حيث زاد نشاط الميتوكوندريا بتلك الخلايا، من أجل ذلك إستنتج الباحثون أن الكاروتينات والليكوبيين، عملت علي حماية الخلايا من التأثير القاتل والسرطاني لسموم الأفلاتوكسن.

٥- زيت الزيتون يحمي من سرطان المخ:

قام علماء من جامعة إيدنبرج **Edinurg** بإختبار تأثير أحد المكونات الأساسية لزيت الزيتون وهو حمض الأوليك **oleic acid** في إيقاف إنتشار سرطان المخ، حيث أنه يقوم بإيقاف عمل الجينات المسببة للسرطان بخلايا المخ، كان العلماء قد إكتشفوا أن الأحماض الدهنية بزيت الزيتون تعمل علي تشجيع إنتاج جزيئات خلوية وظيفتها منع تكوين البروتينات التي تحفز تكوين السرطان، هذا ومن خلال النتائج، قام فريق البحث بدراسة تأثير حمض الأوليك علي جزيء خلوي يسمى **miR-7** والذي ينشط بالمخ ويقوم بتثبيط تكوين الأورام، هذا وقد وجد الباحثون أن حمض الأوليك **oleic acid** يعمل يقوم بمنع بروتين خلوي يسمى **MSI2** من تعطيله أو إيقافه تكوين **miR-7** ، أي أن زيت الزيتون يشجع تكوين **miR-7** والذي يمنع تكوين الأورام السرطانية، طبق الباحثون تجاربهم علي مستخلصات من خلايا الإنسان وخلايا حية بالمعمل ، ونشرت تلك الدراسة في مجلة **Journal of Molecular Biology**، في يونيو ٢٠١٧.

٦- مركب سبرميدين يقلل من حدوث السرطان:

في دراسة حديثة تم نشر نتائجها بمجلة أبحاث السرطان **Cancer Research** في إبريل ٢٠١٧، قام بإجراء تلك الدراسة باحثون من معهد **Institute of Bioscience & Technology** في تكساس، والتي أعلنوا من خلالها عن طريقة سهلة وبسيطة تساعد في التقليل مخاطر سرطان الكبد، ومن ثم تطيل العمر، وذلك من خلال تناول عيش الغراب **mushrooms**، ومنتجات فول الصويا، والحبوب الكاملة، والجبن القديم، بالإضافة إلي أغذية أخرى غنية

بمركب «سبرميدين spermidine» وهو مركب من عديد الأمين polyamine، يحتوي على الأقل مجموعتين من الأمين، وهو موجود بشكل أساسي وتم عزله من الحيوانات المنوية sperms، ولذلك جاءت تسميته سبرميدين، هذا ويوجد مركب سبرميدين أيضاً بصورة طبيعية في العديد من الأغذية منها الجبن القديم، وعيش الغراب، وفول الصويا، والحبوب الكاملة، والذرة. كانت الأبحاث السابقة والمنشورة عن فوائد تناول مركب سبرميدين، قد أوضحت بعض الفوائد الصحية له، مثل أن تناول مركب سبرميدين عن طريق الفم، قد عمل على تحسين وظائف القلب، ومن ثم أطل عمر فئران التجارب التي تناولته، إلا أن الدراسة الحديثة ربطت بين هذا المركب وخفض ضغط الدم، مما جعل «ليو Liu» وفريق بحثه يفكرون أنه قد توجد علاقة بين هذا المركب والشفاء من مرض السرطان.

ولأن العلماء قد تبين لهم من خلال الأبحاث السابقة أن السرطان يرتبط دائماً وبشكل كبير بوجود نقص فيما يسمى بعملية «الكنس الذاتي autophagy» وهي العملية التي تقوم فيها الخلايا العادية بالتهام مخلفاتها أو ما ينتج بها من حطام، ولولا تلك العملية أي إذا حدث وتعطلت، فإن ذلك يؤدي لتراكم ذلك الحطام مما يساهم في حدوث السرطان بالخلايا. في تلك الدراسة إكتشف الباحثون أن الدور الهام لمركب سبرميدين-فائدته في تحسين الصحة-تختفي أو تقل diminsh في غياب بروتين يسمى MAP1S، هذا البروتين يقوم بتحفيز عملية الكنس الذاتي autophagy، مما جعل فريق البحث يستنتج أن الفعل الوقائي لمركب سبرميدين ضد مرض السرطان، هو ببساطة في أنه يحفز ويشجع عملية الكنس-التنظيف-الذاتي والتي ترتبط ببروتين MAP1S، كما أوضحت النتائج من خلال جرعات سبرميدين التي حصلت عليها فئران التجارب كمكمل غذائي عن طريق الفم، هذا ويأمل الباحثون في إستكمال تلك الدراسة لتشمل الإنسان بحيث يضعوا المعايير الصحية الأمانة والتي من خلالها يستفيد الإنسان من تناول مركب سبرميدين لمقاومة السرطان وتحسين الصحة بالعموم ومقاومة

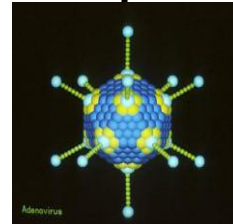
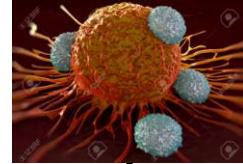
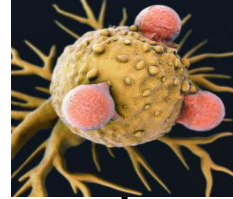
٧- الرضاعة الطبيعية تقي من حدوث سرطان الثدي:

في دراسة جديدة قام بها باحثون بمستشفى **Policlinico Abano Terme** في إيطاليا، والتي أوضحت نتائجها أن كل خمسة أشهر تمارس فيها الرضاعة الطبيعية، تقي الأم المرضعة من خطر الإصابة بسرطان الثدي بمعدل ٢٪، حيث تعمل الرضاعة علي التوقف المؤقت للدورة الشهرية عند المرأة المرضعة، ومن ثم تقلل فترة تعرضها لهرمون الإستروجين، الذي كما سبق ووضحت دراسات سابقة أن هذا الهرمون مرتبط بحدوث سرطان الثدي. هذا وتقلل الرضاعة الطبيعية-من ثدي الأم-من التخلص باستمرار من خلايا الثدي التي حدث بها عطب أو تحطم في **DNA** بها، حيث أن تراكم تلك الخلايا يسبب السرطان. هذا وقد أوضح العلماء عن فوائد اخري للرضاعة الطبيعية، وهي إرشاد الطفل لحلمة ثدي الأم نظراً لاختلاف الحرارة بينها وبين فم الرضيع، ومن ثم يعمل ذلك الفرق في الحرارة علي توجيه الطفل وتجذبه تلقائياً ناحية ثدي الأم، مما يمثل إحدي أهم صور التواصل، كما ان الرضاعة الطبيعية تعمل علي زيادة مناعة الطفل وتحسن صحته وكذلك وزنه. هذا وكان فريق بحثي من المعهد الأمريكي لأبحاث السرطان **AICR**، قد قام بفحص ومراجعة ١٨ دراسة عن الرضاعة الطبيعية، أجمعت ١٣ من تلك الدراسات التي قام بها باحثون من مختلف المعاهد والمعامل المتخصصة، عن أن كل خمسة أشهر تمارس الأم فيها الرضاعة الطبيعية تقيها من ويبعدها عن خطر إصابتها بسرطان الثدي ٢٪.

■ ■ الفصل السادس

علاج السرطان

يوميّاً تطالعنا المجالات العلمية والمواقع الإلكترونية الطبية علي شبكة المعلومات والمتخصصة عن العديد من الطرق والإستراتيجيات العلاجية الجديدة والتي يمكن تطبيقها في علاج السرطانات المختلفة، وعموماً، فإنه لا توجد طريقة وحيدة لعلاج نوع سرطاني، حيث وطبقاً لرؤية الطبيب المعالج، فإنه قد يتم علاج المريض بعدة أنواع علاجية معاً، وتُعد الجراحة أو العلاج الكيميائي **chemotherapy** وكذلك العلاج الإشعاعي **radiotherapy** من أكثر الطرق المستخدمة حتي الآن في علاج السرطان، ويرجع ذلك حسب حالة السرطان، ومرحلة التي عليها المرض وكذلك نوع السرطان، هذا بالإضافة إلي ظروف المريض وبعض الظروف الأخرى، حيث يمكن للطبيب المعالج والمُختص ان يحدد نوع العلاج المناسب، عموماً فإن التشخيص المبكر بالتأكد يحقق نتائج أفضل مع بداية العلاج مبكراً، مما قد ينقذ حياة المريض، هذا ويرتبط التعجيل بالعلاج من بعد عملية التشخيص، بالتقليل من نسب الوفيات، حيث أن



طول الفترة ما بين التشخيص وبدء العلاج تزيد الحالة سوءاً ومن ثم تزيد من نسب الوفيات، هذا ما خلصت إليه نتائج قام بها باحثون من **Cleveland Clinic** إعتمدوا فيها علي معلومات أخذوها من **National Cancer Database**، شملت تلك الدراسة ٣,٧ مليون حالة سرطان، في المراحل المبكرة للأورام السرطانية الصلبة من عام ٢٠٠٤ وحتى ٢٠١٣، من مرضي سرطان الشدي وسرطان البروستاتا، وسرطان القولون، وسرطان الكلي وسرطان الخلايا غير الصغيرة في الرئة **non-small cell lung**، وكانت خلاصة تلك الدراسة أنه كلما زادت الفترة بين تشخيص المرض وبدء العلاج زادت الحالة سوءاً وكذلك زادت نسبة الوفيات، حيث ان الوقت لبدء العلاج « **time to treatment initiation** » قد إزداد حتي وصل إلي أكثر من ٦ أسابيع، مما أدي لسوء الحالة، ومن ثم التعجيل بوفاة المريض، لذا فإنه من الضروري التعجيل بالعلاج لزيادة فرصة الشفاء، وتقليل فرصة الوفاة، كانت هذا البحث موضوع نقاش في الملتقي السنوي لـ **ASCO** وذلك في الخامس من يونية ٢٠١٧.

الطرق المختلفة لعلاج السرطان:

أولاً: إستئصال الورم بالجراحة

الجراحة هي أقدم طريقة في علاج السرطان، وإذا لم ينتشر السرطان، فُستخدم الجراحة لإستئصال الورم السرطاني، حيث يتم من خلاله إستئصال بعض أو كل الجزء المصاب من الجسم بالسرطان، في حالة سرطان الشدي، مثلاً قد يتم إستئصال جزء منه أو كله، وفي حالة سرطان البروستاتا **prostate** فقد يتم إستئصال الغدة كلها، أما إذا كان السرطان قد إنتشر، فإنه من المستحيل إستئصال كل الخلايا التي أصابا السرطان بالجسم، وعموماً فإن الأسلوب الجراحي لا يتم استخدامه مع كل أنواع السرطانات، علي سبيل المثال، فإن العلاج الدوائي هو الأنسب في علاج سرطان الدم «اللوكيميا».

في دراسة أجراها باحثون من **School of Medicine** بجامعة واشنطن

٢٠١٤، كشفوا فيها عن طريقة جديدة لمتابعة ومشاهدة الخلايا السرطانية من خلال عدسات مصصمة خصيصاً وعالية التقنية، أمكنهم من خلالها التمييز بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة أثناء إستئصال الورم السرطاني، بحيث تبدو الخلايا السرطانية بخلفية زرقاء نظراً للصبغة الفلوريسنتية التي يحقنها الباحثون في المريض والتي ترتبط فقط بالخلايا السرطانية دون السليمة.

في ذات السياق، أعلن المركز الطبي بدورهام **Medical Center in Durham** بجامعة دوك **Duke**، عن نتائج واعدة في طريقة جديدة يستخدم فيها حقن مادة تجعل الخلايا السرطانية تشع وميض فلوريستي ومن ثم يسهل تمييزها عن الخلايا السليمة، وتساعد الجراح في إستئصال الأنسجة السرطانية بسهولة دون أضرار علي المريض.

في ذات السياق كشف باحثون من هولندا عن ان استخدام طريقتين معاً هما **SPECT/CT** وصور بالوميض الفلورنسي **fluorescence imaging**، تساعد الجراح خلال عملية إستئصال الأورام السرطانية، حيث أنها تسهل له التفريق بين أنسجة الورم السرطاني من الأنسجة الطبيعية في المريض، جاءت تلك الدراسة في مقال بباب العلوم بمجلة **The Journal of Nuclear Medicine** في ٢١ إبريل ٢٠١٧. تركزت الدراسة علي مرض سرطان المستقيم **colorectal cancer** **CRC**، ذلك السرطان الذي ينتشر سريعاً وبصورة كبيرة، ويعتبر الأكثر شيوعاً بين الرجال، كما يعد هو السرطان الثالث الشائع بين النساء، وحسب جمعية السرطان الأمريكية، فإن أكثر من ٥٠ ألف حالة وفاة يتوقع حدوثها في ٢٠١٧ من هذا المرض في أمريكا.

قام الباحثون باستخدام الفئران كنموذج يوضح إنتشار سرطان **CRC** في صورة **pulmonary microstases**، حيث تم استخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال **Labetuzumab**» والتي تستهدف ومن ثم ترتبط بأنتيجينات في الخلايا السرطانية **CEA** «**carcinoembryonic antigen**»

وموجودة في ٩٥٪ من حالات سرطان CRC، تلك الأجسام المضادة مونوكلونال مُعلّمة بصبغة فلوريسينية ومادة مشعة **a near-infrared fluorescent dye and radioactive label «Indium-111»**، وعن طريق استخدام الأشعة والصور الفلوريسينيتية، تمكن الباحثون من مشاهدة ومتابعة نمو الورم السرطاني من بداية أسبوعه الأول، هذا إضافة إلى أن تلك الدراسة أوضحت أيضاً أن استخدام مزيج من طريقتي العلاج معاً تعتبر دليل ومرشد جيد للتعرف علي البؤر السرطانية بسهولة والتفريق بينها وبين الأنسجة السليمة.

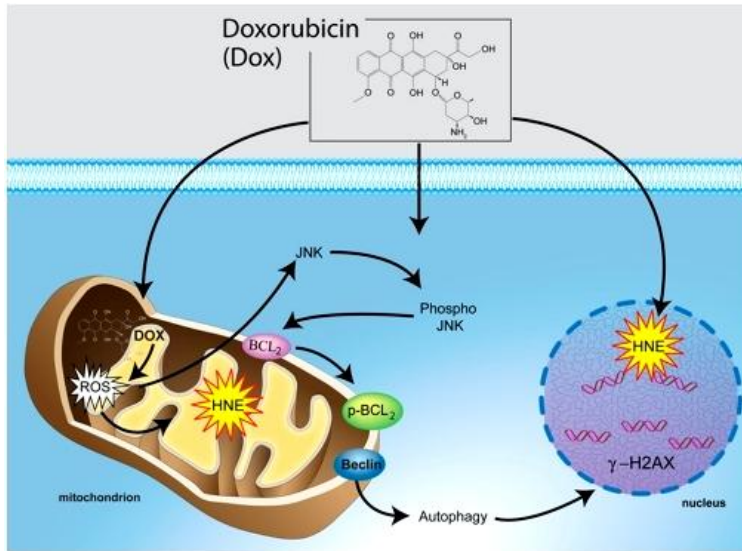
ثانياً: العلاج الكيماوي Chemotherapy

لعلاج السرطان عن طريق الأدوية أو المواد الكيميائية التي تقتل الخلايا السرطانية أو حتي تقلل من نموها تعتبر طريقة مناسبة لبعض حالات السرطان، حيث أنها كذلك تعطل عملية الانقسام الخلوي، وتعمل علي تحطيم الجزيئات الهامة باخلية مثل البروتينات والأحماض النووية، لذا في النهاية تتحطم الخلية السرطانية وتنفجر. تلك المواد تستهدف بالأساس الخلايا التي يكون معدل الانقسام بها سريع، بينما تترك الخلايا السليمة دون أي تأثير عليها لأن الخلايا العادية سرعان ما تعود لحالتها الطبيعية بعد زوال المؤثر، بينما الخلايا السرطانية لا يمكنها العودة لحالتها حتي بعد زوال المؤثر. بعض تلك الأدوية يؤخذ عن طريق الوريد، وبعضها في صورة أقراص تؤخذ عن طريق الفم، ولأن الأدوية الكيميائية تسير تقريباً مع الدم إلي كافة أجزاء الجسم، لذا فإن تلك الطريقة تصلح وبصورة جيدة لعلاج أنواع السرطانات التي تنتشر، حيث تنتشر المادة العلاجية بكل أجزاء الجسم، لكن يصاحبها بعض الأعراض الجانبية، منه تساقط الشعر، وغممان، وتعب وإرهاق، وقيء، هذا ويمكن أن يستخدم العلاج الكيميائي متزامناً مع أنواع أخرى لعلاج السرطان لزيادة التأكيد علي الشفاء.

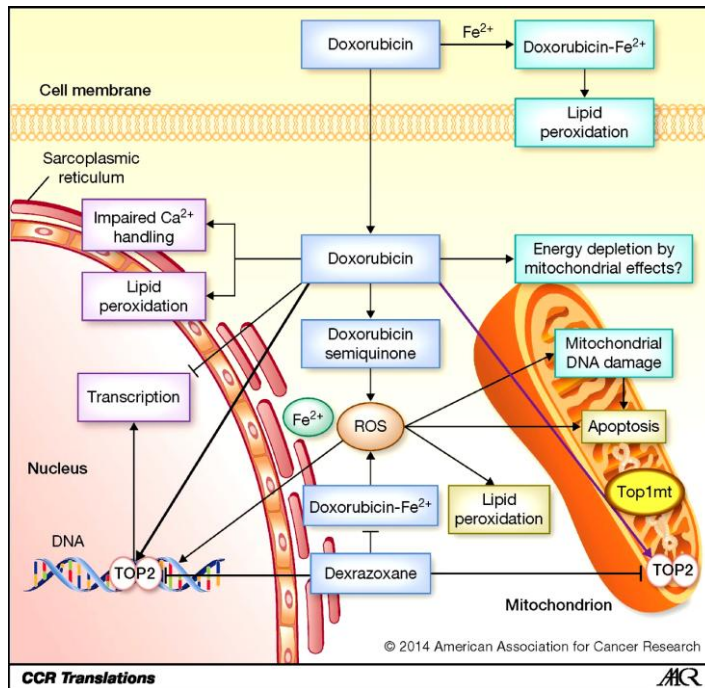
دواء جديد لزيادة فعالية والتقليل من سمية العلاج الكيميائي:

باحثون من جامعة تكساس فرع الطب في جلافتون University of Texas

Medical Branch at Glaveston إكتشفوا عقار **drug** يستخدم مع العلاج الكيميائي لعلاج السرطان، حيث يعمل هذا الدواء علي التقليل من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي التي تزيد من مخاطر تدمير القلب، هذا وقد ذكر الباحثون ان هذا العقار يزيد من كفاءة العلاج الكيميائي الذي يستخدم لعلاج العديد من السرطانات، وبالأخص سرطان القولون. العقار الكيميائي الذي يستخدم بصورة كبيرة-واسع الاستخدام-هو **doxorubicin** (شكل ٢٨ & ٢٩)، وهو فعال وشديد التأثير في علاج السرطان، لكن له تأثير سام علي القلب، خاصة عند استخدام جرعات كبيرة منه. في السابق، وجد الباحثون ان التعرض للعوامل المسببة للسرطان، مثل الملوثات التي تحفز عمليات الأكسدة ومن ثم تدفع الخلايا بالانسجة علي الإنقسام والتحول إلي خلايا سرطانية، وذلك يتم بالتوازي نتيجة مع الإستجابة لإشارات الأكسدة التي تعمل علي وتحفز علي تكوين أوعية دموية جديدة والتي تحتاجها الخلايا السرطانية لإمدادها بالغذاء، لذا فكر العلماء في إيجاد عقار أو مواد مضادة للأكسدة، وخاصة من الطعام والمشروبات المحببة، وكذلك في صورة ملطفات للجلد او فيتامينات. وبعد الدراسة والبحث، إكتشف العلماء ان تعطيل أو غلق **block** إشارات الأكسدة، وذلك لسد الطريق والحيولة دون قيامها بعمليات الأكسدة ومنع حدوث السرطان، ويتم ذلك عن طريق إنزيم **aldose reductase** أو **fidarestat** «**AR. inhibitors**»، والتي تعوق تكوين أوعية دموية ومن ثم حرمان خلايا السرطان من الغذاء ومنع إنتشار السرطان **metastasis of cancer**. العقار الذي إكتشفه الباحثون في هذه الدراسة والذي يستخدم لزيادة كفاءة العلاج الكيميائي والتقليل من سميته هو **fidarestat** مع العلاج الكيميائي **doxorubicin** لعلاج سرطانات مختلفة تعطي نتائج جيدة ونسبة شفاء كبيرة بأقل الأعراض الجانبية. جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة **Scientific Reports Nature publishing group**، وذلك في ١٢ يونيو ٢٠١٧.



شكل (٢٨) يوضح آلية عمل عقار doxorubicin



شكل (٢٩) يوضح تحول عقار doxorubicin إلى مركبات أخرى بالخلايا

إستهداف جزيء بخلايا سرطان المخ لزيادة فعالية العلاج الكيماوي:

إكتشف باحثون من كلية الطب في بايلور **Baylor College of Medicine** جزيء سمي **CD44s**، يعمل على مساعدة خلايا سرطان المخ **glioblastoma multiforme** في البقاء والنمو الإنتشار، حيث أنه يساعد ويعمل على تنشيط إشارات بخلايا سرطان المخ تسمى **EGFR** وإشارات أخرى تحفز نمو وانتشار خلايا سرطان المخ، لذلك عمل فريق البحث على التقليل من كمية هذا الجزيء **CD44s** ومن ثم يقلل من فعل إشارات وحافزات خلايا سرطان المخ، وذلك بمساعدة عقار يسمى **erlotinib**، هذا العقار يعمل على تثبيط تلك الإشارات الهامة في سرطان المخ، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية **Proceedings of the National Academy of Science**، وذلك في يوليو ٢٠١٧.

المشاركة والتعاطف الإجتماعي تحسن من كفاءة العلاج الكيماوي:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من المعهد القومي لأبحاث جينوم الإنسان **NHGRI** بالتعاون مع جامعة أوكسفورد بإنجلترا، ونشرت نتائجها في مجلة **Network Science** في ٢٤ / ٧ يوليو ٢٠١٧، تناولت دور العلاقات الإجتماعية والمشاركة بين مرضي السرطان في تحفيز كفاءة العلاج الكيماوي لعلاج السرطان، حيث تبين للباحثون أن المرضي الذين يعالجون من السرطان ومعهم شركاء لهم في العلاج يتفاعلون معاً ويتشاركون الفضفضة عن همومهم، يزيد ذلك من تحملهم للضغط، ومن ثم فرصة بقائهم أحياء لمدة خمس سنوات أكثر من نظرائهم الذين لا يتشاركون مع احد، بما يعادل ٢٪ زيادة في أعمارهم، وذلك لزيادة كفاءة العلاج الكيماوي، وتحمل الضغوط بصورة جماعية أفضل وتصب في صالح المريض، بدليل أن القلق والخوف وزيادة هورمون الأدرينالين الذي يتعرض له المرضي المنعزلون يؤدي لزيادة سوء الحالة .

كان كريس **Kreps** ٢٠٠٣ قد ذكر ان إفادة مرضي السرطان بالمعلومات عن

حالة السرطان لديهم غالباً ما تكون مليئة بالإنفعالات وذلك لمصاحبته بالآلام والمعاناة، وإن السرطان يفرض سلسلة من التهديدات التي تتطلب التواصل الصحي الفعال، بدءاً من الوقاية الأولية حتي رعاية المرضى إلي نهاية الحياة، كما أشار كريس أن التواصل الإجتماعي الصحي الفعال لديه إمكانات عظيمة للمساعدة في تخفيض مخاطر السرطان ومعدل الوفاة، حيث يحسن من نوعية الحياة عبر الخط المتصل باستمرار كـ رعاية للسرطان.

ثالثاً: العلاج بالإشعاع Radiation

الأشعة التي تُستخدم في علاج السرطان، مثل الأشعة السينية (أشعة إكس-X rays) والتي تنتجها آلات خاصة، أو أشعة جاما التي تنبعث من مواد مشعة مثل الراديوم، تعمل علي قتل الخلايا السرطانية أو تقلل من نموها من خلال الطاقة العالية التي تحملها تلك الأشعة عن طريق تحطيم الجزيئات التي تتكون منها الخلايا السرطانية، تلك الأشعة تحطم أيضاً الخلايا السليمة، لكن كافة التكنولوجيات الحديثة في ذلك الأسلوب من العلاج تعمل باستمرار علي تقليل الآثار الجانبية للأشعة، وأيضاً جعلها أكثر دقة في إستهداف-فقط-الخلايا السرطانية، تلك الطريقة من العلاج يمكن استخدامها منفردة، أو تستخدم كعلاج مكمل مع الجراحة، أو العلاج الكيميائي. في بعض الأحيان، وعند استخدام الإشعاع في علاج السرطان، يتم وضع جزء **seed** كنواة من المادة المشعة داخل الورم السرطاني، ومنها يبدأ إنتشار الإشعاع في كافة السرطان الموجود.

دراسة جديدة عن تحسين نتائج العلاج الإشعاعي:

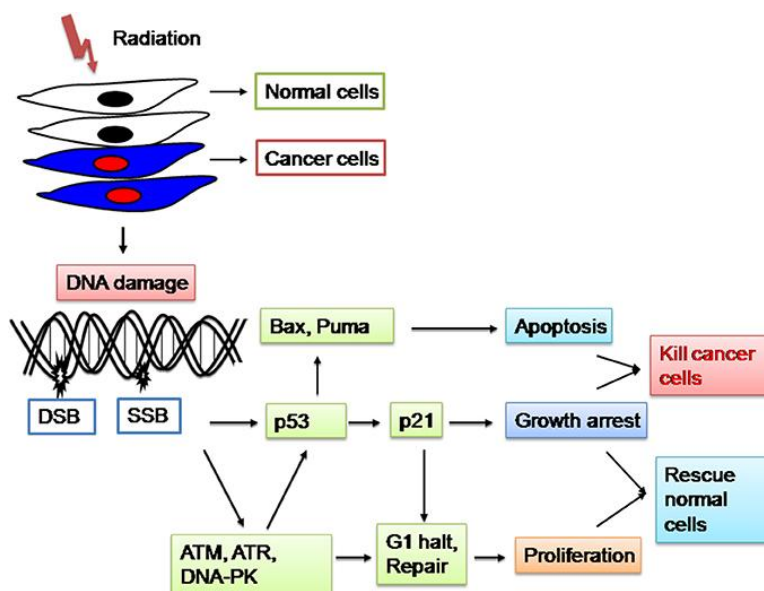
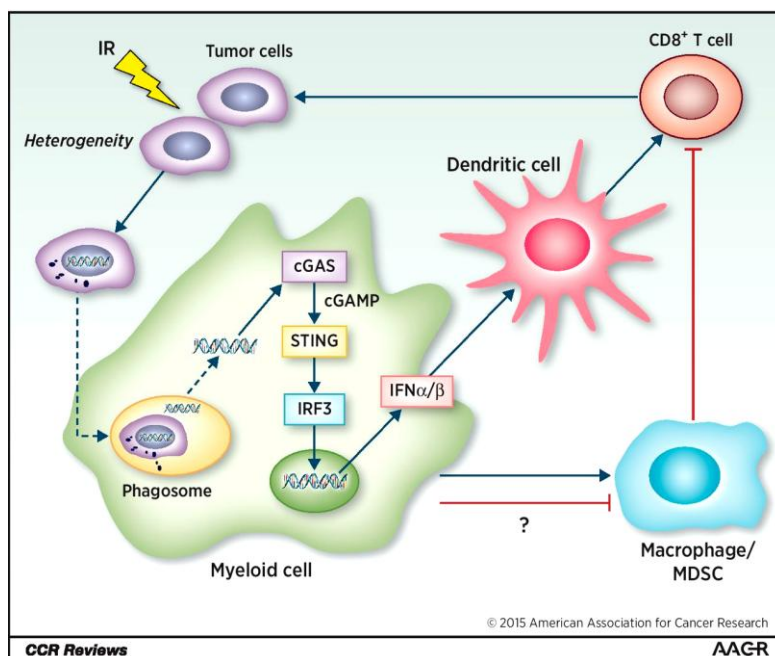
إكتشف باحثون من كلية الطب والأسنان بجامعة ألبرتا، أنه عند استخدام العلاج الإشعاعي للخلايا الدهنية الموجودة بالثدي، ينتج عنها إستجابة عبارة عن إلتهاب **inflammation**، والتي تشجع عملية الشفاء في الحالات الطبيعية، لكن في حالة السرطان، فإن الإستجابة الإلتهابية تساعد خلايا السرطان علي البقاء والصمود ضد العوامل القاتلة لها. في تلك الدراسة، قام الباحثون، بتعريض الثدي

كاملاً في مرضي سرطان الثدي، والذين أجريت لهم جراحة إزالة الورم السرطاني بالثدي، لجرعات إشعاعية يومية ولمدة ٢٥ يوماً، وذلك للتأكد من تدمير جميع خلايا السرطان بعد العلاج الإشعاعي، هذا وقد إكتشف الباحثون، أن إنزيم يسمى «أوتوتاكسين autotaxin» يتحرر من النسيج الدهني في الثدي أثناء التشيع، هذا الإنزيم يقوم بخطوة البداية في إستجابة الخلايا لإلتئام الجرح، وتلك الإستجابة عندما تتوقف، تحمي خلايا سرطانية متبقية، ومن ثم تظل بالثدي، وتعود في النشاط بعد زوال الإشعاع، والإنتكاسة لسرطان الثدي، الأمر الذي جعل الباحثون، يقوموا بتجريب بعض مثبطات إنزيم أوتوتاكسين autotaxin، علي أمل أن يعمل ذلك علي تعطيل أو يصاد الإستجابة لإلتئام الجرح، ومن ثم عدم إعطاء الفرصة لنشاط أو بقاء خلايا سرطانية بعد العلاج الإشعاعي، ومن ثم تحسن من كفاءة العلاج الإشعاعي، كما يتوقع الباحثون أن يتم تطبيق تلك المثبطات علي أنواع سرطان الثدي المختلفة، وأيضاً بعض السرطانات الأخرى، مثل سرطان الغدة الدرقية وسرطان المخ «جليوبلاستوما glioblastoma». نشرت نتائج تلك الدراسة في **The FASEB Journal**، وذلك في يوليو ٢٠١٧.

تخطيط DNA بعد العلاج الإشعاعي يحول الخلايا المناعية لمهاجمة السرطان:

إكتشف باحثون من مدرسة بيرلمان للطب في جامعة بنسلفانيا، الآلية التي يتم من خلالها إستدعاء خلايا الجهاز المناعي لمهاجمة السرطان، وذلك نتيجة لتخطيط DNA جراء تأثير العلاج الإشعاعي أو الكيماوي، حيث يتم خلال دقائق وبعد العلاج، ان تقوم الخلايا بعملية إصلاح للأجزاء التي تحطمت من DNA وتتعافي وذلك بعد ان تتقدم الخلايا وتدخل في مرحلة الإنقسام الخلوي، ومن ثم يتم متاخراً-خلال أيام-خلال ذلك تنشيط إشارات من شأنها جذب الجهاز المناعي للقيام بدوره في مهاجمة خلايا السرطان التي قاومت التأثير السام للعلاج الكيماوي، أو الإشعاعي. فسر الباحثون سبب تأخر إستجابة الخلايا المناعية، في

أن خلايا السرطان بعد تعرضها للإشعاع أو المواد الكيماوية، تخرج من أنويتها مواد نووية إلى السيتوبلازم وتتجمع **packaging** في تجمعات صغيرة تسمى نويات صغيرة **micronuclei**، تلك النويات الصغيرة، تميل إلى أنها تنفجر وتبعثر أجزائها من **DNA** في السيتوبلازم، تلك الأجزاء النووية تسلك كأنها شيء غريب، مما يستدعي تنشيط بروتينات حماية تعمل مثل كلاب الحراسة **watchdogs**، ولما كانت تلك البروتينات تنشط للعمل بصورة نموذجية، عندما يدخل الخلايا جسم غريب أو ميكروب، مثل الفيروس، والذي يعمل جينومه **DNA** على تنشيط دور بروتينات الحماية للقيام بدورها على أكمل صورة، حيث تستدعي وتنشط الإستجابة المناعية وتحفزها لمهاجمة النويات الصغيرة التي تملأ الخلايا السرطانية، لذلك خلص الباحثون، إلى أن السعي من أجل تثبيط ومنع الخلايا السرطانية من التقدم أو الدخول والبدء في دورة الإنقسام، من شأنه منع تكوين النويات الصغيرة، الأمر الذي يكون نتيجته، نقص وتراجع في الإستجابات المناعية لخلايا السرطان التي تعرضت للإشعاع. ويأمل الباحثون في زيادة كفاءة العلاج الإشعاعي أو الكيماوي، وذلك بإزدواج مفعول تحطم **DNA** على تحفيز الإستجابة المناعية (شكل ٣٠)، مع استخدام مثبطات الحاجز المناعي، وذلك من أجل الحصول على نتائج جيدة في إستئصال السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة، في مجلة **Nature**، يوليو ٢٠١٧.



شكل (٣٠) يبين تأثير الإشعاع علي الخلايا المناعية في مقاومة السرطان

رابعاً: العلاج بأشعة الليزر

يتم استخدام أشعة الليزر بطول موجي محدد، حسب نوع السرطان، والتي تقوم ببث حرارة، ومن ثم حرق أجزاء الورم السرطاني، مثلاً يتم استخدام تلك الأشعة حديثاً في علاج سرطان الرئة، حيث تعمل علي حرق وتبخير الورم السرطاني الذي يسد المسارات الهوائية بأنسجة الرئة ومن ثم يتعافي المريض ويتنفس بعد ذلك بسهولة، هذا بالإضافة إلي أن بعض أنواع الليزر يتم استخدامها لتكثيف العلاج الكيميائي في منطقة السرطان فيما يسمى «هيموديناميك hemodynamic»، وذلك ما أثبت نجاحاً في علاج سرطان-أورام-البروستاتا.

خامساً: العلاج الهرموني Hormone therapy

ترتبط العديد من السرطانات بالزيادة في إفراز بعض الهرمونات-أي إرتفاع مستوي تركيزها بالجسم، وأكثر الأمثلة علي ذلك هو سرطان الثدي وسرطان البروستاتا، ولأن الهرمونات تحفز الخلايا السرطانية علي الإنقسام، لذا يتم علاج السرطان عن طريق الهرمونات بتعطيل إفراز تلك الهرمونات أو تقليل مستوياتها بالجسم، ومن ثم تتوقف الخلايا السرطانية عن الإنقسام ويقل نمو السرطان وإنتشاره. العلاج الهرموني قد تم تطبيقه بنجاح في حالة سرطان الثدي، عن طريق خفض مستوي هرمون «إستروجين» والعلاج الشائع الاستخدام لذلك هو «تاموكسفين tamoxifen»، أما علاج سرطان البروستاتا فيتركز في خفض مستوي هرمون «التستسترون testosterone»، هذا وفي بعض الحالات يتم علاج سرطان الدم وسرطان الغدد الليمفاوية هرمونياً بأخذ هرمون «الكورتيزون».

في دراسة حديثة قام بها باحثون من المركز الطبي بجامعة كولومبيا **Columbia University Medical Center**، إكتشف فيها الباحثون آلية جزيئية جديدة يمكن من خلالها، إعادة برمجة **reprogramming** الخلايا

السرطانية في مرضي البروستاتا، ومن ثم تقلل من إستجابتهم لهرمون الإندروجين، هذا الهرمون الذكري هو الذي يحفز ويشجع حدوث سرطان البروستاتا، من أجل ذلك فإن مرضي هذا النوع من السرطان يتم علاجهم بمواد تعمل علي تثبيط والتقليل من هذا الهرمون **anti-androgene medications**، لكن وللأسف معظم الحالات المرضية التي تعالج بهذا الأسلوب العلاجي غالباً يفشل فيها العلاج، ليس هذا فحسب، وإنما ينقلب السرطان إلي النوع العنيف **aggressive form of prostate cancer (Castarian-resistant prostate CRPC)**

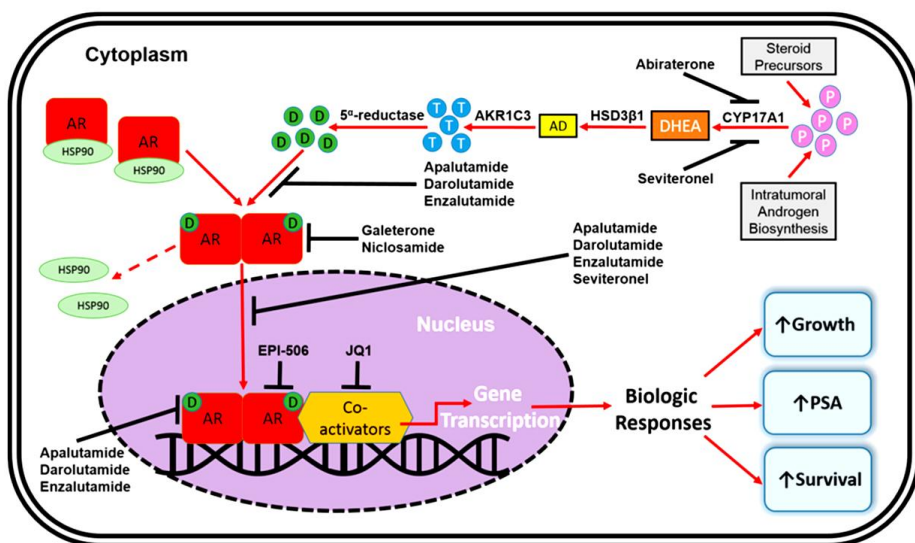
في تلك الدراسة، إستطاع فريق البحث تربية سلالة من الفئران تفتقد لجينين مشبطين للسرطان وهما **Trp53 & Pten**» هذان الجينان قد حدث فيهما طفرات بنسبة ٢٥٪ في مرضي سرطان البروستاتا المتقدم، وعند تطبيق نظام العلاج علي الفئران باستخدام مشبطين لهرمون الإندروجين هو **abirateron**، فإن الفئران لم تستجيب لهذا العلاج، وتقدم فيها وانتشر السرطان بصورة كبيرة، ذلك -كما يقول الباحثون- هو ما يحدث للمرضي من الرجال بسرطان البروستاتا- اللذين لا يستجيبون للعلاج بمشبطات الأندروجين . إكتشف الباحثون أن في الورم السرطاني للبروستاتا، توجد خلايا طلائية متمركزة في الورم ويوجد علي سطحها العديد من مستقبلات هرمون الأندروجين، وتلك المستقبلات هي سبب زيادة القابلية أو الحساسية **susceptibility** لمشبطات هرمون الأندروجين، أما في سرطان البروستاتا العنيف، والذي يفشل فيه العلاج بمشبطات الأندروجين، فقد وجد أن به نوع من الخلايا يسمى **neuroendocrine-like cells** ، تلك الخلايا تفتقر لمستقبلات هرمون الأندروجين، وكانت أقل إستجابة لمشبطات الأندروجين، لذا فكر الباحثون في إعادة برمجة الخلايا الطلائية الغنية بمستقبلات هرمون الأندروجين وتتحول إلي **neuroendocrine-like cells** ، كما إكتشفوا أن جين **SOX11**» هو الموجه الحقيقي والأول في عملية إعادة البرمجة، وهو أيضا يعمل بنفس الطريقة في مرضي سرطان البروستاتا في الإنسان. قام الباحثون

بتحديد العديد من الجينات التي تقود عملية تنظيم إعادة البرمجة وهي المايسترو في ذلك وتسمى **master regulators** ، والتي أيضاً تتحكم في جين **SOX11**» وجينات أخرى تشترك هي أيضاً في إعادة برمجة خلايا سرطان البروستاتا، ومن ثم يسعى العلماء لإيجاد علاجات جديدة تستهدفها. جاءت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cancer Discovery** عدد إبريل ٢٠١٧.

دراسة لتقييم العقاقير المضادة لهرمون الأندروجين:

نظراً لمقاومة سرطان البروستاتا للعقاقير المضادة لهرمون الأندروجين **anti-androgene**، تلك العقاقير التي تحرم خلايا الورمية السرطانية في غدة البروستاتا، من هرمون الأندروجين والذي هو بمثابة مادة الطاقة التي تعيش عليها، لذا في دراسة حديثة، قام بها باحثون من قسم بيولوجيا السرطان في كليفلاند **Cleaveland Clinic Lerner Research Institute**، بهدف تحسين وزيادة كفاءة ونشاط العقاقير المضادة لهرمون أندروجين، خاصة العقاقير الإستيرويدية، ومنها عقار «جليتيرون **galeterone**» تبين من تلك الدراسة ان هذا العقار، عندما يتم أيضه بالخلية، يتحول إلى جزيء وسيط، هو **D4G**، والذي يقوم بتعطيل **block** أو وقف تخليق هرمون الأندروجين، ومن ثم تقل كميته بخلايا السرطان تدريجياً مما يؤدي لموتها، لكن المشكلة-الفخ **pitfall**- تكمن في أنه من الممكن أن يتحول عقار جليتيرون **galeterone**، إلى جزيء آخر يحفز نمو السرطان، وكان الباحثون قد وجدوا في دراسة سابقة، أن عقار ستيريدي آخر، من مضادات هرمون اندروجين، وهو «أبيرايرون **abiraterone**»، والذي عندما تمت دراسة عملية أيضه بالخلية بشكل واسع في تلك الدراسة، تبين ان يتحول إلى جزيء وسيط هو **D4A**، وذلك الجزيء لديه قدرة ونشاط كبيرين في مواجهة ومحاربة السرطان، بأي جزيئات أخرى، قد تحفز نمو السرطان، تلك النتائج أوضحت أن المواد الإستيرويدية **steroidal** الفعالة والمضادة للإنديروجين، تشترك في أن أيضها ينتج عنه مواد **metabolites**، تلك المواد سيتم دراستها بتوسع، للوقوف

علي نشاطها ودورها في بقاء السرطان، لذلك فإنه من الممكن -كما يقول فريق البحث، أن يتم إختيار العقاقير الإستيرويدية او غير الإستيرويدية **non-steroides**، كأفضل علاج لسرطان البروستاتا (شكل ٣١)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cell Chemical Biology**، في يونيو ٢٠١٧.



شكل (٣١) آلية عمل بعض العقارات المضادة للأندروجين

سادساً: العلاج الجيني Gene therapy

ما يزال هذا النوع من العلاج في بدايته، وإن كان قد تحقق من خلاله بعض النتائج الواعدة، فإن العلماء يعتبرونه أمل كبير في علاج بعض السرطانات. يتم العلاج الجيني عن طريق التعرف علي الجينات المعطوبة والتي يؤدي تعطيلها إلي حدوث السرطان، ومن ثم تستبدل بجينات أخرى سليمة مما يستأصل السرطان من جذوره. علي سبيل المثال يقوم العلماء بتحديد الجين المعطوب والمسئول عن تكوين الإشارات التي تعطي الخلية الأمر بوقف الإنقسام، ذلك الجين يسمى

«p53» ثم إستبداله بنسخة أخرى له تكون فعالة ومن ثم تقوم بدورها في إعطاء الخلية الإشارات التي ينتج عنها توقف الخلية عن الإنقسام. والآن توجد بالأسواق عدد كبير من تلك الأدوية أو العقاقير قد وافقت عليها منظمة الغذاء والدواء FDA في الثاني عشر من يوليو ٢٠١٧، تلك تقوم بتعديل وتغيير خلايا المريض جينياً كي تظل تحارب السرطان طيلة حياته، ولذلك تسمى «العلاج الحي living drug» والذي يعمل علي تقوية الجهاز المناعي، أحدث تلك العقاقير، هو عقار لعلاج السرطان الحاد في الخلايا البائية **B-cell acute leukemia**، والذي يستخدم للأطفال المصابين وكذلك صغار البالغين من سن ٣-٢٥ سنة.

السرطان مرض جيني، لذا كان من المثير والجاذب للإنتباه أن يتم علاج السرطان عن طريق التعديل أو الإستبدال أو الإصلاح الجيني، هذا الإتجاه **approach** في العلاج يتمثل في العديد من التنوع منها:

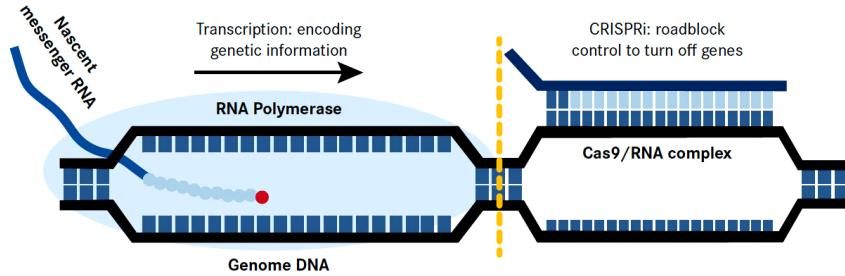
١- الإستبدال والتعديل الجيني **gene replacement**

في هذا النوع من العلاج، يتم وضع النسخ الصحيحة للجينات في الخلايا السرطانية بدلاً من الطافرة، والتي تقوم بوقف تسرطنها، وقد ظهرت حديثاً إستراتيجية للتعديل الجيني **gene editing** ويتم استخدامها بتوسع الآن ومنذ ٢٠١٢، حيث اكتشف العلماء قدرة هذه الإستراتيجية أو التقنية الخارقة في قص وقطع الجينات بالحمض النووي في أماكن تم تحديدها مسبقاً، وتسمى تلك التقنية أو الطريقة «كريسبر **CRISPR**» وهي إختصار للمصطلحات «**Clustered regularly intraspaced short palindromic repeats**» والتي من خلالها يستخدم إنزيمات كمقصات منمنمة دقيقة-صغيرة جداً- تقطع ثم تلصق أو إستبدال، أو إصلاح الجينات. يوجد منها الأحدث والأكثر استخداماً وشيوعاً طريقة تسمى «كريسبر-كاس ٩ **CRISPR-Cas9**» والتي تعتمد علي استخدام بروتين-إنزيم-كاس ٩، والذي يهاجم حمض الفيروس النووي،

بالإضافة إلى اعتمادها أيضاً على جزيئين بسيطين من أجل العثور موضعين محددين من الحمض النووي بهدف التدخل لإصلاحه. وقد بدأت بعض الجهات المتخصصة باستخدام تقنية «كريسبر-كاس ٩» في أغراض علاجية، حيث أثبتت تكلفة أقل من الطرق الأخرى في التعدي الجيني، هذا إضافة أيضاً إلى سهولة استخدامها. وتطبيقاً لأحد استخدامات هذه التقنية في علاج السرطان، خاصة مرضي سرطان الرئة الثقلي ذي الخلايا غير الصغيرة، والذين فشلت معهم الطرق العلاجية الأخرى، مثل العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي، قام علماء صينيون من جامعة سيتشوان في تشنجدو، بالحصول على الخلايا المناعية التائية **T cells** عن طريق سحب عينات دم من المرضى، ومن ثم قاموا بتطبيق تقنية كريسبر-كاس ٩، على الخلايا التائية، وإستطاعوا دمج دليل جزيئي **molecular label** قادر على تحديد التسلسل الجيني-التتابع النيوكليوتيدي-النوعي على كروموسوم مع إنزيم يمكنه قص هذا الكروموسوم في ذلك المكان من أجل تعطيل جين يقوم بالتشفير لبروتين يسمى **PD-1** يعمل في العادة على تعطيل أو تثبيط قدرة الخلايا على إطلاق إستجابة مناعية **immune response** تتصدي لهجوم من الخلايا الأخرى، وبذلك تتم مضاعفة الخلايا محررة الجين في المعمل ومن ثم إعادة حقنه في دم المريض ثانية، حيث يأمل هؤلاء العلماء في أن تستهدف الخلايا المحررة جينياً الخلايا الورمية السرطانية وتثبطها ومقاومتها (شكل ٣٢)، وشكل (٣٣).

هذا وقد نشرت مجلة **Nature** في عددها على الشبكة الدولية في ٧ أغسطس ٢٠١٧، دراسة جديدة عن تعريف الجينات الضرورية لعلاج السرطان المناعي- خاصة سرطان الجلد الميلانوما، في تلك الدراسة تم استخدام المكتبة الجينومية لاستخدامها في تطبيق إستراتيجية «كريسبر **CRISPR-Cas9**»، حيث بتلك المكتبة حوالي ١٢٣ ألف حمض **RNAs** مفرد الخيط الإرشادي، كما بها بروفيل للجينات الغير موجودة في خلايا السرطان والتي تعوق عمل الخلايا المناعية

How CRISPR Works

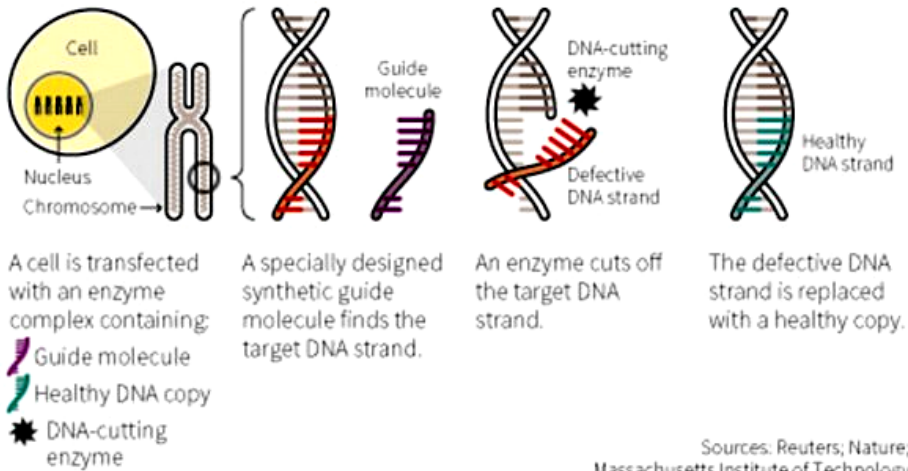


CRISPR technology can be used to remove existing DNA or insert new DNA sequences. This figure, adapted from a model created by the University of California, San Francisco, shows how CRISPR can be used to knock out cancer-promoting genes.

DNA editing

A DNA editing technique, called CRISPR/Cas9, works like a biological version of a word-processing programme's "find and replace" function.

HOW THE TECHNIQUE WORKS

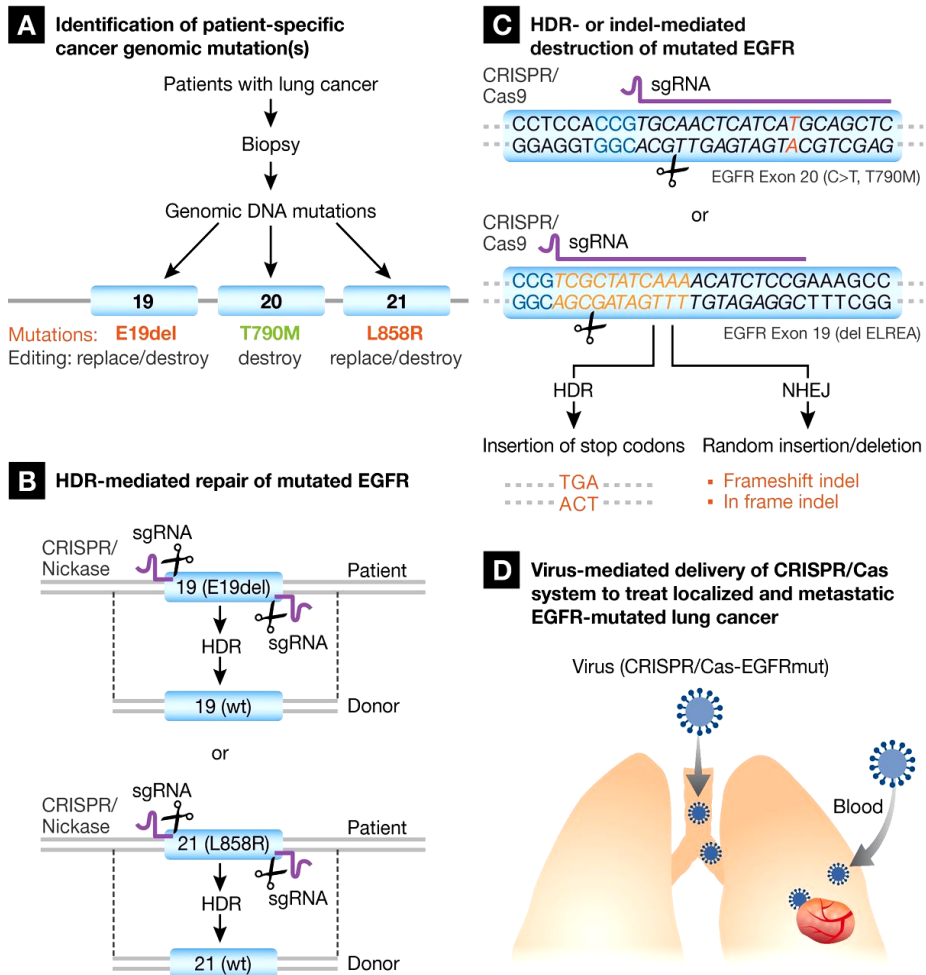


Sources: Reuters; Nature; Massachusetts Institute of Technology

© Reuters 2015

REUTERS

شكل (٣٢) كيفية عمل طريقة التعديل الجيني كريسبر



شكل (٣٣) علاج سرطان الرئة بالتعديل الجيني عن طريق تقنية كريسبر

٢- العلاج الجيني المناعي immunotherapy

خلال هذا النوع من العلاج، يتم مثلاً حقن «خلايا إنترليوكين-2 (IL-2)» بدلاً من حقن المادة التي تفرزها تلك الخلايا وهي IL-2 كما سبق في العلاج المناعي للسرطان، والخلايا تقوم بتحفيز الجهاز المناعي باستمرار في مكان السرطان، ولا نحتاج لحقن IL-2 باستمرار.

٣- العلاج الجيني الانتحاري suicide gene therapy

في هذا النوع من العلاج، يتم حث الخلية السرطانية على الانتحار، عن طريق وضع الجينات بقليل من الخلايا بمكان وجود السرطان، تلك الجينات تُشفّر encode لبعض البروتينات تقوم بتحفيز ودفع لتوصيل الأدوية إلى أماكن أو أعضاء مختلفة بالجسم مهمة كالكلب أو الكلي، ومن ثم يتم إمتصاصها، وتقوم بعد ذلك إنزيمات الجسم بتكسير تلك الأدوية إلى أجزاء فعالة (مركبات ثانوية)، والتي تُمتص بدورها مرة أخرى حيث تقوم بدورها في قتل الخلايا السرطانية، ثم تغادر الجسم بعد قيامها بمهمتها.

سابعاً: العلاج المناعي للسرطان Immunotherapy

يختلف العلاج المناعي عن العلاجات التقليدية الأخرى، لأن العلاجات التقليدية تعالج غالباً الطفرات التي تسببت في حدوث السرطان، في الوقت الذي يتطور فيه السرطان ليقاوم تلك العلاجات، في المقابل فإن العلاج المناعي يحفز خلايا الجسم نفسه على مهاجمة خلايا السرطان، تلك الخلايا التي تقوم بهذا الدور تظل تقوم بدورها في مواجهة السرطان طيلة حياة الإنسان، هذا إضافة إلى أن العلاج المناعي للسرطان يتم بصورة غير تخصصية عن طريق تقوية الجهاز المناعي، أو بصورة تخصصية عن طريق توجيه بعض الخلايا المناعية لمهاجمة وقتل -بصورة متخصصة- الخلايا السرطانية، أو تحفيز الجهاز المناعي لتكوين

أجسام مضادة متخصصة للخلايا السرطانية. والعلاج المناعي **immunotherapy** هو أي معالجة يُستخدم فيها الجهاز المناعي لمواجهة ومحاربة الأمراض والتي منها مرض السرطان، وبخلاف ما يحدث في العلاج الكيميائي والذي يستخدم لقتل خلايا السرطان، فإن العلاج المناعي يقوم بإستحثاث أو تحفيز خلايا الجهاز المناعي لمواجهة وقتل الخلايا السرطانية. أيضاً يمكن القول بأن هذا الإتجاه في العلاج شبيه بالعلاج عن طريق اللقاح، حيث من خلاله يمكن دفع **boots** الجهاز المناعي للتعرف علي الخلايا السرطانية بذاتها، من ضمن الأدوية المستخدمة لهذا الغرض إنترليوكين-2 **interleukin-2** (IL-2)، والإنترفيرونات، مثل «ألفا إنترفيرون» التي تعمل علي تحجيم وتقليص الورم السرطاني، تلك العلاجات قد أعطت نجاحات في العلاج بنسب مختلفة.

أنواع العلاج المناعي:

١- مثبطات عمل حاجز المناعة- نقاط التفتيش - Checkpoint inhibitors

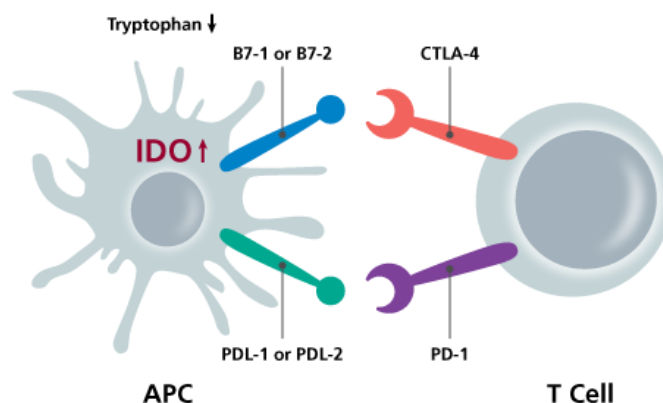
ولأن الخلايا تحمل جزيئات معينة، تلك الجزيئات تقوم بتعطيل أو إيقاف الجهاز المناعي عن مهاجمة الخلايا والأنسجة الطبيعية، من ثم تستخدم الخلايا العادية تلك الجزيئات كحاجز مناعي أو نقاط تفتيش **checkpoint**، لكن الخلايا السرطانية تتحايل وتخدع الجسم باستخدامها تلك الجزيئات-نقاط التفتيش- كي تهرب من وتتجنب مهاجمة الجهاز المناعي، فلا يتعرف عليها كخلايا مختلفة. تقوم مثبطات الحاجز المناعي بحرمان الخلايا السرطانية من إستغلال أو استخدام تلك الجزيئات، من ثم يتمكن الجهاز المناعي من مهاجمة خلايا السرطان والتخلص منها.

وهذا النوع من العلاج المناعي هو الأكثر شيوعاً واستخدماً في علاج السرطان، حيث خلاله يتم غلق أو تعطيل الآلية التي تستخدمها خلايا السرطان لإيقاف نشاط أو تعطيل عمل خلايا الجهاز المناعي، لذا تتحرر الخلايا التائية

القاتلة **killer T cells** وتلك الخلايا هي جزء هام في قيام الجهاز المناعي بالتعرف علي الخلايا السرطانية ومن ثم قتلها. هذا وقد قامت منظمة اغذاء والدواء «**Food and Drug Administration**» **FDA** بالموافقة علي أربعة أنواع من العقاقير التي تعمل كمثبطات حاجز المناعة او نقاط التفتيش **checkpoint inhibitors**، تلك الأدوية موجودة- وإن كانت غلية الثمن- إلا أنها تباع بالأسواق، وهي تستخدم عن طريق الحقن بالوريد. وقد تم علاج حالات من سرطان الجلد المتقدم، وكذلك سرطان ليففوما هودكين وسرطان الرئة وسرطان الرقبة والعنق وسرطان المثانة وسرطان الكلي، وذلك بنجاح باستخدام مثل تلك الأدوية مثبطات الحاجز المناعي او نقاط التفتيش **checkpoint**.

أما عن الآثار الجانبية **side effects** التي تظهر علي المرضى الذين يعالجون بمثبطات نقاط التفتيش، تتمثل في مشاكل أو اعراض شديدة وهي بالضرورة خلل في مناعة المريض الذاتية، حيث يهاجم جهاز المريض المناعي أنسجة المريض السليمة مع الخلايا السرطانية دون تفريق، أيضاً من نتائج هذا النوع من العلاج، حدوث إتهاب أو تورم **inflammation**، وكذلك صعوبة في التنفس في حالة سرطان الرئة، وفي سرطان الأمعاء يمكن أن يسبب إسهال، هذا ويمكن أن يسبب إتهاب وآلام بالمفاصل، أو مرض الروماتويد، وخلل في الغدة النخامية، وفي حالات نادرة يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة-بالخطأ-القلب، وخاصة عندما يحصل المريض علي نوعين من هذا العلاج في وقت واحد. تلك الأعراض الجانبية، تعتبر من الخطورة بمكان، لكن ولحسن الحظ، يمكن التغلب عليها، أو التحكم فيها عن طريق استخدام أدوية أستيرويديه **steroid**، مثل **Prednisone**، وكذلك يمكن استخدام مثبطات مناعية، شكل (٣٤)، وجدول (١).

Key Immune Checkpoints



IDO is one of several immune response checkpoints that may be involved in tumor immune escape. Increased IDO expression by antigen presenting cells leads to tryptophan depletion, resulting in antigen-specific T-cell anergy, and regulatory T-cell recruitment.

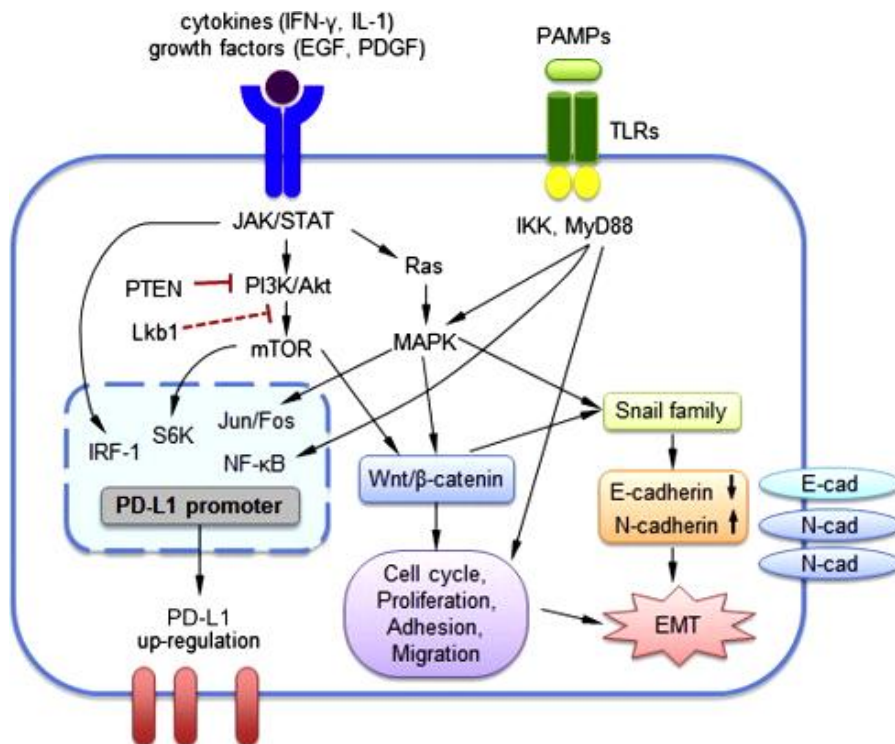
شكل (٣٤) علاج السرطان عن طريق تثبيط الحاجز المناعي

Therapeutic	Target	Latest clinical stage	Indications (all clinical stages)	Company
nivolumab	PD-1	Phase 3	melanoma , RCC, NSCLC, many others	Bristol-Myers Squibb
pembrolizumab (MK-3475)	PD-1	Phase 3	melanoma , NSCLC, Head & Neck, bladder	Merck
MEDI4736	PD-L1	Phase 3	NSCLC, melanoma, other advanced cancers	AstraZeneca/MedImmune (AZN)
MPDL3280A	PD-L1	Phase 3	NSCLC, RCC, bladder, other advanced cancers	Roche/Genentech
MSB0010718C	PD-L1	Phase 2	Merkel Cell, other advanced cancers	EMD Serono
pidilizumab	PD-1	Phase 1/2	Glioma , Multiple Myeloma	CureTech
MEDI0680	PD-L1	Phase 1	advanced cancers	AZN & Amplimmune

جدول (١) يبين بعض العقاقير المستخدمة في تثبيط الحاجز المناعي PD-1

دراسة جديدة تهدف للعلاج المناعي مع التعديل الجيني :

نشرت مجلة «نيتشر Nature» في عددها ١٩ يوليو ٢٠١٧، دراسة، إستخدام فيها الباحثون العلاج المناعي بمثبطات الحاجز المناعي PD-1، مع تطبيق تقنية قص ولصق الجينات لتعديلها وتسمي «كريسبر CRISPR-Cas9» للتعديل الجيني، والتي أثبتت كفاءة في علاج مرضي السرطان. في تلك الدراسة، إختبر الباحثون ٣٦٨, ٢ من جينات يتم التعبير عنها في خلايا سرطان الجلد الميلانوما وذلك للتعرف علي الجينات المتعاونة معها في مقاومة أو تثبيط الحاجز المناعي PD-1، ومن اجل ذلك إستعاد الباحثون جزيء التملص المناعي **immune evasion molecule**، وهو PD-L1 و CD47، ومن ثم ثبوت نقص في إشارات إنترفيرون جاما والذي يتسبب في مقاومة العلاج المناعي، مع زيادة حساسية وإستجابة الأورام السرطانية للعلاج المناعي، عن طريق تقنية «كريسبر» يتم حذف جينات تشارك في العديد من المسارات المتنوعة في الخلايا، منها إشارات NF-**kB**، وعملية إستحضار الأنيجين، والإستجابة لمنع طي **folding** البروتين، إضافة إلي حذف بروتين موجود في خلايا الاورام وهو تيروزين فوسفاتيز **tyrosine phosphatase (PTPN2)**، والذي يرفع من كفاءة العلاج المناعي عن طريق تحفيز عمل إنترفيرون جاما، وفي زيادة نشاط إستحضار الانيجين، وتثبيط نمو الخلايا السرطانية، شكل (٣٥).



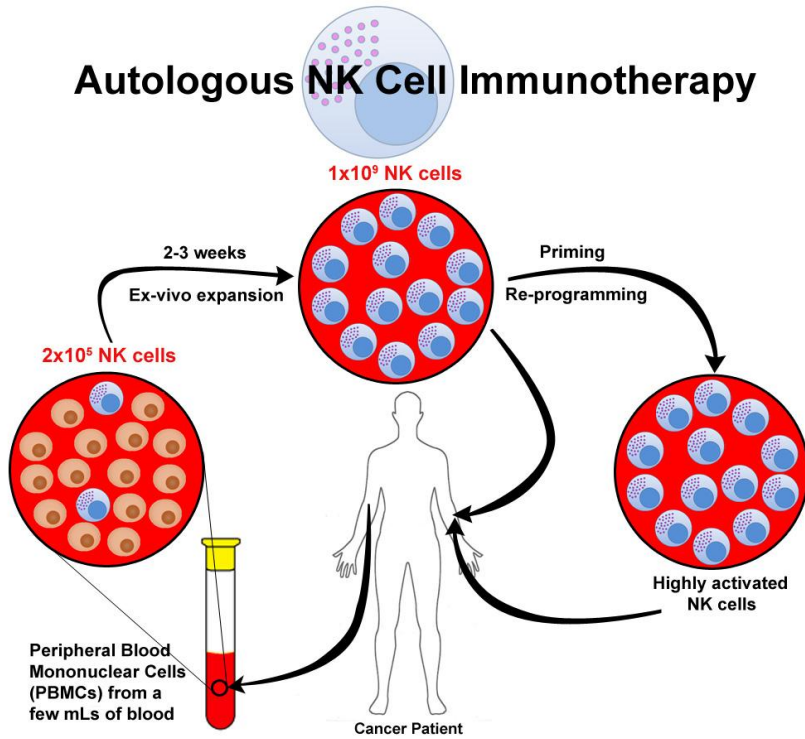
شكل (٣٥) علاج السرطان المناعي بمثبطات الحاجز المناعي وكريسبر

٢- النوع الثاني من العلاج المناعي يسمى العلاج الخلوي Cell therapy

في هذا النوع من العلاج يتم خلاله سحب خلايا مناعية من المريض، ويتم تغيير تلك الخلايا وإعادة برمجتها وراثياً، أي هندستها وإمدادها بالوسائل التي تساعد في محاربة وقتل خلايا السرطان، ومن ثم يتم إكثارها وزيادة عددها في المعمل، ثم إعادة حقنها في نفس المريض مرة أخرى، وتلك الطريقة تتم لكل مريض بالخصوص، وقد تم في الأغلب استخدام هذا النوع من العلاج في حالات

سرطان الدم (اللوكيميا والليمفوما)، إنظر شكل (٣٦).

أما عن الآثار الجانبية **side effects** التي تظهر علي المرضى الذين يعالجون بالعلاج الخلوي، فيتمثل في تفاعلات شديدة الوطأة علي المريض، وذلك نتيجة لإستنفار مبالغ فيه **overstimulation**-تحفيز- للجهاز المناعي، وتلك التفاعلات يمكن التغلب عليها، لكن في تلك الحالة يمكن للمريض دخول وحدة الرعاية المركزة. ويوجد طرق مختلفة لهندسة الخلايا المناعية، بعد سحبها من المرضى، ثم إعادة حقنها بعد تعديلها للقيام بإستهداف الخلايا السرطانية، من ضمن تلك الإتجاهات الحديثة ما يلي:



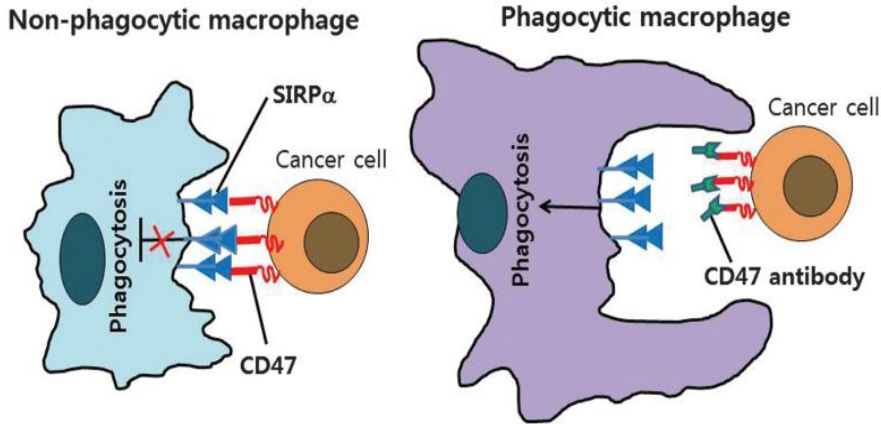
شكل (٣٦) يوضح كيفية سحب خلايا مناعية من المريض لتعديلها ثم إعادة حقنها

(أ)-إعادة هندسة خلايا الماكروفاج لمواجهة خلايا السرطان:

احد أسباب صعوبة إيجاد علاج للسرطان، هو أن خلايا السرطان تتهرب من الجهاز المناعي، وتسلك كما لو ان لصاً يدخل قسم الشرطة مرتدياً زي رجل الشرطة، والمعروف أنه يوجد بالجهاز المناعي عوامل **agents**، تقوم باستمرار وبصورة ثابتة بتفحص أسطح الخلايا من خلال إشارات كيميائية، تلك الإشارات تخبرها ما إذا كانت تنتمي لها **self**، أو غريبة **foriegn**، ومن ثم تقوم بالتخلص منها أو تستدعي خلايا أخرى لإستكمال عمل الجهاز المناعي. المشكلة أنه في حالة السرطان، فإن خلاياه تعبر بنفس الإشارات الكيميائية كما لو انها طبيعية بالجسم، لذلك وحتى يتخلص الجسم من الخلايا السرطانية، كان من الضروري أن يميزها ويتعرف عليها الجهاز المناعي في صورتها الغير طبيعية.

باحثون من كلية الهندسة والعلوم التطبيقية ومن كلية الطب والعلوم الفيزيائية بمركز السرطان بجامعة بنسلفانيا، إستطاعوا تطبيق طريقة جديدة لإعادة هندسة خلايا الماكروفاج **macrophages**، حيث أنها هي المستجيب الأول بالجهاز المناعي والمنوط بها التمييز بين ما هو سليم وطبيعي بخلايا الجسم وما هو سرطاني من خلايا، الأمر الذي أضاف قدرة كبيرة ونجاح في العلاج المناعي للسرطان، خاصة السرطان السائل، مثل سرطانات الدم، مع محاولات ناجحة في السرطانات الصلبة، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Current Biology**، في يوليو ٢٠١٧. في تلك الدراسة، إكتشف فريق البحث وجود بروتين في خلايا جسم الإنسان يسمى **CD47**، هذا البروتين يقوم بدور «واسم **marker**» للذات **marker of self**، وذلك لأنه يتفاعل مع بروتين آخر موجود علي سطح خلايا الماكروفاج يسمى **SIRPA**، وعندما يتلامسان علي أي خلية أخرى، فإن بروتين **CD47** يعمل كحارس شخصي **selfguard** ويمنع الماكروفاج من أن يلتهم الخلية الأخرى، حتي لو كانت سرطانية، لذلك قام الباحثون في تلك الدراسة

بحقن أجسام مضادة متخصصة تقوم بغلق **block**-تعطيل عمل-بروتين **CD47** حتي لا يتفاعل مع بروتين **SIRPA** علي سطح الماكروفاج، وذلك من خلال سحب خلايا ماكروفاج طازجة وصغيرة في العمر من إنسان متطوع، وإعادة هندستها ومن ثم عمل بشكل مباشر غلق -تعطيل عمل-بروتين **SIRPA** بخلايا الماكروفاج تلك، والتي عملت علي تنشيط الماكروفاجات التي سوف يتم حقنها بالأورام السرطانية، وبعد الحقن مرتين، حدث تقلص وتراجع في ٨٠٪ من حجم الورم السرطاني، هذا إضافة إلي زيادة جرعات الحقن سوف تساعد علي تراجع السرطان، من أجل تلك النتائج المشجعة، يحاول الباحثون من خلال التجارب الحصول علي أعلي نتيجة في علاج السرطان، في الوقت نفسه الإقلال من الآثار الجانبية قدر المستطاع علي المريض من أنيميا أو إلتهاام الماكروفاج لخلايا الجسم السليمة، شكل (٣٧).



شكل (٣٧) استخدام الماكروفاج المعدلة وراثياً في علاج السرطان

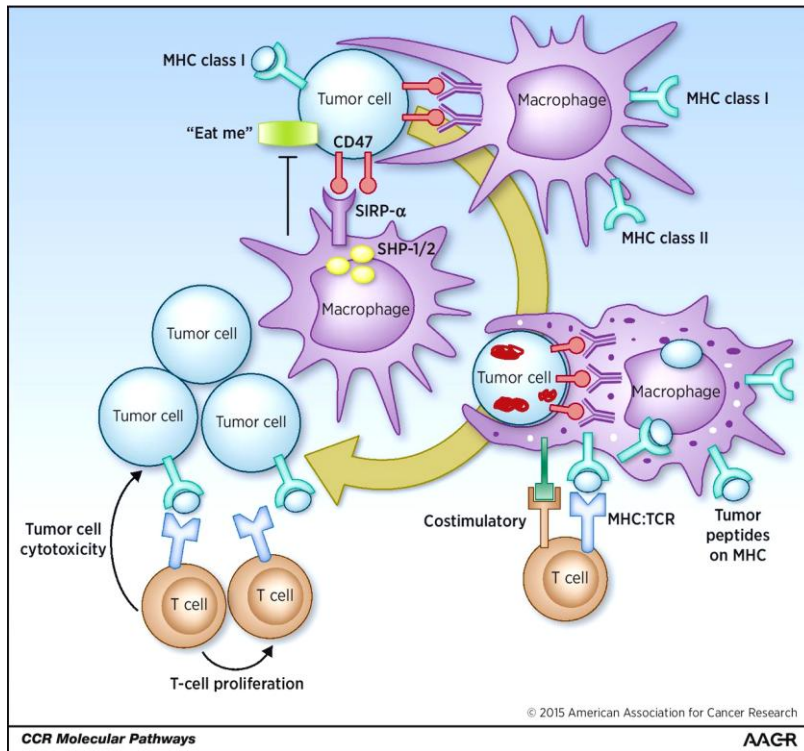
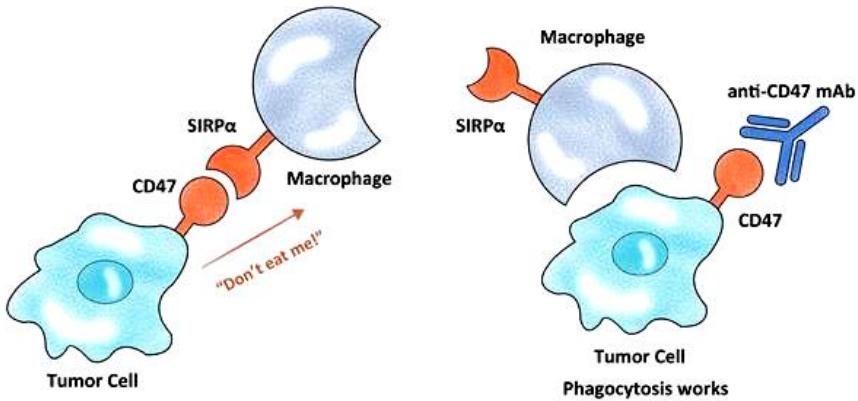
(ب)- جزيئات ذكية تحفز الماكروفاج لقتل خلايا السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة كاليفورنيا-ساندييجو، ونشرت

نتائجها في مجلة **Nature Communications** في ٢٨ سبتمبر ٢٠١٧، في تلك الدراسة نجح فريق البحث في هندسة جزيئات بروتينية ذكية تسمى **integrated sensing and activating proteins (iSNAPS)**، تقوم تلك الجزيئات الذكية بإعادة برمجة خلايا كرات الدم البيضاء «الماكروفاج» بحيث يجعلها تهمل إشارات الدفاع الذاتية والتي تستخدمها وتستغلها خلايا السرطان لصالحها من أجل بقائها واستمرار نموها في الجسم، ومن شأن ذلك التعديل أن يؤدي إلى طريقة جديدة تعيد برمجة خلايا الجهاز المناعي وتجعلها بعد ذلك قادرة على مهاجمة وقتل خلايا السرطان، وكذلك الأمراض الميكروبية الأخرى. قام الباحثون بتصميم جزيئات **iSNAPS** كي تستطيع أن تحدد وتتعرف على الإشارات الجزيئية الدقيقة في الخلايا الحية، والتي تجعل الخلايا بعد ذلك تستجيب لمقاومة المرض، أو تقوم بوظائف مفيدة أخرى للخلية.

في تلك الدراسة، استطاع الباحثون دمج وإدخال جزيئات **iSNAPS** مع الماكروفاج، حيث عملت جزيئات **iSNAPS** على تحفيز الماكروفاج وأيضاً زيادة قدرتها على إلتهاام وتحطيم خلايا السرطان، وذلك من خلال مفهوم وحقيقة أن الماكروفاج يوجد على سطحها مستقبلات بروتينية تسمى **Fc** والتي ترسل رسالة مفادها «إلتهمني **eat me**»، تلك الإشارة تدفع الماكروفاج على إلتهاام وقتل أي ميكروب غازي، ولأن خلايا السرطان آلية لحماية نفسها من الإلتهاام بالماكروفاج فهي تحتوي على سطحها بروتينات تسمى **CD47** والتي تتفاعل مع البروتينات الموجودة على الماكروفاج وتسمى **SIRP-alpha** كي ترسل رسالة معاكسة للرسالة السابقة تقول «لا تلتهمني **don not eat me**» ولذا فإن بروتينات **iSNAPS** تعمل على إعادة برمجة الماكروفاج لعكس الرسالة أو التشويش عليها، ومن ثم منع التفاهم بين **SIRP-alpha** و **CD47** على خلايا السرطان، حيث تمتلك جزيئات **iSNAPS** على جزء نشط يتحول في الحال فيعطي إشارات ضوئية خضراء وصفراء تمكن الباحثون من تتبع ومشاهدة النشاط الجزيئي باستخدام

الميكروسكوب، هذا الجزء النشط في جزيئات iSNAPS تعمل أيضاً عندما تنشط فتعمل علي تحرير إنزيم يقوم ببدأ سلسلة من الأحداث والتي تتمكن من خلالها الماكروفاج علي إلتهاام خلايا السرطان.



شكل (٣٨) يبين عمل تعديل في خلايا الماكروفاغ لتلتهم خلايا السرطان

(ج)- الخلايا التائية المعدلة لعلاج سرطان الدم:

أول عقار لعلاج سرطان الدم الليوكيميا بالعلاج الجيني **gene therapy** توافق عليه وأجازته منظمة الغذاء والدواء **FDA** في أغسطس ٢٠١٧، هو «كيميريا **kymriah (tisagenleucel)**، ويمكن استخدامه لعلاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد في الخلايا البائية **(B cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)**، وذلك للأطفال والبالغين حتي عمر ٢٥ عاماً، حيث يتم العلاج بهذه الطريقة، عن طريق سحب الخلايا التائية من دماء المريض، ثم تزويدها بجين يشفر لبروتينات عبارة عن مستقبلات انتيجينية هجينة كار-تي «كيميري **Chimeric antigen receptors (CAR)**، وتلك الانتيجينات الإضافية سوف تقوم بتوجيه الخلايا التائية كي تستهدف خلايا الدم السرطانية، وبعد عملية التعديل لخلايا المريض التائية خارج الجسم، يعاد حقنها في المريض مرة أخرى، وبالرغم من الآثار الجانبية الشديدة التي قد تصاحب تلك الطريقة في العلاج، إلا أنها تعتبر أمل للكثير في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد «الليوكيميا». أضاف الدكتور ستيفان جروب الذي عالج الطفل الاول بتقنية كار-تي **CAR T cells** في مستشفى الأطفال في فلادلفيا أن هذه التقنية مثيرة للغاية في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد، خاصة للأطفال الذين كانوا ليس لديهم أمل في الشفاء من هذا المرض الخبيث.

(د)- علاج جيني مناعي لسرطان الدم:

في حالة فشل العلاجات التقليدية في حالات سرطان الدم «لوكيميا والليمفوما» فإن الحل يكون في استخدام العلاج الجيني، فقد نشرت مجلة **Nature Medicine** بحث في ٢٠ نوفمبر ٢٠١٧ عن طريقة جديدة لعلاج سرطان الدم، يستخدم فيه باحثون من المعهد القومي للسرطان بأمريكا مزيجاً-كوكتيل-

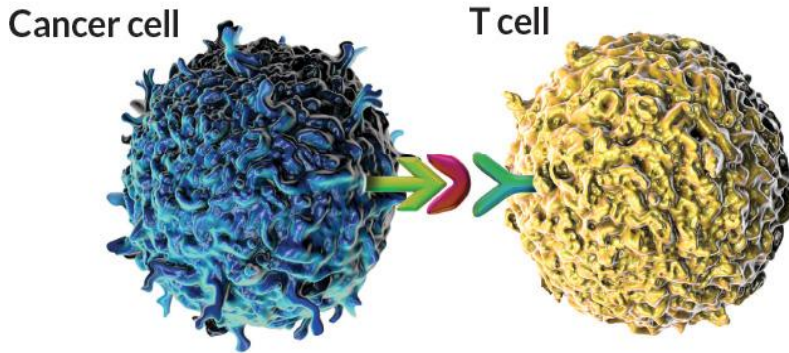
من العقاقير والتي أجازت هذا العام (٢٠١٧) من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA، وهما عقار «كيميرا Kymirah» والتي يقوم بتصنيعه شركة نوفارتيس لعلاج سرطان الدم «لوكيميا» والعقار الثاني هو «يسكارتا Yescarta» والمصنوع عن طريق «كيت فارما Kit Pharma» لعلاج سرطان الدم الليمفاوي، وعند استخدامهما من قبل، كان يتطلب إستخلاص ملايين من خلايا المرضي التائية، لإعادة برمجتها-هندستها-من اجل مهاجمة وقتل خلايا السرطان، ثم إعادة حقنها مرة أخرى في المرضي لتستهدف جزيء موجود علي خلايا سرطان الدم لوكيميا واللمفوما وهو بروتين CD19، ولما كان بعض المرضي لا توجد في خلايا السرطان-سواء لوكيميا أو ليمفوما-جزيء CD19، ومن ثم لا ينفع معهم العقاقير السابقة، كما ان بروتين CD19 ليس هو الهدف الوحيد أو نقطة الضعف الوحيدة في الخلايا السرطانية، حيث إكتشف الباحثون في تلك الدراسة وجود بروتين آخر يمكن للخلايا التائية مهاجمته وقتل خلايا السرطان من خلاله وهو بروتين CD22، لذلك فكر الباحثون في تلك الطريقة الجديدة في العلاج باستخدام مزيج من العقاقير السابقة من اجل ضمان إستهداف أكثر من هدف-موضع بروتيني علي خلايا السرطان-سواء CD19 أو CD22 بعد إعادة هندسة الخلايا التائية كي تقوم بتلك المهمة، ومن خلال الإختبارات علي المرضي، تبين للباحثين أن استخدام جرعات كبيرة من الخلايا التائية والتي تم إعادة برمجتها جينياً كي تستجيب وتستهدف أكثر من موقع علي خلايا السرطان باستخدام العقارين (كيميرا ويسكارتا)، فإن نسبة الشفاء تصل إلي ٧٥٪، والتي تستغرق فترة العلاج بها في المتوسط ستة أشهر، بما يعكس كفاءة تلك الطريقة الجديدة في العلاج.

٣-العلاج المناعي عن طريق الأجسام المضادة ثنائية التخصص Bi-specific antibodies

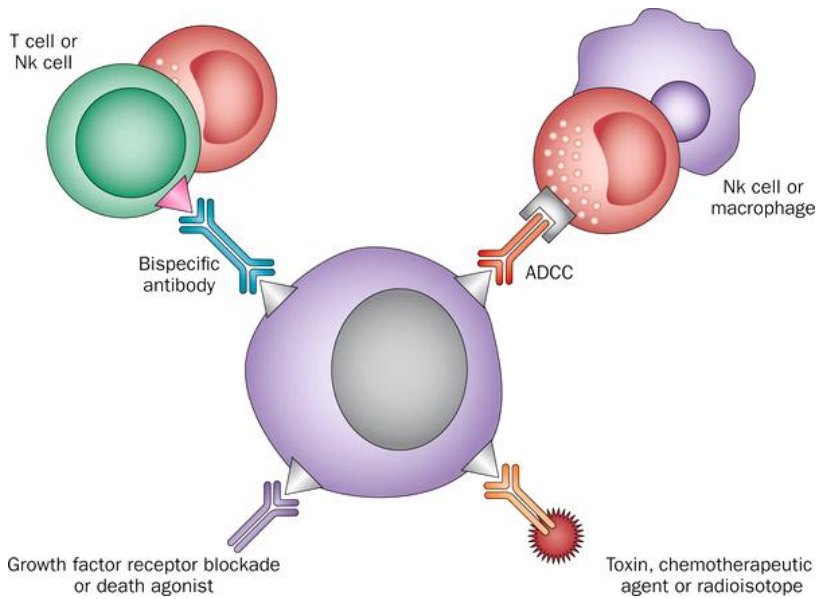
هذا النوع من العلاج يعتبر هو البديل للعلاج الخلوي، وفيه لا يحتاج أخذ خلايا خاصة بالمرضى أي لا يتم فيه ما يسمى **individualizing treatment**، لأن هذه الأجسام المضادة، ما هي إلا بروتينات تربط الخلايا السرطانية بالخلايا التائية (شكل

السرطان والفيروسات...

٣٩، ٤٠)، وتلك خطوة تقربهم معاً، بحيث تسهل وتسمح للخلايا التائية بسهولة مهاجمة وقتل خلايا السرطان، من أمثلة تلك العقاقير هو **Blinicyto**، وقد أجازته منظمة الغذاء والدواء للعلاج أحد أنواع سرطانات الدم النادرة لوكيميا.



شكل (٣٩) يبين كيفية إرتباط الخلية التائية مع الخلية السرطانية عن طريق المستقبلات



شكل (٤٠) يوضح إرتباط الخلايا التائية بالخلايا السرطانية مع الأجسام المضادة

٤-العلاج المناعي عن طريق اللقاحات وتحفيز الجهاز المناعي:

اللقاحات **vaccines** تعتبر نوع آخر من العلاج المناعي، وهي كذلك الأقل نجاحاً من باقي العلاجات الأخرى، وبخلاف لقاحات الأطفال التي تهدف إلى الوقاية من الأمراض، مثل مرض الحصبة ومرض النكاف، فإن لقاحات السرطان تهدف لعلاج المرض بمجرد تناول الشخص له. فكرة العلاج باللقاح هي حث **prompt** الجهاز المناعي علي محاربة وقتل خلايا السرطان، وذلك عن طريق إستدعاء الخلايا المناعية ومن ثم تنبيهها وتنشيطها عن طريق استخدام بعض من أجزاء السرطان. أحد هذه اللقاحات ويتخدم في العلاج، والذي أجيئ من قبل منظمة الغذاء والدواء، ويخص مرض السرطان ويستخدم في الولايات المتحدة الأمريكية هو **Provenge** ويستخدم لعلاج سرطان البروستاتا، لقاح آخر هو **BCG**، والذي يستخدم في الأساس للوقاية من مرض السل **tuberculosis**، وقد تم استخدامه في علاج سرطان المثانة، وبمجرد إضعاف بكتريا السل **TB**، فإن اللقاح **BCG** يتحث **provoke** جهاز المناعة العام بالجسم ومن ثم تنشيط الخلايا المناعية وتقوم بدورها في مقاومة وقتل اخلايا السرطانية.

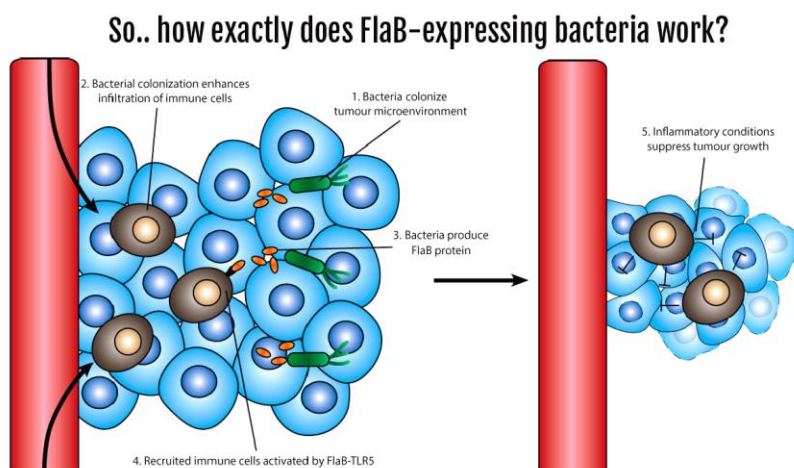
الآثار الجانبية للعلاج المناعي:

قد تصاحب العلاج المناعي للسرطان بعض الآثار الجانبية، منها: آلام المفاصل، وتعب، وكحة، وفقدان الشهية، وإسهال، وحكة، وطفح جلدي، وغشيان.

بروتين من بكتريا يحفز الجهاز المناعي ضد السرطان:

في بحث تم نشره بمجلة **Science Translational Medicine** في فبراير ٢٠٠٦، قام خلاله علماء من كوريا الجنوبية في **Chonnam National**

University in Gwang، حيث وجدوا إستجابة مناعية قوية يمنحها بروتين أسواط بكتريا فيبريو *Vibrio vulnificus*، مما جعلهم يستعينون ببروتين مشابه موجود في بكتريا معدلة جينياً هي سالمونيللا *Salmonella typhimurium*، وهي بكتريا تلوث الطعام وتفرز سموم به، وتم تعديلها جينياً وأصبحت سلالة غير ممرضة للإنسان، والتي تفرز بروتين يسمى **FlaB**، يعمل هذا البروتين علي تحفيز **TLR5** بالجهاز المناعي وإستهداف خلايا الورم السرطانية وقتلها، ومن ثم منع إنتشارها، شكل (٤١).



شكل (٤١) تحفيز العلاج المناعي للسرطان عن طريق بروتين من البكتريا

آلية عمل العلاج المناعي:

تقوم الخلايا التائية **T cells** بالجهاز المناعي بالتعرف علي الخلايا التي تمثل تهديداً للجسم من اجل مهاجمتها والتخلص منها، والخلايا التي تمثل تهديداً، مثل الخلايا المصابة ميكروبياً بالجسم، و الخلايا السرطانية. ولما كان اغلب خلايا الجسم مزودة بأجزاء بروتينية علي سطحها، تلك الاجزاء عبارة عن ببتيدات تعرف

بالأنتيجينات، كل ببتيدة مرتبطة في معقد مع مستقبل خاص، يسمى معقد نسيج التوافق الاعظم (MHC) **Major histocompatibility complex**، في الإنسان يسمى **HLA class 1**، تقوم الخلايا التائية السامة **cytotoxic T cells** بدور الشرطي، الذي يبحث عن الخلايا المصابة أو الخلايا السرطانية بالجسم، وإذا تعرفت مستقبلات الخلايا التائية **TCR** علي أي من تلك الخلايا سواء المصابة أو السرطانية، فغالباً ما تطلق العنان للهجوم عليها، وتخليص الجسم منها في النهاية. تعتبر مستقبلات الخلايا التائية **TCRs** فائقة التغيير، حيث ان بها مناطق إرتباط مختلفة قليلاً، ومن ثم تجعل الجهاز المناعي قادر علي التعرف علي ملايين الأنتيجينات التي ترتبط مع **MHC** و **TCR** وهما المفتاح الرئيسي الذي يحدد إستجابة الجسم المناعية للأنتيجينات الغير طبيعية بالجسم. تعمل الخلايا السرطانية علي خداع الجهاز المناعي والتهرب من ملاحظته، عن طريق تعطيل بروتينات بالخلايا التائية وتسمى نقاط التفتيش **PD-1** وهي آلية التعرف التي تمتلكها الخلايا التائية، حيث توجد بروتينات بالخلايا السرطانية تسمى **PD-L1** هي سلاح الخلايا التائية في ذلك، لذلك قام العلماء بإكتشاف علاجات تقوم بتعطيل بروتينات نقاط التفتيش **PD-L1** بالخلايا التائية.

هذا النوع من العلاج ما زال في بدايته، وعموماً فإنه قد ساعد في علاج ٢٠-٤٠٪ من المرضى وذلك باستخدام مثبطات نقاط التفتيش **checkpoint inhibitors**، وقد تزيد نسب الشفاء في بعض الحالات خاصة في سرطان الجلد **melanoma** للحالات المتأخرة وقد أتاح لهم هذا النوع من العلاج زيادة في نسب الشفاء **remission**، ومن ثم فرصة البقاء سنوات علي قيد الحياة. في بعض الحالات وعند استخدام نوعين من العلاج معاً في نفس الوقت من مثبطات نقاط التفتيش، فإن النتيجة هي زيادة في كفاءة هذا العلاج الثنائي ضد السرطان، وفي بعض الحالات، كان العلاج فيها غير فعال بالمرة، أو قد حدث وساعد في بعض الشفاء لوقت قصير بصورة مؤقتة. أما في حالة العلاج الخلوي، فقد يحدث شفاء تام **complete remissions**، في ٢٥-٩٠٪ في مرضي سرطان الدم ليمفوما أو

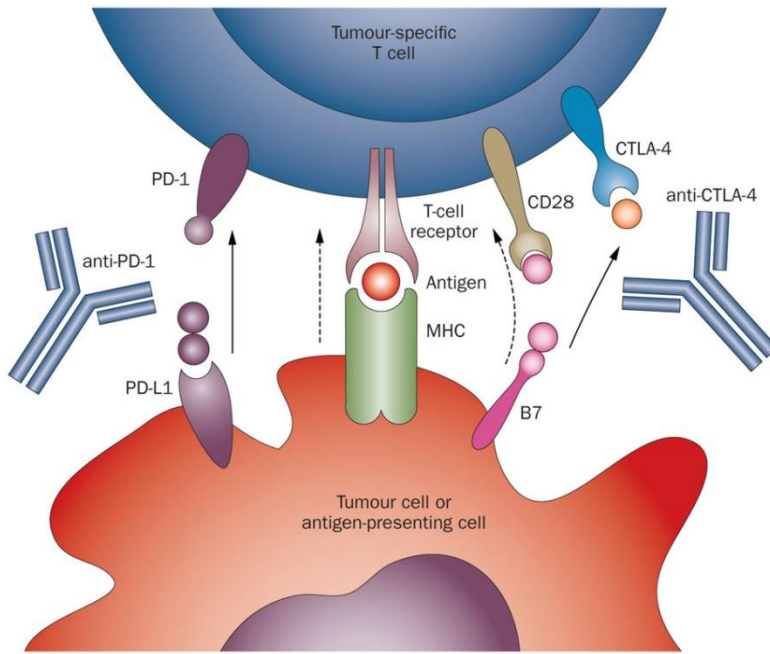
الليوكيميا، معتمداً علي نوع السرطان، في حالات أخرى، فإن الشفاء يظل سنوات، لكن في بعض الحالات قد يحدث للمرضي إنتكاسات **relapses**.

في بحث جديد، تم خلاله علاج السرطان مناعياً بمهاجمة الخلايا السرطانية، عن طريق جزيئات عبارة عن إشارات **signaling molecules** وهي عبارة عن «إنترفيرون جاما» والتي تنتجها الخلايا التائية، تقوم تلك الجزيئات بدور المفتاح **key role** في تقليص أو تحجيم وكذلك منع الأوعية الدموية من النمو والانتشار بتحفيز الخلايا التائية **T cell** علي القيام بذلك، مما يعطي الكثير من المصابون بالسرطان أمل كبير في شفائهم، ذلك الأسلوب في العلاج قد أثبت نجاحه في سرطان الدم، لكن تظل المشكلة التي تواجه العلماء في حالة السرطان الصلب، قام بإجراء تلك الدراسة علماء ألمان من «MDC» و «BIH» ومؤسسة أينشتين، ونشرت نتائجها في مجلة «Nature» إبريل ٢٠١٧.

في نفس الموضوع استطاع العالم «لين Lin» وفريق العمل البحثي معه من جامعة شيكاغو في إلينوي، استخدام جزيئات النانو **nanoparticles** بطريقة مبتكرة لإيقاظ **awaken** الخلايا المناعية في الجسم لمواجهة وقتل الخلايا السرطانية. نتائج هذا البحث نشرت في مجلة «جمعية الكيمياء الأمريكية **American Chemical Society**» في يناير ٢٠١٧، حيث إستخدموا طريقة جديدة للحصول علي جزيئات نانو، غير سامة بحجم ٢٠-٤٠ نانوميتر (النانوميتر يساوي واحد علي بليون من المتر)، وذلك المدي في حجم جزيئات النانو يمكنها من الهروب بحيث لا تلتهمها خلايا الماكروفاج، هذا ويضاف لها مادة بولي إيثيلين جليكول **PEG** كي تعمل علي تغطية جزيئات النانو لتحميها وتساعد في البقاء في الدم حتي تقوم بمهمتها في الوصول إلي الخلايا التي تستهدفها، ويتم حقنها مع الأجسام المضادة التي تعمل كنقطة تفتيش **checkpoint antibodies**، وفي الداخل فإن جزيئات النانو تتحد مع جزيئات أخرى لديها قوة إمتصاص للضوء تحت الحمراء **infrared light**، والتي عند إمتصاصها للضوء تجعل جزيئات النانو وما

تحيطه من الأجسام المضادة إلى قوة شديدة القتل للخلايا السرطانية، عن طريق تكوينها لأكسجين شديد التفاعل **singlet oxygen** والذي ينتشر محطماً الجزيئات الحيوية. نجح الفريق البحثي باستخدام تلك الإستراتيجية في العلاج في تدمير ليس فقط الورم السرطاني الأولي في الثدي **primary breast cancer** لفئران التجارب، وإنما أيضاً قضي ودمر السرطان المنتشر **metastasis** في الرئة.

كان «جيمس أليسون» أستاذ المناعة، بقسم المناعة بجامعة تكساس قد حصل علي أكبر جائزة أمريكية **American Nobels**، حينما حقق إنجاز كبير في مجال العلاج المناعي للسرطان، مما يعد تقدم في علاج مرضي السرطان. ركز أليسون علي بروتين موجود في الخلايا التائية **T-cells** يسمى **CTLA-4**، يقوم هذا البروتين بكبح نشاط الخلايا التائية في الجهاز المناعي (شكل ٤٢)، فكر أليسون في أنه بالإمكان إطلاق العنان لتلك الخلايا التائية في محاربة السرطان وذلك عن طريق تعطيل **blocking** بروتين **CTLA-4**، هذا النوع الجديد في علاج السرطان، قد نجح في إطالة حياة مرضي سرطان الجلد المنتشر **metastatic melanoma** عقوداً بدلاً من سنة واحدة بالعلاجات التقليدية، تلك الدراسة نشرت بمجلة **Scientific American**، في ١٠ يناير ٢٠١٥ .

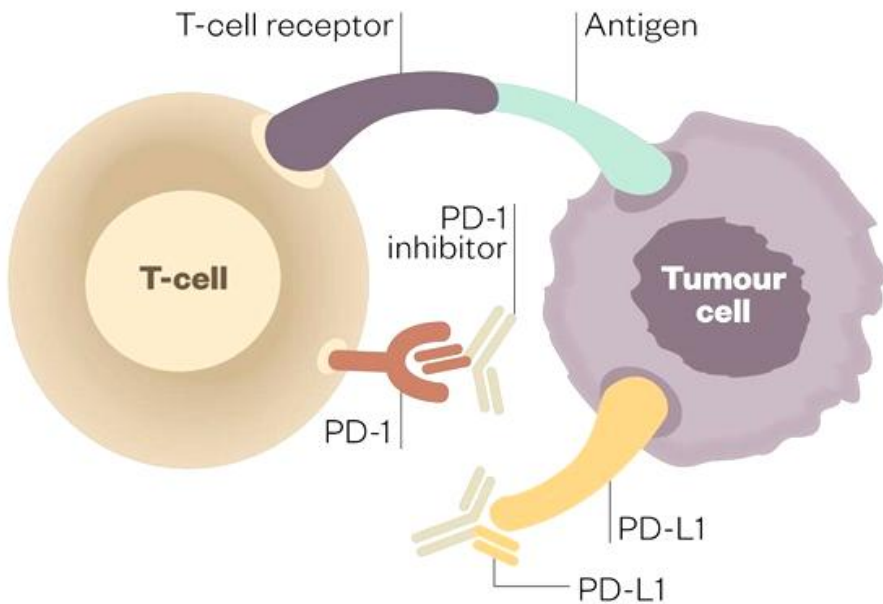
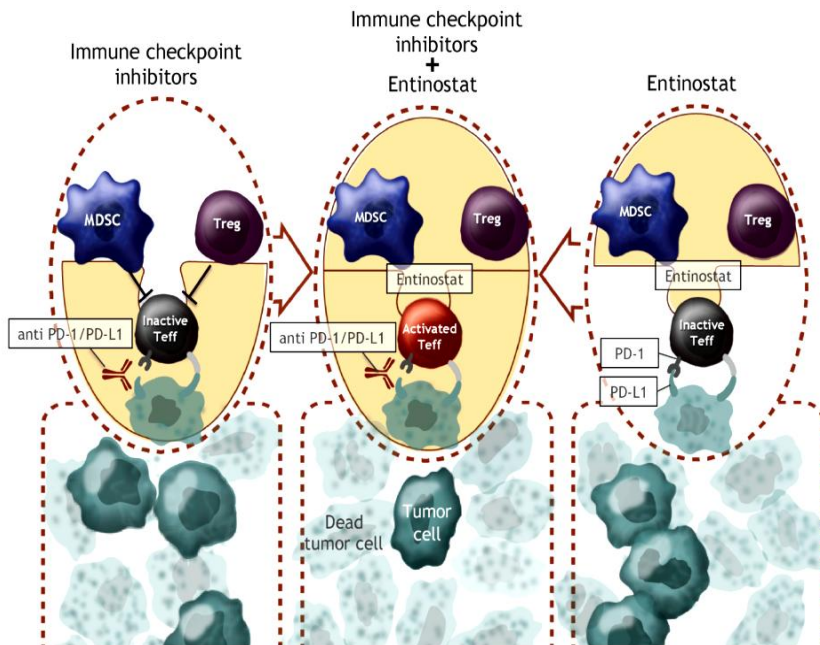


شكل (٤٢) يوضح بروتينات علي سطح الخلايا التائية ودورها في علاج السرطان الجيل القادم من العقاقير الخاصة بالسرطان تحفز الإستجابات للعلاج المناعي:

هذا الموضوع كان محل نقاش خلال اللقاء السنوي للجمعية الأمريكية لعلم السرطان الإكلينيكي **American Society of Clinical Oncology ASCO** وذلك من ٢-٦ يونيو ٢٠١٧، بشيكاغو إلينوي، وقد قاموا خلاله بتجميع كافة العقاقير التي تثبط أو تعطل عمل بروتين يسمى **IDO**، هذا البروتين يعمل علي تجويع الخلايا من خلال تكسير الحمض الأميني الضروري «تريبتوفان **tryptophan**»، ومن ثم يثبط او يخفض الإستجابة المناعية وتحطم عملية الإلتهاب **infamation**، بمعنى أنه يوقف إستجابة الجسم المناعية الطبيعية ضد السرطان، الأمر الذي ينتج عنه نمو السرطان وإنتشاره، حيث يتكون هذا البروتين **IDO** في الخلايا السرطانية لحمايتها من الخلايا المناعية بالجسم.

مجموعة-طائفة-من تلك العقاقير عبارة عن مثبطات بروتين **PD-1** (شكل ٤٣)، تلك العقاقير لها أهمية كبيرة، خاصة للمرضي الذين يقاوم السرطان عندهم العلاجات الأخرى المتاحة والتي لا تجدي معهم، لكن هذه العقاقير المثبطة لبروتين **PD-1** قد يلزم استخدام أحد العلاجات الأخرى معها، وذلك للاستفادة الكاملة من نشاطه الضد سرطاني، من خلال تحطيمه الخلايا الورمية في ٤٧٪ من المرضى، ومن ثم تقليص وتحجيم الاورام السرطانية.

في بحث آخر، قام به باحثون من معهد ويستار بجامعة إنديانا، مركز ميلفين وبرن سيمون للسرطان، ونشر في مجلة **Clinical Cancer Research**، في ١١ يوليو ٢٠١٧، أوضحوا فيه دور عقار «إينتностات **entinostat** أو **Syndax**» في تحفيز الفعل الضد سرطاني لمستقبلات **PD-1**، من خلال تحفيزها مثبطات خلايا **myeloid derived suppressor cells (MDSCs)**، حيث يعمل عقار إينتностات **entinostat** علي معادلة **neutralize** مثبط خلايا ميلويد، ومن ثم تحفيز عمل **PD-1** الضد سرطاني، وذلك في نماذج لفئران مصابة بسرطانات الرئة وأخرى مصابة بسرطان الكلي. إختبر الباحثون في تلك الدراسة تأثير فعل عقار إينتностات ودمجها مع علاجات مناعية خاصة الأجسام المضادة لمستقبلات **PD-1**، والتي أعطت نتائج جيدة في تحفيزها إستجابة الخلايا التائية المناعية ضد الخلايا السرطانية في الفئران المصابة بسرطان الرئة أو سرطان الكلي، تلك النتائج أكدت علي الدور الكبير لعقار إينتностات في التثبيط المناعي لخلايا **MDSCs**، كما أوضحت النتائج أيضاً بأدلة قوية علي أن العلاج بعقار إينتностات مع أي من العلاجات المناعية لها فعالية كبيرة في علاج السرطانات الصلبة مثل سرطان الرئة وسرطان الكلي.

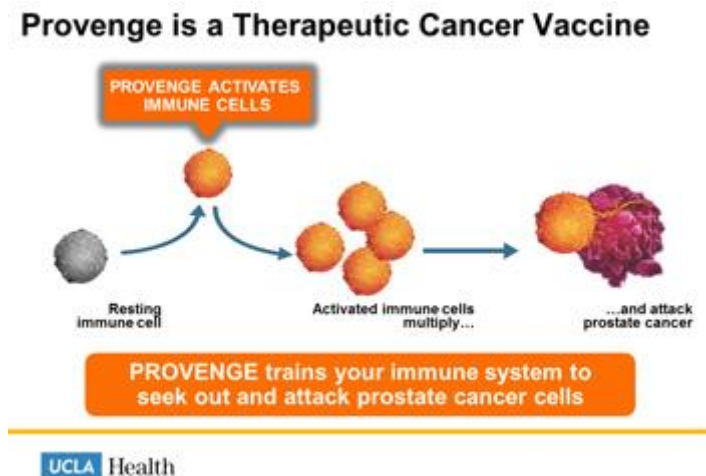


شكل (٤٣) بروتينات PD-1 علي سطح الخلايا السرطانية، ودور المثبطات في العلاج

العلاج المناعي لسرطان البروستاتا:

العقار الوحيد للعلاج المناعي والذي وافقت عليه منظمة الغذاء والدواء FDA، ويستخدم لعلاج سرطان البروستاتا، هو **Provenge (sipuleucel-T immunotherapy)**، يستخدمه الرجال-خاصة الذين لا يستجيبون للعلاج الكيميائي أو الهرموني-عن طريق الحقن في الوريد كل إسبوعين، حيث يمنع إنتشار السرطان **metastatic**، وهو في صورة لقاح يتم إعداد الجرعة بصورة شخصية، حيث يتم سحب عينة دم من المريض، وينزع منها كرات الدم البيضاء، وبعد تنقيتها، يتم تدريبها وتحفيزها باستخدام مواد كيميائية، كي تقود الجهاز المناعي لنفس المريض لإستهداف وقتل خلايا سرطان البروستاتا، يتم ذلك عن طريق تعريض خلايا كرات الدم البيضاء لبروتين يسمى حمض البروستاتا الفوسفاتيز **Prostatic acid phosphatase (PAP)** وهو الذي تتكون منه خلايا سرطان البروستاتا، وتلك الخطوة تعمل علي تحفيز خلايا كرات الدم البيضاء علي التكيف والتدرب والتعلم لقتل الخلايا السرطانية بفعالية كبيرة، ثم بعد ذلك يتم إعادة نقلها لنفس المريض عن طريق الإنتشار بالوريد **IV infusion** كل إسبوعين لمدة ٦ أسابيع، حيث يساعد عقار **Provenge** الرجل في فرصة بقاءه حياً مدة اطول، مع آثار جانبية قليلة منها غممان، والشعور بالبرودة، والحمى، وذلك عقب أخذ الجرعة بثلاثة أيام.

عقار مناعي آخر وأحدث في صورة لقاح، في المراحل الأخيرة من التجريب ويسمي **PROSTVAC**، وهو لقاح لا يحتاج أخذ عينة من كرات الدم البيضاء من نفس المريض أي غير مضبوطة **tailored** لمريض بعينه، وإنما يستخدمه جميع المرضى، شكل (٤٤).



شكل (٤٤) يبين دور عقار provenge في علاج السرطان

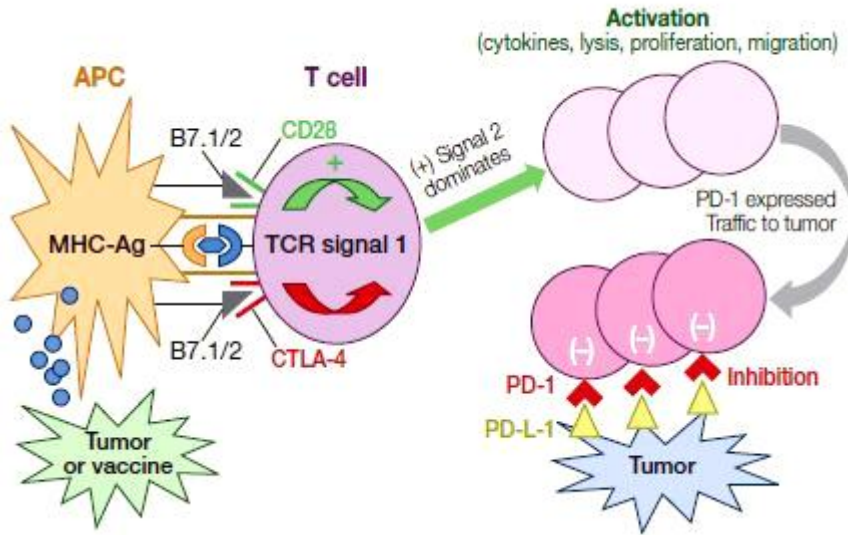
٥- علاج السرطان عن طريق الأجسام المضادة:

أولاً: استخدام الأجسام المضادة في تعطيل أو وقف عمل block بروتينات هامة للسرطان:

يتم تطبيق تلك الإستراتيجية لعلاج أنواع عديدة من السرطان، أمثلة علي تطبيق تلك الإستراتيجية ماييلي:

أ- الدراسات الحديثة التي نشرت نتائجها في مجلة **Nature** علي الشبكة **online** في ١٧ مايو ٢٠١٧، والتي طبقت ذلك الأسلوب في العلاج باستخدام الأجسام المضادة، ما قام به باحثون من جامعة ستانفورد بمدرسة الطب بالتعاون مع باحثون من **Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine** حيث إستخدم الباحثون إستراتيجية غير تقليدية في علاج السرطان، وذلك بإنتاج أجسام مضادة لبروتينات تنتجها الخلايا السرطانية

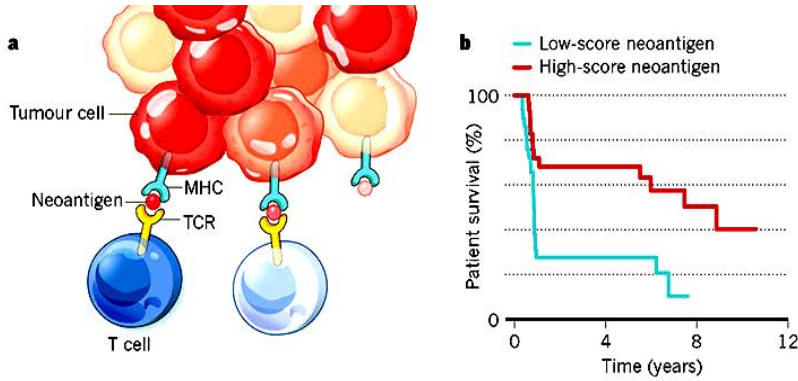
وهو **PD-1**، وكذلك اجسام مضادة لبروتينات هي مستقبلات علي سطح الخلايا وهو **PD-1**، هذا المستقبل البروتيني يقوم بدور هام في حماية الجسم من النشاط الزائد **overactive** لجهاز المناعة عندما يزيد عن حدوده الطبيعية، حيث أنه في تلك الحالة تقوم الخلايا التائية **T cells** في الجهاز المناعي تقوم بالخطأ- نظراً لنشاطها الزائد- في تحطيم الخلايا السليمة بدلاً من تحطيم الخلايا المصابة بالسرطان، مما ينتج عن ذلك خلل في الجهاز المناعي وإضطرابات المناعة الذاتية **autoimmune disorders**، مثل مرض الذئبة الحمراء **lupus**، يقوم مستقبل **PD-1** بدور نقطة التفتيش المناعي **immune checkpoint**، بحيث في حالة النشاط المناعي الزائد تقوم تلك المستقبلات بإحاطة الخلايا التائية ومنعها من القيام بعملها ومن ثم منعها من تحطيم خلايا الجسم السليمة (شكل ٤٥).



شكل (٤٥) دور مثبطات **PD-1** في علاج السرطان

منذ حوالي عشر سنوات، إكتشف الباحثون أن خلايا السرطان يمكنها إستغلال مستقبلات **PD-1** للعمل لحسابه، وتأمين الخلايا السرطانية من مهاجمة الخلايا التائية، وذلك عن طريق إفراز الخلايا السرطانية لبروتينات تسمى **PDL-1**، متخصصة لمستقبلات **PD-1**، حيث تقوم بتعطيل عملها، مما ينتج عنه تثبيط وعرقلة عمل الخلايا التائية في تحطيم الخلايا السرطانية، ولأن دور بروتين **PDL-1** هو إعطاء إشارة لخلايا الجهاز المناعي -الخلايا التائية مثلاً- تقول لها «لا تقتلني» أي لا تقتل الخلايا السرطانية، لذا فكر فريق البحث في تلك الدراسة في إنتاج أجسام مضادة ترتبط -ومن ثم تعطل عمل- بروتين **PD-1**، وتلغي الإشارة التي تصدرها بروتينات **PDL-1**، مما ينتج عنه السماح للخلايا التائية بالقيام بدورها في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية.

هذا بالإضافة إلي أن قد إكتشفوا أن تنشيط بروتين **PD-1**، يعمل علي منع أو تثبيط عمل خلايا الجهاز المناعي وبالأخص الخلايا الأكولة «الماكروفاج» ضد الخلايا السرطانية، ولما كان دور الماكروفاج العادي هو التغلغل في الأورام السرطانية وهناك يتكون علي سطحها مستقبلات **PD-1**، لذا عند غلق **block** أو تعطيل عمل تلك المستقبلات أو حتي بروتينات **PDL-1** عن طريق الأجسام المضادة، فإن ذلك يشجع قيام خلايا الماكروفاج علي مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية. تلك الآلية في عمل الأجسام المضادة تشبه مثيلاتها في أسلوب تعطيل أو غلق بروتين **CD47**، ومن ثم تشجيع خلايا الماكروفاج علي التخلص من خلايا السرطان.



شكل (٤٦) يبين دور الخلايا التائية في مهاجمة خلايا السرطان

ب- علاج السرطان عن طريق أجسام مضادة لبروتين PD-1 :

حتى وقت قريب، كان العلاج المناعي من النوع حصار بروتين PD-1 blockade، يقتصر فقط على بعض السرطانات، مثل سرطان القولون، لكن في دراسة جديدة تم نشر نتائجها في مجلة Science يونيو ٢٠١٧، وقام بإجرائها باحثون من American Association for the Advancement of Science، أوضحت نتائج تلك الدراسة عن كفاءة العلاج المناعي باستخدام عقار عبارة عن أجسام مضادة لبروتين PD-1 تسمى pembrolizumab وهو الاسم العلمي للعقار الذي يسمى Keytruda ويستخدم في علاج العديد من السرطانات، حيث نجحت تلك الطريقة في علاج ٦٦ مريض - من ٨٦ مريض ساهم في تلك الدراسة -، وأختفي السرطان تماماً من ١٨ منهم، وبما أنه يحدث ما يسمى بأخطاء إصلاح «MMR mismatch repair»، في الجينوم، لذا فإن العلاج عن طريق حصار أو قطع الطريق على بروتين PD-1 blockade، يمكنه توجيه الجهاز المناعي ناحية بروتينات موجودة على سطح الخلايا السرطانية

تسمى «أنتيجينات خبيثة neoantigens» وتلك البروتينات تظل تتراكم بسبب توارث بعض السرطانات لجينومات غير مستقرة، لذا قام الباحثون بتحديد تلك البروتينات «الأنتيجينات الخبيثة» من خلال عينات من المرضى أي خزعة بيوبسي **biopsy** الذين إستجابوا للتأكد أو إثبات أن السرطانات التي لا يوجد بها أو تفتقر إلى **MMR** تحتوي خلايا مناعية، تلك الخلايا المناعية تنساب وتتغلغل خلال الأورام السرطانية لتقوم بدورها في قتل ومهاجمة الخلايا الورمية. وباستخدام حصار أو حظر **PD-1 blockade**، قام العلماء بتحديد العلاج المناعي المناسب، ولاذی قد يكون هام لأكثر من ٦٠ ألف حالات سرطان بها **MMR mutant cancers**، تحدث في الولايات المتحدة الأمريكية سنويا في كل عام، وذلك علي أساس تحليل التتابع الجينومي، من خلال ١٩, ١٢ حالة سرطان، تمثل ٣٢ نوع سرطاني، تلك الطفرات الوراثية التي تحدث في الجينوم.

ج- أول علاج للسرطان معتمد من منظمة الغذاء والدواء FDA طبقاً للتتابع الجينومي:

خلال يونيو ٢٠١٧ تم 'إعتماد علاج للسرطان، يعتمد علي التتابع الجينومي وليس مكان تكوين السرطان، يتم استخدام هذا العقار للاطفال والبالغين، الذين لديهم صفات وراثية خاصة بنوع السرطان، بغض النظر عن مكان حدوثه، ويعتبر هذا اول علاج توافق عليه منظمة الغذاء والدواء ويعتمد علي واسمات جينية حيوية **genetic biomarkers**، وذلك لعلاج الأورام السرطانية الصلبة، مثل سرطان الثدي، وسرطان الرئة، والتي يفشل في علاجها العلاج الجراحي، أو السرطانات التي تنتشر في المرضى الذين يحملون واسمات حيوية تسمى **MSI-H «microsatellite instability-high»**، أو التي تفتقر لنظام إصلاح الخطأ الذي يحدث بالجينوم **dMMR «mismatch repair deficient»**، هذا وفي الغالب تنتشر تلك الخصائص في بعض الأورام، مثل سرطان القولون، وسرطان بطانة الرحم **endometrial**، وسرطان الأمعاء، مع ذلك قد تظهر في

اورام اخري، مثل سرطان الثدي وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة، وسرطان الغدة الدرقية، تلك السرطانات لا يكون لديها فرص أو إختيارات كثيرة للعلاج **treatment options**، هذا ويشمل هذا العلاج، أيضا مرضي سرطان القولون والذين تطورت عندهم حالة السرطان، خاصة بعد خضوعهم للعلاج الكيميائي.

العلاج الجديد إسمه «كيترودا **Keytruda**»، وهو احد العقاقير للعلاج المناعي، وينتمي لمئة جديدة من العقاقير تسمى «مثبطات **PD-1** أو **PD-L1**»، مما يساعد الخلايا المناعية للقيام بدورها في مواجهة وتحطيم خلايا الورم السرطانية، وذلك عن طريق تعطيل أو إيقاف عمل -غلق **blocking** الآلية التي يستخدمها السرطان للإفلات أو التهرب **evade** من تعقب الجهاز المناعي، عن طريق غلق -حجب- بروتينات موجودة علي سطح الخلايا السرطانية، ونظراً لأن الطفرات الوراثية التي تحدث تعوق قدرة الخلايا علي تثبيت ما تم من إصلاح في **DNA**، لذا فإن عقار **keytruda** «**Pembroluzimab**» والذي يقوم بغلق أو تغطية بروتين **PD-1** الموجود علي سطح الخلايا السرطانية، ومن ثم تتكشف الخلايا السرطانية وتظهر للجهاز المناعي والذي يقوم بتحطيمها، ومن خلال البحث الذي نشر في مجلة **Science** الثلاثاء ١٣ يونيو ٢٠١٧، حيث قام خلاله الباحثون بتحديد التابع الجيني لعدد ٥٩٢ جين موجودة في ١٢,٥١٩ مريض من ٣٢ نوع سرطان مختلف، وقد أحصي الباحثون أن خطأ عملية الإصلاح حدثت تقريباً في ٥٪ من ١١ نوع سرطان يشمل سرطان بطانة الرحم، وسرطان المعدة، وسرطان الأمعاء الدقيقة، وسرطان القولون، وسرطان الحوض، وسرطان البروستاتا، وسرطان الكبد، وسرطان الحويصلة المرارية، وسرطان المبيض، وغيرها، وتلك الإحصائية قد ترجمها الباحثون إلي ما يقرب من ٤٠ ألف (٨٪) من سرطان في مرحلة **I-III**، ٢٠ ألف (٤٪) من سرطان مرحلة **IV**.

د-دراسة جديدة عن بروتين يحافظ علي وجود بروتين **PD-1** :

تستغل الخلايا السرطانية ظاهرة الموت المبرمج **programmed death-1**

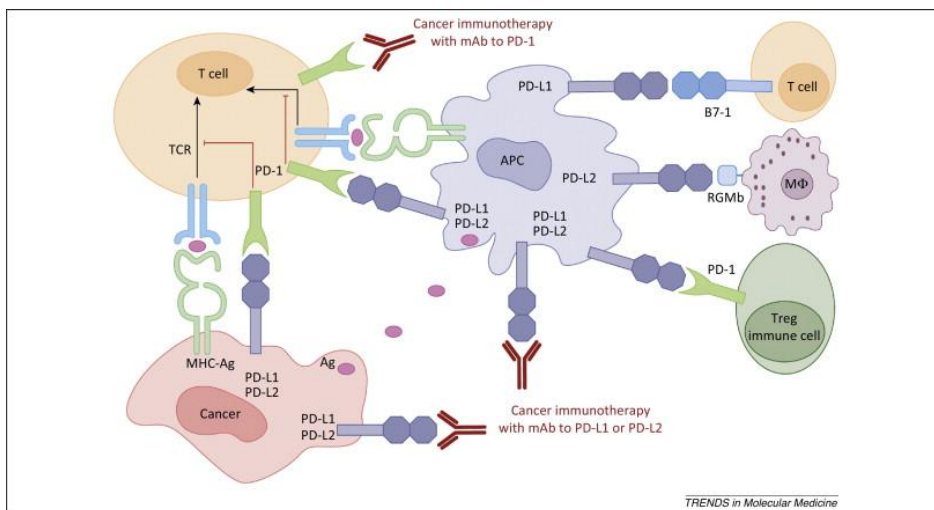
(PD-1)، والتي تعمل على تجنيد أحد البروتينات **ligand1** وترتبط بها وتسمى **PD-L1**، من أجل تعطيل عمل الخلايا المناعية الناتجة عن القيام بدورها في التخلص من الخلايا السرطانية، بما يؤكد نجاح العلاجات التي تعمل على تعطيل وتحديث خلايا **PD-L1**. في تلك الدراسة تعرف الباحثون على بروتين يسمى **CMTM6**، ينظم بصورة حساسة وجود بروتين **PD-L1** في مدى واسع من الخلايا السرطانية، وذلك باستخدام تقنية التعديل الجيني «كريسبر كاس9 **CRISPR-Cas9**». يرتبط بروتين **CMTM6** ببروتين **PD-L1** بصورة دائمة كما يحافظ على استمرارية التعبير عنه على سطح الخلايا السرطانية، ولا يتطلب بروتين **CMTM6** نضج **PD-L1**، لكن يتواجد معاً في صورة تعاون وذلك على أغشية الخلايا، كما يلعب دور في إعادة تدوير الإندوسومات بالخلية، حيث تمنع الإندوسومات **PD-L1** من أن يتم إستهلاكه من قبل الليسوزومات والتي تعمل على تحطيمه والتخلص منه. يستخدم الباحثون في تلك الدراسة، صورة تقدر فيها كميًا وبروتينيًا للغشاء البلازمي كاملاً، ومن ثم أظهرت النتائج، أن بروتين **CMTM6** يقوم بدور خاص لخدمة بروتين **PD-L1**، حيث أنه عند حذف بروتين **CMTM6** يؤدي ذلك إلى حدوث نقص في بروتين **PD-L1** من غير اشتراك بروتينات مناعية في الخلية تسمى **MHC clas1**، كما يؤدي تقليص بروتين **CMTM6** عن طريق إختزال **PD-L1** يعمل على رفع مستوى تثبيط الخلية للسرطان، وأيضاً زيادة في نشاط الخلايا المناعية الناتجة سواء في المعمل أو داخل الخلايا.

تلك النتائج تركز على الدور التنظيمي البيولوجي لبروتين **PD-L1**، والتي سوف يتبعها إكتشاف علاجات تستهدف تعطيل مسار بروتين **PD-L1** مع بروتين **CMTM6**، وذلك بهدف قطع الطريق على مقاومة السرطان للخلايا المناعية، نشرت تلك الدراسة في مجلة **Nature**، في ١٦ أغسطس ٢٠١٧.

هـ- دور الجهاز المناعي في توقف إرتداد السرطان:

دراسة جديدة سلط خلالها الباحثون الضوء علي دور الجهاز المناعي وكيفية توظيفه لمنع إرتداد السرطان بعد العلاج، إشتراك في البحث علماء من معهد أبحاث السرطان في لندن وعلماء من معهد ليدز للسرطان والامراض في جامعة Surrey في Guildford بالمملكة المتحدة، وكذلك باحثون من مايوكلينيك في روشستر MN، ونشرت نتائج البحث في مجلة أبحاث السرطان والمناعة **Cancer Immunology Research**، في أكتوبر ٢٠١٧. المعروف أن عودة أو إرتداد السرطان يحدث في بعض أنواع السرطان بعد خضوع المرضى للعلاج، ولكن السرطان يعود بصورة اكثر عنفاً من حالته الأولى، حيث أن السرطان أصبح مقاوماً للعلاج ولا تأثير عليه. قام الباحثون بتصميم نموذج يحاكي تخفي وكمون السرطان في الفئران، وبعد علاج الفئران المصابة بالسرطان بالعلاج الكيماوي، اوضحت النتائج شفاء الفئران من السرطان خلال ٤٠-١٥٠ يوماً من بدء العلاج، ومع تتبع تلك الفئران بعد العلاج والشفاء، ظهرت في بعضهم حدوث إرتداد للسرطان بصورة اعنف من الأولى، وبعد العديد من التجارب علي الفئران سواء في الفئران **in vivo** أو علي الخلايا المنزرعة، وضع الباحثون أيديهم علي عنصرين أساسيين السبب في تحول الجهاز المناعي من عامل مضاد ومهاجم للخلايا السرطانية، إلي عامل مدعم لنمو السرطان، وهما إشارات كيميائية تسمى **TNF-alpha chemical signal**، هذا ووضح الباحثون عن الآلية التي تضعف قدرة وثبات كل من الخلايا التائية **T cell** والخلايا القاتلة الطبيعية **NK cells**، كما تبين من النتائج، أن الخلايا الخبيثة تغطي نفسها بكمية كبيرة من جزيء يسمى **PD-L1** والذي يتفاعل مع جزيء آخر موجود علي الخلايا المناعية التائية وهو **PD-1**، وبعد أن يرتبطا الجزيئان معاً يجعل الخلايا التائية محايدة ولا تهاجم السرطان، الامر الذي جعل الباحثون خلال تلك الدراسة يقوموا بعلاج الفئران المصابة بالسرطان عن طريق حقنهم-في الوريد- الفئران بجزيء **PD-1** او مثبط جزيء **TNF-alpha chemical signal**، ومن خلال النتائج، لاحظ الباحثون أن ذلك العلاج ساعد الفئران في عدم عودة السرطان لديهم أو الإبطاء في ذلك،

حيث عمل الجهاز المناعي علي تعطيل الخلايا السرطانية في إيقاظها أو تغذية الخلايا السرطانية المتبقية-المتخفية-بعد العلاج، بينما قام الجهاز المناعي بدوره في يقظة وهمة كمهاجم للخلايا السرطانية ومنع نمو السرطان (شكل ٤٦).



شكل (٤٦) يبين دور الخلايا المناعية في علاج السرطان

ثانياً: استخدام الأجسام المضادة لتوصيل العقاقير الكيميائية القاتلة للسرطان:

بالإضافة إلى دورها في تعطيل بروتينات هامة في عمل الخلايا السرطانية، يستخدم العلماء الأجسام المضادة المتخصصة للإرتباط بالخلايا السرطانية لتوصيل العقاقير الكيميائية لخلايا السرطان، دون الخلايا السليمة، ومن ثم يحطم الدواء ويقتل الخلايا السرطانية فقط، ولا يؤثر علي الخلايا السليمة.

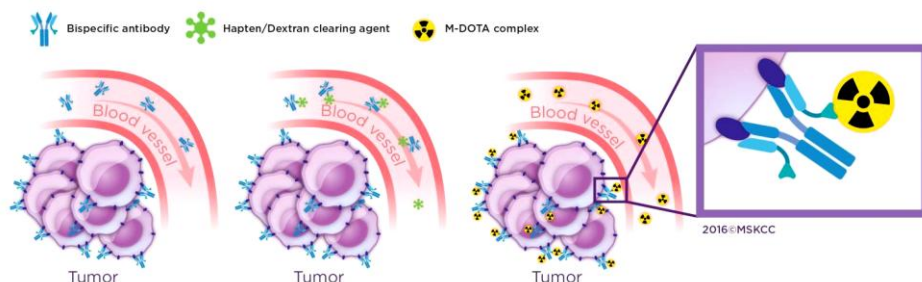
تمكن باحثون من أن يدمجوا أحد أنواع العقاقير الكيميائية القاتلة للخلايا السرطانية وهو **Azonafide** مع أجسام مضادة ليكونا ثنائياً **conjugate**، هو **«Azonafide Antibody-Drug Conjugate» ADCs**، ذلك المزيج عمل علي زيادة كفاءة العلاج الكيميائي في قتل الخلايا السرطانية دون الخلايا السليمة،

وأيضاً عمل علي تحفيز الخلايا المناعية الموجودة بين الخلايا السرطانية، والتي سوف تحطم السرطان، وأيضاً تمنع عودة الخلايا السرطانية للظهور والنمو مرة أخرى **recurrincing**، بعد العلاج. كما يعمل المزيج **conjugate** علي التقليل من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي والتي تتمثل في إغماء ودوخة، تعب شديد، تساقط الشعر، إعاقة معرفية وتشوش ذهني، هذا أيضاً فإنه يقتل الخلايا السليمة التي يصل إليها هي الأخرى، وذلك عند أخذه عن طريق الفم، أو عند حقنه في الوريد، مصدر هذه المعلومات هو **NASA/Johnson Space** وذلك في ١٥ يونيو ٢٠١٧.

أجسام مضادة مع العلاج النووي يشفي تماماً من سرطان القولون:

نظام جديد لعلاج سرطان القولون نسبة النجاح فيه ١٠٠٪، وهو عبارة عن ثلاث خطوات، قام باحثون من مركز **Memorial Sloan Ketting** للسرطان في نيويورك، وعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا في بوسطن، بتطبيق هذه الإستراتيجية في العلاج علي الفئران المصابة بسرطان القولون، وكانت النتيجة نسبة شفاء ١٠٠٪، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **The Journal of Nuclear Medicine** نوفمبر ٢٠١٧. في تلك الدراسة قام الباحثون بإنتاج نوعين من الأجسام المضادة، احد تلك الأجسام المضادة تستهدف أنتيجينات موجودة في أكثر من ٩٦٪ من سرطانات القولون في الإنسان، وتسمى جليكوبروتين **A33 (GPA33)**، والنوع الثاني من الأجسام المضادة تستهدف جزيء صغير «هابتين **hapten**» مشع، وهو عبارة عن معقد من الليثيوم (^{177}Lu) **lutetium-177**، مع **S-2-(4-aminobenzyl)1.4.7.10-tetraazacyclododecane tetra-acetic acid** (^{177}Lu -DOTA-Bn)، إستخدم الباحثون إستراتيجية العلاج المشتركة تسمى **DOTA-pretargeted radioimmuno therapy (PRIT)** علي فئران التجارب المصابة بسرطان القولون، وكانت النتيجة تحمل الفئران لهذا العلاج الإشعاعي دونما تأثير ضار عليها، وايضاً شفاء بنسبة ١٠٠٪ من السرطان، كما تبين من النتائج كفاءة هذا العلاج المشترك **anti-GPA33-DOTA-PRIT**

كعلاج مناعي تأثيره قوي وفعال لعلاج سرطان القولون في الإنسان، وخاصة الذين هم إيجابيون لأنتيجينات **GPA33**، هذا ويقول الباحثون أن هذا العلاج يمكن تطبيقه علي سرطانات أخرى في الإنسان سواء سائلة أو صلبة، منها سرطان البنكرياس، وسرطان الجلد، وسرطان الرئة، وسرطان المريء (شكل ٤٧).

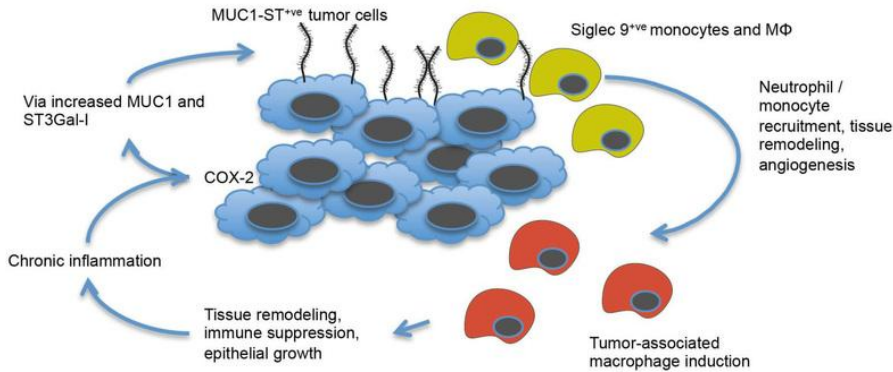


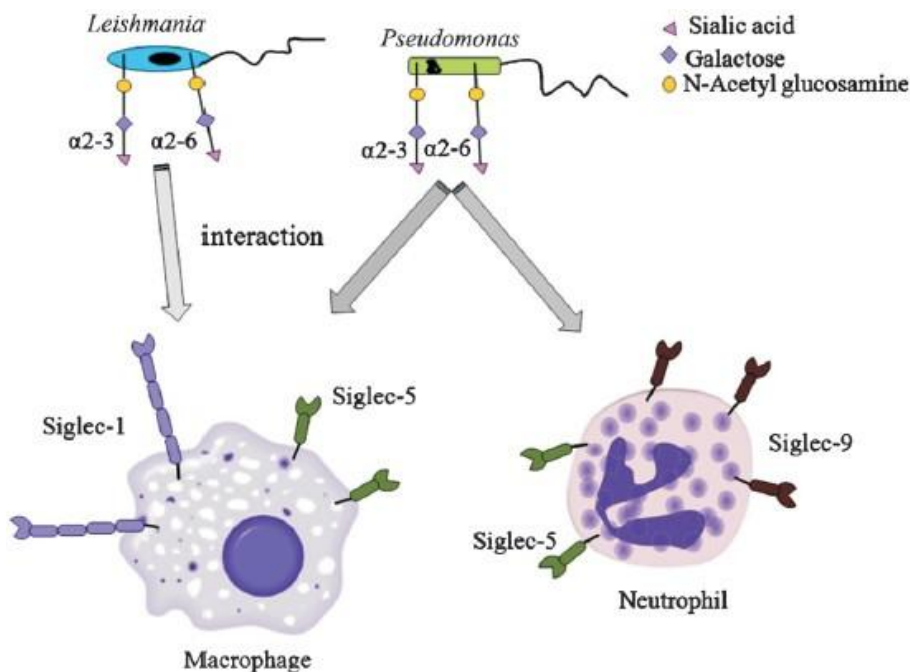
شكل (٤٧) يبين علاج سرطان القولون بالأجسام المضادة والعلاج النووي

ثالثاً: قليل من الأجسام المضادة قد يحفز نمو السرطان:

في ١٥ من سبتمبر ٢٠١٦، نشر بالنسخة المبكرة من دورية **National Academy of Science «PNAS»**، بحث قام بإجراؤه باحثون من كلية الطب في ساندييجو بجامعة كاليفورنيا، عن دور حمض السياليك **sialic acids**، الذي يوجد علي قمة الجليكانات **glycans** التي توجد -فقط- علي سطح الخلايا السرطانية، لذا فإن تلك الجليكانات تتفاعل مباشرة مع خلايا الجهاز المناعي، ومن ثم التحكم في إستجابة خلايا الورم السرطانية، سواء بالسلب أو بالإيجاب من حيث العلاج من السرطان. في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون، وجود مستقبلات علي نوعين من الخلايا المناعية، هما الخلايا المتعادلة **neutrophils**، وخلايا الماكروفاج **macrophages**، تلك المستقبلات تسمى **siglecs**، والتي

بإمكانها الارتباط بحمض السياليك الموجود علي أسطح الخلايا الورمية السرطانية، وإعتماداً علي المرحلة التي يوجد عليها السرطان، وكذلك نموذج الورم السرطاني المستخدم في البحث، خلص فريق البحث إلي أن التفاعل الذي يتم بين الخلايا المناعية وحمض السياليك قد يأتي بنتيجة عكسية، وهذا ما حصل عليه **Varki** وزملاءه من خلال بحث نشر في بداية عام ٢٠١٧، بمجلة **PNAS**، أوضحوا فيه، أن الأجسام المضادة للخلايا السرطانية، تسلك أيضاً في تعاملها مع خلايا السرطان بصورة عكسية **contrarily**، بمعنى أن التركيز القليل من تلك الأجسام المضادة يدعم ويشجع نمو وتطور السرطان، في المقابل، فإن التركيزات العالية منها، تثبط وتقاوم السرطان، لذلك فكر العلماء في إستغلال دور مستقبلات **siglecs** التي تقوم بدور في منع أو وأد السرطان في بدايته ، علي سبيل المثال قام باحثون من معهد **Karmanos Cancer Institute** بجامعة ولاية واين **Wayne**، بكلية الطب في ديترويت **Detroit** خلال تلك الدراسة، بفحص ٣٣٢ مريض سرطان رئة، من اجل إثبات وجود مصدر **siglecs** طبيعي لديهم، حيث يقوم بالارتباط بحمض السياليك علي أسطح خلايا الورم السرطانية بالرئة، هؤلاء المرضى، كانت لديهم فرصة كبيرة للبقاء أحياء بعد سنتين في ظل وجود مصدر **siglecs**، لكن قل أو اختفي تأثيرها، بعد ذلك، شكل (٤٧) ، نشرت نتائج تلك الدراسة في **Proceedings of the National Academy of Science**، خلال ٢٠١٤.





شكل (٤٧) يبين دور بعض مستقبلات علي الخلايا المناعية في علاج السرطان رابعاً: علاج السرطان بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال»:

يتم استخدام المونوكلونال **monoclonal antibodies** في علاج السرطان وذلك لقدرتها علي الإرتباط بالبروتينات الموجودة فقط علي الخلايا السرطانية بشكل إنتقائي دون الخلايا العادية. وبذلك يمكن إستغلال تلك الخاصية في تحميل المونوكلونال بعض السموم **toxin** أو نظائر مشعة **radioisotope** أو سيتوكينات **cytokine** أو أي أجسام نشطة وقاتلة أخرى لتوصيلها للخلايا السرطانية فقط (شكل ٤٨).

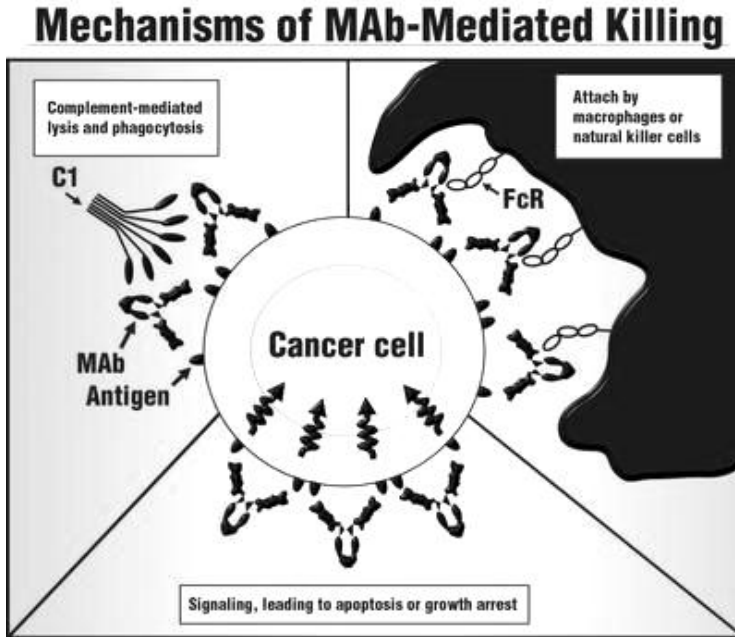
١- إستراتيجيات العلاج بالمونوكلونال التي تعتمد علي مستقبلات الخلايا: ولأن المستقبلات علي سطح خلايا السرطان، تقوم بوظيفة هامة في الخلايا،

فهي عندما تصلها إشارة مناسبة تقوم علي الفور بحث الخلية علي الإستجابة والبدء في سلسلة من التفاعلات الكيميائية داخل الخلية، ومن خلالها تنتقل الإشارة إلي نواة الخلية لتكملة وظيفتها، لذا ركز العلماء علي غلق تلك المستقبلات **block**، ومن ثم وقف سلسلة التفاعلات وتعطيل عملها وإنقساماتها. وتوجد العديد من الابحاث في هذا الموضوع منها:

(أ)-دراسة حديثة أوضح فيها باحثون من مستشفى بارما بإيطاليا في **DMT Thoracic Oncology University Hospital of Parma. Italy**، أعلنوا من خلال نتائجها أن عدد كرات الدم البيضاء التائية والتي تحمل مستقبلات **CD8** الموجبة، تعتبر مؤشر للتنبؤ بمدى إستجابة مرضي سرطان الرئة النقيلي ذي الخلايا الغير صغيرة **«non-small cell lung cancer» NSCLC**، للعلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال **nivolumab**» هذا النوع من الأجسام المضادة يقوم بتحفيز كرات الدم البيضاء وتوجيهها كي تهاجم وتقتل الخلايا السرطانية، تلك الطريقة تعتبر أفضل من الطرق السابقة ومنها أخذ عينة من الورم السرطاني **biopsy**، والتي كانت في الغالب غير دقيقة، شملت الدراسة ٥٤ مريض بسرطان الرئة، والذين خضعوا للعلاج باستخدام «مونوكلونال **nivolumab**»، وجد الباحثون زيادة في عدد الخلايا القاتلة الطبيعية **natural killer cells** للمرضي الذين عولجوا بالأجسام المضادة مونوكلونال، هذا إضافة إلي أن الذي إستجابوا للعلاج قد إرتفع لديهم عدد خلايا الدم البيضاء التائية التي تحمل مستقبلات **CD8** الموجبة، لذا إستنتج الباحثون أن عدد الخلايا القاتلة الطبيعية وتردد تعبير **PD-1** في الخلايا التائية التي تحمل **CD8** الموجبة يمكن أن تستخدم واسمات حيوية **biomarkers** لتحديد المريض المناسب للعلاج المناعي بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **«The Lancet» ٢٠١٦**.

(ب)- دراسة أخرى، لباحثون من جامعة كاليفورنيا بسان دييجو بالولايات

المتحدة الأمريكية UCSD، ونشرت نتائج هذا البحث في مجلة أبحاث السرطان **Cancer Research** في يناير ٢٠١٣، قاد فريق البحث العلم «كيبس Kipps وزملاءه، حيث وجدوا أن خلايا سرطان الثدي والتي تحوي-تعبّر-عن مستوى مرتفع من مستقبلات بروتين يسمي «ROR» وهو إختصار « **Receptor tyrosin-kinase-like Orphan Receptor** » وهذا البروتين وجد أنه مرتبط بعملية تتم بالخلايا أثناء تطور الجنين حينما تهاجر تلك الخلايا الجديدة لتكون اعضاء جديدة وتلك العملية تسمى إختصاراً **epithelial-mesenchymal transition** «EMT»، بمعنى أن الخلايا السرطانية التي تحتوي مستوى مرتفع من ROR تكون الجينات المسؤولة عن EMT تعمل بلا توقف **switched on**، مقارنة بالخلايا التي تحتوي مستوى منخفض من ROR والتي بها جينات المعبرة عن EMT فإن تلك الخلايا تعكس عمل **reversed EMT**، ونم ثم توقف إنتشار السرطان، من هذا المنطلق فكر الباحثون بتخليق أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال **monoclonal**، علي مقاس مستقبلات بروتين ROR، والتي توقف بذلك من عمله وإنتشار السرطان، إستنتج Kipps وفريق عمله من خلال النتائج التي حصلوا عليها أنه بالإمكان وقف وحصر السرطان من الإنتشار بغلق **block** للمستقبلات ROR، والتي بدورها تقلل أو توقف عمل EMT وبذلك يمكن التحكم في السرطان.

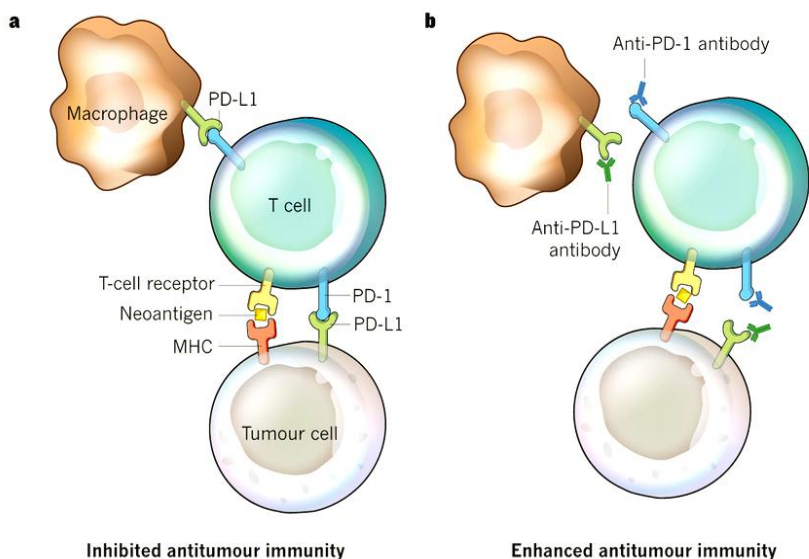


شكل (٤٨) يوضح آلية عمل الأجسام المضادة مونوكلونال في علاج السرطان

٢- علاج السرطان باستخدام مونوكلونال تستهدف الحاجز المناعي PD-1

في دراسة حديثة إستخدمت فيها طريقة جديدة لعلاج السرطان، عن طريق استخدام مونوكلونال تستهدف الحاجز المناعي **immune checkpoint**، تلك الطريقة في العلاج المناعي للسرطان، أكدت أهمية كبيرة لها في علاج السرطان، حيث تابع من خلالها الباحثون مصير ونشاط المونوكلونال المضادة للحاجز المناعي وهي **immune checkpoint antiprogrammed cell death1** بشكل متزامن **real time**، وبتكبير عال داخلياً **in vivo** في الفئران، بحيث تمت مشاهدة الأجسام المضادة مونوكلونال **aPD-1 mAbs** وهي مرتبطة بقوة ومتغلغلة في الورم السرطاني **aPD-1 mAbs-PD-1+tumor**، وذلك الإرتباط هي حالة وسيطة تم فيها إقتناص **infiltrating CD+8 T cells**

الأجسام المضادة مونوكلونال **aPD-1 mAbs** على سطح الخلايا التائية عن طريق خلايا الماكروفاغ لتكون معقد **PD-1-tumor-associated glycan**، بحيث يعتمد ذلك الارتباط على أجزاء موجودة في بعض العقاقير **glycan**، وأخري، ذلك الإسلوب في العلاج أعطي نتائج جيدة في علاج السرطان، شكل (٤٩)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine** في ١٠ مايو ٢٠١٧.



شكل (٤٩) يبين دور مستقبلات **PD-1** في علاج السرطان

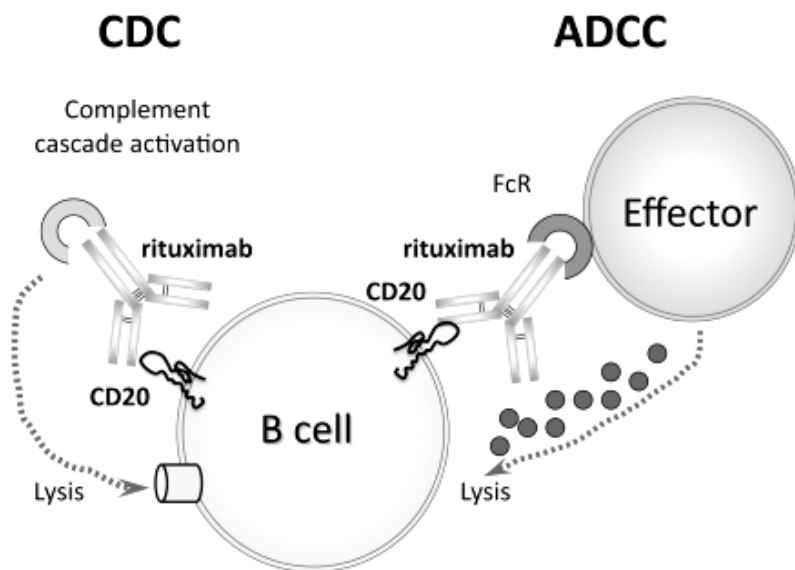
٣- عقار جديد يتغلب علي مقاومة علاج السرطان بالأجسام المضادة مونوكلونال:

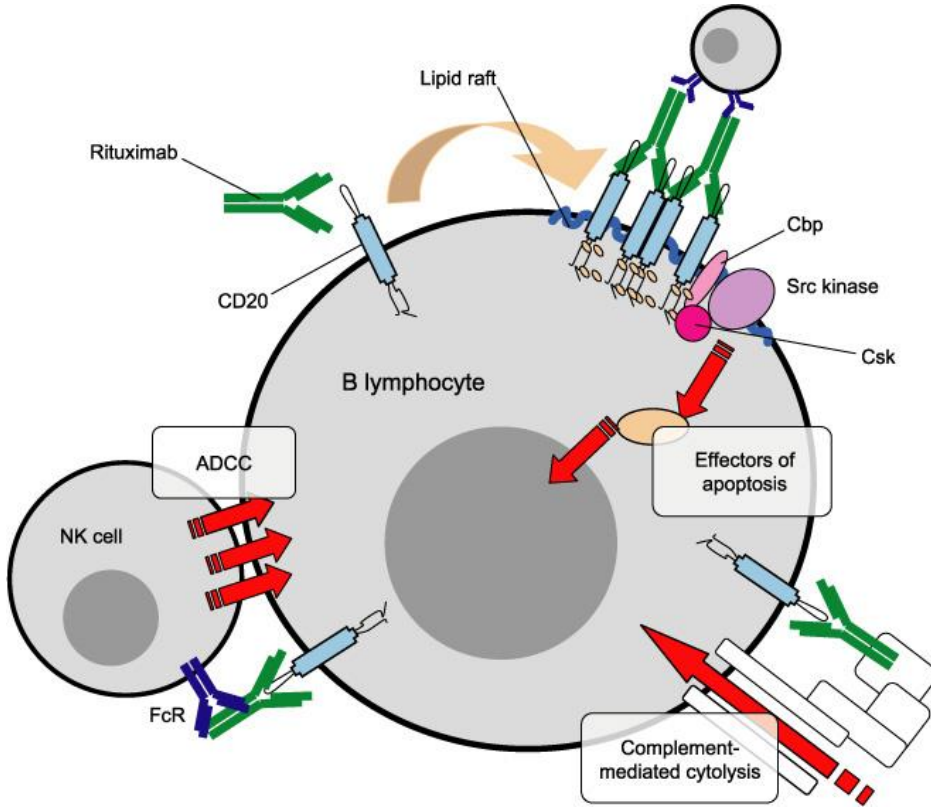
نظراً لأن العقار المناعي بالأجسام المضادة مونوكلونال هو **ritumximab** وأسمه التجاري **Rituxan**، والذي يستخدم في علاج بعض أمراض المناعة الذاتية وعلاج بعض أنواع السرطان، لا يستخدم لجميع الأفراد من مرضي السرطان، حيث انه قد أوضح مقاومة **resistance**، له من بعض المرضي. يستخدم هذا العقار في علاج السرطان، إما بمفرده، أو بالتوازي مع العلاج الكيميائي، وهو عبارة عن أجسام مضادة متخصصة ضد بروتين يتواجد عموماً علي أسطح الخلايا المناعية البائية **B cells**، يسمى **CD20**، وقد أوضح العلماء أنه مفيد في علاج مرضي السرطان الليمفاوي نوع **non-Hodgkin lymphoma**، وسرطان الليمفوما الحاد، وسرطان الدم اللينوكيميا، حيث أن تلك السرطانات تؤثر في بدايتها علي الجهاز المناعي.

يعمل **rituximab** عن طريق عدد من الآليات، فعلي سبيل المثال يرتبط بروتين **CD20** مكوناً قلنسوة **cap** علي جانب واحد من الخلية المناعية، ومن ثم توجه **draws** البروتينات علي هذا الجانب، وعندما ترتبط الخلايا المناعية القاتلة الطبيعية بالقلنسوة، فتعمل بدورها وبشدة علي حث الخلايا علي الموت المبرمج **apoptosis**، أي أن **rituximab** بإختصار يساعد الجهاز المناعي علي قتل الخلايا الورمية السرطانية، لكن ومنذ ان بدأ العلاج المناعي بهذا العقار عام ١٩٩٧، ظهرت من خلال التجريب والاستخدام، مقاومة من بعض المرضي له، أي يكون غير فعال عندما يستخدمه أولئك المرضي المقاومين له، ومن خلال البحث، تبين أنه يوجد عند هؤلاء الناس

جزء يسمى **regular soluble complement factor H (CFH)**، يقوم هذا الجزيء **CFH** بحماية الخلايا ومنعها من عملية الموت المبرمج، مما جعل باحثون من معهد **Duke** للسرطان في **Durham. NC**، يقومون ببحث وعلاج

تلك المشكلة في بحث نشرت نتائجه في مجلة **PLOS One** أول يوليو ٢٠١٧، في ذلك البحث الذي قاد فريقه الدكتور **Edward F. Patz**، وهو أستاذ العلاج الإشعاعي في **Duke**، حيث لاحظوا أن المرضى الذين لديهم جزيء **CFH**، يمتلكون قدرة طبيعية علي مقاومة السرطان، من أجل ذلك فكروا في إنتاج أجسام مضادة يمكنها عمل غلق أو وقف عمل **shut off** لجزيء **CFH** ومن ثم تغلبت علي نظام امن خلايا السرطان، وتجعلها عرضة-مفتوحة-للجهاز المناعي، أو الأدوية مثل **rituximab**، لذلك قام الباحثون بإنتاج أجسام مضادة خاصة بجزيء **CFH** من أجل مساعدة عقار **rituximab** وجعله أكثر كفاءة وفعالية في علاج السرطان للجميع، بمن فيهم الناس الذين كانت لديهم مقاومة طبيعية له، ولأجل اختبار هذه الطريقة في العلاج، تم فحص ١١ مريض سرطان الدم لوكيميا، لإختبار مقاومتهم أو عدم مقاورمتهم للعلاج بعقار **rituximab**، وعندما تم إضافة الأجسام المضادة والخاصة بجزيء **CFH** إلي هذا العقار (شكل ٥٠)، أوضحت النتائج أن خمسة من المرضى (٤٥٪) كانت لديهم زيادة كبيرة في موت خلايا السرطان، الأمر الذي يجعل الباحثون يأملون في تطبيق تلك الإستراتيجية الجديدة في العلاج علي بعض السرطانات الصلبة مثل سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان الرئة.





شكل (٥٠) يبين دور عقار rituximab في علاج السرطان

خامساً: تحفيز العلاج المناعي لتشجيع قتل خلايا السرطان

عن طريق التحكم في البيئة الصغيرة حول الورم السرطاني يقلل من تطوره ، تنمو الاورام السرطانية سريعاً، لذا فهي تحتاج لأوعية دموية جديدة باستمرار كي تمدّها بالغذاء اللازم لنموها، مما يخلق في تلك المنطقة التي ينمو فيها الورم السرطاني بيئة فقيرة بالأكسجين تسمى «هيبوكسيا hypoxia»، وتبدأ الخلايا

بشكل طبيعي في ذلك المناخ الخائق بالتحلل-التحطيم-الذاتي، لكن في بعض الأورام تحاط هذه البيئة الصغيرة-الميكرو-**microenviroment** والتي تسمى بالورم الهيبوكسيك، تلك البيئة الميكرو تعتبر درع واقى وحامى للورم، ومن ثم تشجع مقاومة المناعة المضادة للسرطان من خلال حمض نووي صغير أو ميكرو، هذا الحمض النووي **microRNA** لا يشفر لبروتينات، لكنه يقوم بتنظيم الجينات عن طريق تسكين **silencing**-إيقاف عمل-الحمض النووي **RNA**، وتلك العملية موجودة بالأورام السرطانية المختلفة، ومن ثم تساعد على النمو والإنتشار وكذلك البقاء.

قام باحثون بمعهد سولك بتسليط الضوء على ما يصاحب الأورام السرطانية المختلفة من **microRNAs** ، ومن ثم قاموا بقياس المستويات المتغيرة منها في بعض انواع من السرطانات، وتم تحديد إثنين منها، وهما: **miR25 and miR93**، وتبين أن مستوياتها تزداد مع الأورام الهيبوكسيك. في تلك الدراسة، قام الباحثون بقياس مستويات **microRNAs** في ١٤٨ مريض سرطان، وأوضحت النتائج وجود مستويات عالية من **miR25 and miR93** مما كان سبباً لسوء حالة المرضى عنها في المرضى الذين ليست لديهم تلك المستويات المرتفعة، هذا وأضاف الباحثون أن سوء حالة مريض السرطان يرتبط بإنخفاض في جزيء يسمى **cGAS** وهو يعتبر إنذار لجهاز المناعة وذلك من خلال وجود **DNA** ميتوكوندريا خلايا السرطان طافياً حول الخلية، وهو علامة على تحطم النسيج ومن ثم يؤدي لتنشيط الإستجابة المناعية بالجسم.

إستطاع الباحثون من إبطاء نمو الورم السرطاني في الفئران عن طريق تثبيط تكوين **miR25 and miR93** بما يؤكد دورهما في مساعدة وتحفيز الأورام السرطانية على النمو، وكذلك التأثير السلبي لهما على جهاز المناعة بالجسم، لذلك أوضح الباحثون أنه يمكن تركيز العمل على جزيء **cGAS** كي يرتفع مستواه بالجسم ومن ثم سوف يحفز على توقف نمو وإنتشار الورم السرطاني، نشرت نتائج تلك الدراسة

بمجلة **Nature Cell Biology**، وذلك في ١٨ سبتمبر ٢٠١٧.

في ذات السياق قام باحثون من معهد فايسمان بإسرائيل بعمل بحث ونشر في مجلة **Cell Reports**، في ٢٠ سبتمبر ٢٠١٧، والتي خلصت نتائجه إلى أنه عند سحب الخلايا لتائية القاتلة (**cytotoxic T lymphocyte (CTLs)** وهي نوع خاص من خلايا الدم البيضاء تسمى **CD8⁺ T cells** من عينة دم مريض السرطان، ثم زراعتها في بيئة فقيرة بالأكسجين، تعمل تلك البيئة علي تحفيز وزيادة قوة العلاج المناعي ضد السرطان. المعروف أن خلايا الورم السرطانية تتحمل وتعيش في ظروف فقيرة في الأكسجين تتراوح بين ٠.٥-٥٪ وهي اقل من الخلايا السليمة ٢٠٪، ولا يبدو نقص الأكسجين هذا معطل او معرقل لخلايا الورم السرطاني في نموها او إنقسامها، لأنها حسب قول البروفيسور شاخار **Shakhar** رئيس فريق البحث، أن فقر الأكسجين لا يوقف خلايا السرطان عن حصولها علي وتكسيورها للجلكوز، وهو مصدر الطاقة بالخلية، في المقابل فإن تلك البيئة الفقيرة في الأكسجين لا تشجع او تناسب خلايا **CTLs**، لذلك فإن تنميتها في ظروف فقيرة في الأكسجين، يؤدي إلى زيادة قدرتها وتحفيزها علي قتل الخلايا الأخرى هذا ما حصل عليه فريق البحث في المعمل، وعندما تم حقن خلايا **CTLs** بعد تعريضها لبيئة فقيرة بالأكسجين وحقنها بعد ذلك في الفئران، قللت من تطور الورم السرطاني وقاومته بكفاءة كبيرة، وفسر الباحثون ذلك أن السبب في ذلك هو إنزيم يسمى «جرانزيم بي **granzyme-B**»، والذي يوجد في صورة حبيبات معلبة، حيث تقوم بتحرير تلك الحبيبات ومن ثم إدخالها في خلايا السرطان من خلال ثقب يتم عمله عن طريق الإستعانة ببروتين يسمى بيرفورين **perforin**، أضاف شاخار أن تلك الطريقة يلزم تطبيقها علي الإنسان.

السرطان والفيروسات...

■ الفصل السابع

علاج السرطان باستخدام الفيروسات

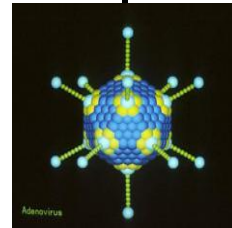
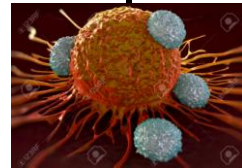
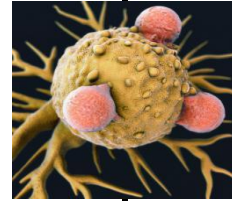
تعتمد طريقة العلاج الفيروسي للسرطان
Viral Oncotherapy علي إستراتيجيات ثلاث وهي:

- ١- تحطيم الأورام السرطانية باستخدام الفيروسات.
- ٢- بعض الفيروسات تتضاعف فقط -بصورة إنتقائية- في الخلايا السرطانية، ومن ثم أمكن الإستفادة من ذلك في قتل الخلايا السرطانية.
- ٣- استخدام الفيروسات المعدلة وراثياً في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية:

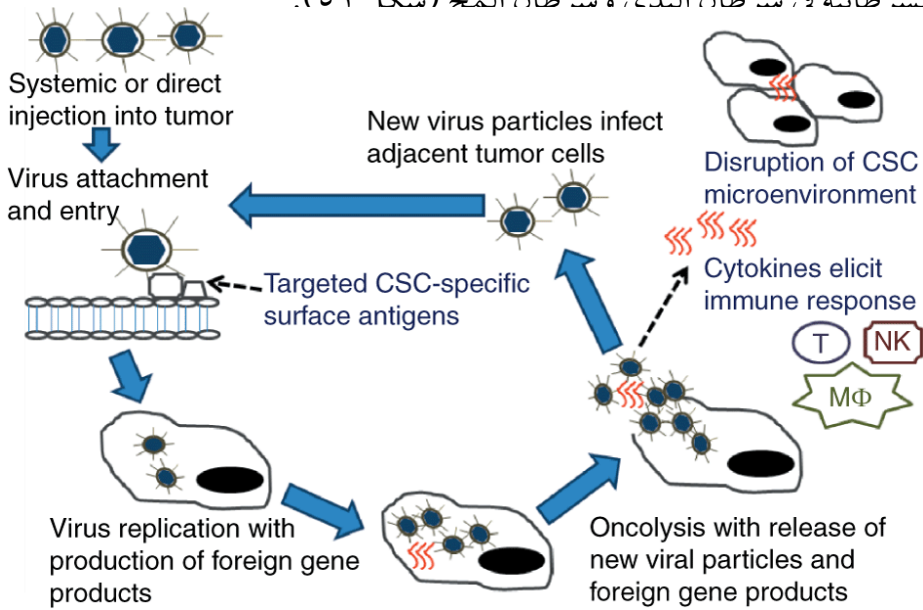
إستهداف الخلايا السرطانية **Tumor targeting**
يحدث من خلال تعديل أسطح الفيروسات كي ترتبط
بخصوصية مع أماكن إستقبال علي الخلايا السرطانية

الفيروسات يمكن لها إنتقاء الخلايا السرطانية
والوصول إليها دون الخلايا السليمة، عن طريق:
إستهداف أماكن الإستقبال علي الخلايا السرطانية، مثال
ما يحدث من تعديل وتغيير في أشواك «هيم أجلوتينين
HA في فيروس الحصبة **measles virus**، كي تستهدف

علامات السرطان **tumor markers**، وأيضاً هندسة الجليكوبروتين الموجود



علي سطح فيروس «هربس سيمبلكس جليكوبروتين D» حتي يحتوي علي IL-13 أو هندسة أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» لترتبط بمستقبل عامل النمو في الخلايا الطلائية **epithelial growth factor2** الموجود بالخلايا السرطانية في سرطان الثدي، سرطان المخ (شكا ٥١).



شكل (٥١) يبين آلية عمل الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

أمثلة علي استخدام الفيروسات المعدلة في قتل الخلايا السرطانية منها:

استخدام سلالة من فيروس هربس معدلة وغير ممرضة للإنسان، في علاج السرطان عن طريق إستحثاثها إنتاج وزيادة الخلايا المناعية في الجسم وهي «الخلايا الحبيبية **granulocytes** وخلايا الماكروفاج وكلاهما ينشطان المناعة التكيفية **adaptive immunity** بالجسم لمهاجمة سرطان الميلانوما.

أيضاً تم استخدام فيروس «أدينو **adenovirus-CG0070**» بعد تعديله بغيرس

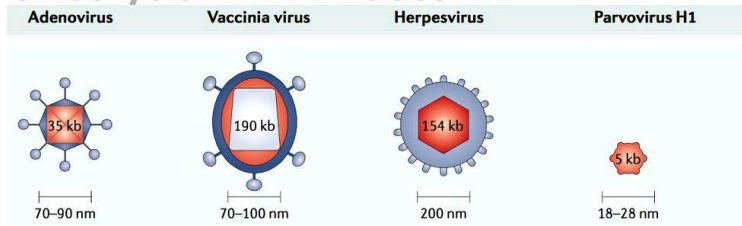
جين «GM-CSF» وهي إختصار **granulocyte-macrophage colony stimulating factor** يشفر لنوع من سيتوكينات **cytokine** أو عامل بروتيني يحفز الخلايا الحبيبية والماكروفاج معاً بالجهاز المناعي في الجسم، ولكي يساعد الفيروس في التعرف علي أنتيجين ألياف **fiber** الخلايا السرطانية، من أجل ذلك فإن دمج الفيروس مع **GM-CSF** لا يحفز أو يزيد فقط من قوة تأثير العلاج ضد السرطان، لكنه أيضاً يحفز الجهاز المناعي في استمراره قتل الخلايا السرطانية، وقد حقق نجاحاً في علاج سرطان المثانة.

فيروس آخر تم استخدامه دون تعديله وراثياً لأنه لا يصيب الإنسان، وهو فيروس **Seneca Valley Virus** والذي تم استخدامه في علاج سرطان الرئة وسرطان الشبكية **retinoblastoma** وسرطان الخلايا العصبية **neuroblastoma**.

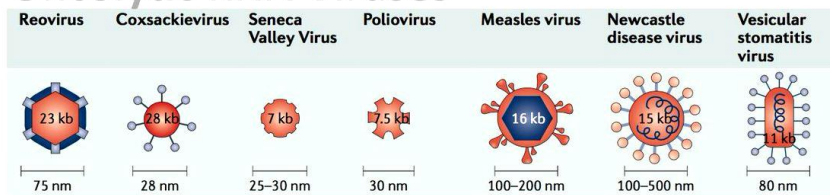
سلالة من فيروس الحصبة **measles** تم إضعافها حتي تصبح غير ممرضة، وهي التي تستخدم في إنتاج اللقاح للفيروس، تلك السلالة من فيروس الحصبة تفضل التضاعف في الخلايا السرطانية، لذا إستغل العلماء تلك الصفة وإستثمروها في قتل الخلايا السرطانية (شكل ٥٢)، حيث حقنت تلك السلالة الفيروسية في الوريد بتركيز كبير لعلاج سرطان الميلوما المتعدد **multiple myeloma**.

سلالة من فيروس فاكسينيا **Vaccinia virus JX-594** في علاج الأورام السرطانية الصلبة **solid tumors**، مثل سرطان الرئة وسرطان القولون وسرطان البنكرياس وسرطان المعدة وسرطان المبيض وسرطان الغدة الدرقية وسرطان الجلد، وذلك بعد دمج مع **GM-CSF** وحقنه في الوريد حتي يحدث إنتشار للفيروس في الدم **viremia**.

Oncolytic DNA Viruses



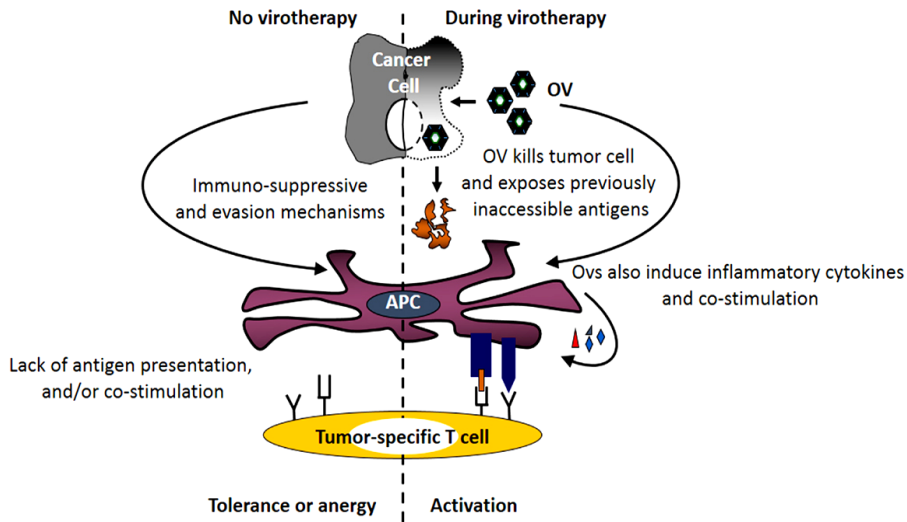
Oncolytic RNA Viruses



شكل (٥٢) يبين أنواع الفيروسات التي تستخدم في قتل خلايا السرطان

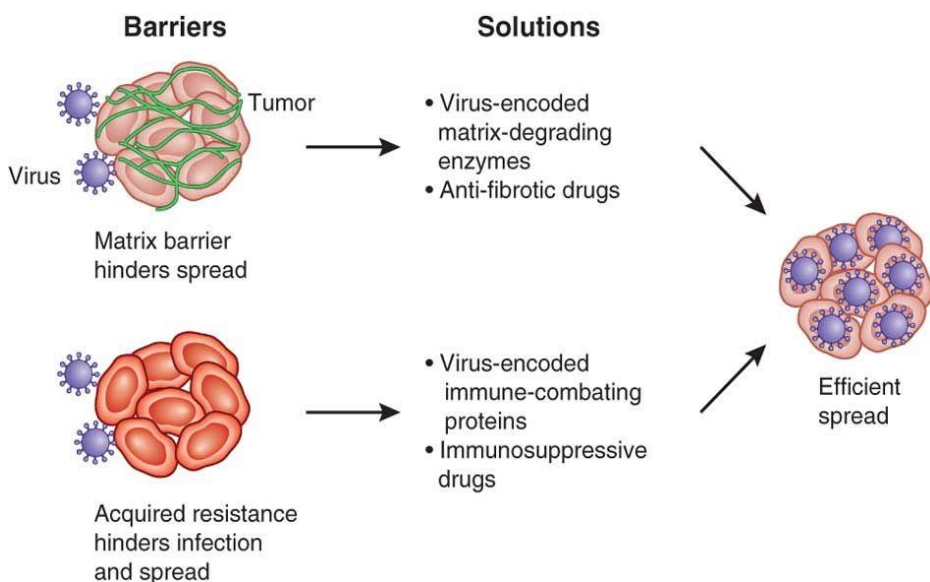
الفيروسات الصديقة:

إستراتيجية الفيروسات-الصديقة- التي تُستخدم في علاج السرطان باستخدام فيروسات معدلة ومختارة **Oncoselective viruses** تعتبر أسلوب جيد لعلاج أنواع سرطانية أخرى خاصة التي تكون أورام صلبة، حيث أن بروتين **CPEB-4** يتواجد فيها، هذا ويأمل العلماء في تطبيق هذا العلاج مع علاجات أخرى تستخدم حالياً مجتمعة في نفس الوقت، وذلك من اجل الحصول علي أفضل نتائج وأكفأ الوسائل لعلاج السرطان، شكل (٥٣).



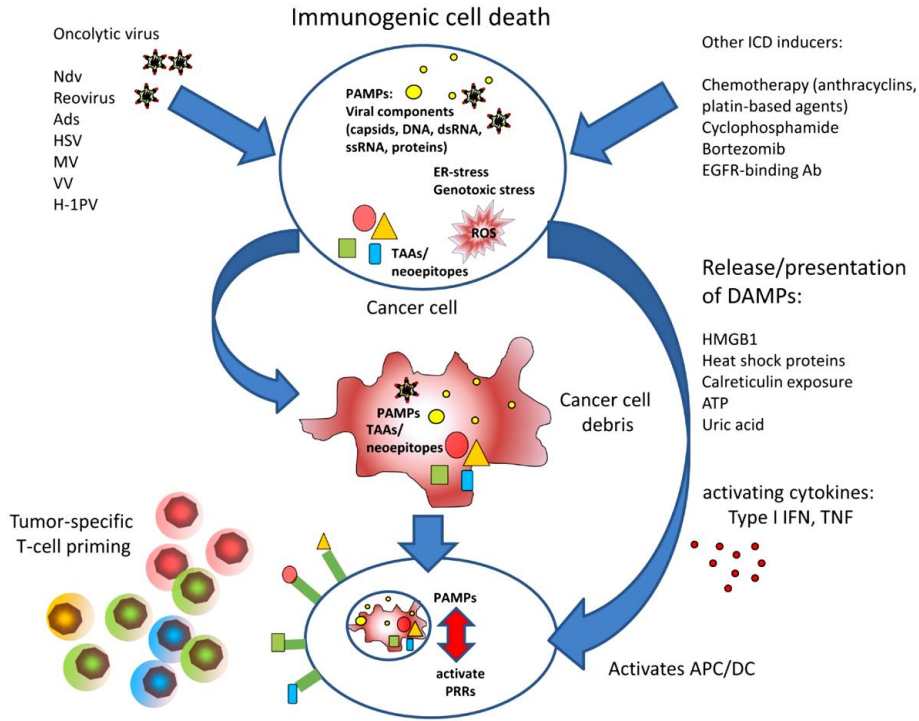
شكل (٥٣) يبين دور بعض الفيروسات في علاج السرطان

في دراسة أخرى، قام فريق بحثي من مركز البحوث الطبية **Medical Research Center** بالولايات المتحدة الأمريكية بنشر بحث ٧ إبريل ٢٠٠٦، يستخدم فيه العلاج الجيني **gene therapy**، عن طريق الفيروسات التي تستهدف إنتقائياً الخلايا السرطانية **Oncoselective viruses**، حيث إستهدفوا الخلايا السرطانية بفيروس هربس سيمبلكس ١ **Herpes simplex virus 1** «**HSV-1**»، لأنهم وجدوا أن هذا الفيروس بالإضافة إلى أنه يصيب الخلايا العصبية، وبه جينوم كبير **large genome size** فهو شديد الإمراضية **highly infectious**، لذا أمكنهم استخدامه بسهولة كناقل للجينات **delivery vectors** وأيضاً في مهاجمة الخلايا السرطانية، وتلك الخصائص تتقل للجزيئات الفيروسية الجديدة في الخلايا باستمرار -تورث- نتيجة تضاعف هذا الفيروس المعدل وراثياً لفائدة الإنسان (شكل ٥٤).



شكل (٥٤) يبين دور الفيروسات في غزو الخلايا الورم السرطاني

خلال السنوات العشر الماضية، ركزت العديد من الدراسات علي تطوير فيروسات جديدة **Oncolytic viruses** بعد هندسة بعضها وراثيا حسب الدور المراد منها والذي سوف يخدم الهدف وهو علاج السرطان لتصبح مقاومة للسرطان **anticancer**، لكن المشكلة التي كانت تواجه العلماء، هي أنه ومع زيادة قدرة الفيروسات المُخلقة في مقاومة والقضاء علي الخلايا السرطانية، يصاحبها زيادة في سُمية **toxicity** تلك الفيروسات علي الخلايا العادية أيضاً، لذا كان تفكير العلماء وما يشغلهم هو تقليل تلك السمية **toxic effect**، مع الزيادة في كفاءتها كمضادات وقاتلات للخلايا السرطانية (شكل ٥٥).



شكل (٥٥) يوضح دور الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

ولأن العلاجات التقليدية التي تستخدم حالياً في القضاء علي مرض السرطان غالباً ما يصاحبها تأثيرات سلبية وضارة بالمريض، نظراً لأن تلك العلاجات لا تفرق بين الخلايا السرطانية والسليمة، فينتج عن ذلك ضرراً بالغاً بالأنسجة السليمة، من اجل ذلك وإستفادة من مقولة «عدو عدوي صديقي»، إستطاع العلماء عن طريق تعديل وهندسة بعض الفيروسات جينياً بتعديل جينوماتها **genetic engineered**، بحيث يجعلها تهاجم -فقط- وبشكل إنتقائي الخلايا السرطانية وتقضي عليها دون أن تؤثر علي الخلايا السليمة العادية، تلك الإستراتيجية الحديثة في محاربة مرض السرطان إستندت إليها الباحثين من معهد

الأبحاث الطبية الحيوية «IDIBAPS Biomedical Research Institute» بالتعاون مع معهد الأبحاث الطبية الحيوية في برشلونة IRB» في بحث نشرته مجلة «الإتصالات الطبيعية Nature Communications» في ١٦ مارس ٢٠١٧م العدد ٨. استخدم الباحثين مجموعة من أربعة بروتينات تُسمى CEB1-4، مرتبطة بالتتابع الجيني للحامض النووي آر إن إيه RNA والذي يحمل الشفرة الجينية لتخليق البروتينات والتي تتحكم في التعبير عن عدد كبير من الجينات والتي تحافظ علي وظيفة وقدرة الأنسجة العادية في الإصلاح الذاتي تحت الظروف العادية، وعندما تدخل بروتينات CEB الأربعة في خلل وظيفي وعدم توازن بينها، أي أن يزيد نشاط احدهما علي حساب الآخر، مما يتبعها إختلال وتغيير في التعبير الجيني والذي كان يتم بشكل طبيعي بالخلايا العادية، مما يتبعه دخول الخلايا في أطوار أخرى وحالات مرضية كالسرطان.

ركز الفريق البحثي علي فقدان التوازن الوظيفي في تلك البروتينات CEB خاصة بين نوعين فقط وهما CEB-4 و CEB-1، حيث تبين من الدراسات السابقة أن CEB-4 موجود ويعمل بكفاءة highly expressed في الخلايا السرطانية، كما انه ضروري لتطور ونمو الورم السرطاني، اما بروتين CEB-1 فهو موجود ويعمل في الخلايا السليمة العادية وغير موجود في الخلايا السرطانية، لذا إستغل الباحثين تلك العلاقة ومن ثم تم تطوير وهندسة بعض الفيروسات لكي تهاجم -فقط- الخلايا التي تحوي مستوي مرتفع من بروتينات CEB-4، بما يعني أن تلك الفيروسات سوف تهاجم وتقتل الخلايا السرطانية، وتترك الخلايا السليمة ولا تؤثر عليها. هذا وقد استخدم الباحثين فيروسات من عائلة «أدينو adenoviruses» والتي تصيب الإنسان وتسبب امراض بالجهاز التنفسي والبولي، والملتحمة conjunctivitis، والأمعاء gastroenteritis، حيث قاموا بتعديل جينوماتها عن طريق غرس تتابع جيني-سلسلة معروفة من تتابع النيوكليوتيدات-والتي من شأنها ان تغير من التتابع الهام الذي يتعرف علي

ويتحكم ويوجه عمل بروتينات CPEB، ومن ثم التحكم في بروتينات الفيروس. من خلال النتائج التي حصل عليها الفريق البحثي، إتضح أن الفيروسات التي تم تعديلها وإنتقائها لمهاجمة الخلايا السرطانية **Oncoselective viruses** تقوم بتنشيط بروتين **CPEB-4** وفي نفس الوقت تثبط بروتين **CPEB-1**، لذا قاموا بإضعاف النشاط الفيروسي هذا في الخلايا العادية، في المقابل حافظوا على نشاط قوي ومضاعف له في الخلايا السرطانية، أي أنه بمجرد دخول الفيروسات المعدلة إلى الخلايا السرطانية فإنها تضاعف جينوماتها، وعند خروجها تكون قد حطمت الخلايا السرطانية، يتبعه خروج أعداد كبيرة من الفيروسات الجديدة كي تصيب خلايا سرطانية أخرى.

حقن الفيروس مباشرة لتحطيم الورم السرطاني :

تطبيق جديد لعلاج السرطان وهو علاج مشترك عبارة عن تفعيل الحصار **checkpoint blockade** للخلايا السرطانية، إضافة إلى العلاج الفيروسي **oncolytic virotherapy**، ذلك الأسلوب العلاجي قد طبقه بنجاح باحثون من مركز **Ludwig Cancer Research**، ونشرت الطريقة العلاجية الجديدة في مجلة **Science Translational Medicine** في ٥ مارس ٢٠١٤، حيث إستخدم الباحثون فيروس يصيب الطيور ولا يصيب الإنسان وهو « الفيروس الذي يسبب مرض نيوكاسل **NDV** «**Newcastle disease virus**»، وذلك بحقنه مباشرة الورم السرطاني الميلانوما (سرطان الجلد) في الفئران، ثم تبعه حقن بالجسم المضاد، وكانت النتيجة التي خلص إليها الباحثون، ان استخدام العلاج الشائبي من الفيروس والأجسام المضادة كان له تأثير قوي وفعال على إستجابة الجهاز المناعي لمهاجمة السرطان وتحطيم الخلايا السرطانية، فقد وجدوا ان الإستجابة المناعية عن طريق إحداث إلتهاب **inflammatory immune response** في الورم السرطاني عن طريق حقن فيروس **NDV**، قد كانت نقطة البدء في فعالية العلاج، وكان دور الأجسام المضادة في الحصار يتمثل في إرتبطها بجزء

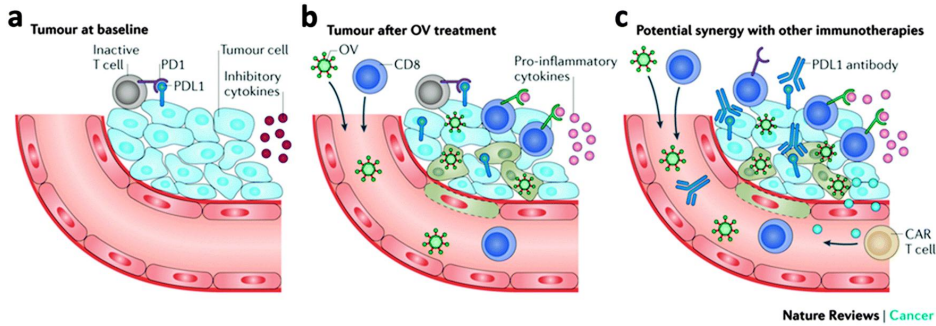
بالخلايا المناعية يسمى **CTLA-4**، وذلك الجزيء يعمل كحاجز أو فرامل **brake** للاستجابة المناعية، لذا يتم تحرير تلك الإستجابة المناعية وإطلاقها لتقوم بدورها في مهاجمة والتخلص من الخلايا السرطانية. هذا وأوضح الباحثون أن الإصابة بفيروس **NDV**، يعمل على تغيير الخلايا التائية في الجهاز المناعي في المصابون بالسرطان، وبالإضافة إلى فعالية ذلك الأسلوب العلاجي، فإنها تعتبر دائمة ومتينة **durable**، خاصة إذا ما عاد ذلك الورم السرطاني مرة أخرى للحيوانات التي تم علاجها فيتم التخلص منه بسرعة. كما أوضح الباحثون أنه بالإمكان استخدام فيروس **NDV** لدفع وتحفيز العلاج المناعي، بطريق تسمى «تبني إنتقال الخلايا التائية **adoptive T cell transfere** عن طريق أخذ الخلايا التائية من المريض، ثم تدريبها كي تتعرف على الروم السرطاني الخاص، ثم إعادتها للجسم التي أخذت منه مرة ثانية، في تلك الحالة فإن الورم يعرقل الإستجابة المناعية، لذا فإن هندسة فيروس **NDV** كي يحتوي خاصية تحفيز الإستجابة المناعية، قد يكون لها تأثير كبير ضد سرطاني **anti-tumor response** .

استخدام نوعين من العلاج أحدهما علاج السرطان الفيروسي

دراسة جديدة جاءت من **Nationwide Children.s Hospital**، وقام بإجرائها باحثون من **Center for Childhood Cancer and Blood Diseases at The Research Institute**، حيث استخدمت فيها طريقة علاج جديدة تم فيها دمج -مزيج من- العلاج الفيروسي **Oncolytic virotherapy** ومغلقات -معطلات عمل- **PD-1 (PD-1 blockers)**، ووافقت على هذا العلاج الجديد منظمة الغذاء والدواء **FDA**، حيث تبين كفاءة هذا العلاج الثنائي في قتل الخلايا السرطانية، بصورة أكبر في حالة استخدام أحد هذين العلاجين بمفرده.

يستخدم العلاج الجديد بنجاح في علاج سرطان **Rhabdomyosarcoma** وهو سرطان ينمو طبيعياً في عضلات العظام ويتنشر خلال الأنسجة الرخوة-

الناعمة- في الأطفال، وعند تشخيصه مبكراً يتم تحجيم ووقف هذا السرطان، هذا ويتم علاجه بالعلاجات التقليدية مثل الجراحة والإشعاع أو العلاج الكيميائي، وتلك العلاجات يصاحبها بعض الآثار الجانبية **side effects** شديدة الوطأة خاصة علي الأطفال، الأمر الذي حث العلماء علي التفكير في إستراتيجيات جديدة للعلاج، تعتمد علي تحفيز جهاز المناعة للمريض علي الإستجابة لمحاربة السرطان. إحدي تلك الإستراتيجيات هو العلاج الثنائي الذي قام بتطبيقه الباحثون في تلك الدراسة، وفيه يتم استخدام الفيروس لإستهداف- بصورة خاصة- خلايا السرطان، دون السليمة، ومن ثم يقوم بقتلها، إضافة إلي استخدام مع الفيروس مغلقات **PD-1** والمعروفة بوقفها أو غلقها **blocked** لبروتين الإشارات الخاصة بعملية «موت الخلايا المبرمج **programmed cell death**» ويسمي **PD-1**، هذا البروتين يتوسط كي يشبط الخلايا التائية **T-cells**، فيمنعها من القيام بدورها في خلايا السرطان، لذا عندما إستخدم الباحثون هذا العلاج، أصبحت الخلايا التائية متحررة وتم تجيشها لمحاربة الخلايا السرطانية، بالإضافة غلق أو تعطيل **block** دور نقاط التفتيش وهو **PD-1**، شكل (٥٦)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Scientific Reports** في يونيو ٢٠١٧.



شكل (٥٦) إزدواج الفيروسات مع العلاج المناعي في علاج السرطان

فيروس زيكا المعدل لعلاج سرطان المخ جليوبلاستوما:

يوجد العديد من أنواع سرطانات المخ، لكن أكثرهما خطورة وشراسة هو سرطان الخلايا العصبية جليوبلاستوما **glioblastoma** حيث أنه من النوع المنتشر، والاكثر شيوعاً وكذلك الأصعب في العلاج خاصة في البالغين، حيث لا تكفي العلاجات التقليدية للتخلص تماماً من الخلايا السرطانية مثل العلاج الإشعاعي أو الكيميائي، أو الجراحي، وذلك نظراً لوجود خلايا جذعية سرطانية **CSCs** بالمخ هي المسؤولة عن إرتداد وعودة السرطان بعد تطبيق العلاجات التقليدية. أظهرت أبحاث حديثة إمكانية استخدام الفيروسات في علاج السرطان من خلال إستهدافها خلايا السرطان ومن ثم قتلها بصورة إنتقائية، خاصة أنواع السرطان التي تستعصي ولا تستجيب للعلاجات التقليدية. وقد تمكن الباحثون حديثاً من استخدام فيروس زيكا **Zika virus** بعد تعديله لقتل وتقليص الأورام السرطانية في أدمغة الفئران المصابة بالجليوبلاستوما، دونما ادني تأثيرات جانبية علي الخلايا السليمة، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية الطب التجريبي **Journal of Experimental Medicine**، وذلك في ٥ سبتمبر ٢٠١٧. تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من كلية الطب بجامعة واشنطن وكلية الطب في جامعة كاليفورنيا في سان دييجو، أوضحت نتائجها أنه وبالرغم من تطبيق استخدام فيروس زيكا لعلاج سرطان المخ في الإنسان ما زال بعيداً نسبياً، إلا أن العلماء يعتقدون أنه بالإمكان حقن فيروس زيكا في الدماغ في وقت إجراء العلاج الجراحي لإستئصال أورام المخ، هذا وقد أظهرت نتائج تلك الدراسة أيضاً نجاح تطبيق هذا النوع من العلاج علي عينات من مزارع خلايا بشرية سرطانية.

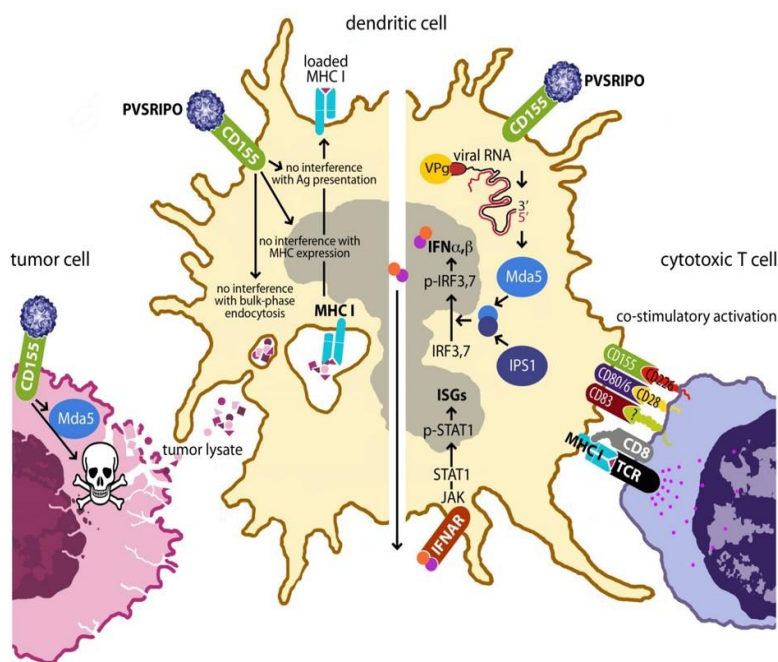
أثبتت النتائج التي أجريت علي الفئران وفي مزارع الأنسجة، أن العلاج باستخدام فيروس زيكا يستأصل خلايا السرطان الجذعية بالمخ **CSCs**، علماً بأنه يوجد خلايا جذعية سليمة ومختلفة بوفرة في أدمغة الأطفال الرضع، وهو ما يفسر التأثير المدمر لفيروس زيكا علي الأطفال الرضع، حيث يستهدف الفيروس

خلايا المخ الجذعية لديهم، في المقابل بالنسبة للبالغين، فإنه يقل عندهم تلك الخلايا الجذعية في خلايا المخ، بما يعني أنه عند تطبيق العلاج بفيروس زيكا فإن الفيروس سوف يستهدف فقط خلايا المخ الجذعية السرطانية ومن ثم يدمرها، دون تأثير على الخلايا السليمة الأخرى بالمخ. وقد بدأ فريق البحث في تلك الدراسة، بتعديل الفيروس جينياً بحيث يفقد قوته الإراضية بحيث لا يمثل خطورة على الإنسان، ومن ثم يأمل الباحثون في تطبيق هذا النوع من العلاج في غضون أشهر قليلة.

فيروس شلل الأطفال يقتل خلايا السرطان :

إكتشف باحثون من جامعة ديوك في درهام **Duke University in Durham. NC** يقودهم الدكتور ماتياس جرومير **Matthias Gromeier** طريقة جديدة لقتل خلايا الورم السرطانية باستخدام فيروس شلل الأطفال **poliovirus** بعد تعديله جينياً، والذي تم تسميته بعد تعديله **recombinant oncolytic poliovirus (PVS-RIPO)**، حيث قام الباحثون في تلك الدراسة بفحص سلوك فيروس شلل الأطفال في إثنين من خطوط الخلايا البشرية وهي الميلانوما **melanoma**، وخلايا سرطان الثدي الثلاثية السالبة، وتبين من خلال نتائج الفحص، أن فيروس شلل الأطفال يربط نفسه بخلايا السرطان، حيث أن خلايا السرطان تلك تمتلك المزيد من بروتين **CD155**، وهو يعمل كمستقبل للفيروس، بعدما يرتبط الفيروس بخلايا السرطان، يبدأ في مهاجمة الخلايا الخبيثة، محفزاً تحرر أنتيجينات من الخلايا الورمية السرطانية وتلك الانتيجينات هي عبارة عن مواد سامة، تحفز مناعة الجسم على النشاط والقيام بوظيفته في مهاجمة والتخلص من الخلايا السرطانية، خلال تلك العملية، فإن تحرر الانتيجينات من الخلايا الورمية يقوم فيروس شلل الأطفال بمهاجمة الخلايا الشجرية المناعية **dendritic**، وخلايا الماكروفاج، وبما أن وظيفة الخلايا الشجرية هي إعداد الأنتيجينات وتجهيزها للخلايا التائية، بينما خلايا الماكروفاج تقوم بتخليص

الجسم من حطام الخلايا وكذلك السموم، لذلك فإنه وبمجرد غزو فيروس شلل الأطفال المعدل **PVS-RIPO** للخلايا الشجرية، تقوم الخلايا الشجرية بإخبار الخلايا التائية بأن عليها بدء الهجوم المناعي ضد الخلايا السرطانية لقتلها، وكذلك تقوم الخلايا التائية بتتبع الخلايا السرطانية المتخفية أو الهاربة، لقتلها كي لا يرتد السرطان بعد العلاج (شكل ٥٧)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Scienc Translational Medicine** في ٢١ سبتمبر ٢٠١٧.

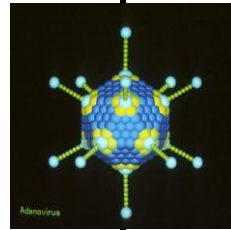
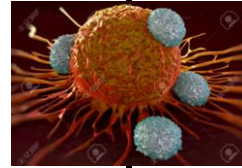
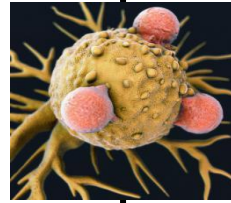


شكل (٥٧) يبين استخدام فيروس شلل الأطفال المعدل في علاج السرطان

■ ■ الفصل الثامن

النانوتكنولوجي في علاج السرطان

عصر النانو، ذلك ما أطلقه العلماء علي هذا العصر الذي نعيشه، هذا المصطلح يعني التعامل مع حجم جزيئات النانو، ولتخيل هذا الحجم، عليك ان تتخيل أنك تقلصت في الحجم ١٥٠٠ مرة، ثم دخلت حجرة جلوسك، لن تري سوي جزيئات وذرات، وجزيئات بروتين وخلايا علي مدرج أو مقياس النانو **nanoscale** ، والنانو هو جزء من البليون، وهما وحدتان لقياس الحجم في عالم التصنيع الجزيئي والزمن بالتتابع، ولقياس الحجم فإن واحد من البليون من المتر يساوي ١٠^{-٩} من المتر، ولتقريب التصور فإن تقدير حجم شعرة في رأس الإنسان بأن قطرها يساوي ١٠ آلاف نانومتر، كما أن الورقة العادية سمكها يساوي ١٠٠ ألف نانومتر. إشتق مصطلح نانو **nano** من الكلمة اليونانية «نانوس **nanos**» والتي تعني قزم أو صغير، وفي العلوم تعني البادئة «نانو» جزءاً واحداً من بليون جزء من شيء ما مثلما نقول نانومتر أو نانوثانية، ويطلق المصطلح علي الأشياء باللغة الدقيقة أو الصغر، وقد تم الإتفاق بين العلماء علي أن



الجسيمات النانوية **nanoparticles** هي الأشياء التي يقدر حجمها بأقل من واحد ميكرومتر، وهذا وبالمقياس النانوي، تتراوح الجسيمات النانوية بين ١ - ١٠٠ نانومتر. وبسبب ما يحدث من تجزيء ذري للمادة، عند تحولها لنانوية، ينتج عن ذلك إختلافات عن حالتها السابقة، فينتج تأثيرات السطح جراء التجزيء، حيث يحدث تدرج في النعومة وكذلك تزايد لعدد الذرات علي سطح الجسيمات النانوية، هذا ويحدث تأثير آخر، وهو ما يسمى بتأثير الكم، حيث تسلك الجسيمات النانوية بصورة متقطعة وغير متواصلة بسبب إزالة الإلكترونات من أماكنها، مما يستتبعه خصائص في نشاط وتفاعل المادة الكيميائي، فضلاً عن زيادة في الخصائص الفيزيائية، البصرية والكهربية والمنغناطيسية والميكانيكية. وكما يقول العلماء فإن التكنولوجيا النانوية سوف تتيح تحكماً أفضل في الوحدات التي تبني منها الجزيئات وكذلك التحكم في كيفية تحركها وإندماجها كي تكون أجساماً أكثر تعقيداً منها، هذا وسوف يعطي التصنيع الجزيئي نواتج عبارة عن أشياء بدءاً من أسفل إلي أعلى، بادئة بأصغر وحدات البناء الممكنة.

للمواد والجسيمات النانوية مصادر عديدة، منها ما هو طبيعي، والتي تنتج من العمليات الفيزيائية في الطبيعة مثل التآكل أو التعرية أو الإحترق، والتي قد يكون لها تأثيرات ضارة علي الحياة، أو حتي مدمرة، هذا وقد يقوم الإنسان بتصنيعها وإنتاجها، عن طريق العديد من الطرق والوسائل.

وإذا قمت بتجميع تلك الذرات ومن ثم تجميعها معاً بطرق جديدة ومبتكرة- التكنولوجيا النانوية- سوف ينتج عن ذلك خصائص جديدة لم تكن موجودة في المادة وهي في حالتها العادية، فيمكن أن ينتج عنها أدوية جديدة أو رقائق حاسوب وغيرها من منتجات تلك التكنولوجيا.

علاج السرطان بالمواد النانوية:

يعتمد العلاج النمطي للسرطان بواسطة التكنولوجيا النانوية- النانوتكنولوجي - علي حقائق معروفة، وهي أن الأمراض السرطانية تختلف عن

بعضها البعض، وكل نوع منها يتم تمييزه بعلاماته ومؤشراته الجزيئية الخاصة به، ومن ثم يمكن للأجهزة الجزيئية التعرف علي الدلائل أو المؤشرات الجزيئية السرطانية، من أجل ذلك يتم تجهيز تلك الاجهزة الجزيئية كي تتعرف علي أنواع معينة من الخلايا السرطانية من أجل تدميرها بمجرد تكوينها بالجسم.

تطالعنا يومياً المواقع الإلكترونية والمجلات العلمية المتخصصة في صحة الإنسان وكذلك والامراض التي تصيب الإنسان خاصة مرض السرطان بالجديد في علاج السرطان، وذلك لخطورة وانتشار هذا المرض الخبيث، وما يلي نماذج من تلك العلاجات الحديثة والتي تستخدم فيها تكنولوجيا النانو، ومنها إكتشاف علاجات جديدة وغير تقليدية للسرطان بدأت في تسعينيات القرن الماضي، علي سبيل المثال كانت تلك العلاجات في صورة مواد تستهدف تثبيط إنزيم «كايناز **inhibitor kinase**» ذلك الإنزيم الذي يقوم بدور هام في أيض الخلية، حيث ينزع مجموعة فوسفات من جزيء الطاقة **ATP** ويضيفها لجزيء آخر، لذا فمن خلال تثبيط ذلك الإنزيم يمكن التحكم في بروتينات الخلية وفقدائها لطاقتها، ومن ثم موتها، من ضمن تلك المواد والتي أثبتت نجاحاً، هو «تيروزين كايناز **tyrosine kinase**»، والذي ظهر في العام ١٩٩٨، ولأن إنزيم كايناز يقوم بدور يمكنه من أن يحرم فيه الخلية من الطاقة، لذا فإن تثبيطه ووقف نشاطه معناه إيقاف نشاط الخلية السرطانية، وكذلك فقدان التحكم في بعض أنشطتها ثم موتها في النهاية. لذلك كان السعي الكبير من قبل العلماء في كل الجهات البحثية المتخصصة في العالم، وخاصة الدول الغربية، لإيجاد طرق جديدة للتغلب علي العقبات التي يواجهونها عند استخدام الطرق التقليدية، منها الإستراتيجيات التي تستخدم جزيئات النانو في العلاج، كما يلي:

أولاً: استخدام النانو تكنولوجيا في علاج السرطان:

منذ أن إكتشفت العديد من المواد التي تقوم بمقاومة تكوين أوعية دموية جديدة في النسيج السرطاني، ومن ثم إستخدامها العلماء كيتقوم بمنع تمددها

وإنتشارها، وكذلك العلاج الذي يستهدف فقط وبصورة إنتقائية الخلايا السرطانية مثل «هيرسييتين **Herceptin** وهو عبارة عن أجسام مضادة تستهدف بروتينات موجودة علي سطح خلايا الثدي المصاب بالسرطان، وقد نجح ذلك العلاج بكفاءة في تحجيم الورم، وأبقي علي حياة المريض، بغض النظر عن الأعراض الجانبية الضئيلة التي تصاحب ذلك النوع من العلاج. إستخدمت تكنولوجيا النانو، والتي من خلالها يتم استخدام بعض المواد في حجم جزيئات نانو (واحد علي ألف مليون من المتر، وللتقريب فإن الورقة العادية سمكها حوالي ٧٥ ألف نانوميتر)، والتي من خلالها يتم توصيل بعض المواد العلاجية، أو قد تحيط بالخلايا السرطانية ثم يتم استخدام بعض انواع الاشعة لحرق او تبخير الخلايا السرطانية والقضاء عليها كما يحدث عند استخدام جزيئات الذهب النانومترية في علاج السرطان، تلك الجزيئات النانومترية يمكن استخدامها في صور عديدة لعلاج السرطان حسب نوعه. توجد العديد من الإستراتيجيات في علاج السرطان التي تستخدم جزيئات النانو، منها ما يلي:

١- العلاج بجزيئات الذهب النانومترية:

ذكرت مجلة «**BJR**» الخاصة بعلوم الإشعاع والسرطان في بحث نشرته خلال فبراير ٢٠١٢ عدد 85 (1010) عن استخدام جزيئات نانو الذهب كمؤثر جديد **novel agents** وطريقة جديدة ومبتكرة لعلاج السرطان بجزيئات نانو الذهب، وتعتبر جزيئات النانو (جزء علي واحد من ألف مليون من المتر)، أي أنه بالإمكان وضع ألف جزيء منها لتساوي تقريبا سمك شعرة رأس واحدة، يتم إعدادها من معدن الذهب بطرق عديدة حسب الغرض منها، ومن ثم تكتسب صفات جديدة يستغلها العلماء في علاج السرطان.

يُذكر العلماء أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب في الفئران المصابة بالسرطان، فعند دخولها الخلايا السرطانية تعمل كحصان طروادة، حيث تتجمع بشكل إنتقائي حول الخلايا السرطانية في صورة **clusters**، وبعد ذلك وحينما يقوم

المعالج باستخدام أشعة الليزر تحت الحمراء **infrared laser** والتي لها قدرة علي إختراق الأنسجة لعدة سنتيمترات، لذا فعند وصولها لجزيئات نانو الذهب التي تتجمع حول خلايا السرطان، فتعمل علي تسخينها مما يعقبه تبخير السائل الموجود في الخلايا السرطانية ومن ثم يجعلها تتمدد في صورة فقاعات نانومترية وبمزيد من التمدد تنفجر تلك الخلايا وتتحطم **collapse** (شكل ٥٨).

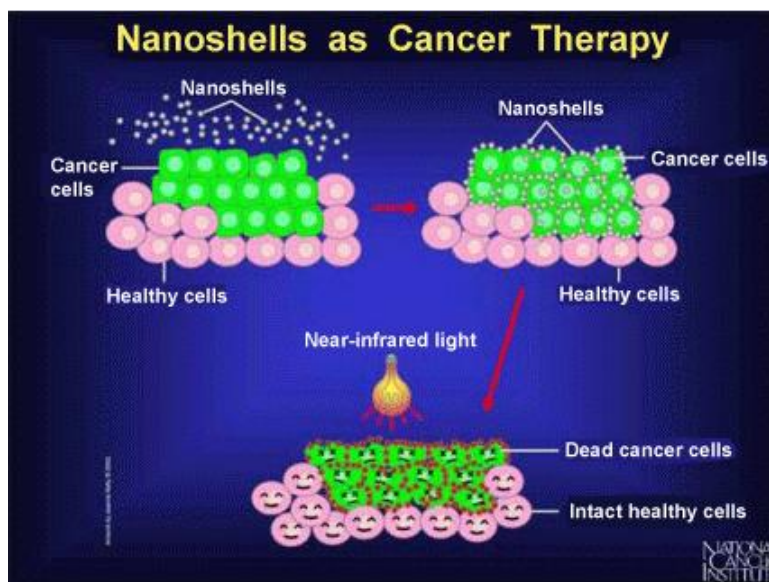


**Gold Nano-Particles attached
In and Outside
of a Cancer Cell**

شكل (٥٨) يبين كيفية عمل جزيئات الذهب النانومترية في قتل الخلايا السرطانية

لكن وبالرغم من الدور الهام الذي تلعبه جزيئات نانو الذهب في هذا النوع من

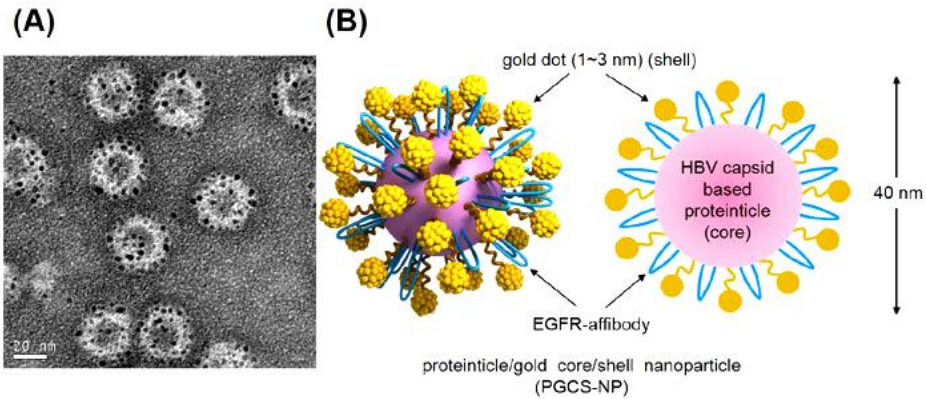
العلاج فإن مجلة ساينس الأمريكية Science قد ذكرت في تقرير كتبه مراسلها «روبرت سيرفيس» في ١٥ فبراير ٢٠١٦ لخص فيه مميزات وكذلك المشاكل التي سوف تواجه الذي سوف يُعالجون بتلك الطريق وذلك من خلال آراء المختصين ومنهم دكتور «ديميتري لاوتكو» المتخصص في علم الليزر والعلاج باستخدام تكنولوجيا النانو ويعمل بشركة «تكنولوجيا النانو للعلاج الطبي» ماسيمو في إيرفن بكاليفورنيا، والذي ذكر أن مشكلة العلاج بجزيئات نانو الذهب تتلخص في أن تلك الجزيئات وبعد حقنها بالجسم لا تفرق بين الخلايا السرطانية والخلايا العادية، بعد ذلك وعند البدء باستخدام الأشعة تحت الحمراء- بطول موجي ٧٨٢ نانوميتر- فإنها تطال أيضاً الأنسجة السليمة القريبة من الخلايا السرطانية ومن ثم تتأثر الخلايا السليمة سلباً مع طول الفترة الزمنية التي يستخدمها العلماء أثناء العلاج، خاصة الأنسجة الحيوية والحساسة مثل الأعصاب وجدر الأوعية الدموية مثل الشرايين (شكل ٥٩).



شكل (٥٩) يبين عمل جزيئات نانو في قتل الخلايا السرطانية

بالإضافة للمميزات العديدة لعلاج السرطان بجزيئات نانو الذهب، ذكرت

موسوعة «ويكيبيديا Wikipedia» أن بعض المشاكل والأضرار قد ظهرت علي الفئران التي تم علاجها بتلك الطريقة في العلاج، منها أنه وعند حقن الحيوان في الوريد بجزيئات نانو الذهب التي حجمها ١٣ نانومتر فإن تلك الجزيئات تسير مع تيار الدم ومن ثم تتجمع في بعض أعضاء الجسم الهامة مثل الطحال والكبد مسببة تسمم كبير والإضرار بها، لأنها تظل فيها مدة طويلة، ونظراً لصغرها الهائل فإنها وحسب رأي بعض العلماء أيضاً تصل لأنوية الخلايا مرتبطة بجزيئات «دي إن إيه» بها متداخلة مع وظائفه وأيضاً قد تسبب طفرات بها مما ينجم عنها طفرات وأمراض وراثية لا نعرف الي أي مدي سوف يتأثر بها الأجيال اللاحقة الجديدة، هذا بالإضافة الي أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب ذات الحجم من ٨-٣٧ نانومتر في الفئران فإنها سببت لها أعراض مرضية غريبة وغير مألوفة **abnormal** وتسببت في موتها حيث قد نتج عنها مخاطر علي الكبد والطحال والرئة (شكل ٦٠).



شكل (٦٠) يبين عمل تغطية جزيء فيروس الكبد بي بجزيئات نانو الذهب

٢- جزيئات النانو لتوصيل العلاج الذي يحطم خلايا السرطان:

دراسات مختلفة في استخدام مواد نانو لتوصيل المواد العلاجية إلى الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات الجديدة في هذا الإتجاه ما يلي:

أ- في دراسة حديثة أجراها باحثون من مركز فريد هوتشينسون لأبحاث السرطان **Fred Hutchinson Cancer Research Center**، أعلن من خلالها عن طريقة جديدة لعلاج السرطان من خلال جزيئات النانو والتي تقوم بإعادة برمجة الخلايا المناعية التائية **T cells** لتصبح لديها القدرة علي مواجهة وقتل خلايا السرطان بصورة إنتقائية، أوضحت نتائج تلك الدراسة عن أن تلك الطريقة واعدة في علاج سرطان الدم «لوكميا» في الفئران، حيث إضافة إلى أنها وفرت الوقت والجهد الذي كان يبذله الباحثون من قبل في الحصول علي الخلايا التائية من المرضى، ثم يقومون بتعديلها بالهندسة الوراثية ثم ينمي وتيأ قبل حقنها في وسط غذائي مناسب لذلك ومن ثم يعيدون حقنها مرة ثانية في المريض، بينما تلك الطريقة والتي تقوم من خلالها جزيئات النانو بجعل الجسم كمعمل هندسة وراثية-أي تتم إعادة برمجة الخلايا التائية داخل الجسم. قام الفريق البحثي بتطوير جزيئات نانو بشكل يجعلها تحمل الجينات التي سوف تشفر للأنتيجينات التي سوف تستقبل والتي سميت **CARs**، بحيث تبدو تتكون علي سطح الخلايا التائية كتنوءات، تلك المستقبلات لها قابلية لأن تستقبل جزيئات النانو المزودة وتلتهما ومن ثم تدفعها إلى داخلها، والتي تقوم بتوصيلها للنواة، حيث تقوم بدورها في إعادة برمجة الخلية، كي تجعلها تهاجم وتقتل بالخصوص الخلايا السرطانية، كما أضاف الباحثون أنهم قاموا بتصميم جزيئات النانو بحيث تذوب بعد قيامها بدورها ولا تبقي عائق للخلية، جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة **Nature Nanotechnology** (١) في عددها يوم ١٧ إبريل ٢٠١٧.

ب- في دراسة أخرى تم خلالها ولأول مرة ربط جزيئات نانو الذهب بكرات الدم البيضاء، ومن ثم توصيل المادة العلاجية خلال الأوعية الدموية، كي تحطم

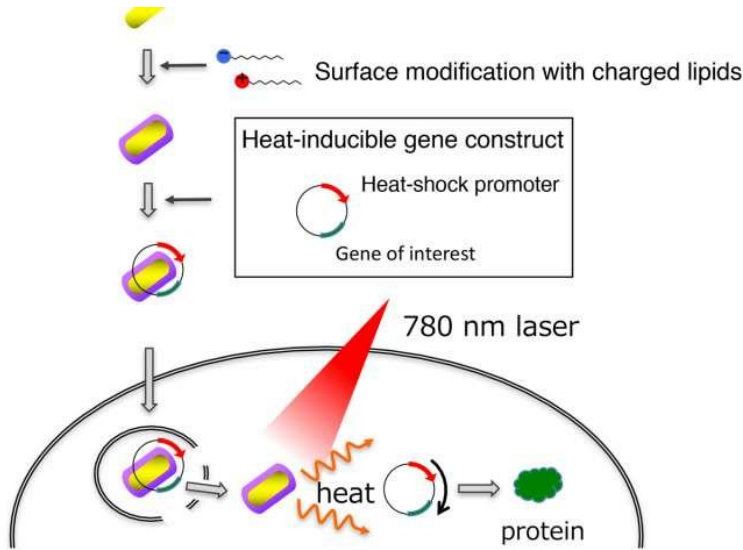
أو تمنع تكوين الأورام السرطانية. في تلك الدراسة التي نشرت في مجلة **Advanced Materials** (١) في مايو ٢٠١٧، وأجراها باحثون من جامعة ولاية واشنطن **Washington State University**، حيث قاموا بحقن الفئران بورم سرطاني كنموذج مشابه لما يحدث في الإنسان، بعد ذلك تم تسليط ضوء يقترب من الأشعة تحت الحمراء **near-infrared light**، والذي ينجم عنه إلتهاب **inflammation**، فيؤدي إلى تحرر لبروتينات والتي تنجذب مباشرة وترتبط بكرات الدم البيضاء المتعادلة **neutrophils** الموجودة بالورم السرطاني، وعند حقن الفئران بجزيئات نانو الذهب **gold nanoparticles** قد تم ربطها بأجسام مضادة كوسيط أو حلقة وصل بين جزيئات نانو الذهب وخلايا كرات الدم البيضاء المتعادلة **neutrophils**، وعندما يتعرض الورم السرطاني للأشعة تحت الحمراء، تكتسب جزيئات نانو الذهب حرارة ومن ثم تقوم بتسخين خلايا الورم السرطاني وتبخير مكوناتها وموتها، ويأمل فريق البحث بربط جزيئات النانو بمواد مضادة للسرطان مثل **doxorubicin**، بحيث تقوم جزيئات النانو بتوصيلها أو علاجات أخرى مباشرة للخلايا السرطانية، دون المساس بالأنسجة السليمة.

ج-دراسة جديدة أخرى قام بها الدكتور أسير أونشيتي بروشيتا وعلماء آخرون من جامعة أدنبرة في أسكتلندا ونشرت في أغسطس ٢٠١٧، شملت تلك الدراسة استخدام جزيئات نانو الذهب لما له من خصائص فريدة لم تكن -علي حد قول الباحثون- معروفة قبل ذلك، ثم تغطية جزيئات نانو الذهب بمادة كيميائية من أجل توصيل عقاقير -أدوية- تقتل الأورام السرطانية وذلك دون المساس بالأنسجة السليمة، ومن ثم التقليل من الآثار الجانبية التي تصاحب تطبيق العلاج الكيميائي، هذا وتلك الطريقة الجديدة تستهدف فقط الخلايا السرطانية.

ثانياً: النانوتكنولوجي لتوصيل جينات قاتلة:

دراسات عديدة عن استخدام النانوتكنولوجي في توصيل مركبات أو أجزاء جينية تستهدف الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات ما يلي:

١- قام باحثون يابانيون من جامعة كيوتو، معهد **Institute for integrated Cell-Material Science (iCeMS)** بتعديل سطح عصيات نانوية **nanorods**، لتكون أكثر قدرة وكفاءة في توصيل الجينات القاتلة للخلايا السرطانية، وذلك عن طريق تغليف العصيات النانوية بالذهب ودهون **lipids oleate** و **DOTAP**، تلك المكونات تحفز وتزيد من قدرة العصيات النانوية على التفاعل وإخراق الخلايا. في تلك الدراسة، قام فريق البحث بتطوير الناقل الجيني **vector**، وهو بلازميد، والذي يحمل أيضاً بروتين حساس للحرارة فينشط إستجابة عند التسخين، حيث قام الباحثون في البداية بإدخال جين فيالناقل-البلازميد-هذا الجين معلم **labeled** ببروتين فلورسنتي أخضر يسمى **enhanced green fluorescent protein (EGFP)**، ثم إدخال البلازميد في خلايا مأخوذة من الثدييات **mammalian cells**، وذلك عن طريق العصيات النانوية المغلفة بالذهب والدهون، وعند تعريض الخلايا إلى أشعة ليزر لمدة ١٠ ثوان، يتم تسخين عصيات الذهب النانوية، والتي تقوم بدورها بتشغيل جين **EGFP** في الخلايا الورمية السرطانية، ويترك الخلايا السليمة الغير مستهدفة، بعد ذلك يضاف بروتين آخر للبلازميد ويسمى **TRAIL** والذي يقوم بدفع الخلايا السرطانية نحو الموت والهلاك (شكل ٦١)، نشرت نتائج هذا البحث في مجلة **Scientific Reports** في يوليو ٢٠١٧.

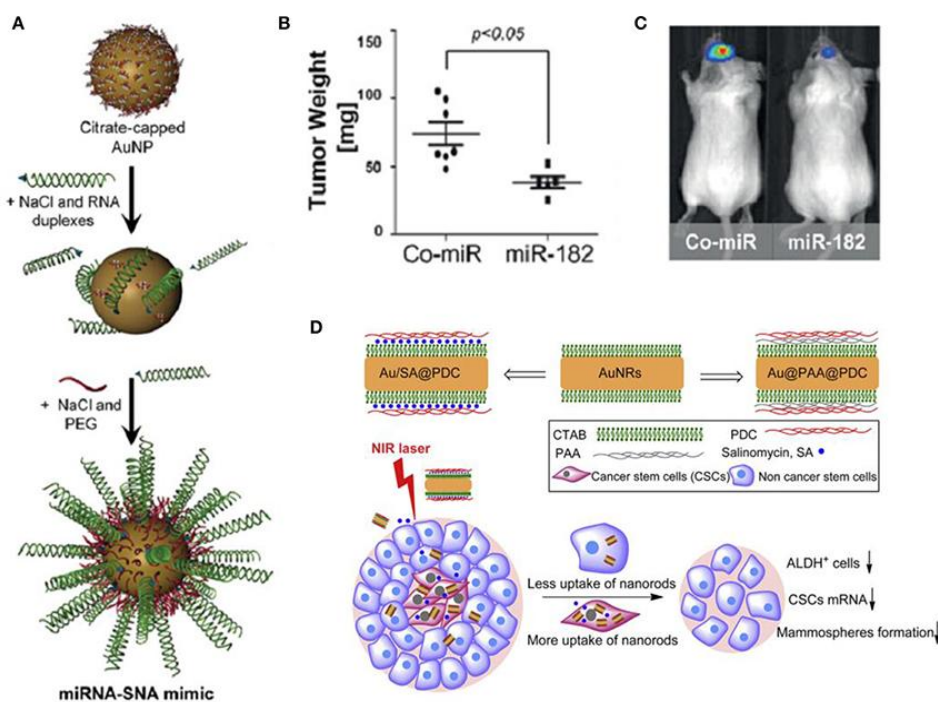


شكل (٦١) يبين استخدام الليزر لعملية النقل الجيني في علاج السرطان

٢- في دراسة أخرى قام بها باحثون من قسم الأعصاب في Ken and Ruth Davee، ومن كلية الطب في Northwestern University Feinberg، ونشرت نتائجها في مجلة Genes and Development، في إبريل ٢٠١٥، في تلك الدراسة، إستخدام الباحثون أجزاء من أحماض نووية كروية نانوية nanostructure spherical nucleic acids (SNAs)، وهي مكونة من خيوط DNA أو RNA، تلتف بكثافة حول مركز جزيئات النانو، وذلك بغرض توصيل جزيء صغير من RNA يسمى microRNA (miR-182)، هذا الجزيء أثبتت النتائج أنه يثبط الجينات المسببة لسرطان المخ glioblastoma multiform (GBM)، حيث تستطيع جزيئات SNAs توصيل miR-182 بأمان لخلايا الورمية بالمخ، دون أضرار بخلايا المخ الأخرى الحساسة، تستهدف أيضاً miR-182 العديد من الجينات بشكل مباشر في وقت واحد، مما يزيد من فرصة قتل

السرطان والفيروسات...

الخلايا السرطانية بالمنع، وكذلك تقليل نموها وانتشارها. في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون أن **miR-182** يثبط جين يسمى **Bcl2L12**، وهو جين سرطاني يمنح الخلايا السرطانية مقاومة للعلاج الكيماوي أو الإشعاعي، حيث يقوم بتعطيل **miR-182** مفعول هذا الجين، إضافة إلى أن **miR-182** يؤثر على جينات سرطانية **oncogenes** أخرى تسمى **HIF2A** و **c-Met**، شكل (٦٢).



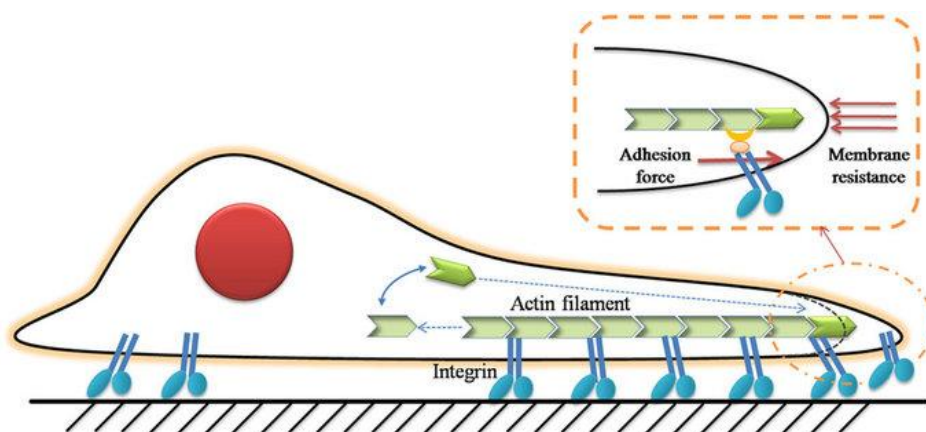
شكل (٦٢) علاج سرطان المنع عن طريق الجينات

ثالثاً: استخدام جزيئات نانو الذهب لمنع إنتشار السرطان:

في بحث جديد رأس فريقه العالم المصري البروفيسور مصطفى السيد، أستاذ الكيمياء والكيمياء الحيوية في **Georgia Tech.s School in Atlanta. GA** بالولايات المتحدة الأمريكية، وذلك من أجل إيجاد طريقة للتحكم من خلالها ومنع إنتشار وهجرة خلايا السرطان لأماكن أخرى بالجسم، وذلك عن طريق - علي حد وصف الباحثون - قطع أرجل خلايا السرطان، حيث أنه من المعروف أن خلايا السرطان مزودة بكمية كثيفة من بروزات رفيعة **thin protrusions** تسمى «فيلوبوديا **filopodia**» تلك الزوائد تساعد خلايا السرطان علي الحركة، وهي إمتداد لمجموعة من البروزات التي تشبه الألياف تسمى «لاميليبوديا **lamellipodia**» الموجودة حول حواف الخلايا وتمثل أرجل صغيرة جدا تساعد الخلايا السليمة علي الحركة داخل النسيج، لكنها تكثر بغزارة في خلايا السرطان. في تلك الدراسة إستخدم الباحثون عصيات نانوية **nanorods**، مصنوعة من جزيئات نانو لكي تقوم بإعاقه وإيقاف عمل تلك الأرجل الدقيقة في خلايا السرطان **&filopodialamellipodia** (شكل ٦٣).

وباستخدام تكنولوجيا النانو، إستطاع الباحثون من تحضير عصيات نانوية **nanorods**، من الذهب ثم تغطيتها بجزيئات عبارة عن ببتيدات تسمى **RGD**، تلك الببتيدات تساعد وتجعل العصيات النانوية تمسك ببروتين خاص يسمى «إنتيجرين **integrin**» موجود بخلايا السرطان، لذا ساعدت في إيقاف خلايا السرطان ومنعها من الإنتشار، بينما لا تؤثر تلك العصيات النانوية علي حركة الخلايا السليمة، مما يجعل هذه الطريقة في الوقاية من إنتشار السرطان تتميز بدرجة امان كبيرة، كما أنها ينتج عنها تسمم خلوي أو تحطيم للخلايا السليمة، كما هو الحال عند استخدام العلاج الكيميائي. المرحلة الثانية من التجربة، تمت باستخدام أشعة الليزر من اجل تسخين جزيئات نانو الذهب، والتي تزيدها كفاءة في عملها لمنع إنتشار خلايا السرطان في الفئران. ويأمل فريق البحث

بتطبيق هذه الطريقة لعلاج السرطان ومنع إنتشاره، خاصة سرطان الرقبة والرأس، وسرطان الجلد، عن طريق حقن العصيات النانوية **nanorods** مباشرة في النسيج، وبعد ذلك تزويدها بطاقة **low power** تقترب من أشعة الليزر **infrared laser**، حيث تستطيع أشعة الليزر تحريك العصيات النانوية من الذهب مسافة ٤-٥ سم، في عمق النسيج السرطاني، ومن ثم يمكنها علاج الأورام السرطانية الداخلية لأعماق كبيرة **deeper**، تصلها عصيات الذهب النانوية. نشرت نتائج هذا البحث في مجلة **PNAS** في يونيو ٢٠١٧.



شكل (٦٣) إستهداف أرجل خلايا السرطان

رابعاً: علاج السرطان عن طريق تقنيات نانو متنوعة:

١- علاج السرطان باستخدام النانوبارسل **Nanoparcel**

لما كان لكل نوع من الورم السرطاني به مناطق فقيرة في محتواها من الأكسجين، ومن ثم لا يجدي معها علاجات خاصة تلك تعتمد علي الأكسجين النشط **reactive oxygen**، لذا حاول العلماء في دراسة حديثة تركزت علي

إكتشاف هجين **hybrid** من مواد نانو يتحرر منها شقائق حرة **free-radicals**، وذلك عند تعرضها للتنشيط الحراري، حيث تستخدم تلك الشقائق الحرة في علاج السرطان، لأنها تستطيع إختراق -بدقة محكمة- للورم السرطاني، وعند وصولها للورم السرطاني تقوم تلك الشقائق الحرة بتحطيم مكونات الخلية السرطانية، حتي لو كانت فقيرة في الأكسجين، أو تجعلها مضطرة للموت المبرمج **apoptosis**، وكانت النتائج الهامة التي حصل عليها «يونان زيا **Younan Xia**» وفريق عمله بمعهد جورجيا للتكنولوجيا **Georgia Institute of Technology and Emory University. Atlanta USA**، تلخص في أن خلايا سرطان الرئة التي كانت تحت الإختبار قد حدث لها تحطم عندما إستخدمت جزيئات النانو في العلاج عن طريق تكوين شقائق حرة أولية بدأت من خلالها الفعل القاتل لخلايا السرطان، الأمر الذي أدى إلي إنحسار وتقلص الورم السرطاني في الرئة المصابة بصورة ملحوظة، دون الإعتماد علي تركيز الأكسجين بها. نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة **Angewandte Chemie International** ٢٠١٧.

٢- قتل خلايا السرطان باستخدام جزيئات النانو المحملة بالكركم:

باحثون من مستشفى نيمورس للأطفال بالإشتراك مع باحثون من جامعة وسط فلوريدا، إكتشفوا طريقة جديدة قاموا خلاله بتحميل مركب الكركم **curcumin** -هو أحد التوابل الشائعة الاستخدام- علي جزيئات نانو في علاج سرطان الخلايا العصبية **neuroblastoma**، ذلك السرطان الذي يبدأ بخلايا بلمخ العصبية ويمتد للخلايا المكونة للغدة الكظرية بالقرب من الكلي، هذا المرض يتم تشخيص حوالي ٧٠٠ مريض في أمريكا سنوياً، غالبيتهم من الأطفال أقل من خمس سنوات.

في تلك الدراسة، ونظراً لما للكركم من تطبيقات عديدة كمضاد للسرطان من خلال الدراسات العديدة السابقة، لذلك قام الباحثون بإستغلال تكنولوجيا النانو

لتوصيل الكركم إلى مكان الورم السرطاني، حيث تم تحميل جزيئات نانو أكسيد السيريم **cerium oxide** بالكركم وتغليفها بمادة الدكستران، والتي أثبتت نجاح نجاح في قتل خلايا الورم السرطاني العصبية «نيوروبلاستوما **neuroblastoma**» بأقل سمية علي الخلايا السليمة، هذا ويعد النجاح الكبير لتلك الطريقة في دورها الكبير في قتل الخلايا السرطانية خاصة التي تقاوم العلاجات الكيماوية وتسمى **MYCN-amplified cells**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nanoscale**، في عددها الصادر في يوليو ٢٠١٧.

٣- علاج سرطان البنكرياس بالكركم المحمل علي جزيئات نانو :

العقبة الكبيرة في علاج سرطان البنكرياس، هي مقاومة العلاج الكيماوي، وإعتماداً علي أبحاث سابقة تؤكد علي أن الكركمين **curcumin** المركب الموجود بالكركم **turmeric** يساعد في علاج السرطان، وكذلك في أغراض علاجية اخري كمضاد للأكسدة ولحماية الأعصاب، ومضاد للإلتهاب. لذلك قام باحثون من بايلور سكوت ومعهد الأبيض في دالاس، TX، علي رأسهم **Ajay**، باستخدام الكركم مع العلاج الكيماوي في علاج سرطان البنكرياس، وذلك بغرض زيادة تأثير العلاج الكيماوي والتغلب علي مقاومة سرطان البنكرياس، تلك المقاومة للعلاج الكيماوي شائعة خاصة في نوع سرطان البنكرياس ويسمي **pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)**، وتلك المقاومة هي السبب في إنتشار السرطان. أوضح الباحثون في تلك الدراسة، أن الكركم يعمل علي تعطيل **block** لمقاومة خلايا سرطان **PDAC** وذلك إعتقاداً من ان ذلك يتم عن طريق بروتين يسمي **CXCR2**، وهو بروتين يوقف الأورام السرطانية من الإنتشار، وأحدث دليل يوضح ذلك هو ما يقوم به بروتين يسمي «بولي كومب **polycomb**» كعنصر محوري في حفظ الخلايا الجذعية، كما يعتبر بروتين بولي كومب هو المفتاح الذي يعمل علي تمايز الخلايا الجذعية، حيث تقع وحدات **subunits** في هذا البروتين، وهي التي تقوم بتنظيم مقاومة الخلايا السرطانية

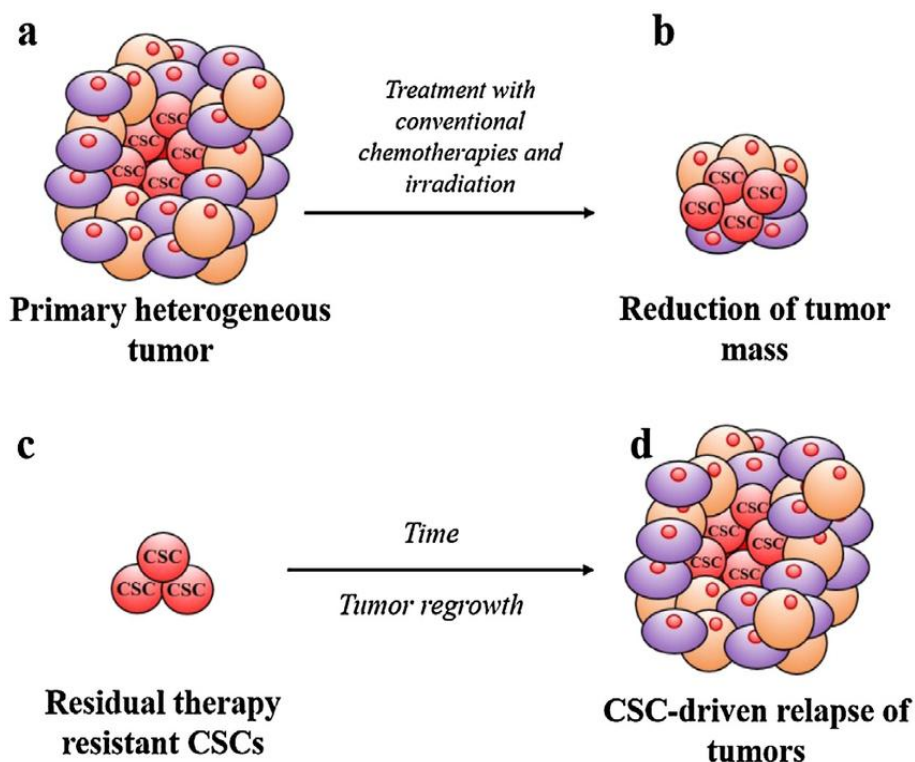
للعلاج الكيميائي، تلك الوحدات البروتينية تسمى محفز زيست هو مولوج ٢ «**Enhancer Zest Homolog2 (EZH2)**» وهي تعتبر كابح-تعطل عمل- للسرطان، كما تبين للباحثين أن الكركم يثبط عمل **EZH2** مما يجعل الخلايا أكثر خضوعاً للعلاج الكيميائي، ليس هذا فحسب، وإنما يعمل الكركم أيضاً علي تعطيل تكوين كريات صغيرة **spheroids** وهي سبب مقاومة الخلايا، هذا وإضافة لأن الكركم مركب طبيعي، أي أنه غير سام علي الخلايا كما هو الحال عند استخدام ادوية أخرى، فهو أيضاً يمنع إعادة-إنتكاس-نمو خلايا السرطان **recurrence**. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Carcinogenesis**، في عددها أول أغسطس ٢٠١٧.

٤- جزيئات نانو لقتل الخلايا الجذعية للسرطان:

العديد من مرضي السرطان، من الذين خضعوا للعلاج، يعود السرطان إليهم **recurrence** في غضون سنوات قليلة من العلاج وبعد اعتقاد أولئك المرضي في الشفاء التام، يرجع ظهور وعودة السرطان وإنتشاره في جسم المريض ثانية، لوجود الخلايا الجذعية للسرطان **cancer stem cells (CSCs)**، تلك الخلايا من الصعب قتلها بالعلاجات العادية أو التقليدية للسرطان، لذا فكر الباحثون في تصميم جزيئات نانو **nanoparticles**، تستهدف بصورة متخصصة خلايا السرطان الجذعية **CSCs**، وعند وصول جزيئات النانو لتلك الخلايا، تترك المادة العلاجية القاتلة لهذه الخلايا، تلك الطريقة في العلاج نشرت في مجلة **ASC Nano**، في يونيو ٢٠١٥.

يذكر أن العقاقير المضادة للسرطان، تسبب غالباً إنكماش للأورام السرطانية، لكنها لا تقتل الخلايا الجذعية السرطانية **CSCs**، برغم أن تلك الخلايا قليلة العدد في الورم السرطاني، لكن مقاومتها للعلاجات العادية تسمح لها بالبقاء حية بعيداً عن الإستهداف، وعندما تتحسن الظروف لنموها، تبدأ في الإنقسام المستمر ومن ثم يعود السرطان للظهور والإنتشار مرة أخرى في جسم المريض، مكوناً

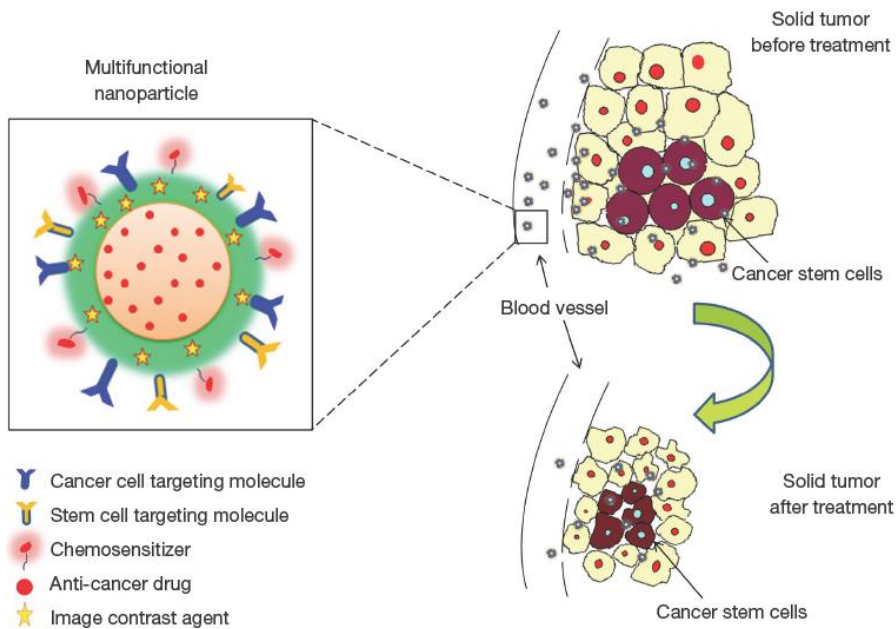
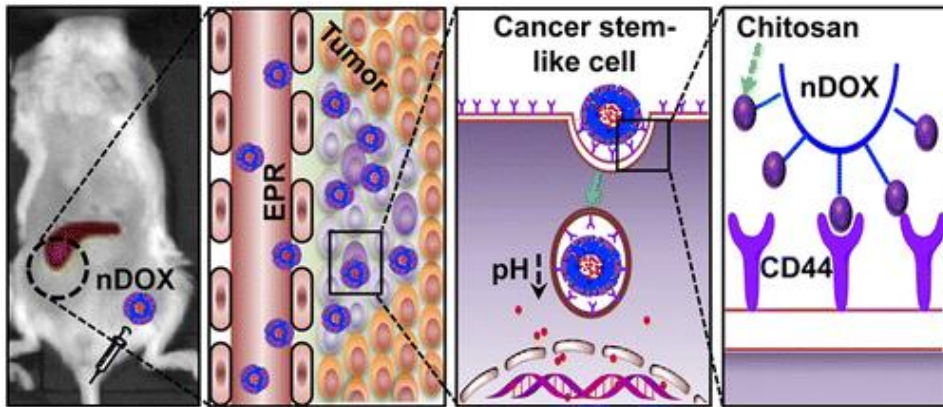
الورم السرطاني، شكل (٦٤).



شكل (٦٤) استخدام جزيئات النانو في إستهداف الخلايا الجذعية السرطانية

في تلك الدراسة، أراد **Xiaoming** وزملاءه، تطوير مواد نانوية كي تتغلب علي، وأيضاً كسر مقاومة خلايا **CSCs** للعلاج، حيث إستطاعوا تحميل عقار قاتل للخلايا السرطانية وهو **doxorubicin** في جزيئات نانو مغلفة بمادة عديدة السكر وهي **chitosan**، تلك المادة مبرمجة لإستهداف-بشكل متخصص-خلايا **CSCs** (شكل ٦٥)، حيث أنه وفي ظل الوسط الحامضي للأورام السرطانية،

تتجمع جزيئات النانو المحملة بالعقار، حول خلايا CSCs، محررة العقار والذي يحطم تلك الخلايا الجذعية للسرطان، وهذا ما حدث في الفئران المصابة بالورم السرطاني والمحقونة بجزيئات النانو، حيث تقتل خلايا CSCs وذلك خلال يوم واحد، دون آثار جانبية.

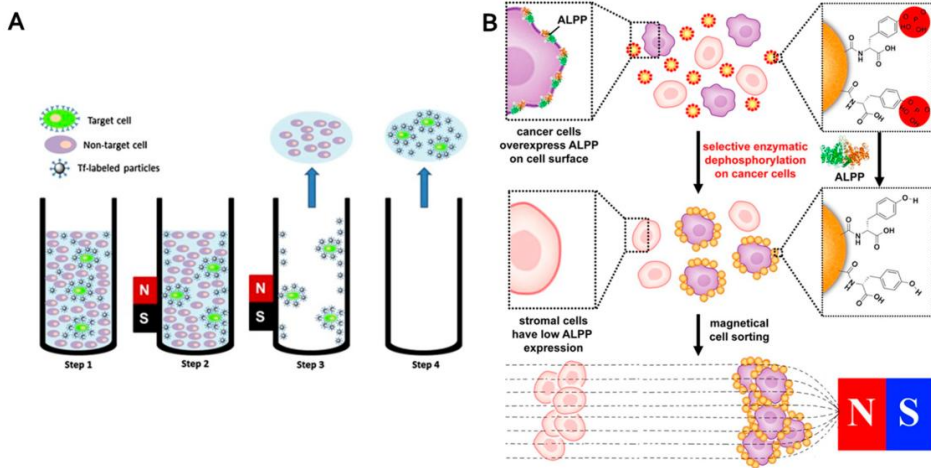


شكل (٦٥) أستههدف خلايا السرطان الجذعية بشكل متخصص

خامساً: جزيئات نانو تتحكم ذاتياً في تسخين نفسها لقتل السرطان:

إكتشف باحثون من جامعة Surrey في المملكة المتحدة وجامعة داليان Dalian للتكنولوجيا في الصين طريقة جديدة تستخدم فيها جزيئات نانو تتحكم في تسخين نفسها ذاتياً إلى درجة حرارة كافية لقتل السرطان (علاج حراري hyperthermia)، وفي نفس الوقت لا تؤذي الأنسجة السليمة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nanoscale، في ٢٥ أكتوبر ٢٠١٧. إستطاع الباحثون خلال هذا البحث استخدام المواد علي مستوي الذرات والجزيئات والتي تقاس علي مدرج النانومتر أو البليونوميتر **billionths of meters**، هذا المدرج يعمل خلال مقاييسه أغلب الوحدات البيولوجية، علي سبيل المثال يساوي خيط «دي إن إيه DNA» ٢ نانوميتر في السمك. يعتبر العلاج الحراري أحد انواع العلاجات التي تستخدم في علاج السرطان، وهو ليس شائعاً في الاستخدام، ولكنه قد يستعان به مع علاجات اخري، مثل العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيماوي، وتعمل الحرارة المستخدمة في العلاج علي تحجيم أو تحطيم الأورام السرطانية، بشرط ألا تؤذي الأنسجة السليمة. منذ ثلاثون عاماً، بدا العلاج الحراري في الاستخدام، وقد تفاءل وتحمس الكثير بالتوسع في استخدامه ونتائجه، لكن واجهته العديد من المشاكل، منها صعوبة التحكم في الحرارة المستخدمة، والتي قد تؤذي لأنسجة السليمة، هذا إضافة إلي صعوبة الوصول للخلايا المستهدفة للعلاج الحراري بدقة دونما أضرار علي الخلايا السليمة. الطريقة الجديدة التي إستخدمها الباحثون، تراوحت درجة الحرارة المستخدمة ما بين ٤٢-٤٥ درجة مئوية، تلك الحرارة كافية لقتل خلايا السرطان، ولا تضر الخلايا السليمة، ومن اجل أن يتم ذلك، إستخدم الباحثون الخواص المغناطيسية لجزيئات النانو المستخدمة، ولكي يتم ذلك قاموا بإضافة عنصر الكروميوم **chromium (Cr)** إلي جزيئات نانو الكوبالت الأكثر ثباتاً **cobalt-zinc (Co-Zn) ferrite**، وأصبحت كما يلي **Zn-**

Co-Cr ferrite nanoparticles، والتي تحتوي الخصائص الصحيحة والمطلوبة لإنجاز العلاج الحراري بها، فعندما تصل درجة الحرارة لجزيئات النانو إلى درجة ٤٥ درجة مئوية، تفقد جزيئات النانو الجديدة مغناطيسيتها، حتي لو ظل المجال المغناطيسي موجوداً، تلك الخاصية تسمى «درجة حرارة كوري Curie temperature» للمادة، تلك الحرارة تسقط من الحساب أثناء الوصول للحرارة في العلاج الحراري، ومن ثم يعمل التنظيم الذاتي للمواد المستخدمة- جزيئات النانو- في العلاج علي التحكم وقيادة الامور وتنظيمها أثناء العلاج، هذا والتأثير السام لتلك الجزيئات ضئيل جداً علي الخلايا السليمة، بما يشير إلي ان تلك الطريقة في علاج السرطان تعتبر فتح وتقدم في علاج السرطان (شكل ٦٦).



شكل (٦٦) يبين التأثير المغناطيس والحراري لجزيئات النانو في علاج السرطان

سادساً: جراحة نانوية للخلايا للقضاء علي الفيروسات:

لما كانت بعض الفيروسات عندما تصيب الخلايا تقوم بدمج جينومها بجينوم الخلية التي أصابتها، ومن ثم تظل كامنة وتتخفي بعيداً دون ان تكشفها الخلايا

المناعية، وتظل في تلك الحالة سنوات عديدة، بعدها قد يتمكن هذا الجينوم الفيروسي من النشاط ويبدأ في إحداث العدوي من جديد، والمثال علي ذلك فيروسات الهربس-القوباء-أو فيروس نقص المناعة المكتسب -الإيدز- وتلك الإصابات عندما تنشط تكون في الغالب مميتة وتؤدي للوفاة. فكر العلماء في استخدام النانوتكنولوجيا في القضاء علي تلك الفيروسات، وذلك من خلال جراحات خلوية علي مستوي الجزيء، والتي سوف يتم خلالها استخدام أدوات صغيرة للغاية أو أجهزة كالحاسبات النانوية، بحيث يمكن إدخالها في خلية واحدة، وبشرط أن تكون تلك الأدوات أو الأجهزة النانوية قوية بصورة تمكنها من إصلاح العيوب الجزيئية بالخلية، أو في حالة علاج فيروس مثل فيروس الإيدز مثلاً، يمكن لتلك الأدوات أن تقوم بحذف جينوم الفيروس من جينوم الخلية دونما أدني ضرر أو إتلاف لجينوم الخلية، ثم تقوم بإعادة إلتحام طرفي جينوم الخلية، تتم تلك الطريقة في العلاج الفيروسي بعد التعرف علي التابع الجيني لجينوم الفيروس، وما يعبر عنه من رسائل بالخلية، ومن ثم يقوم الباحثون ببرمجة جهاز جراحة جزيئي يتوجه مباشرة وبصورة متخصصة لتدمير جينوم الفيروس، وعودة الخلية-بعد إلتحام جينومها- لحالتها الطبيعية والسليمة.

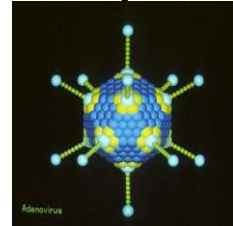
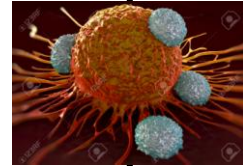
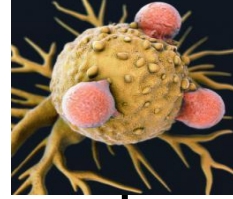
■ ■ الفصل التاسع

استراتيجيات متنوعة في علاج السرطان

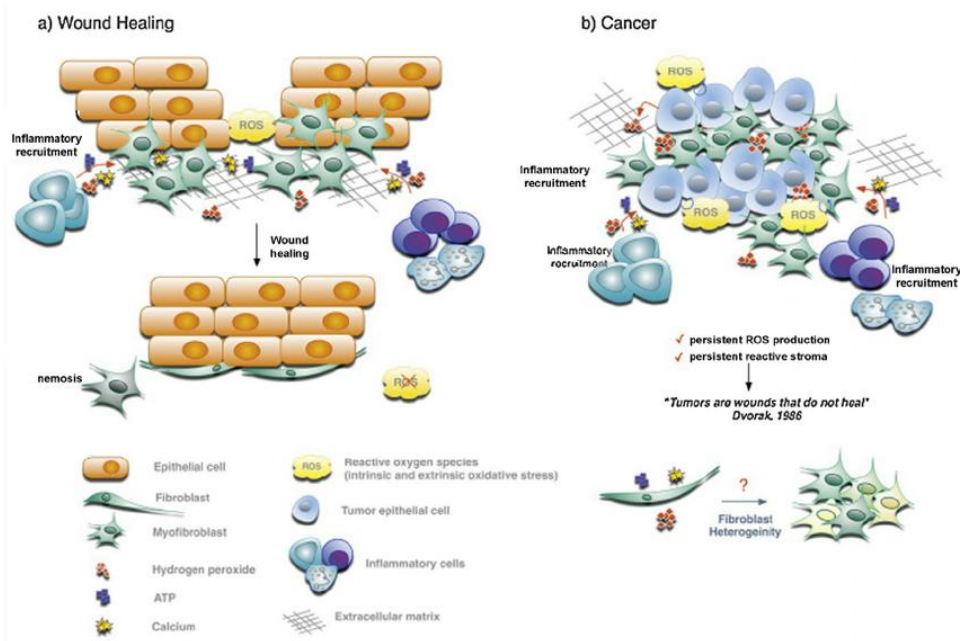
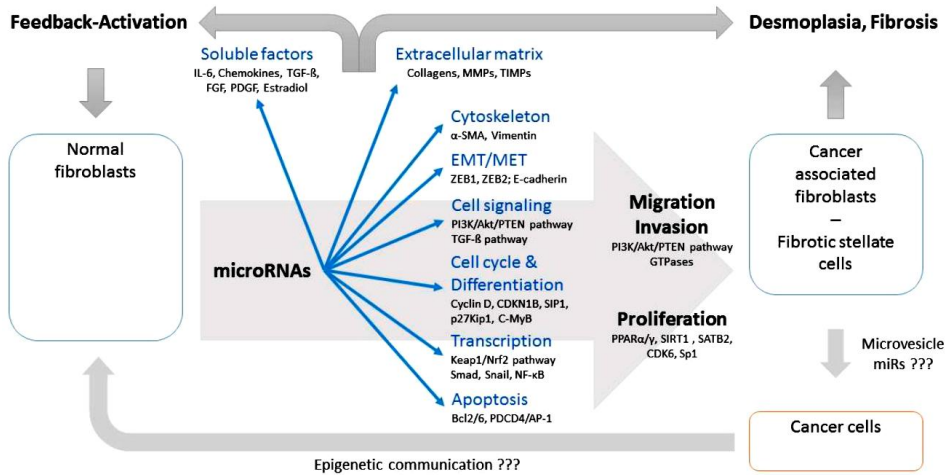
١- علاج جديد يقلل من حجم الورم السرطاني:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة ساوثهامبتون **Southampton** بالمملكة المتحدة، ونشرت نتائجها في مجلة **National Cancer Institute**، وذلك أول أغسطس ٢٠١٧. في تلك الدراسة، أوضح الباحثون، ان خلايا الفيروبلاست تقوم بتصنيع عدد من النواتج مثل الكولاجين والألياف المرنة، تلك النواتج تساعد في تلاحم وتماسك وتثبيت الأعضاء والخلايا في الجسم، لذلك يقوم السرطان بإستغلال تلك الخلايا لحسابه ومن اجل أهدافه، ومن ثم ترتبط خلايا الفيروبلاست بالسرطان ومن ثم تسمى **cancer attached fibroblasts (CAFs)**.

عندما تنمو **CAFs** تعمل نموها علي تدعيم ونمو الورم السرطاني، وكذلك إنتشار السرطان، كما أوضح الباحثون أن **CAFs** تحمي خلايا السرطان من التأثير القاتل للعلاج الكيماوي، وأيضاً تقلل من الإستجابة



المناعية للجسم ضد السرطان، من أجل ذلك يعد الربط بين مستوي CAFs وفرصة البقاء للسرطان، من الأهمية بمكان، بحيث يجعل من CAFs هدفاً قوياً ومؤثراً في الإكتشافات الدوائية الجديدة للعلاجات المضادة للسرطان. من أجل ذلك قام «جاريث طومسون» أستاذ الباثولوجيا العملية في جامعة ساوثهامبتون و فرق العمل معه، من خلال مشروع مخصص للعمل علي تثبيط CAFs ، حيث إكتشفوا وجود إنزيم خاص يسمى NOX4 يقوم هذا الإنزيم بتدمير أو إحداث خلل في CAFs، هذا الإنزيم ضروري لتحويل خلايا الفيرو بلاست إلى CAFs ، لذلك عمل الباحثون علي تعطيل blocking هذا الإنزيم NOX4 ومن ثم يؤدي إلي تراجع حجم السرطان كما أوضحت النتائج في فئران التجارب إلي النصف (٥٠٪)، حيث انه بالفعل فإن الدواء الذي يعطل NOX4 موجود حالياً ويستخدم لعلاج تليف الأعضاء **organ fibrosis**، لذا فكر طومسون وزملائه في تتبع هذا المسار من أجل تطبيق هذا العلاج للسرطان، لكن العقبة التي تواجه فريق البحث هي فقر المعلومات المتوفرة حالياً عن CAFs من أجل ذلك يسعى الباحثون لتجميع خلايا CAFs من مرضي سرطان الرأس والعنق مباشرة، وذلك من أجل الحصول علي المزيد من المعلومات عن أنواع وتحت أنواع CAFs ، ومن ثم إختبار التشابه بينها مع الموجودة في السرطانات الأخرى. في تلك الدراسة إكتشف فريق البحث، انه عندما تحتوي الأورام علي مستويات مرتفعة من CAFs فإن ذلك يعتبر أحد علامات ضعف الإستجابة المناعية بالجسم، من أجل ذلك يعمل الباحثون علي تجريب دمج العلاج المشترك لإنزيم NOX4 مع العلاج الكيميائي أو العلاج المناعي، وذلك للحصول علي نتائج جيدة في التخلص من السرطان (شكل ٦٧).



شكل (٦٧) التغيير الذي يحدث في خلايا الفيروبلاست وعلاقتها بالسرطان

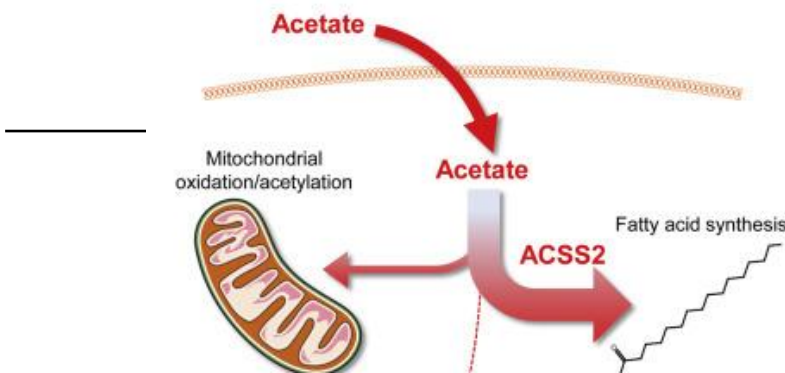
٢- علاج سرطان المخ «جليوبلاستوما Glioblastoma» عن طريق تثبيط

بعض الإنزيمات:

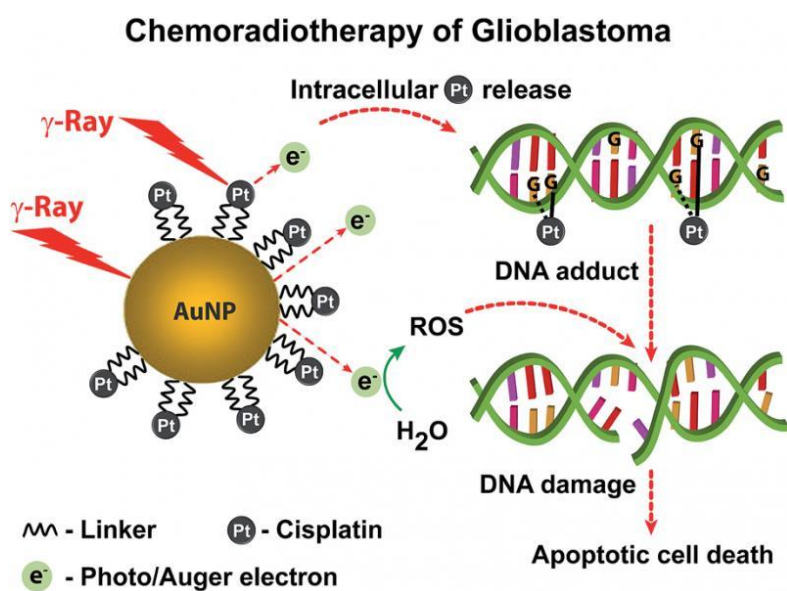
سرطان المخ «جليوبلاستوما GBM» «glioblastoma» هو سرطان عنيف يكون ورمًا بالمخ، ويؤدي للموت سريعاً، يرتبط هذا النوع من السرطان بطفرات في جينوم خلايا المخ، والتي تعمل تلك الطفرات على زيادة وسرعة الإشارات المسئول عنها معقد إنزيم وهو PI3K-AKT-mTOR kinase، لذا فكر العلماء في علاج لهذا السرطان عن طريق مثبطات تستهدف مسار pathway تثبيط mTOR، وفي تلك الدراسة حصل العالم فان وزملاءه (Fan et al ٢٠١٧) على مثبط قوي وفعال لـ mTOR kinase، وهو RapaLink-1، والذي أثبت كفاءة شديدة في تراجع ورم المخ الناتج من سرطان جليوبلاستوما في فئران التجارب، هذا إضافة إلى أن هذا العلاج أيضاً يستمر ولا يتغير في الجسم durable، خلاف العلاجات المثبطة الشبيهة السابقة، تلك الدراسة تم نشرها في مجلة «Cancer Cell» العدد ٣١، في إبريل ٢٠١٧.

في دراسة أخرى نشرت في مجلة «Molecular Cell» خلال يونية ٢٠١٧، والتي من خلالها قام باحثون من جامعة تكساس University of Texas MD Anderson Cancer Center in Houston، باكتشاف إنزيم يقوم بدعم ومساعدتها لتغذية الخلايا الورمية في سرطان المخ، هذا الإنزيم هو acetyl-CoA synthetase 2 (ACSS2)، لذا فكر الباحثون في أنه يمكن علاج سرطان المخ عن طريق تثبيط أو إيقاف عمل هذا الإنزيم. يذكر أن خلايا الورم السرطاني بالمخ تعيش وتتغذى في بيئة فقيرة ومحدودة العناصر والأكسجين، إلا أن إنزيم ACSS2 يقوم بتحفيز الخلايا الورمية بالمخ على الاستفادة من الكربون الموجود بأحد الأملاح بالخلية يسمى أسيتات acetate، إستعاضة عن الجلوكوز والذي يكون من الصعوبة وصوله لخلايا السرطان التي تصارع من أجل الحياة خاصة الخلايا البعيدة والموجودة في لب core الورم السرطاني بالمخ (الجذر)، لذا فريق البحث في قطع مسار أو الطريق لمنع تلك الخلايا من مصدر الغذاء، ومن ثم موتها عن

طريق تثبيط أو تعطيل عمل ACSS2، وبذلك يتوقف نمو السرطان، قام الباحثون باستخدام تقنية التعديل الجيني **gene editing** والتي تسمى كريسبر **CRISPR**، لدراسة ومعرفة دور إنزيم ACSS2 في عملية أستلة الهستون **histon acetylation** عن طريق توليد مركب **acetyl CoA** النووي من الأسيتات داخل نواة الخلية. تلك الدراسة فسرت الآليات التي توضح كيفية إنتاج **CoA**، تحت إجهاد **stress** غذائي، حيث تبين أن ACSS2 يسمح لبعض عضيات بالخلية وهي الليسوزومات **lysosomes** بإنتاج **CoA**، وبذلك تساهم في تطور ونمو الورم السرطاني، كما يشجع إنزيم ACSS2 أيضاً عملية الإلتهام الذاتي **autophagy**، والتي تسهل على الليسوزومات الحصول على ناتج إعادة هضم وتدوير العناصر المغذية المفتاح **key nutrients** الهامة لحياة الخلايا السرطانية ونموها. هذا وقد تبين للباحثين أن إنزيم ACSS2 يقوم بإعادة برمجة **reprogramming** أيض الخلايا السرطانية للحفاظ على حياتها بطريقتين: وهي أولاً أنه يقوم بزيادة وتنشيط عملية **autophagy**، وثانياً يشجع بإعادة استخدام المواد المهضومة (حطام) الناتجة من نشاط الليسوزومات، لذا فكر الباحثون بقطع الطريق على هذا الإنزيم كي يتوقف عن نشاطه وعرقلة دوره وذلك عن طريق إيقاف أو تعطيل عملية تكسير الجلوكوز بالخلية والتي تسمى **glycolysis** (شكل ٦٨)، في تلك العملية يتم تحويل -تكسيره- الجلوكوز إلى طاقة تغذي الخلايا السرطانية، لذا فإن تعطيل إنزيم ACSS2 يعتبر طريقة جيدة وواعدة في علاج سرطان المخ (شكل ٦٩).



شكل (٦٨) يبين دورة جليكولييسيس أي تكسير الجلوكوز وإنتاج طاقة



شكل (٦٩) آلية عمل العلاج الكيميائي الإشعاعي علي سرطان المخ

٣-علاج جديد لسرطان المخ جليوبلاستوما:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا MIT في بوسطن، ونشرت نتائجها في مجلة «خلية السرطان Cancer Cell» في أكتوبر ٢٠١٧، تناولت تلك الدراسة أمل جديد لإكتشاف عقاقير فعالة في علاج سرطان المخ الخبيث جليوبلاستوما، وذلك من خلال التعرف علي الطريق الذي منه يتم إيقاف نمو الخلايا الورمية بالمخ. تعرف الباحثون علي بروتين يسمى PRMT5 المسئول عن دفع الخلايا الورمية بالمخ جليوبلاستوما علي الإستمرار في النمو والتجدد، هذا ويعرف أن خلايا الورم بالجليوبلاستوما عديدة الأشكال، فتكون خلايا جليال *glial cells* نجمية الشكل وتسمى *astrocytes*. تعرف برون Braun والذي رأس فريق البحث في تلك الدراسة وزملاءه بقسم البيولوجي في MIT علي بروتين هو PRMT5 المسئول عن دفع خلايا سرطان جليوبلاستوما علي النمو عن طريق قيامه بعملية تسمى «التشذيب الجيني *gene splicing*» وهي عملية تتم فيها التخلص من أجزاء موجودة علي خيوط الحمض النووي الرسول mRNA تسمى الإنترونات *introns* وهي لا تشفر لشيء وتتم تلك العملية بصورة طبيعية في الخلايا، وقد إكتشف الباحثون حديثاً أن حوالي ١-٣ من تلك الإنترونات تظل محتجزة-رهينة- في ١٠-١٥٪ من خيوط الحمض النووي الرسول بالإنسان، ومن ثم فإن وجود تلك الإنترونات بالحمض النووي الرسول تمنعه من الخروج من النواة.

إفترض الباحثون أن بروتين PRMT5 يلعب دور هام ومحوري في إتمام عملية التشذيب لخيوط الحمض النووي الرسول، بدليل أن خلايا المخ الجذعية تحتوي علي مستوي مرتفع من بروتين PRMT5 ومن ثم فإن لتلك الخلايا قوة في عملية التعبير الجيني والتي تتم لضمان إنقسام الخلايا وتجدها بالمخ، لك فإن خلايا الورم السرطانية بالجليوبلاستوما هي أيضاً تحتوي بروتين PRMT5 بمستوي مرتفع والذي يساعدها في إتمام عملية التشذيب، مما يؤدي إلي نمو وإنقسام الخلايا السرطانية بلا توقف أو تحكم، الأمر الذي جعل الباحثون يؤكدون أن تخليق عقاقير تثبط جين-مبثطات-PRMT5 جين يؤدي إلي توقف

تكوين بروتين PRMT5 ، ومن ثم توقف الخلايا الورمية عن النمو والانقسام، وتوقف السرطان عن الانتشار وتحجيم وموت هذا السرطان الخبيث.

٣- تجويع الخلايا السرطانية لعلاج سرطان الكبد:

في تلك الطريقة، إستغل الباحثون حاجة الخلايا السرطانية الشديدة-إدمان- للحامض الأميني جلوتامين **glutamine**، مقارنة بالخلايا السليمة والتي لا تحتاجه بتلك الصورة الإدمانية في الخلايا السرطانية، لذا قام باحثون من **Ecole «EPFL Polytechnique Federale Lausanne»** بالكشف عن مستقبلات بأنوية خلايا الكبد عبارة عن بروتين مسئول عن هضم الجلوتامين يسمى **Liver LRH-1 «Receptor Homolog1»**، إلي جزيئات صغيرة مما يسهل علي خلايا سرطان الكبد من إستخدامها في تغذيتها، بمعنى أنه إذا ما إستطاع العلماء إيقاف نشاط بروتين **LRH-1**، معناه تجويع خلايا سرطان الكبد ومن ثم موتها. قام الباحثون بالكشف عن الجينات التي تعبر ومسئولة عن بروتين **LRH-1**، ثم إستطاعوا تعطيل عمل تلك الجينات بالفئران التي أجريت عليها التجربة (الفئران المعدلة وراثياً)، أظهرت النتائج في تلك الفئران التي حدث غلق **block** للمستقبلات اللازمة للجلوتامين هبوط كبير في تطور السرطان وأتبعه إنخفاض كبير في تكوين الورم السرطاني بالكبد المصاب بالسرطان، ولأن الخلايا السليمة لا تعتمد علي الجلوتامين مثل الخلايا السرطانية، لذلك بقيت الخلايا السليمة كما هي دونما تغيير سلبي أو تأثير سلبي عليها. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **«Genes & Development»** في ١٤ يونيو ٢٠١٦.

٤- أدوية شخصية- تفصيل - لكل مريض سرطان:

يعد الهربستين احد أنواع الادوية الشخصية أو التفصيل، والتي تستهدف بصورة متخصصة جداً علاج ما يحدث من خطأ في نسخ جين في خلايا الثدي يسمى «هير ٢ أو **HER2**»، هذا الخطأ يحدث في ما يقرب من ٣٠٪ من حالات

سرطان الثدي، هذا الخطأ ينتج عنه كثرة إنتاج بروتين موجود علي أسطح خلايا الورم السرطاني في الثدي يسمى «هير ٢». الهرستين هو دواء عبارة عن أجسام مضادة مونوكلونال، تقوم بالإرتباط-بشكل متخصص-ببروتين «هير ٢» الموجود علي سطح الخلايا الورمية، تاركة الخلايا السليمة دون تأثير، ومن ثم يساعد هذا الدواء المرضى علي البقاء أحياء فترة أكبر، مقارنة بالعلاجات التقليدية الأخرى.

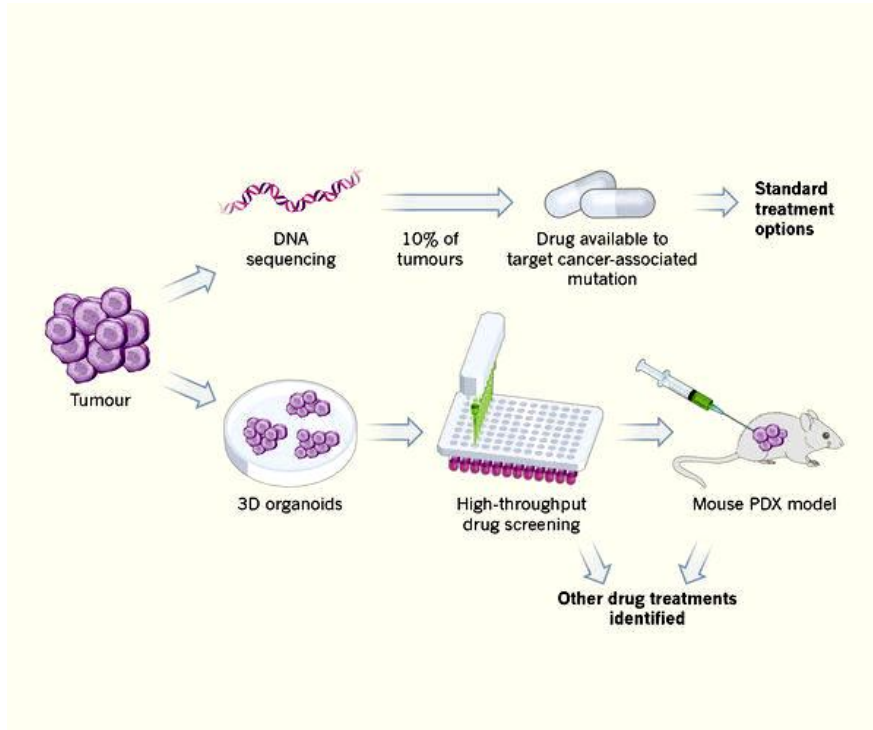
من خلال فحص وتحليل عينة DNA مأخوذة من مريض سرطان، يمكن للطبيب إختيار العلاج المناسب له حسب خصائص ورم المريض، هذا ما أوضحتة البروفيسور Dame Sally وهي England Chief medical officer، خلال تقريرها السنوي، والتي أوصت من خلاله NSH علي الإقرار بخرطنة جينوم المريض كاملاً بما يسمى Whole genome sequencing (WGS)، حيث أن ذلك سوف تصبح طريقة معيارية وقياسية مثل تحليل الدم وأخذ عينة من الورم السرطاني biopsies، وذلك عند تشخيص السرطان، ومن ثم تحديد العلاج المناسب.

المعروف أن الإنسان به حوالي ٢٠ ألف جين، تحتوي الشفرات لتعليمات عن كيفية عمل الخلايا بالجسم، ومن ثم فإن أي أخطاء في عملية نسخ الجينات في الجينوم تؤدي إلي حدوث السرطان وبعض الأمراض والعلل الأخرى، في بعض الأحيان تتوارث تلك الأخطاء من الآباء، لكن في أغلب الأحيان تحدث أخطاء في خلايا كانت من قبل سليمة ثم تحولت إلي سرطانية بسبب تلك الأخطاء. لذلك فإن خرطنة الجينوم ومن ثم تحديد التتابع الجيني لكل مريض، سوف يكشف ويوضح ما حدث من أخطاء-طفرات-وذلك عند مقارنة الخريطة الجينية في DNA خلايا الورم السرطاني مع خريطة التتابع النيوكليوتيدي في الخلايا السليمة المأخوذة من نفس المريض، ومن خلال النتائج والمعلومات يمكن للباحثين تحسين طرق التشخيص وجعلها أكثر سرعة وحساسية، كما تسمح للأطباء بإختيار علاج مناسب وعلي مقاس tailored المريض، وبذلك يكون العلاج أكثر

فعالية وكفاءة في التخلص من السرطان، هذا إضافة إلى تجنب استخدام علاجات غير مناسبة أو غير ضرورية قد يصاحبها آثار جانبية وضرر كبير على المريض.

في دراسة جديدة أخرى نشرت نتائجها في مجلة **Nature**، في ١٩ يوليو ٢٠١٧، شملت محاولات الباحثون لإيجاد علاج شخصي وتفصيل بصورة عالية الشخصية **optimal personalised** وتستهدف أماكن بالجينوم الخاص بخلايا السرطان، وبالأخص الأماكن المتغيرة بالجينوم، حيث أن حوالي ١٠٪ فقط من العينات التي تم فحصها، ظهر بها تغييرات جينية، يمكنها التوافق **match** مع العلاجات التي تستهدفها، تلك العلاجات بعضها قد تمت الموافقة عليها من قبل منظمة الغذاء والدواء **FDA**، والتي تتوافق مع حوالي ٤٠٪ من الأورام السرطانية.

إستخدم الباحثون عضيات خلوية صغيرة **organoids**، وذلك لإختبار وتقييم كفاءة حوالي ١٦٠ من المركبات العلاجية، ومن ثم تممد الباحثون بمعلومات كافية عن مدى الإستجابة للعلاجات التي تم إكتشافها، كما تعتبر مقياس ذهبي لتقييم العلاجات، والتي إستخدمت الفئران التي لديها نقص مناعة من أجل ذلك الغرض. إستخدم الباحثون ١٤٠ عينة شملت ١٨ نوع سرطان مختلف، تم تخليق ٥٦ تركيبات لعضيات خلوية وأيضاً ١٩ نموذج نقل أعضاء وهي **patient-derived xenograft (PDX)**، وبالعوم فإن العضيات تمتلك تعبير جيني مرتفع، كما تشمل إستجابات للتعامل مع المواد الغريبة، كما أن تلك الجينات التي تقوم العضيات بالتعبير عنها، تشترك في العمليات الأيضية وتؤثر في نمو الخلايا السرطانية، بما يعني ان تلك الدراسة تمهد الطريق لإيجاد علاجات عالية الكفاءة وشخصية جداً تفصيل وعللي مقاس كل مريض، تعتمد تلك العلاجات علي العلاج المناعي، وتفيد خاصة للحالات السرطانية المتقدمة، شكل (٧٠).



شكل (٧٠) علاج الأورام السرطانية باستخدام ادوية تعتمد علي الجينوم

٥- علاج سرطان المبيض عن طريق تحفيز الخلايا المناعية:

وجد العلماء أن خلايا السرطان تسرق وتقتنص الجلوكوز الهام كمصدر للطاقة من الخلايا التائية **immune T cells** لذا فهي تحرمها من مصدر الطاقة ومن ثم تعطل قيامها بدورها في مقاومة السرطان، لذا قام باحثون من جامعة ميتشيجان للصحة **University of Michigan Helth System**، بالعمل علي التحكم وتغيير العمليات الحيوية بالخلايا السرطانية في المبيض بحيث تحرمها من مصدر الطاقة التي تسرقه من الخلايا التائية، ومن ثم تمكن الخلايا التائية من القيام بدورها وتشجيعها لقتل والتخلص من الخلايا السرطانية، هذا ويمكن أيضاً

التنبؤ وتوقع مدة بقاء السرطان، وكذلك كفاءة العلاج المناعي للسرطان، وأيضاً قدرة التحصين أو اللقاح المناعي ضد هذا النوع من السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «Nature Immunology» في عددها الصادر ٢ نوفمبر ٢٠١٥.

٦- طريقة جديدة لعلاج سرطان البنكرياس:

سرطان البنكرياس هو أكثر أنواع السرطانات عنفاً وموتاً للمصابين، ولسوء الحظ لا توجد علاجات ذات كفاءة عالية في علاج هذا النوع من السرطان، سوي العلاج الجراحي والذي لا يفضلته الكثير من المرضى، وفي محاولة لدراسة طبيعة سرطان البنكرياس علي المستوي الجزيئي، ومن ثم إيجاد انواع جديدة من العلاجات علي أساس فهم جزيئات الخلايا السرطانية في هذا النوع من السرطان، قام علماء من مركز **Wake Forest Baptist Medical Center** بالتعاون مع مركز أندرسون للسرطان بجامعة تكساس و **Tianjin Medical University** و **General Hospital** بالصين، بقياس وتتبع مستوي الجزيء الصغير وهو الحمض النووي «**MIR506** micro RNA» والذي تفرزه الخلايا السليمة بصورة طبيعية، حيث يقوم بدور هام في تثبيط السرطان بالعديد من السرطانات التي تصيب الإنسان، وقد وجد أنه أيضاً يعمل علي تحفيز العلاج الكيميائي المستخدم لقتل الخلايا السرطانية في سرطان المبيض، لذا فإن وجود هذا الحمض **MIR506** بتركيز مناسب وكافي يساعد الخلايا علي أن تقوم بوظائفها طبيعياً، في المقابل فإن وجوده بمستوي أو تركيز منخفض، يحفز الخلايا السرطانية علي النمو والانتشار، في تلك الدراسة أخذ الباحثون عينات من سرطان البنكرياس في العديد من المرضى، وتم زرعها في الفئران، والتي عملت علي تكوين سرطان البنكرياس في تلك الفئران، قام الباحثون بملاحظة مستوي حمض **MIR506**، ومن خلال النتائج إستنتجوا أنه يمكن إستخدامه في علاج سرطان البنكرياس علي نهج علاجه لبعض السرطانات الأخرى مثل سرطان المبيض، حيث يقوم هذا النوع من الحمض النووي بتثبيط نمو خلايا سرطان البنكرياس،

إضافة إلى أنه يمنع العملية الخلوية والتي يتم من خلالها إنتشار هذا السرطان لأعضاء أخرى.

أيضاً وجد الباحثون أن **MIR506** يقوم بدوره في علاج السرطان في البنكرياس من خلال أنه يحفز التنظيف الخلوي الذاتي **autophagy**، وهي عملية تحدث طبيعياً بالخلايا للتحكم في نموها، حيث تقوم بحفظ توازن مصادر الطاقة بالخلية خاصة في الأوقات العصيبة التي تمر بها الخلية، كما تعمل كخادم المنزل من خلال قيامها بتنظيف الخلية من العناصر الزائدة، وحطام الخلية، أو البروتينات التي لم يكتمل بنائها في صورتها النهائية والتي تحتاجها الخلية ومن ثم فهي تمثل عبأً علي الخلية، كما تخلص الخلية من الكائنات الممرضة، هذا إضافة إلى أن تلك العملية «أوتوفاجي» تشمل موت الخلية المبرمج، لذا فهو يقوم بالتحفيز علي قتل الخلايا السرطانية، جاءت نتائج تلك الدراسة في مجلة «**Autophagy**» بعددها خلال إبريل ٢٠١٧.

٧- علاج سرطان المخ عن طريق هندسة وتعديل الحمض النووي microRNAs

لاحظ علماء من بريطانيا والهند بجامعة **University of Salford**، وجود نقص عملية التعديل أو **editing** في الحمض النووي **microRNAs** في خلايا سرطان المخ، وأن ذلك يعد خطوة هامة لفهم اوسع عن تطور ونمو سرطان المخ، ومن ثم يمكن إستخدام تقنيات تعمل علي إبطاء المرض أو تراجعته، من خلال إستغلال تلك الظاهرة. يذكر ان **microRNAs**، هو نوع خاص من الحمض النووي **RNA**، لكنه لا يشفر لبروتين، وإنما يشارك بشكل محوري في تنظيم وظائف هامة بالخلية، من خلال تنوع وحداته البنائية **Ribonucleotides**، تتمثل في عمل تعديلات **editing** في هذا الحمض النووي، وأيضاً توسيع من وظيفة **RNA**. تلك عمليات حيوية تحافظ علي التنوع الخلوي، هذا بالإضافة إلى أنها أيضاً تساعد الجسم علي التكيف وجعله ديناميكياً مع أي تغيير. في تلك الدراسة قام فريق البحث بفحص عملية تعديل **editing**، في **microRNA**،

حدثت طبيعياً في ١٣ نوع من أنسجة الجسم البشري، ومن ثم تبين ان المخ الطبيعي تحدث به كمية من عملية التعديل تلك في **microRNA**، الأمر الذي جعل فريق البحث يعمل علي إعادة استخدام طرق لهندسة جينوم خلايا المخ باستخدام بعض الطرق، مثل تقنية كريسبر **CRISPR** حيث تستهدف خلايا خاصة لإعادة او قلب **rvert** نواتج بيولوجية معينة، والتي يحفزها معرفة التتابعات الجينية للخلايا، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Scientific Reports**، وذلك في يونيو ٢٠١٧.

دراسة جديدة تعلن عن إستراتيجية جديدة أخرى في علاج السرطان العنيف الذي يصيب المخ ويسمي «جليوبلاستوما **glioblastoma**»، حيث يقتل معظم ضحاياه خلال ١٢-١٥ شهر، تلك الطريقة التي إستخدمها علماء من جامعة نورث كارولينا في شابل هل، حيث تغلبوا علي الصعوبات التي كانت تواجه الأطباء والمرضي عند أخذ عينة من الخلايا العصبية بالمخ من المرضي بسرطان المخ، لذا قام هؤلاء العلماء بإعادة برمجة الخلايا العصبية الجذعية الناضجة لتكون خادمة للهدف المرجو منها وتصبح أكثر إستجابة في مقاومة وكذلك مهاجمة خلايا الورم السرطاني بالمخ كما لو انها تضمد جرحاً حدث بالأنسجة، هذا بالإضافة إلي قيام تلك الخلايا الخادمة بتوصيل الأدوية المضادة للسرطان لأماكن الورم السرطاني بصورة إنتقائية حتي تقوم تلك الأدوية بقتل الخلايا السرطانية. أيضاً أضاف فريق البحث أن تلك الخلية لديها القدرة علي التحرك والهجرة لأماكن بالمخ بها السرطان، وكانت تلك النتائج من خلال تجارب علي الفئران وحيوانات تجارب اخري، كما أمكن هؤلاء العلماء من الحصول علي خلايا من جلد بعض المرضي بسرطان المخ وإعادة برمجتها والتي لا تستغرق سوي أربعة أيام لتخليق الخلايا الجذعية الخادمة التي تتعامل مع الخلايا السرطانية وتقتلها، ومن ثم إختبار مدي فعالية وكفاءة الطريقة الجديدة التي إستخدموها لعلاج المرضي بهذا النوع من السرطان، جاءت نتائج تلك الدراسة

في مجلة العلوم Science في عددها فبراير ٢٠١٧.

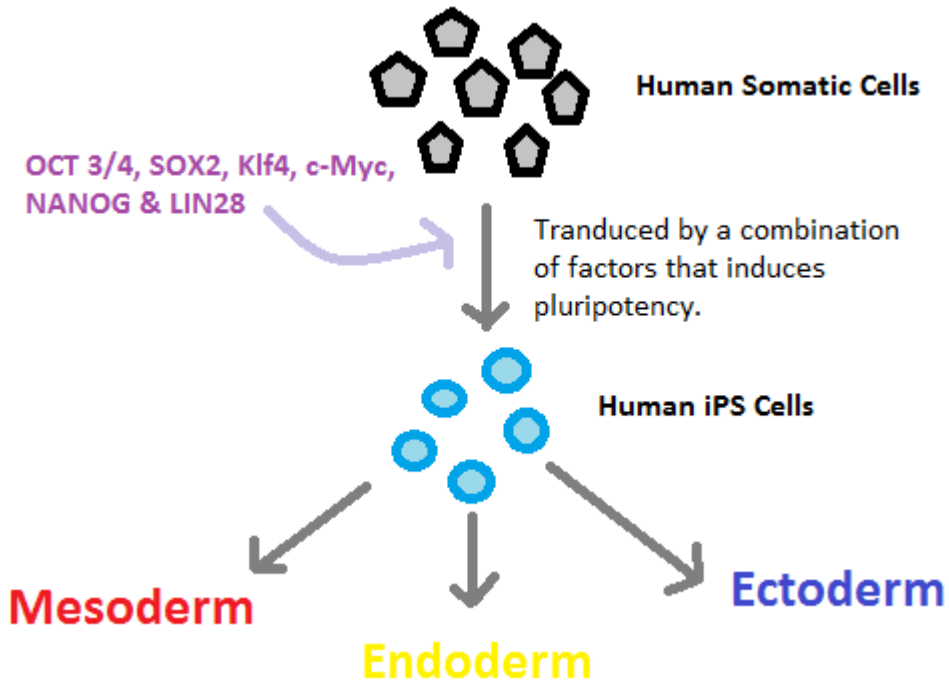
٨- دمج ثلاثة أنواع من العلاجات لعلاج سرطان المخ:

وتبعاً للطبيعة المتنوعة في خلايا المخ، والتي تتمثل في عدم إستجابة جميع الخلايا لنوع واحد من العلاج، حيث يستجيب البعض منها ولا يستجيب الآخر، لذا قام باحثون من مركز سرطان الخلايا العصبية بجامعة تكساس **Center for Neuro-Oncology at University of Texas Southwestern Medical Center** بدمج ثلاثة أنواع مشتركة هما الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي، كعلاج نموذجي لسرطان المخ «جليوبلاستوما»، في دراسات حديثة سابقة حاول العلماء علاج سرطان المخ عن طريق العلاج الجيني، وأوضحوا الباحثون خلاله عن حدوث طفرات في في جينات مستقبلات الحمض الاميني تيروسين في إنزيم الكايناز **RTK «receptor tyrosin kinase»** تلك الدراسة الحديثة أوضح الباحثون، تلك الجينات هي المفتاح الذي يدفع لحدوث سرطان المخ جليوبلاستوما، لكن المحاولات السابقة في تعديل الطفرات التي تحدث في تلك الجينات ذلك قد فشلت، ركزت تلك الدراسات علي طفرات جينات **RTK** كسبب وحيد لبدء حدوث السرطان، لكن هذا البحث بدلاً من التركيز علي جينات **RTK**، فقد أوضحت أنه يوجد ثلاثة جينات جديدة كعوامل نسخ **transcription factors**، هي المسؤولة عن سرطان المخ، وهي **Sox2. Olig2. Zeb1**، ومن ثم إكتشف فريق البحث علاج لعوامل النسخ تلك وهذا العلاج هو «**mithramycin**» والذي يقوم بتثبيط عوامل النسخ الثلاثة وإيقاف عملها في حدوث السرطان، ذلك العلاج سوف يقلل من نسبة الوفيات في سرطان المخ، هذا النوع من السرطان العنيف، حيث أن الذين يعيشون لمدة خمس سنوات بعد الإصابة بهذا المرض وبدون هذا العلاج فقط ١٠٪ من المرضى، لكن مع ذلك يحذر العلماء من التأثير السام لهذا العلاج علي الكبد في مرضي سرطان المخ. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة العلوم **Science**، في يناير ٢٠١٧.

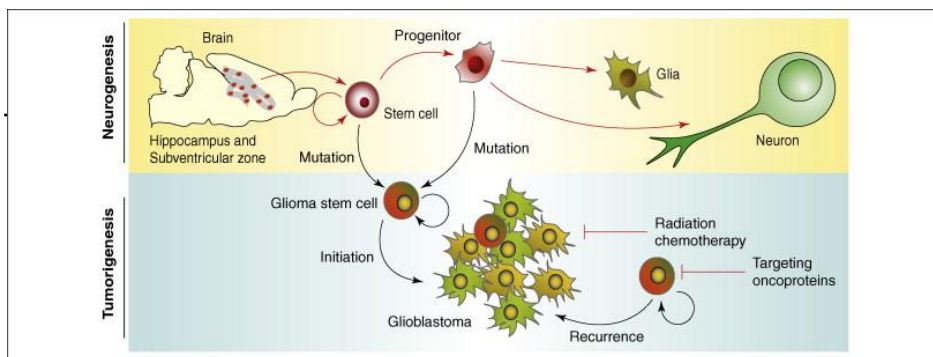
٩- علاج سرطان المخ عن طريق إعادة برمجة خلايا الجلد الناضجة:

نظراً لأن خلايا الورم السرطانية في سرطانات المخ، خاصة العنيفة منها مثل «جليوبلاستوما **glioblastoma**» تنتشر وتتغلغل خلال نسيج المخ، مما جعل من المستحيل التعامل معها وإستئصالها عن طريق الجراحة، هذا بالإضافة إلى أن خلايا سرطان المخ تلك يصدر منها إشارات كيميائية تعمل علي جذب -عن طريق الخداع- الخلايا الجذعية، والتي بدورها تعتقد -تلك الخلايا الجذعية- أن الخلايا الورمية الموجودة بالمخ كما لو انها جرح، ومن ثم تتعامل معها بالنشاط والإنقسام والتحرك خلال تلك منطقة المخ لترميم ذلك الجرح، لكن تلك الخلايا أعطت العلماء السلاح السري، والذي إذا ما إستطاعوا إعادة برمجة تلك الخلايا وكذلك تدجينها وتدريبها، لمواجهة وقتل خلايا السرطان بالمخ، أو من أجل توصيل مواد علاجية قاتلة تصل لخلايا السرطان بالمخ دونما ادني تأثير سلبي علي الخلايا السليمة، فسوف يكون إنجاز علاجي كبير. في بحث سابق، إستخدم العلماء خلايا العصب الجذعية **neural stem cells**، تلك الخلايا التي ينتج عنها الأعصاب **neurons** وباقي خلايا المخ، في فئران التجارب، وذلك لتوصيل علاجات قاتلة لخلايا الورم بالمخ، لكن قليل هي المحاولات التي تم تطبيقها علي سرطان المخ بالإنسان. ولأنه من الصعوبة الحصول علي خلايا العصب الجذعية من الإنسان، لذا في هذه الدراسة قام باحثون من شابل هيل **Chapel Hill**، بجامعة نورث كارولينا، بالحصول علي خلايا ناضجة من الجلد، وتحويلها إلي خلايا عصبية، وذلك بعد إعادة برمجتها جينياً **genetic reprogramming**، فقط في غضون أيام، قبل ذلك في البداية، وعن طريق خدعة، تم معاملة خلايا الجلد الناضجة بخليط من مواد كيميائية حيوية **biochemical cocktail** من اجل حثها ودفعها كي تكتسب خصائص الخلايا العصبية، كما إستطاع الباحثون أيضاً هندسة خلايا الجلد الناضجة من اجل جعلها تقوم بتوصيل -بصورة إنتقائية- مواد علاجية قاتلة إلي خلايا السرطان بمخ الفئران المصابون بالجليوبلاستوما، حيث تم حقن الفئران مباشرة بالخلايا الجذعية المبرمجة، والتي هي بدورها قامت بالإنشار خلال نسيج المخ، ومن ثم تقليص

الورم السرطاني بالمخ بما يعادل ٢٠-٥٠ مرة مقارنة بالفئران التي لم تحقن بالخلايا الجذعية، هذا إضافة إلى أن مدةبقاء الفئران المحقونة قد تضاعفت، شكل (٧١)، وشكل (٧٢)، تلك النتائج تم نشرها في مجلة **Science** **Translational Medicine**، وذلك في ٢٥ يونيو ٢٠١٧.



شكل (٧١) إعادة برمجة خلايا الجلد لعلاج السرطان



شكل (٧٢) يبين إستهداف خلايا السرطان عن طريق مستقبلات محددة

١٠- علاج السرطان عن طريق تجويع الخلايا السرطانية **Starving cancer**

أسلوب علاجي حديث أعلن عنه فريق بحثي من مركز أبحاث السرطان البريطاني بمعهد بيتسون مع جامعة جلاسكو **Cancer Research UK** **Beatson Institute and the University of Glasgow** تم خلاله الإعلان عن طريقة جديدة في علاج السرطان في صورة نظام غذائي لمريض السرطان تحت إشراف طبي، بحيث يتم حرمان الخلايا السرطانية من الحصول علي بعض الأحماض الأمينية الغير ضرورية **non-essential** من النظام الغذائي للفئران قد أدى إلي تطور سرطان الغدد الليمفاوية **lymphoma** وسرطان الأمعاء، حيث وجد الباحثون أن الخلايا السليمة لديها القدرة علي تكوين الحمضين الأمينين سيرين **serine** وجليسين **glycine**، في المقابل فإن الخلايا السرطانية ليست لديها القدرة علي تكوينهما لكن تحصل عليهما من خلال الغذاء الذي يتناوله المريض، لذا فكر الفريق البحثي في قطع الطريق وتجويع الخلايا السرطانية من خلال نظام غذائي يحرم الخلايا السرطانية من الحصول علي تلك الأحماض الأمينية، ومن ثم تفقد قدرتها علي إتمام عملية الإنقسام لغياب ما يلزم من أحماض أمينية، لذا فقد فسر الباحثون ذلك، لأن النظام الغذائي يعمل علي تنشيط جين يسمى **Kars** وهو

الجين الذي قد تم إبطال عمله في حالة السرطان، كما هو الحال في سرطان البنكرياس، ولأنه في حالة حدوث عطب بهذا الجين يجعل الخلايا السرطانية تكون ما تحتاجه من الحمض الأميني سيرين وجليسين، لذا فتنشيط هذا الجين يحرمها من تلك الخاصية. تلك النتائج تم نشرها في مجلة **Nature** خلال إبريل ٢٠١٧.

١١- طريقة جديدة لعلاج سرطان المريء عن طريق تثبيط أيض الجلوتاثيون:

إستطاع علماء من مراكز مختلفة متخصصة في السرطان بالإشتراك مع علماء من جامعة كاليفورنيا في لوس أنجيلوس بامريكا، أن يكتشفوا طريقة جديدة في علاج سرطان مميت وهو فسرطان الخلايا المخاطية في المريء **esophageal ESCC «squamous cell carcinoma»**، عن طريق إستخدام يقوم بتثبيط أيض الجلوتاثيون، حيث من خلال الدراسة تبين للباحثين أن مسار أيض الجلوتاثيون متوفر بصورة كبيرة في الخلايا السرطانية مقارنة بالخلايا السليمة، لذا قام الباحثون بإستخدام أحد العلاجات وهو **L-buthionine-sulfoximine** **BSO** والذي يقوم بمحو ومعادلة الجلوتاثيون، ومن حيث النتائج التي حصل عليها الباحثون من خلال قيامهم بعلاج الفئران المصابة بسرطان المريء بعلاج **BSO**، تبين لهم أن تراجع السرطان في تلك الفئران المعالجة مقارنة بالفئران التي لم تعالج، حيث يقوم **BSO** بتقليل إنقسام الخلايا ومن ثم وقف نموها وتكوين الورم السرطاني، هذا بالإضافة إلي أن هذا العلاج يعمل علي تنشيط عملية الموت المبرمج للخلايا السرطانية **apoptosis** أيضا أوضحت النتائج الدور الهام للجلوتاثيون في تطور وإنتشار السرطان مما يعطي دليل علي أن تثبيط أيض الجلوتاثيون تعد هامة وفعالة في علاج سرطان المريء. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature** في نوفمبر ٢٠١٦.

١٢- علاج غير تقليدي للسرطان:

دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد بيتسون لأبحاث السرطان في جامعة جلاسكو بالمملكة المتحدة، رأس فريق البحث فيها الدكتور ستيفان تيت

Stephan Tait ونشرت نتائجها في مجلة **Nature Cell Biology** في الثاني من سبتمبر ٢٠١٧. في تلك الدراسة، أعلن فريق البحث عن طريقة جديدة لإستئصال سرطان القولون، تلك العملية تسمى «موت الخلايا السرطانية الغير معتمد علي الكاسباسيس **(CICD caspase-independent cell death)**، وتلك العملية تختلف عن الطرق التقليدية الحالية في علاج السرطان، والتي تعتمد علي قتل خلايا السرطان من خلال حث أو تشجيع موت الخلايا المبرمج **apoptosis**، والتي من خلالها يتخلص الجسم من الخلايا الغير طبيعية او الغير ضرورية عن طريق تنشيطها لبروتين يسمى «كاسباسيس **caspases**»، تلك العملية غالباً ما تكون غير فعالة في القضاء علي خلايا السرطان، هذا إضافة إلي أن تنشيط موت الخلية السرطانية المبرمج عن طريق العلاج الكيماوي أو المناعي، غالباً ما تكون طريقة في العلاج غير فعالة في إستئصال السرطان، حيث تقاوم بعض الخلايا تلك العلاجات، ومن ثم تنشط بعد العلاج، وتكون سبب إرتداد السرطان-إنتكاس- بعد العلاج.

في تلك الدراسة، أعلن الباحثون عن طريقة جديدة وهي **CICD** والتي تدفع أو تشجع الجهاز المناعي لمهاجمة وقتل خلايا السرطان من خلال عملية أيضية تتم علي غشاء الميتوكوندريا **mitochondrial outer membrane** **(MOMP perimetabilization)**، والتي تقتل خلايا السرطان دون أن يتحرر- ينتج- بروتينات الكاسباسيس كالتى تتحرر في عملية مةت الخلية المبرمج، حيث تقوم **CICD** بإرسال إشارات للجهاز المناعي وتستحثه ومن ثم يستجيب مباشرة لمهاجمة وقتل أغلب خلايا السرطان، بما يعني أن عملية **CICD** واعدة وفعالة في علاج عدد كبير من السرطانات المختلفة بكفاءة عالية مقارنة بالعلاجات التقليدية.

١٣- دراسة جديدة عن علاج سرطان الدم الميلودي الحاد بتحفيز أدوية القلب:

في دراسة جديدة نشرت نتائجها في أول سبتمبر ٢٠١٧، بمجلة **Cancer Cell**، والتي أوضحت نتائجها أن سرطان الدم الميلودى الحاد **AML** يجعل أوعية الدم بالنخاع العظمي تزيد فيها ظاهرة تسريب السوائل من خلالها ومنها العلاج الكيماوي، فلا يصل إلى خلايا سرطان الدم الميلودية، مما يؤدي إلى نقص فاعلية العلاج وكفاءته، كما وجد الباحثون أن استخدام المرضى للعقاقير الخاصة بأمراض القلب والتي تستخدم بشكل عادي لمرضى القلب، تعمل تلك العقاقير على منع التسريب من الأوعية الدموية في أوعية الدم في نخاع عظام مرضى **AML** مما يؤدي إلى وصول العلاج الكيماوي للخلايا السرطانية، ومن ثم تزيد من كفاءة العلاج ونتائجه في الشفاء. كانت ديانا باسارو **Diana Passaro** في معهد فرنسيس كريك، قد قامت بدراسة على تلك الظاهرة، ومن ثم قام زملائها في نفس المعهد بإستكمال تلك الدراسة، بنتائج جديدة، رأس فريق البحث في تلك الدراسة دومينيك بونيت **Dominique Bonnet**، ونظراً لأن العلاج الكيماوي يمثل الاختيار الأول لمرضى **AML**، إلا أن دراسات عديدة تؤكد أن حوالي خمس المرضى لا يستجيبون للعلاج الكيماوي في البداية، و٤٠-٦٠٪ يحدث لهم إنتكاسة-أي إرتداد السرطان-بعد خضوعهم للعلاج الكيماوي، نظراً لمقاومة خلايا السرطان له، لذلك قام فريق البحث في تلك الدراسة، بإستخلاص نخاع العظام من مرضى **AML**، ثم حقنها في الفئران، وبعد ذلك قاموا بمقارنة نخاع العظام في الفئران المصابة بالسرطان بعد حقنها مع نخاع العظام في الفئران السليمة، وذلك بالفحص الميكروسكوبي **intravital microscopy**، حيث أكدت النتائج وجود تسريب في الأوعية الدموية في نخاع العظام في الفئران المصابة بسرطان الدم **AML** مقارنة بالفئران السليمة، هذا وعن طريق فحوصات أخرى تبين وجود نقص في مستوى الأكسجين بالفئران المصابة مقارنة بالسليمة، وذلك نتيجة حاجة خلايا السرطان لإمتصاص أكسجين أكثر، فأدى ذلك إلى زيادة في إنتاج أكسيد النيتريك **(NO) nitric oxide**، وهو مركب كيميائي يعمل على إرتخاء في الأوعية الدموية، ومن ثم زيادة في معدل تدفق الدم، لذلك توقع

الباحثون أن أكسيد النيتريك يساعد في زيادة التسريب بالإوعية الدموية في نخاع العظام، ولذلك يتسرب بدوره أيضاً العلاج الكيماوي.

قام الباحثون بعلاج الفئران المصابة بسرطان AML بالعقاقير التي تمنع أو تغلق إنتاج أكسيد النيتريك **NO blockers** والتي لا تمنع فقط تسريب السوائل بالالوعية الدموية، وغنماً أيضاً تسمح للعلاج الكيماوي للوصول إلى خلايا السرطان، مما يزيد من كفاءة العلاج ونسبة الشفاء.

١٤- علاج جديد يمنع حدوث العقم في النساء الذين يعالجون بالإشعاع:

أعلن باحثون من قسم علوم الطب الحيوي والبيولوجيا الجزيئية والوراثة في جامعة كورنيل في إيثاكا **Ithaca, NY**، عن مجموعة من العقاقير لها تأثير فعال وقوي في مقاومة العقم في النساء والذي يحدث نتيجة خضوع هؤلاء النساء المصابات بالسرطان للعلاج الإشعاعي. رأس فريق البروفيسور جون سيمنتري **John Schimenti**، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة الوراثة **Genetics** أول سبتمبر ٢٠١٧. في تلك الدراسة قام الباحثون باستخدام طرق لتعطيل نشاط يسمى **CHK2 (checkpoint kinase2)**، والذي يتسبب في تعطيل عملية إصلاح ما تم تدميره في **DNA** للخلايا التي تكون البويضات **oocytes** فيدمرها، جراء التعرض للإشعاع وذلك عن طريق استخدام عقار من مثبطات **CHK2**، هذا العقار يعمل على إصلاح **DNA** البويضات فيجعلها صالحة للإخصاب وتكوين الجنين، وكانت مثبطات **CHK2** تؤدي إلى حدوث عقم في النساء الذي يتعرضون للإشعاع، مما كانت تضطر لتجميد بويضاتها قبل الخضوع للعلاج الإشعاعي، وما يتبعه من بعض المشاكل.

أوضح فريق البحث أن أحد العقاقير المثبطة لجين **CHK2** ويسمى **CHK2iII**، وهو عبارة عن جزيء صغير كان قد تم إختباره كمضاد للسرطان من قبل، حيث يعمل على تحفيز وإستهداف-ضرب **knockout** جين **CHK2** في

إنث الفئران، مما يؤدي إلى تعطيل مسار **CHK2** ومن ثم يعالج الفعل التدميري للعلاج الإشعاعي أو الكيماوي للبيوضات، وتكون النتيجة إحتفاظ الإنث بالخصوبة ومنع العقم حتي بعد العلاج الإشعاعي، ويأمل الباحثون في تطبيق تلك العقاقير بنجاح علي الإنسان.

١٥-البكتريا وعلاج السرطان:

إستخدمت بعض أنواع البكتريا في علاج السرطان، علي سبيل المثال قام باحثون بإستخدام بكتريا السالمونيلا **Salmonella** لتحفيز الجهاز المناعي لمهاجمة خلايا الورم السرطانية، خاصة سرطان القولون، وذلك لأن تلك البكتريا تقوم بتعطيل-تثبيط-إنزيم يسمى «إندول أمين ٢-٣ داي أوكسيداز **indoleamine 2-3 dioxygenase**» وهذا الإنزيم يساعد خلايا السرطان للهروب من ملاحقة-مهاجمة-خلايا السرطان، هذا وقد أوضحت الأبحاث علي أن بكتريا السالمونيلا تفضل نسيج القولون المصاب بالسرطان وبذلك تتراكم فيه بنسبة كبيرة مقارنة بالأنسجة الأخرى مثل الكبد أو الطحال، لعدة أسباب: منها أن بكتريا سالمونيلا تنجذب كيميائياً للمركبات التي تفرزها خلايا السرطان، أيضاً وجود مصدر غذائي غني بالعناصر التي تتطلبها البكتريا لنموها وتكاثرها في خلايا القولون السرطانية، ومن ثم يوفر عليها التنافس مع أنواع من البكتريا الأخرى علي الغذاء، هذا إضافة إلي أن نسيج الورم السرطاني للقولون يحميها من مهاجمة الجهاز المناعي.

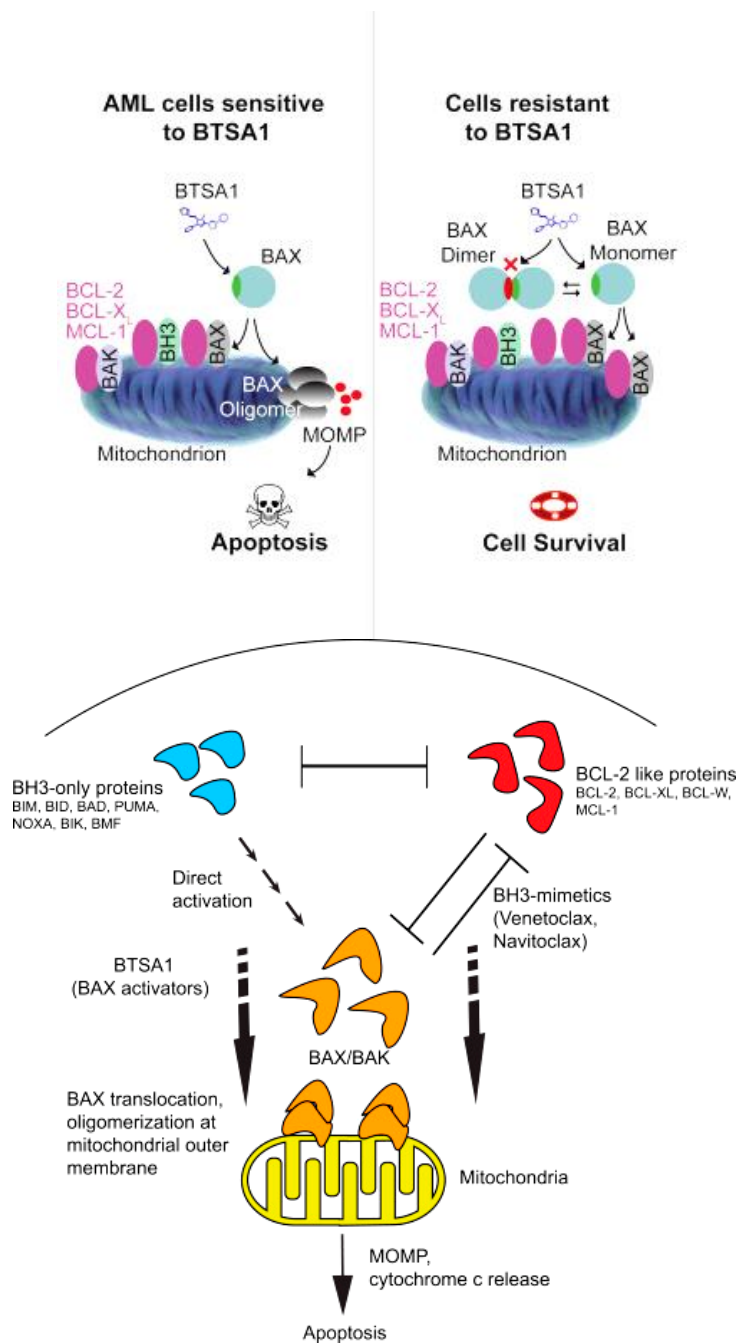
ما سبق ضمن أسباب إستخدام بكتريا السالمونيلا في علاج السرطان، وذلك لأنها تفرز سم-توكسين-يقوم بتحفيز عملية الموت المبرمج لخلايا السرطان، كما أنه قد تم إستغلال أن تلك البكتريا مزدة بأسواط تساعد علي الحركة، من ثم أستخدمت بكتريا السالمونيلا في توصيل عقاقير قاتلة لخلايا الورم السرطانية، والتي تتعمق في الورم السرطاني بشكل كبير يضمن وصول العلاج إلي عمق الورم السرطاني وتحطيم خلاياه.

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مستشفى كليفلاند، وتناولت مقارنة المحتوى البكتيري لنسيج الثدي المصاب بالسرطان-سرطان الثدي-مع نسيج الثدي السليم، وكانت النتائج التي حصل عليها لأول مرة الباحثون، وهي تواجد بكتريا تسمى **Methylobacterium** بكمية كبيرة في أنسجة الثدي السليمة مقارنة بأنسجة الثدي المصابة بالسرطان والتي خلت من تلك البكتريا، تقوم البكتريا بدور في مهاجمة خلايا الورم السرطانية، في عملية تسمى بروبيوتيك **probiotics** في نسيج الثدي، هذا وتعيش تلك البكتريا ضمن المحتوى البكتيري في جسم الإنسان «ميكروبيوم **microbiome**» لذا سوف تكون محل إهتمام الباحثون، وقد كان الباحثون يسلطون الضوء خاصة علي البكتريا التي توجد بالقولون والأمعاء والقناة الهضمية بالعموم، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «إنكوتارجيت **Oncotarget**» وذلك في ٥ أكتوبر ٢٠١٧، في تلك الدراسة، إكتشف الفريق البحثي وجود مستوي مرتفع من بكتريا موجبة لصبغة جرام في عينات بول مرضي السرطان، من ضمن تلك البكتريا **Staphylococcus** و **Actinomyces** مما يستدعي عمل دراسات اخري تكميلية للوقوف علي الدور الذي تقوم به تلك البكتريا في علاج السرطان.

١٦- مركب جديد يقتل فقط خلايا السرطان:

إكتشف علماء من كلية ألبرت أينشتين للطب في برونكس **NY** مركب جديد يسمى **BAX Trigger Site Activator1 (BTSA1)** والذي يحفز مباشرة إنتحار **apoptosis** خلايا سرطان الدم الميلودي الحاد **AML**، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cancer Cell**، وذلك في أكتوبر ٢٠١٧. وتعتبر عملية الإنتحار التي تتم في الخلايا بصورة طبيعية من ضروريات سلامة الخلايا، وذلك لأن الخلايا تقوم من خلالها بالتخلص من المكونات أو الخلايا الغير مرغوب فيها أو الزائدة، علي سبيل المثال، أثناء نمو الجنين تحدث تلك العملية من اجل التخلص من الأنسجة الزائدة، والتي إن بقيت تسبب إعاقة في إستمرار النمو،

بعض العلاجات الكيماوية تعمل أصلاً علي تشجيع وتحفيز عملية الإنتحار الخلوي تلك، وذلك بصورة غير مباشر، من خلال تحطيم DNA خلايا السرطان، هذا الإسلوب العلاجي نجح في علاج سرطان الدم AML ومن ثم يمكن تطبيقه كما قال الباحثون علي أنواع سرطانية أخرى. المركب الجديد يستهدف مكون من البروتين علي سطح الخلايا يسمى باكس BAX، هذا البروتين عند تنشيطه، يستخدم طاقة الخلية في إحداث ثقب في غشائها من خلال الميتوكوندريا (شكل ٧٣)، مما يؤدي إلي موتها، لكن في حالات كثيرة، تقوم الخلايا السرطانية بالتهرب من ذلك الفخ، من خلال تصنيعها للكثير من البروتينات المضادة لعملية الإنتحار تسمى anti-apoptosis، تلك البروتينات تقوم بتثبيط -تعطيل عمل- باكس BAX وكذلك الجزيء الذي يقوم بتنشيطه، ومن ثم تعيش وتستمر في الإنقسام. لذلك فكر البروفيسور جافاثيوتيس Gavathiotis وزملاءه في إنتاج مركب يعمل علي وقف -تثبيط- قدرة خلايا السرطان علي مقاومة عملية الإنتحار، وذلك من خلال إستخدام الكمبيوتر لفحص أكثر من مليون مركب لإيجاد بعضها والذي يستطيع الإرتباط بقوة في مكان باكس BAX ومن ثم يقوم بتعطيل دوره، أسفرت نتائج تلك العملية عن وجود ٥٠٠ مركب واعدة تقوم بتلك المهمة، وقد وجد الباحثون أن أكثر مركب قادر علي تحفيز باكس BAX هو BTSA1، والذي حفز علي إنتحار الخلايا السريع، وذلك من خلال تطبيق هذا المركب علي خطوط مختلفة لخلايا سرطان AML، وعندما إختبر الباحثون مركب BTSA1 في عينات الدم للمرضي الأكثر خطورة لسرطان AML، وجد الباحثون زيادة كبيرة في عملية الإنتحار لخلايا السرطان دون التأثير علي الخلايا السليمة، كما حصل الباحثون علي نتائج مشابهة عندما تم إستخدام المركب لعلاج الفئران المصابة بسرطان AML والذي تم فيها إنتحار الخلايا السرطانية بدون أية سمية علي الخلايا السليمة، ويقول الباحثون أن الخطوة القادمة سوف يتم فيها تطبيق مركب BTSA1 علي نماذج من الحيوانات المصابة بسرطانات مختلفة.



شكل (٧٣) يبين عملية موت خلايا السرطان بعملية الإنتحار الخلوي

١٧- تحطيم خلايا السرطان في ثلاثة أيام عن طريق تعديل الكروماتين:

نظراً لتصلب وقدرة خلايا السرطان علي مقاومة العلاجات الحالية، أعلن باكمان Backman وزملاءه من كلية McCormick للهندسة في جامعة نورثويسترن Northwestern في إيفانستون Evanston، إلينوي IL، عن طريقة جديدة يتم الكشف خلالها عن تركيب كروماتين خلايا السرطان، حيث أن طريقة تحزمه وشكله تؤثر في بقاء خلايا السرطان ومن ثم مقاومته للعلاجات، لذلك عمل الباحثون خلال تلك الدراسة علي الكشف عن تركيب الكروماتين والعمل علي تغيير صورته وشكله وتحزمه بالخلايا السرطانية، يجعله أكثر سهولة بالتأثر بالعلاجات الكيماوية. المعروف أن الحامض النووي دي إن إيه DNA في نواة الخلية يحيط به بروتينات الهيستونات، وكلاهما يكونان معاً الكروماتين، وظيفة الكروماتين هي أنه يحزم-يعبأ-الشفرات الوراثية ويحيطها بعناية في النواة، ويقوم أيضاً بتنظيم فتح عمل وغلق الجينات، اما في خلايا السرطان فالإضافة إلي ذلك يساعد الكروماتين الموجود في خلايا السرطان علي تطورها وتكيفها لمقاومة العلاجات، مما يسمح لها بالبقاء والإستمرار دون تأثر بالعلاج.

في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون تقنية جديدة تسمى Partial Wave Spectroscopic (PWS) microscopy والتي يمكن من خلالها مشاهدة وتعقب الكروماتين في لحظتها داخل خلية السرطان الحية المنزرعة، حيث بإمكان الباحثون قياس وإحصاء الكروماتين علي مقياس مدرج دقيق للغاية (٢٠-٢٠٠ نانوميتر)، تلك الدرجة أو النقطة الدقيقة، عندها يؤثر الكروماتين في تكوين خلايا السرطان، وبإستخدام تقنية PWS، تمكن الباحثون من تتبع وملاحظة الكروماتين في خلايا السرطان، ومن ثم إستنتاجوا أن كروماتين خلايا السرطان له خصوصية في إحاطته وطريقة تحزمه للمادة الجينية في DNA والتي ترتبط بالتعبير الجيني، تلك الصورة للكروماتين تساعد خلايا السرطان في الإفلات من تأثير

العلاجات، هذا واكتشف الباحثون من خلال الفحوصات، انه كلما زاد الخلل وعدم التجانس في كثافة وتحزم الكروماتين بالنواة، إرتبط ذلك بالزيادة في قدرة خلايا السرطان علي البقاء ومقاومة العلاج الكيماوي، في المقابل فإن صورة الكروماتين وشكله المنظم في كثافة تحزمه وتعبئته حول المادة الجينية، إرتبط ذلك التركيب بموت خلايا السرطان الكبير عند إستخدام العلاج الكيماوي، وإعتماداً علي هذا الإكتشاف، إفترض الباحثون ان تغيير تركيب الكروماتين، وذلك بتغيير في الإلكتروليتات بأنوية خلايا السرطان، ومن ثم جعله اكثر نظاماً في كثافة التحزم، سوف تؤهل خلايا السرطان وتحفزها لتكون وجعلها سهلة التأثر بالعلاجات بشكل كبير.

إختبر الباحثون في تلك الدراسة ولتطبيق الإستراتيجية الجديدة في العلاج عقارين معتمدين من FDA، هما Celecoxib ويستخدم في تخفيف الألم، والعقار الثاني هو Digoxin ويستخدم في علاج تليف الشريان وفشل القلب، وكلا العقارين يمكنهما تغيير كثافة تحزم الكروماتين، لذلك قام الباحثون بدمج العقارين، تحت مسمى (CPTs) **chromatin protection therapeutics**، وإستخدامه الباحثون مع العلاج الكيماوي في الإختبار العلاجي في المعمل، حيث كانت المفاجأة انه وبعد ٢-٣ ايام ماتت كل خلية سرطانية، لأنها فقدت الإستجابة، حيث ان مركبات CPTs لم تقتل الخلايا، لكنها عملت علي تفكيك-تشتيت-الكروماتين، ومن ثم تعطيل قدرة الخلايا السرطانية علي التطور والتكيف لمقاومة العلاج، وهو ما يشبه «كعب أخيل خلايا السرطان»، والتي سوف تجعل تلك الطريقة الجديدة واعدة في علاج السرطان. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Biomedical Engineering في نوفمبر ٢٠١٧.

١٨- تعطيل عملية إصلاح DNA خلايا السرطان:

إكتشف باحثون من كلية الطب في جامعة واشنطن في سانت لويس، طريقة جديدة لعلاج السرطان، تتمثل في تعطيل عملية إصلاح دي إن إيه والتي تحدث في

الخلايا بصورة مستمرة، حتي تحافظ علي بقائها ولا تموت جراء التلف الذي يحدث في DNA، نشرت النتائج في مجلة Natuer في ٨ نوفمبر ٢٠١٧.

بعض العلاجات الكيماوية والتي كانت تستخدم في علاج السرطان، معروفة بأنها عوامل «تضيف مجموعات ألكيل **alkylating agents**» وذلك بأنها تنزع ذرة هيدروجين من «الألكانات» في المركب -مثل الحمض النووي- فتؤدي إلي تحولها بعد نزع الهيدروجين، إلي مجموعات ألكيل (مثل نزع هيدروجين من CH_4 فيتحول إلي CH_3)، فإذا حدث ذلك وأضيفت مجموعات ألكيل في جزيء دي إن إيه الخلايا السرطانية، يؤدي ذلك إلي قتلها، عن طريق فقدانها القدرة علي إصلاح DNA خلاياها، هذا وتعتمد بعض السرطانات علي بروتينات تساهم في إصلاح DNA ن ومن ثم إذا إستهدفت تلك البروتينات بعقاقير تثبط وتعطل عملها، كانت تلك طريقة جيدة لقتل خلايا السرطان، وعلاج السرطان بطريقة مبتكرة.

المعروف ان إضافة مجموعات ألكيل يمكن أن تحدث طبيعياً، وذلك في إستراتيجية لإعادة ما تلف من DNA فيها، وأيضاً بعض العلاجات الكيماوية تدفع لإتمام تلك العملية، مثلاً عقار **Busulfan** الذي يستخدم لعلاج سرطان الدم، وعقار **Temozolomide** ويستخدم في علاج أورام المخ السرطانية، عن طريق تكوين مجموعات ألكيل في جزيء DNA الخلايا السرطانية، فيقتلها، وأثبتت الفحوصات والاختبارات أنه تم التعرف علي مجموعة بروتينات تتجمع بالقرب من مواضع علي DNA الذي تحولت فيه تكوين مجموعات ألكيل علي مواضع فيه، مجموعة البروتينات تلك لها مفتاح، وإذا حدث وفقدت الخلايا ذلك المفتاح، غالباً ما تموت وتفقد مفتاح عملية إصلاح DNA فيها نتيجة لتأثير العلاجات الكيماوية، تبين أيضاً في تلك الدراسة، أن بعض الاورام السرطانية والتي تعالج كيماوياً ويحدث فيها تكوين مجموعات ألكيل (تعطيل عملية إصلاح DNA فيها)، قد ظهرت بها مستويات مرتفعة من بروتينات إصلاح DNA

والتي تضيف مجموعات ألكيل، تلك الظاهرة إعتبرها الباحثون نقطة هامة ومحورية، يمكن إلتقاطها، في كون الأورام التي يحدث فيها تكوين مجموعات ألكيل كنتيجة للعلاج الكيماوي وبها مستويات عالية من مفتاح بروتينات إصلاح DNA، غالباً تعتمد علي تلك البروتينات في مقاومة العلاجات الكيماوية، ومن ثم من الممكن تصميم عقار سام وقاتل للأورام السرطانية فقط، دون المساس بالخلايا السليمة، وذلك عن طريق إستهداف مسار عملية إصلاح DNA والتي تحدث بتأثير عوامل تسبب **alkylation**، ويمثل عقار «أولارباريب **olaparib**» والذي تم إعتماده في ٢٠١٤، لعلاج سرطان المبيض الوراثي، أحد العقاقير الكيماوية والتي تعمل بطريقة مشابهة، في كونه يعطل مسار عملية إصلاح DNA، حيث يستهدف الأورام السرطانية، والتي عادة تعتمد علي مسار إصلاح DNA عن طريق ترميم وتجميع أجزاء DNA التي حدث فيها عطب، ومن ثم تعيده صحيحاً مرة ثانية فتبقي علي الخلايا حية، إلا أن عقار أولارباريب **olaparib** يقوم بتعطيل -غلق- ذلك المسار، والتي تعتمد عليه الخلايا السرطانية لبقائها حية، مما يؤدي إلي موتها.

أسباب إنتكاس relapse بعض السرطانات بعد العلاج وطرق جديدة للتغلب عليها:

١- سرطان الثدي:

في دراسة حديثة قد تمهد الطريق لتقليل معدل الإنتكاس -عودة السرطان- بعد خضوع مرضي سرطان الثدي للعلاج الجراحي والكيماوي، وذلك بالتعرف علي الخلايا السرطانية المتخفية -المحتالة **rouge cells**- والتي تتخفي وتختبأ بعيداً عن الإقتناص أو العلاجات. وبالرغم من التقدم الملموس في علاج سرطان الثدي، إلا أن الصعوبة التي كانت يتعرض لها المرضي هي عودة السرطان -إنتكاسة- والذي يكمن في الخلايا **residual cells** التي تتخفي بعد الجراحة والعلاج الكيماوي، ومن ثم تنشط بعد ذلك ويعود السرطان من جديد وهو

السبب الرئيسي الذي يعجل بموت المرضى، تلك الخلايا من الصعوبة تعقبها أو التعرف عليها إلا بعدما تنشط من جديد وتنمو. كان التحدي أمام الباحثون في المعمل الأوربي للبيولوجيا الجزيئية **European Molecular Biology Laboratory** هو عزل تلك الخلايا لدراسة طبيعتها، قام الباحثون من خلال النتائج التي نشرت بمجلة **Journal of Clinical Investigation** في مايو ٢٠١٧، لذا استخدموا الفئران كنموذج مشابه لخلايا الإنسان. وعن طريق استخدام طريقة جديدة شملت ما يسمى بالعضيات **organoids**، وهي تجمعات صغيرة من الخلايا التي تم زراعتها خارج الجسم، تلك العضيات تشبه **mimic** تركيباً ووظيفياً الأعضاء التي ثبت فائدتها في إختبارات علاجات السرطان، وكذلك فحص الأعضاء والعلاجات الشخصية **personalized treatments**. قام فريق البحث بفحص النسخ الجيني وكذلك مسارات أيض الخلايا المتبقية والتي تسبب الانتكاسة.

وكانت النتيجة التي جذبت الانتباه هي أن تلك الخلايا تتميز بخصائص وصفات جزيئية خاصة تميزها عن خلايا الثدي السليمة، إستطاع الباحثون التعرف علي البصمة-الصيغة-الكيميائية والتي من خلالها تقوم الخلايا المتبقية ببناء الدهون، ومن ثم تشارك وتتميز عملية بناء الدهون المختلفة تلك بمستوي مرتفع من الأكسجين النشط **reactive oxygen species**، هذا الأكسجين يقوم بتحطيم أو له تأثير ضار بالحامض النووي **DNA** في الخلية، ويعتقد الباحثون أن له دور هام في تحفيز أو الإسراع في عملية الانتكاسة وعودة نمو السرطان ثانية. وللتأكيد علي أهمية التغيرات الأيضية التي تتم في الخلايا السرطانية المتبقية، قام الباحثون بعكس مسار تلك التغيرات، وكانت النتيجة أنهم لاحظوا أن الورم السرطاني في الفئران لا يبدو عليها الشفاء، ومن ثم أخذوا عينة **biopsy**، وفحصوها لتسجيل الاختلاف والتغير الذي حدث بالخلايا المتبقية تلك في العينة السرطانية، وذلك من خلال مقارنة ما حدث للعضيات في تلك الخلايا.

أكدت أيضاً تلك النتائج عدة جهات بحثية أخرى وهي المركز القومي لأمراض الأورام في هيدلبرج بألمانيا والمعهد الأوربي للأورام في ميلان بإيطاليا، وكما كان يتوقع الفريق البحثي، فإن تلك النتائج قد ضاعفت من التأكيد على حدوث تلك التغييرات في عمليات أيض الدهون والتي تماثل ما يتم في خلايا أنسجة الإنسان، بما يعكس أن أيض الدهون سوف يكون الهدف الواعد والمثير في منع وفهم كيفية علاج سرطان الثدي دونما إنتكاسات أو عودة السرطان بعد الخضوع للجراحة والعلاج.

إنتكاس سرطان الثدي حتي بعد ٢٠ عاماً من العلاج؛

في دراسة علمية أخرى جديدة عن سبب إنتكاس سرطان الثدي، أجرتها مؤسسة EBCTCG التي مولت الدراسة، والتي تقول إلى أن سرطان الثدي قد يعاود الظهور مرة أخرى بعد بقاءه خاملاً لنحو ١٥ عاماً بعد علاجه بنجاح. وتعد النساء اللواتي أصبن من قبل بأورام كبيرة وسرطانية وامتدت إلى العقد الليمفاوية أكثر عرضة لخطر عودة السرطان مرة أخرى بنسبة تصل إلى ٤٠ في المئة. وقال باحثون في دراستهم، المنشورة في دورية «نيو إنجلاند أوف ميديسين New England of Medicine» وذلك في نوفمبر ٢٠١٧، إن التوسع في استخدام العلاج الهرموني قد يحد من خطر عودة الورم. وحلل العلماء تطور المرض لدى ٦٣ ألف امرأة، أصبن جميعاً بالأشكال الشائعة لسرطان الثدي، على مدار ٢٠ عاماً. ويغذي هذا النوع من الأورام هرمون الأستروجين **estrogene**، الذي يحفز الخلايا السرطانية على النمو والانقسام المتسارع.

ويتلقى كل مريض مجموعة أدوية أو عقاقير، مثل مثبطات التاموكسيفين **tamoxifen inhibitors** أو الأروماتاس **aromatase inhibitors**، التي تمنع آثار الأستروجين أو تمنع وصول إمدادات الهرمون. وعلى الرغم من مرور خمسة أعوام من علاج السرطان، كما وجدت خلال تلك الدراسة بعض السيدات أنه بعد ١٥ عاماً حدث وإنتشر السرطان في باقي أجزاء الجسم، بينما

انتشر في جسد بعضهن بعد ٢٠ عاما. وقد ذكرت الدراسة أن النساء اللائي أصبن بأورام كبيرة وسرطانات كانت قد انتشرت **metastasis** إلى أربعة عُقدٍ ليمفاوية **lymph nodes** أو أكثر كن أكثر عرضة لخطر الإصابة بالسرطان خلال السنوات الـ ١٥ التالية. وتعد النساء اللائي أصبن بسرطانات صغيرة ولم تنتشر في العقد الليمفاوية أقل عرضة لانتشار السرطان بنسبة ١٠ في المئة خلال هذه الفترة.

وذكر الباحث الرئيسي في تلك الدراسة، «هونجشاو بان»، من جامعة أكسفورد: «من اللافت بقاء سرطان الثدي خاملا لهذه الفترة الطويلة ثم انتشاره بعد سنوات عديدة، مع استمرار الخطر نفسه لسنوات، واستمرار ارتباطه بقوة بحجم السرطان الأصلي، واحتمالات انتشاره إلى العقد الليمفاوية». ومن المعروف لدى الأطباء منذ وقت طويل أن «التاموكسيفين» يُحد من مخاطر عودة السرطان **recurrence** بنسبة تصل إلى الثلث خلال الأعوام الخمس التي تعقب توقف العلاج. وقد أشارت دراسة حديثة إلى أن التوسع في استخدام العلاج بالهرمونات لنحو ١٠ أعوام ربما يكون أكثر فعالية في منع سرطان الثدي من العودة أو الوفاة.

الأستروجين يحفز خلايا سرطان الثدي على النمو والانقسا

ويُعتقد بأن مثبطات الأروماتاس **aromatase inhibitors**، التي تعمل فقط مع السيدات في المرحلة ما بعد انقطاع الطمث **menopause**، قد تكون أكثر فعالية. لكن ثمة آثارا جانبية في استخدام العلاج بالهرمونات، إذ يمكن أن يؤثر استخدامه في نمط حياة المريض وجودتها، ويدفعه إلى التوقف عن تلقيه. وقال «أرني بوروشوثام»، كبير مستشاري الأبحاث السريرية في مؤسسة أبحاث السرطان البريطانية، وهي المؤسسة التي مولت الدراسة: «نحن بحاجة إلى معرفة ما الفارق الذي يمكن أن يظهر في تلقي لعلاج الهرموني لمدة ١٠ سنوات بدلا من خمس، وكذلك الآثار الجانبية وكيفية تأثيرها في طبيعة حياة المرضى ونوعيتها». وتقول «سالي غرينبوك»، من مؤسسة «سرطان الثدي الآن» الخيرية، إنه من الضروري أن

تناقش النساء أي تعديلات في وسائل العلاج مع أطبائهن. وأضافت: «نحن ندعو جميع النساء اللواتي تلقين من قبل علاجاً لسرطان الثدي إلى عدم الشعور بالإنزعاج أو الذعر، لكن كل امرأة كي تتأكد من أنهن على وعي بأعراض عودة المرض، وأيضا التحدث إلى أطبائهن أو أطقم الرعاية الطبية المتخصصة في حالة شعورهن بأي مخاوف.»

٢- سرطان القولون:

كشفت دراسة حديثة عن أن تناول علي الأقل «أوقيتين 2 ounces» من ثمار أشجار البندق (البندق وعين الجمل واللوز والكاجو والجوز الأمريكي) إسبوعياً تقلل بصورة كبيرة من مخاطر عودة أو إرتداد recurrence سرطان القولون للمرضي في المرحلة الثالثة III والذي ينتشر فيه السرطان قريباً من العقد الليمفاوية أو أنسجة جسم المريض، وذلك بعد خضوعهم للعلاج الكيميائي، ومن ثم إطالة عمر المرضي بمعدل خمس سنوات في تتراوح من ٥٣-٨٩٪ من الحالات مقارنة بالذين لم يتناولوا تلك الأنواع من المكسرات، تلك الدراسة سوف تكون علي جدول أعمال ومحل نقاش خلال الاجتماع السنوي للجمعية الأمريكية للسرطان **American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting**، وذلك في يونيو ٢٠١٧. كانت هناك العديد من الدراسات السابقة التي تناولت فوائد ثمار شجرة البندق لتحسن الصحة العامة، علي سبيل المثال أحد تلك الدراسات نشرت ٢٠١٤ وخلصت إلي أن تناول البندق واللوز والكاجو والجوز، تقلل من مخاطر السمنة، وكذلك مشاكل الأيض ومن ثم تحسين الصحة العامة، لكن عن دور تلك المكسرات في علاج السرطان، فهذا ما كشفت عنه تلك الدراسة الحديثة التي قام بإجرائها باحثون من **Dana Farber Cancer Institute in Boston. MA**، قام فريق البحث بمناقشة وفحص النتائج التي شملت ٨٢٦ مريض سرطان قولون مرحلة III، وخضعوا للعلاج الكيميائي، أولئك المرضي حصلوا علي البندق-٢ أوقية-إسبوعياً، ومن ثم قام

الباحثون ببحث العلاقة بين تناول المكسرات ونسبة عودة السرطان فيهم بعد الخضوع للعلاج، مقارنة بآخرين لم يتناولوا المكسرات، وأكدت النتائج التي حصلوا عليها أن تناول المكسرات قد قلل بحوالي ٤٢٪ في نسبة عودة سرطان القولون، بما يعني إنخفاض في مخاطر حالات الوفيات بمعدل ٥٧٪.

٣- سرطان الدم لوكيميا:

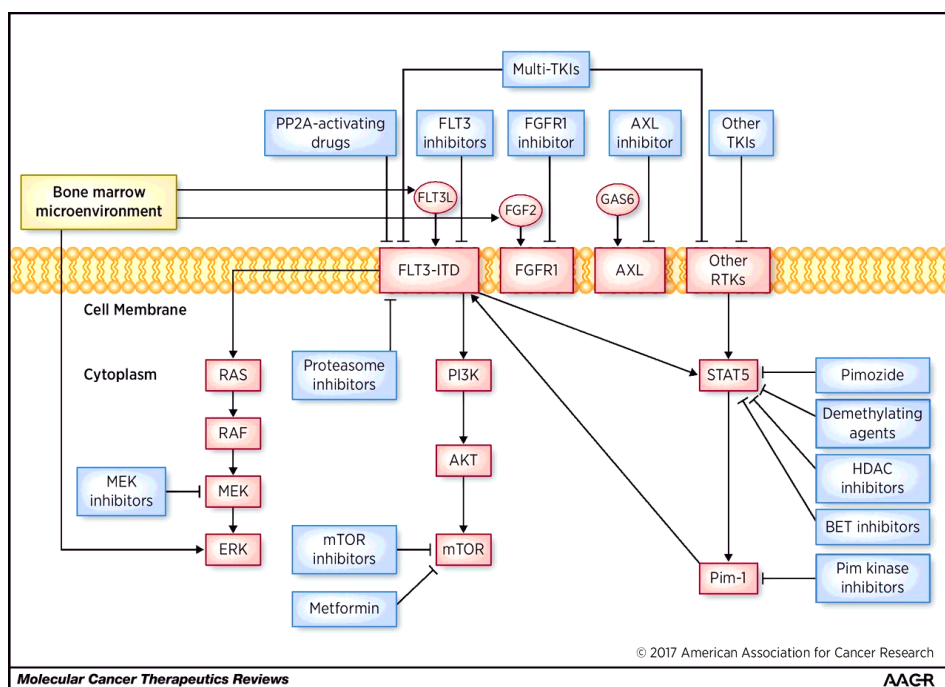
سرطان الدم الميلودى الحاد AML، هو نوع من السرطان في الخلايا الميلودية myeloid cells، تلك الخلايا هي عبارة عن كرات دم بيضاء غير ناضجة (ما عدا الخلايا الليمفاوية)، وكرات الدم الحمراء، والصفائح الدموية.

كشف باحثون من Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania، عن عقار جديد مثبط لإنتكاسة السرطان الدموي الميلودى الحاد (acute myeloid leukemia (AML)، الشائعة الحدوث، هذا العقار يسمى «جيلتيريتينيب (gilteritinib)». سرطان الدم لوكيميا AML، يحدث نتيجة طفرة في جين (Fms-like tyrosine kinase3 (FLT3)، وتلك الطفرة تعتبر هي التي تنبئ بحدوث إنتكاسة سرطان AML، والتي عند حدوثها ترتبط بتدهور حالة المريض، وقد تؤدي به للوفاة السريعة. تبين للباحثون خلال تلك الدراسة، الدور الهام للعلاج بعقار gilteritinib، وهو يقوم بتثبيط FLT3، وأيضاً من ضمن مميزاته أن المريض قادر على تحمله، هذا تعتبر طفرة في جين FLT3 أحد الطفرات الشائعة الحدوث في مرضي سرطان الدم الميلودى الحاد ALM بنسبة ٣٠٪ من المرضى، وترتبط تلك الطفرة بشدة وقسوة وطأة السرطان على المريض، ومن ثم تؤدي لحدوث إنتكاسة وإنهيار سريع لحالة المريض. ولتجنب حدوث ذلك، ينصح الباحثون بإستخدام العلاج الكيميائي الشديد لبعض الحالات الخاصة من هذا المرض (FLT3-ITD)، أو زرع نخاع للمريض، لكن غالباً لا يوقف إنتشار المرض وزيادة شدته (شكل ٦٥).

من المعروف ان جين FLT3 موجود طبيعياً في خلايا نخاع العظام السليم،

حيث يقوم بتنظيم عملية نمو خلايا الدم إستجابة للإحتياجات الشخص اليومية، وعندما تحدث طفرة في هذا الجين بخلايا الدم، الأمر الذي يؤدي إلى أن يفقد الجين السيطرة في تنظيم نمو وإنقسام خلايا الدم، لذا تظل تنقسم باستمرار وتتحول إلى سرطانية، وأفضل علاج- كما يقول الباحثون- هو عقار جيلتيريتينيب **gilteritinib** والمعروف أيضاً بأسم «**ASP2215**»، وقام الباحثون بزيادة الجرعة من هذا العقار -بدأت من ٨٠ مللي جرام، إرتفاعاً- لمرضي **AML** الذين حدثت لهم إنتكاسة، او الذين لم يستجيبوا للعلاج الكيميائي، ومن إجمالي ٢٥٢ مريض، حدثت إستجابة للعلاج في ٦٧ من المرضى عند جرعة ١٢٠ مللي جرام، و ١٠٠ مريض عند جرعة ٢٠٠ مللي جرام، بمعدل ٦٧٪ (١٩١) عند جرعة ١٢٠ مللي جرام، أي ٤٩٪ من مرضي طفرة جين **FLT3** قد إستجابوا للعلاج بهذا العقار، بينما ١٢٪ من المرضى لم يستجيبوا للعلاج به.

في للخلايا التي التي بها طفرة **FLT3**، قد يحدث بها طفرة إضافية أخرى، وتسمى في هذه الحالة طفرة **D835**، وقد تبين للباحثين أن عقار جيلتيريتينيب **gilteritinib**، وحده القادر والفعال لعلاج تلك الطفرة، هذا ويذكر ان لهذا العقار بعض الأعراض الجانبية **side effects**، وتتمثل في صورة إسهال في ٤١ مريض (١٦٪)، وتعب في ٣٧ (١٥٪)، وزيادة في إنزيمات الكبد في ٣٣ (١٣٪). هذا ويسعي العلماء لطريقة علاجية أخرى حديثة، ويتم فيها إستخدام مزيج من عقار جيلتيريتينيب **gilteritinib** مع علاج كيميائي **front line chemotherapy**، بدلاً من زراعة النخاع، وذلك لمنع الإنتكاس وعودة هذا المرض (شكل ٧٤)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **The Lancet Oncology**، في ٢١ يونيو ٢٠١٧.



شكل (٧٤) يبين بعض مثبطات السرطان

٤- سرطان الرئة:

إكتشف باحثون من جامعة الطب في فيينا بالنمسا تفسير بيولوجي عن سبب إنتكاس سرطان الخلية الصغير في الرئة (small cell lung cancer (SCLC، والذي يحدث بعد ١٢ شهر من علاج ناجح للمريض، حيث لاحظ الباحثون في تلك الدراسة ظهور معقدات **complexes**-تجمعات خلوية-والتي تقاوم العلاج الكيماوي، وكانت حساسة له في بداية العلاج، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Scientific Reports**، في يوليو ٢٠١٧.

المعروف أن سرطان الرئة في الغالب عبارة عن ثلاثة أنواع رئيسية، هي سرطان

الخلية غير الصغيرة **non-small cell lung cancer**، و سرطان الخلية الصغيرة **small cell lung cancer**، والورم السرطاني بالرئة **lung carcinoid tumor**، يمثل سرطان الخلية الصغيرة في الرئة ١٠-٢٠٪ من سرطان الرئة بالعموم، أغلبهم من المدخنين فترات طويلة. هذا وتشير الإحصائيات إلى أنه في ٢٠١٧ سوف يتم تشخيص ما يقرب من ٢٢٢,٥٠٠ فرد مصاب بسرطان الرئة، وسوف يموت علي الأقل منهم ١٥٥,٨٧٠ جراء سرطان الرئة.

يعتبر سرطان الرئة **SCLC** من النوع السرطاني العنيف، والذي ينتشر، لذلك لا يمثل العلاج الجراحي أحد الحلول للمشكلة، لذلك يلجأ الأطباء للعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي، وخاصة في الحالات المتقدمة من المرض، لكن لسوء الحظ يحدث إنتكاس للمرض بعد تلك العلاجات، وفي تلك الدراسة، تبين لفريق البحث، أن بعض الخلايا (مئات أو الآلاف) تتجمع في صورة كتل بحجم ٢ ململ في القطر، تلك التجمعات تسمى **tumorspheres** والتي تسير مع الدم، ويفسر الباحثون سبب إنتكاس المرض ومقاومة تلك التجمعات للعلاج الكيميائي، هي أن التجمعات الخلوية تلك تعمل علي حماية بعضها من تأثير العلاج الكيميائي حيث تشبه دائرة من العربات المغطاة **covered wagons** والتي تمنع أي مادة نشطة من العبور داخلها، أيضاً تقاوم التجمعات الخلوية **tumorspheres** العلاج الكيميائي بأكثر ثمانية مرات مما كانت عليه الخلايا في بداية العلاج، وذلك كما يقول الباحثون، حيث تحمي بعضها البعض، هذا وأيضاً يعتبر نقص أو فقر تلك التجمعات بالأكسجين، يجعلها في حالة أدني شعور بالسمية **hypotoxic**، هذا إضافة إلى أن التجمعات الخلوية تلك بها أقل عدد من الخلايا في طور النمو بدورة الخلية، الأمر الذي يقلل من تأثير العلاج الكيميائي عليها.

أدوية جديد توقف إنتشار السرطان :

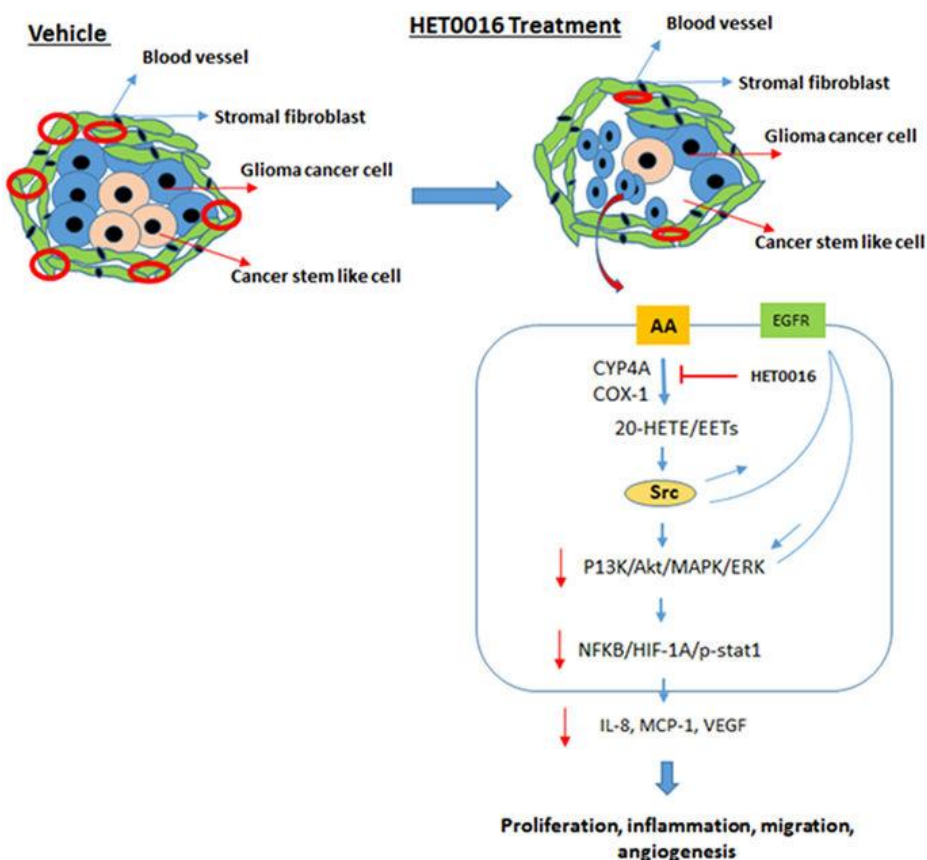
منذ ٢٠٠٣ وعندما أعلنت شركة «جينيتك» عن إكتشاف دواء جديد لعلاج

السرطان، يمنع بناء الشرايين ومن ثم يقطع الطريق علي إمداد الخلايا السرطانية بالغذاء الذي كان يحملها لها الدم، هذا الدواء يسمى «أفاستين» وهو يستهدف أحد البروتينات التي تنتجها خلايا السرطان ويسمي «فيجف VEGF»، وعند وقف عمل هذا البروتين عن طريق دواء «أفاستين» تكون النتيجة هو التقليل من قدرة الخلايا السرطانية علي تكوين أوعية دموية جديدة، ويؤدي ذلك إلي وقف نموها وموتها بعد ذلك. تتوالى بعد ذلك الدراسات العديدة والتي تنشرها المجلات والمواقع العلمية المتخصصة بصورة دورية ومستمرة معلنة عن إكتشاف أدوية جديدة توقف إنتشار السرطان، سوف نذكر منها بعض تلك الأبحاث:

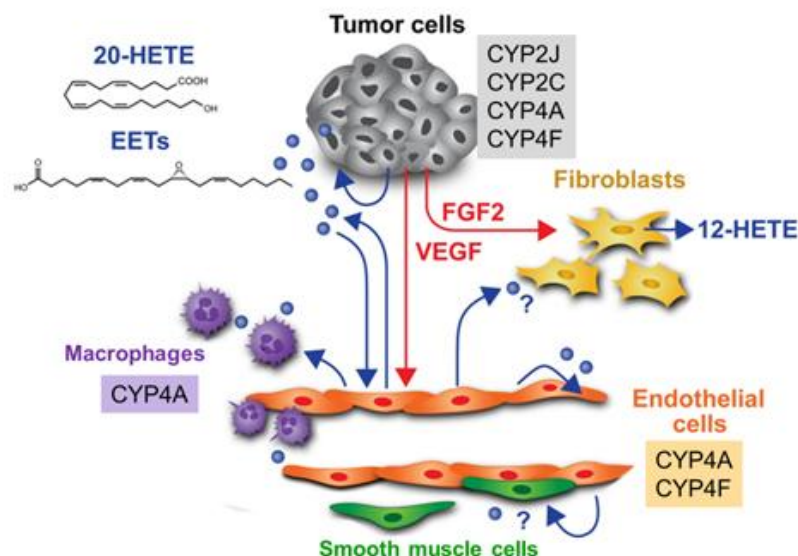
١- دواء يوقف تكوين الاوعية الدموية:

في دراسة حديثة قام بها باحثون من جامعة أوجوستا **Austa University**، ونشرت نتائجها في مجلة **PLOS ONE**، في يوليو ٢٠١٧، خلال تلك الدراسة، خلص الباحثون إلي أن سبب إنتشار السرطان هو وجود مادة تسمى **20-HETE** (**20-Hydroxyeicosatetraenoic acid**) وهي تنتج من عملية هدم خلال أيض الحمض الدهني **arachidonic acid**، الموجود في خلايا الجسم، تقوم مادة **20-HETE** بتنظيم عملية تكوين الأوعية الدموية الجديدة، وكذلك تدفق الدم لأعضاء الجسم، ومن ثم تغذية الخلايا السرطانية الجديدة، أيضاً تقوم بتنظيم إنتقال الصوديوم والمحلول داخل وخارج الكليتين، كما تلعب دور في عملية الإلتهاب أو الورم **inflammation** والتي تتكون لإستحثات الجهاز المناعي خلال مقاومة الجسم ضد السرطان أو ميكروبات أخرى، هذا إضافة إلي أن تلك المادة تمد خلايا السرطان بكل ما تحتاجه كي تنتشر حيث ينشط بروتينات الكايناز **kinases**، وعوامل النمو التي تحفز الخلايا علي النمو والانقسام أو التحور. تعمل مادة **20-HETE** علي تنظيم وتحفيز نشاط الخلايا السرطانية من خلال ألفا والعديد من الإنترليوكينات **interleukins**، لذلك قام الباحثون بإختيار جزيء-

عقار -يسمي **HET0016**، حيث يعمل هذا العقار علي تثبيط أو وقف عمل 20-**HETE**، فقد قام فريق العمل بحقن الفئران خمسة أيام في الإِسْبُوع ولمدة ثلاثة أسابيع، وبعد ٤٨ ساعة، توقف إنتشار السرطان في الفئران المصابة التي تم حقنها بعقار **HET0016** ، هذا إضافة إلي أن هذا العقار قد قلل من إنزيمات في الرئة تسمى **metalloproteinases**، تلك الإنزيمات تقوم بدور في تكوين الأوعية الدموية التي تحتاجها خلايا السرطان في إنتشارها، كما قلل أيضا العقار من بروتينات أخرى هامة للسرطان مثل عوامل النمو **growth factors**، ومثبطات هامة تعمل لصالح السرطان تسمى **myeloid-derived suppressor cells**، شكل (٧٥).



Cancer and Metastasis Reviews
 "Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer"



Panigrahy, D. et al., *Cancer Metastasis Reviews*. 2010 Dec, 30(3-4):525-40 (cover).

شكل (٧٥) يبين آلية عمل بعض ادوية وقف إنتشار السرطان

٢-دواء جديد لوقف إنتشار سرطان العظام:

إكتشف باحثون من مركز السرطان بجامعة تكساس MD Andreson عقار جديد يسمى **metastasis-targeting peptidomimetic (BMTP-11)**، يستهدف مستقبلات موجودة علي سطح خلايا سرطان العظم **osteosarcoma** وتسمى **IL-11Rα** وتلك المستقبلات هي التي تلعب دور كبير في تنظيم والتحكم في نشاط خلايا سرطان العظم، هذا وترتبط بإنتشار السرطان في الرئة، لذا فكر فريق البحث في إستهداف وتعطيل تلك المستقبلات، ومن ثم وقف إنتشار

السرطان عن طريق عقار **BMTP-11** ، والذي يعطي نتائج عظيمة في وقف إنتشار السرطان خاصة عندما يستخدم مع العلاج الكيماوي المألوف إستخدامه في سرطان العظام، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Proceedings of the National Academy of Science**، في ١١ يوليو ٢٠١٧.

٣- دواء جديد يستهدف نقطة الضعف (كعب أخيل) في خلايا سرطان الثدي:

إكتشف باحثون من معهد والتر وإليزا للأبحاث في ملبورن بأستراليا، دواء جديد مضاد للسرطان، يعالج سرطان الثدي من الأنواع العنيفة وهما «ثلاثي السالب **triple negative**» وسرطان الثدي موجب **HER2**، تلك النوعين بهما عطب في جين «**BRCA1**». قاد فريق البحث الدكتور ديفلين ميرنو، ونشرت نتائج الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine**، في أغسطس ٢٠١٧.

الدواء الجديد يسمى **S63845**، والذي تم إستخدامه مع أدوية أو علاجات اخري، هذا الدواء الجديد يستهدف بروتين يسمى **MCL-1**، والذي يعتبر المفتاح لحياة وبقاء خلايا السرطان، ومن ثم يسمى «كعب اخيل» (أضعف نقطة يمكن من خلالها القضاء علي السرطان) خلايا السرطان، لأن بروتين **MCL-1** يجعل خلايا السرطان أكثر مقاومة للعلاج الكيماوي، أو أي علاجات اخري مضادة للسرطان، لذلك يعد إستهداف أو إيقاف عمل هذا البروتين بمثابة القضاء علي السرطان.

يقوم العلاج الجديد **S63845** بوقف تكوين-تعطيل-أحد نواتج أيض الخلية وهو **20-HETE**، ومن ثم يوقف إنتشار السرطان، أيضاً يشترك **S63845** مع ادوية اخري مثل **docetaxel** لعلاج سرطان الثدي ثلاثي السالب **triple negative** ، كما يشترك مع ادوية اخري مثل **trastuzmab** أو **lapatinib** لتثبيط والقضاء علي سرطان الثدي موجب **HER2**، هذا ويمكن إستخدام الدواء الجديد

مع العلاجات القياسية المعروفة مثل العلاج الكيماوي أو مع الأدوية الاخرى الموجهة مثل **Herceptin (trastuzumab)**، والتي تزيد من كفاءة العلاج وفعاليتها في القضاء على الأورام السرطانية الأنواع العنيفة من سرطان الثدي.

٤- تعطيل إنزيم يوقف إنتشار سرطان البنكرياس:

تكمن صعوبة علاج سرطان البنكرياس وشراسته، في أن خلايا هذا السرطان تتخفي عمقاً داخل الجسم، دون إبداء أية أعراض تذكر، حتي فترة متأخرة من المرض، إلا حينما ينتشر السرطان إلى أماكن وأعضاء أخرى بالجسم. قام فريق من الباحثون من جامعة بنسلفانيا باكتشاف علاج واعد يستطيع التعمق والوصول إلى جذور سرطان البنكرياس المنتشرة والعميقة، وذلك عن طريق تعطيل إنزيم في الخلايا الطبيعية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Journal of Clinical Investigation Insight** في أكتوبر ٢٠١٧. الإنزيم -بروتين- الذي ركز الباحثون عليه ومن ثم تعطيله يسمى **fibroblast activation protein (FAP)**، يعمل هذا الإنزيم علي تحفيز الوسط الذي ينمو ويتغذي فيه الورم السرطاني أو التربة وتسمى «نخاع أو ستروما **stroma**»، وفي دراسات سابقة عندما قام الباحثون بتثبيط إنزيم **FAP** في الفئران المصابة بسرطان الرئة أو سرطان القولون، أدى ذلك إلى حدوث تجميع -تخثر- لمواد النخاع بالوسط الذي ينمو فيه السرطان، مما جعل الوسط غير مناسب أو صالح لنمو الورم السرطاني، حيث عمل تجميع الكولاجين الغير مهضوم علي إعاقة وصول الإمداد الغذائي من مصدر الدم والذي يعتمد عليه السرطان في نموه وإنتشاره. في تلك الدراسة، فحص الباحثون مستويات **FAP** بأنسجة مرضي سرطان البنكرياس المنتشر، حيث إكتشفوا وجود علاقة بين إرتفاع مستويات **FAP** في خلايا النخاع «ستروما» وإنتشار السرطان وشدته وكذلك فرصة بقاء هؤلاء المرضي أحياء قليلة، مقارنة بالمرضي الذين لديهم مستويات منخفضة من **FAP**، لذلك قام الباحثون بحذف الجين الذي يشفر لبروتين إنزيم **FAP** في فئران التجارب

المصابة بسرطان البنكرياس، ساعد ذلك في فرصة بقائهم أحياء لمدة ٣٦ يوماً، وكذلك قلل من إنتشار السرطان لأماكن أخرى بالجسم.

٥- أدوية تعالج سرطان الثدي وتقلص حجم الورم فيه:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد دانا فاربر للسرطان ومستشفى المرأة في برجهام، والتي رأس فريق البحث فيها **Shom Goel**، تناولت الدراسة تأثير مجموعة الأدوية لعلاج السرطان والتي تسمى مثبطات **CDK4/6**، والتي تستخدم في علاج السرطان، لكنها في الوقت نفسه تعمل علي تقليص حجم سرطان الثدي وسرطانات صلبة أخرى. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «**Nature**» في ١٨ أغسطس ٢٠١٧.

المعروف ان مثبطات **CDK4/6** تعمل عن طريق تعطيل او غلق بروتينات تسمى **cycline-dependent kinases (CDKs) 4 and 6**، وتعمل تلك البروتينات علي دفع او حث خلايا السرطان علي النمو والانقسام، وأحد مسار عمل أدوية مثبطات **CDK4/6** هي أنها تقوم بمساعدة جهاز المناعة في الجسم علي مهاجمة الورم السرطاني، فتقتل خلايا السرطان وتقلص عدد خلايا تسمى الخلايا التائية المنظمة (**T regulatory cells (T regs)**، تلك الخلايا تقوم في العادة بتثبيط الجهاز المناعي، ومن ثم تقلل من دوره الوظيفي في مقاومة السرطان، تلك الملاحظات حصل عليها الباحثون، خلال تجاربهم علي الفئران، حيث قاموا بعلاج الفئران المصابة بأورام سرطان الثدي بأحد مثبطات **CDK4/6** وهو **abemaciclib**، والذي أثبت كفاءة في علاج سرطان الثدي وسرطانات صلبة أخرى، ومن ثم أجاز من منظمة الغذاء والدواء الأمريكية **FDA**، وعندما قام الباحثون بتطبيق ذلك الدواء علي نساء مصابة بسرطان الثدي، وبعد حصول فريق البحث علي عينات بيوسي من امرأة تم علاجها بمثبطات **CDK4/6**، تبين من خلال نتائج الفحص، أنها تعطي نفس النتيجة التي حصلوا عليها علي الفئران، حيث إستجاب للعلاج ٢٠٪ من المرضى بسرطان الثدي. وعندما قام الباحثون بدمج ادوية مثبطات **CDK4/6** مع

علاجات مناعية معروفة بأسم مثبطات الحاجز المناعي **checkpoint inhibitors**، حصل الباحثون علي نتائج جيدة في علاج سرطان الثدي، بالإضافة إلي تقليص حجم الورم السرطاني فيه.

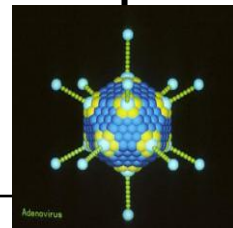
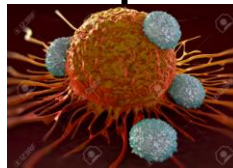
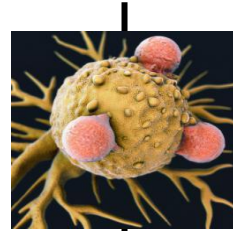
■ ■ الفصل الحاشر

اقتلاع السرطان من جذوره

تواجه العلماء والباحثون مشكلة كبيرة بعد تطبيق العلاجات المناسبة لبعض أنواع السرطانات، بعد التأكد بصورة كبيرة من الشفاء، وهي إرتداد السرطان- إنتكاسه- ونشاطه مرة أخرى، وقد يعود في صورة أكثر عدوانية وشراسة عن الصورة التي كان عليها قبل العلاج، لذلك يعمل الباحثون ليس فقط لعلاج السرطان، بل للتأكد من إقتلاعه من الجذور، حتي لا يرتد مرة أخرى، ومن أجل ذلك الهدف، نشرت أبحاث جديدة في هذا الإتجاه، من تلك الأبحاث ما يلي:

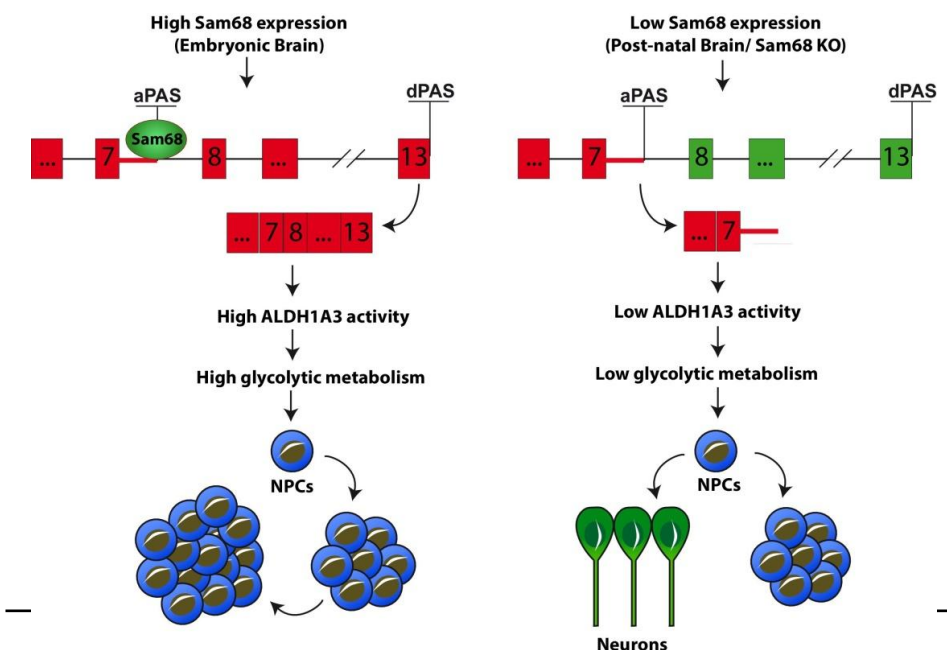
١- إكتشاف عامل بخلايا CSCs يساعد العقاقير علي قتل السرطان

كشف باحثون من جامعة **McMaster University**، عن طريقة جديدة يمكن من خلالها قتل خلايا CSCs، والتي يعتقد أنها السبب في إرتداد



السرطان بعد العلاج. ولأن فهم دور خلايا CSCs في إرتداد السرطان، قد ساعد العلماء في تطوير آليات جديدة لتوصيل المواد العلاجية الصحيحة للمريض

المناسب، فقد أوضحت نتائج تلك الدراسة، والتي نشرت في مجلة **Cell** **Chemical Biology** في يونيو ٢٠١٧، عن دور العقاقير الفعالة والقوية في قتل خلايا CSCs، ومن ثم تشرح كيفية عمل تلك الخلايا خاصة في الأورام السرطانية للإنسان. أوضح الباحثون، أنه يوجد بروتين خاص يسمى **Sam68**، وهو عامل هام في خلايا CSCs، حيث يسمح هذا البروتين للعقار المستخدم في قتل خلايا السرطان كي يعمل ويقوم بدوره، مما يؤدي إلى تحطيم الورم السرطاني، لذا يعتقد فريق البحث، ان علاج سرطان الدم لوكيميا، وبعض السرطانات الاخرى مثل سرطان البروستاتا، وسرطان القولون، وسرطان الكلى، سوف يتبعوا في أسلوب العلاج مثال المجموعة وهو سرطان الثدي، وفيه يستقبل الشخص المريض العلاجات بصورة مضبوطة علي مقاس المريض هو **tailored**، وتلك الطريقة في العلاج سوف تسرع من تطوير علاجات تناسب المرضى بصورة كبيرة (شكل ٧٦).



شكل (٧٦) إستهداف الخلايا الجذعية للسرطان

٢- دور فيتامين سي vitamin C في علاج وإقتلاع السرطان من جذوره:

بالرغم من وجود وسائل علاجية كثيرة لمرض السرطان، إلا أن أغلبها علي درجة أو اخري من السُمية علي الإنسان، كما أن بعضها قد تصاحبه أعراض جانبية خطيرة، وبعضها ضعيف التأثير في إستئصال المرض خاصة الحالات العنيفة منه، والتي تترد مرة ثانية حتي بعد جرعات العلاج، نظراً لوجود الخلايا الأم للسرطان والشبيهة بالخلايا الجذعية وتسمي «CSCs cancer stem-like cells»، والتي يمثل موتها نهاية أكيدة ولا عودة فيها للسرطان ثانية. هذا وقد أفادت دراسات مخلفة عن الدور الهام لفيتامين سي في محابة السرطان، من تلك الدراسات ما يلي:

i- بحث من جامعة سالفورد Salford بمانشستر في إنجلترا، نشرته هذا الشهر (مارس ٢٠١٧) مجلة «أونكوتارجيت Oncotarget»، تناول البحث مقارنة تأثير سبعة أنواع من العلاجات للسرطان، ثلاثة منها مواد طبيعية وهي فيتامين سي (حمض أسكوربيك)، وأحد مشتقات عسل النحل وهو أسترات فينيل حمض الكافيك (Caffeic acid phenyl ester (CAPE)، ومستخلص من بذور نبات الحرشف البري «سيليبينين (Silibinin (milk thistle)

وأسمه العلمي (شكل ٧٧) «Silybum marianum»

وثلاثة أدوية تجريبية وهي أكتينونين actinonin، و FK866، و 2-DG، والدواء السابع أكلينيكي وهو ستيريننتول Stiripentol.



شكل (٧٧) نبات الحرشف البري (سيليسينين)

ركز البحث علي تتبع تأثير تلك المواد السبعة في قتل الخلايا السرطانية الأم CSCs والتي يعني وجودها احتمال أكيد بعودة السرطان مرة أخرى حتي بعد العلاج، وخلص الباحثون من خلال نتائجهم إلي أن علاج **FK866** ووأكتينونين هما الأكثر فاعلية في قتل تلك الخلايا، أما من ناحية المواد الطبيعية فقد وجدوا أن فيتامين سي كان أكثر فاعلية عشرة مرات من الدواء المستخدم لعلاج السرطان وهو **2-DG**، وكانت الآلية التي يعمل من خلالها فيتامين سي في قتل جذور خلايا السرطان CSCs هي في تثبيطه لأحد أهم العمليات الأيضية بالخلايا وهي عملية «تحلل الجلوكوز والتي تسمى جليكوليسس **glycolysis**، والتي تتم خلاله تكسير السكر لينتهي إلي مركب الطاقة الهام للخلايا وهو **ATP**، وهو المركب

الذي تعتمد عليه الخلايا في إستمرار حياتها ونموها وإنقسامها.

أضاف الفريق البحثي، بأنه وبالرغم من كافة المواد الطبيعية التي إستخدمت في البحث في علاج السرطان، فإن فيتامين سي يظل هو السلاح الأكثر فاعلية والأكفأ وكذلك الأكثر إثارة في كونه طبيعي والأرخص، هذا بالإضافة إلي أنه غير سام ومُتاح للجميع.

لذا ومن فضل الله علينا في مصر وبلادنا العربية، فان مصادر فيتامين سي الطبيعية (شكل ٧٨) متوفرة بسهولة سواء في بعض الخضروات او الفواكه مثل البرتقال واليوسفي وغيرها الكثير، حيث أن تناول برتقالة يومياً علي الأقل تقينا بإذن الله مخاطر كثيرة.



شكل (٧٨) بعض المصادر المختلفة لفيتامين سي من الفواكه والخضروات

ii- تكملة للدراسة السابقة والتي قام بها باحث من جامعة «سالفورد Salford» ونشرها الباحثون في مجلة Oncotarget في ٩ يونيو ٢٠١٧، تلك الدراسة قد

إستندت إلى الدراسة السابقة والتي قام بها باحثون من نفس الجامعة، ونشرت في مارس ٢٠١٧، ومفادها كما ذكرنا من قبل أن فيتامين سي بمفرده له فعالية وكفاءة ١٠ مرات في مواجهة وعلاج السرطان، مقارنة باستخدام العقاقير فقط. في تلك الدراسة، خلص الباحث وهو **Professor Michael Lisanti** من ان استخدام فيتامين سي والمضاد الحيوي **doxycycline** معاً لعلاج السرطان كانت النتيجة أنهم أكثر ١٠٠ مرة كفاءة من العقاقير في قتل الخلايا السرطانية، دونما أية أعراض جانبية والتي قد تصاحب العلاج بالعقاقير فقط، وقد ذكر الباحث أن المرضي الذين تناولوا المضاد الحيوي **doxycycline** لمدة ثلاثة شهور بزيادة في الجرعات مع الوقت، حيث يعمل هذا المضاد الحيوي علي تغيير في أيض الخلايا بصورة مرنة بحيث يحرم الخلية تدريجياً من قدرتها علي الاستفادة من مصادر الطاقة سوي من الجلوكوز فقط، كمصدر وحيد للطاقة للخلية، وبعد الإنهاء من جرعات المضاد الحيوي، يتم إمداد الخلايا بفيتامين سي، والذي يقوم بحرمان خلايا السرطان تدريجياً من الجلوكوز كمصدر للطاقة-تجويع الخلايا- وخاصة «الخلايا الجذعية للسرطان CSCs» لذا فإن النتيجة هي تقلص وتراجع الأورام السرطانية ومن ثم موتها، بالإضافة إلى إقتلاع السرطان من جذوره، بمعني أنه لا رجعة لنمو خلايا السرطان مرة ثانية أو حدوث إنتكاسة.

مجموعة من العلماء في جامعة «لوا **Lowa**» بولاية كاليفورنيا بالولايات المتحدة الأمريكية بحثوا فائدة فيتامين سي في علاج السرطان، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cell Press** في مارس ٢٠١٧، حيث أكدوا أن علاج السرطان بجرعات عالية من فيتامين سي **vitamin C** عن طريق الحقن بالوريد بجرعات (٢٠ ألف ميكرومول) وهي أضعاف المستوي المتوسط للفيتامين (٧٠ ميكرومول) تحقق نجاح في إضعاف الخلايا السرطانية بصور أفضل من العلاج الكيميائي أو الإشعاعي، إضافة للتكلفة القليلة التي تنتج عند استخدام فيتامين سي، إذا علمنا -كما يقول العلماء- أن تكلفة حقن المريض مدة ٩٠ يوم بفيتامين

سي، أقل من تكلفة جرعة واحدة من العلاج الكيميائي.

iii-فيتامين سي يعالج سرطان الدم «الليوكيميا» من جذوره:

في دراسة جديدة عن دور فيتامين سي في علاج ومقاومة سرطان الدم اللبوكيميا، قام بإجرائها فريق بحثي ترأسه «لويزا سيمينو Luisa Cimmino البروفيسور في NYU Longone Health، ونشرت نتائجها في مجلة «الخلية Cell» وذلك في أغسطس ٢٠١٧.

في تلك الدراسة، كشف الباحثون عن دور إنزيم يسمى **Tet methylcytosine dioxygenase (TET2)**، هذا الإنزيم يقوم بدور هام في تصنيع خلايا الدم الجذعية، والتي تعتبر ذات فائدة كبيرة لمرضي سرطان الدم، الذين لا يحدث فيهم تشكّل أو نضج للخلايا الجذعية بالدم فيهم، ومن ثم تظل تلك الخلايا في مرحلة-طور- الانقسام المستمر بلا نهاية، مكوناً السرطان، لكن الوضع الطبيعي والسليم هي تشكّل ونضج الخلايا الجذعية بالدم لتكون خلايا متنوعة تقوم كل منها بوظيفتها في مقاومة الامراض، مثل تكوين كرات الدم البضاء ومنها الخلايا التائية. لذلك فكر الباحثون في دراسة تأثير إستخدام الهندسة الجينية لتعديل وتحويل إنزيم **TET2** وكذلك تأثير فيتامين سي علي هذا الإنزيم، ومن ثم قاموا بهندسة فئران التجارب جينياً بحيث تكون لديها القدرة علي فتح أو غلق عمل الجين الذي يتحكم في إنزيم **TET2**، لذلك قاموا بتصميم نماذج لفئران قادرة علي أن يتم التحكم في غلق **switched off** وفتح **turned on** هذا الجين، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجد الباحثون، ان الخلايا الجذعية تفقد دورها عند غلق الجين، وعند تفعيل او فتح عمل الجين، فإن الخلايا الجذعية تستعيد دورها الوظيفي.

ويأتي هنا دور فيتامين سي، فعندما قام الباحثون بحقن الفئران بجرعات عالية من فيتامين سي بالوريد، تبين أن فيتامين سي يحسن وكذلك يعوض عن النسخة المعطوبة بالفئران من جين **TET2** عن طريق إكثار **amplifying** النسخة السليمة

والموجودة طبيعياً، حيث وكما أوضح فريق البحث، ان فيتامين سي يعمل علي حث أو دفع آلية جينية في الدم والتي يستعيد من خلالها جين **TET2** لوظيفته، تلك الآلية تتم عن طريق «إنتزاع مجموعة الميثيل من **DNA**، والتي يتبعها تنشيط للجينات التي تخبر الخلايا الجذعية وتدفعها علي ان تتشكل وتنضج، وأيضاً تنزع نحو أن تموت بعد قيامها بوظيفتها شأن الخلايا الطبيعية والسليمة، تلك الآلية لا تعمل بشكل صحيح في المرضي الذي حدث فيهم طفرات في جين **TET2** .

أوضح الباحثون أيضاً، ان آلية تفعيل وإكثار جين **TET2** تحدث بصورة نموذجية إذا تم دمج فيتامين سي مع مجموعة من مضادات السرطان الدوائية، تسمي مثبطات **PARP**، تلك المثبطات تقتل خلايا السرطان عن طريق سد الطريق علي الخلايا السرطانية في أن تصلح ما يتلف من **DNA** فيها، وذلك بغلق **block** مسار ذلك الإصلاح، وقد تم بالفعل علاج بعض السرطانات بتلك الإستراتيجية منها سرطان المبيض .

iv-تناول كميات كبيرة من فيتامين سي يتسبب في زيادة مخاطر حدوث سرطان الدم الميلودي الحاد:

إكتشف كل من بيتر ميللر **Peter G. Miller** وبينجامين إيبرت **Benjamin I. Ebert** أن وجود مستويات مرتفعة من فيتامين سي بالجسم يزيد من مخاطر حدوث سرطان الدم، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «الطبيعة **Nature**» في سبتمبر ٢٠١٧. أوضح الباحثون أنه يوجد مستويات مرتفعة من فيتامين سي ما بين ٢-٢٠ مرة في التجمعات من الخلايا الجذعية الغير ناضجة ولم تتشكل بعد، وذلك أكثر منه في الخلايا الناضجة والتي تشكلت إلي خلايا مختلفة، حيث وجد الباحثون أن التعبير للجين **Slc23a2** والذي يشفر لبروتين يزيد من وجود فيتامين سي خاصة في خلايا الدم الجذعية التي تسمي **haematopoietic stem cells (HSCs)**، مقارنة بالخلايا المختلفة والتي تم تشكيلها بالفعل. ولأن الإنسان لا يستطيع تكوين فيتامين سي، ومن ثم يعتمد للحصول عليه في وجوده بالوجبات

الغذائية التي يتناولها، بينما تستطيع الفئران تصنيعه او تخليقه في الكبد، حيث أن أنها تمتلك إنزيم يسمى جولونولاكتون أو كسيداز **gulonolactone oxidase (Gulo)**، من اجل ذلك فإن الفئران التي تفتقر لجين **Gulo**، تعتمد علي الغذاء في حصولها علي فيتامين سي، أوضح الباحثون أن الفئران التي ينقصها جين **Gulo** يظهر فيهم نقص الفيتامين إذا لم يتم تعويضهم به في الغذاء، تلك الفئران، وجد الباحثون انها تمتلك خلايا **HSCs** أكثر من الفئران العادية (الكتترول)، ومن ثم وجد الباحثون ان خلايا **HSCs** يزداد نشاطها في الفئران التي لديها نقص في فيتامين سي. هذا ويعتبر فيتامين سي عامل مساعد لإنزيم يسمى **Tet2** والذي يقوم بتنظيم تعديل في **DNA** وذلك عن طريق نزع مجموعات الميثيل، وذلك يؤدي إلي تغييرات في التعبير الجيني، حيث يحفز إنزيم **Tet2** خطوة وسيطة في عملية نزع الميثيل من **DNA** فيحول جزي **5-methylcytosine** إلي **5-hydroxymethylcytosine (5hmC)**، لذا فإن تثبيط جين **Tet2** يشبه تماماً فقدان أو نقص فيتامين سي، مما يؤدي إلي زيادة في عدد خلايا **HSC**، كما يؤدي أيضاً إلي تعطيل أو إيقاف عملية التشكل في تلك الخلايا فتظل في طور الخلايا الجذعية التي تتسارع في الانقسام.

الطفرات التي تحدث في جين **Tet2** شائعة الحدوث، خاصة في مرضي سرطان الدم الميلودودي الحاد **acute myeloid leukemia (AML)** في الإنسان، وقد أوضح الباحثون أن نقص فيتامين سي يعجل من نمو سرطانات الدم، نظراً لأنه يعطل أو يعرقل وظيفة إنزيم **Tet2**.

أعطت تلك الدراسة تدعياً لفرضية أن فيتامين سي يعمل علي تغيير في وظيفة خلايا **HSC** والتي قد تؤثر في مخاطر حدوث سرطان الدم وأمراض أخرى.

٣- عصير العنب يحمي من ويعالج سرطان سرطان القولون:

قام باحثون من كلية العلوم الزراعية في ولاية بنسلفانيا، بدراسة تأثير المركبات الموجودة بالعنب علي الخلايا الجذعية لسرطان القولون **colon cancer stem**

cells، حيث بحثوا بشكل خاص تأثير مزيج من المركب الفينولي **resveratrol** الموجود في العنب ومستخلص بذور العنب، علي تلك الخلايا، إعتمد فريق البحث علي الفرضية التي تقول «أن أغلب، إن لم يكن كل الأورام السرطانية، تعتمد أساساً في نموها وتطورها علي خلايا السرطان الجذعية **CSC**، تلك الخلايا تمتلك القدرة علي النمو الذاتي، والتشكل الخلوي، بالإضافة إلي إحتفاظها بخصائص الخلايا الجذعية، حتي بعدما تنتشر إلي أنسجة اخري.

اجري الباحثون الدراسة علي ٥٢ فأر مصاب بأورام سرطان القولون **colon cancer tumor**، تم تقسيم الفئران إلي ثلاث مجاميع، مجموعة منهم تم تغذيتها بمركب العنب **resveratrol**، والمجموعة الثانية تم تغذيتها بعقار مضاد للأورام **antitumor** وهو **sulindac**، والمعروف عنه-من خلال دراسات سابقة- أنه يعالج ويقلل الأورام السرطانية في الإنسان، أما المجموعة الثالثة فتم تغذيتها علي وجبة عادية، ومن خلال النتائج، وجد الباحثون أن الفئران التي تغذت علي مركب العنب قد تراجع فيهم ونقص الورم السرطاني في القولون بنسبة ٥٠٪، وذلك الهبوط او النقص الكبير هو نفسه نتج في المجموعة الثانية والتي تغذت علي عقار **sulindac**، لكن يتميز مركب العنب علي هذا العقار، في أن مركب العنب لا تصاحبه تسمم في الأمعاء **gastrointestinal toxicity**، وهو ما يحدث مع هذا العقار. وقد حصل الباحثون

علي نتائج قريبة من تلك النتائج، وذلك عندما إختبروا تأثير مركب العنب علي خلايا سرطان القولون الجذعية في الخارج **in vitro**، وذلك من خلال مزارع تلك الخلايا. تلك الدراسة اوضحت أيضاً، أن مزيج مركب العنب مع مستخلص بذور العنب، هو فقط الذي يعطي تلك النتائج، بينما عند إستخدام مركب العنب أو مستخلص بذور العنب بمفردهما، لا تعطي نتائج مشجعة في تثبيط الخلايا الجذعية لسرطان القولون. يذكر أن مركب العنب **resveratrol** موجود أيضاً- إضافة للعنب- في النيذ الاحمر، والبندق **peanuts**، والكريز **berries**. تلك

النتائج تتماشى مع الدراسات التي تفترض أن سبب عدم إنتشار مرض سرطان القولون بالبلدان التي تعتمد في غذائها علي تناول الفواكه والخضروات الملونة، مثل بلدان غرب أفريقيا، والتي تؤكدها، أن نيجيريا أحد تلك البلدان سجلت أقل معدلات سرطان القولون علي مستوي العالم، ومن ثم ينصح **Vanamala** رئيس فريق البحث، بتناول الخضروات والفكهة الملونة بكثرة، وذلك للوقاية والحماية من سرطان القولون، إضافة إلي الوقاية من أمراض مزمنة أخرى، مثل مرض السكر من النوع الثاني، تم نشر نتائج تلك الدراسة في مجلة **BMC Complementary and Alternative Medicine**، في يونيو ٢٠١٧.

٤- البصل الأحمر يقاوم السرطان:

قام باحثون من كندا بجامعة **University of Guelph in Ontario**، بدراسة تأثير تناول البصل الاحمر علي مرض السرطان، وخلص الباحثون إلي أن البصل الاحمر يحتوي علي مركب «أنثوسيانين **anthocyanins**»، والذي يعطي البصل لونه الأحمر الداكن، وهو- كما يعتقد الباحثون- الذي يحارب ويمنع إنتشار السرطان، بينما صبغة أخرى تسمى **quercetin**، لها نفس التأثير في تحجيم ومقاومة الخلايا السرطانية ومن ثم تقليل حجم الاورام السرطانية، هكذا يقول الخبراء، هذا ويذكر الباحثون أنه وبغض النظر عن اللون، فإن كل أنواع البصل تساعد في محاربة السرطان، من خلال تحطيم الخلايا السرطانية.

يفسر العلماء آلية عمل فيتامين سي **vitamin C** في إضعاف الخلايا السرطانية، حيث وكنتيجة لعمليات الأيض الخطأ **faulty metabolism** بميتوكوندريا الخلايا السرطانية، مما ينتج عنها جزيئات حديد ذات نشاط إختزالي مرتفع **redox active** والذي يتفاعل بدوره مع فيتامين سي مكوناً فوق أكسيد الهيدروجين **hydrogen peroxide** والذي يساعد علي تكوين شقائق حرة **free radicals** والتي تعمل علي دفع الخلايا السرطانية للموت حيث تقوم تلك الشقائق الحرة بتحطيم الحامض النووي «دي إن إيه **DNA**» للخلايا السرطانية،

هذا بالإضافة إلى دورها في تهيئة الخلايا السرطانية كي تكون هدفاً وصيداً سهلاً للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي ومن ثم تحقق نتائج جيدة في القضاء علي الخلايا السرطانية.

٥- مواد في خضروات العائلة الصليبية تعالج سرطان الجلد:

إكتشف باحثون من كلية الطب في Penn State مركب جديد يستهدف خلايا سرطان الجلد «ميلانوما» هو -NISC- naphthalamide-isoselenocyanate (6)، هذا المركب أحد مكوناته موجود طبيعياً في خضروات العائلة الصليبية مثل البروكلي والقرنبيط والكرنب. من خلال النتائج التي حصل عليها الباحثون، تبين أن المركب NISC-6 له خصائص مضادة ومشطة لخلايا سرطان الجلد ومن ثم يقتل الخلايا السرطانية في أورام سرطان الجلد الميلانوما بنسبة ٦٩٪، وبأقل سمية علي الخلايا السليمة، حيث يعمل علي وقف تضاعف DNA خلايا السرطان، مما يؤدي لموتها، ولذلك يطلق عليها عقاقير ضد سرطانية anticarcinogenic drugs، هذا ويهاجم NISC-6 طفرات BRAF في خلايا سرطان الجلد، و BRAF الخلايا العادية wild.

أضاف الباحثون أن مركب NISC-6 يمكنه تثبيط نشاط بروتين topoII alph، والذي لا يمكن DNA من عدم الالتفاف، نشرت نتائج تلك الدراسة في European Journal of Medical Chemistry، في يوليو ٢٠١٧.

٦- بروتين في فطر عيش الغراب يعالج سرطان الدم:

إكتشف باحثون من جامعة فلوريدا في Gainesville، بروتين موجود في فطر عيش الغراب نوع يسمى «كوبرينس كوماتس Coprinus comatus» والمعروف بإسم shaggy ink cap، هذا البروتين يسمى Y3 يوجد بالفطر مرتبطاً بأحد السكريات ويسمى LDNF-glycan، والموجود عادة في الطفيليات. المعروف أن فطر كوبرينس كوماتس، يوجد طبيعياً في أمريكا الشمالية وأوروبا، ومعروف عنه

أن له فوائد غذائية، إضافة إلى دوره كمضاد للأكسدة، وكذلك دوره العلاجي في مقاومة أو علاج فيروس الإيدز **HIV**، وسرطان البروستاتا وأيضاً في علاج سرطان المبيض، وذلك كما أوضحت دراسات سابقة.

في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون بروتين موجود في هذا الفطر يقتل خلايا سرطان الدم «ليوكيميا سرطان الخلايا التائية»، لذلك زكز فريق البحث علي بروتين **Y3** الذي يقوم بتنشيط سلسلة من الإشارات الخلوية والتي يمكنها برمجة الخلايا التائية السرطانية ودفعها علي الإنتحار. فقد لاحظ الباحثون أن بروتين **Y3** يمتلك قدرة خاصة ونوعية علي الإرتباط بالجليكان مكوناً معقد يسمى **glycan-binding protein (GBPs)**، والذي يوجد بالخلايا التي تغزوها الميكروبات كإستجابة للممرضات، هذا المعقد يسهل من إيجاد أو تخليق مسارات علاجية جديدة للسرطان.

في تلك الدراسة، إختبر العلماء التفاعل بين بروتين **Y3** و **LDNF** مستخدمين نموذج من خلايا تائية سرطانية، ومن خلال النتائج، تبين وجود إنزيمات تعمل علي دفع والتسريع من ذلك التفاعل، تلك التفاعلات قادرة علي قتل خلايا السرطان التائية بنسبة تصل إلي ٩٠٪، بما يدل علي أن معقد **Y3GBP** له تأثير كبير وقوي في قتل خلايا السرطان، بصورة تلفت النظر خاصة العلماء من اجل إدخال بروتين **Y3** الموجود في فطر عيش الغراب في أدوية جديدة لعلاج السرطان خاصة الليوكيميا وكذلك لعلاج امراض اخري، هذا إضافة إلي دوره المعروف في مقاومة الأمراض. نشرت نتائج تلك الدراسة في ١٢ أغسطس بدورية **Proceedings of the National Academy of Science**.

٧- دواء في العقرب لعلاج السرطان:

في دراسة جديدة نشرت في مجلة **ACS Chemical Biology**، في ٩ أغسطس ٢٠١٧، تناولت دور ببتيدات مضادة للميكروبات **antimicrobial peptides (AMPs)**، موجودة في العقرب البرازيلي **Acanthoscurria gomesiana**، وهي

كذلك موجودة وتتكون في جميع النباتات والحيوانات، نتيجة للإستجابة المناعية، تلك الببتيدات اظهرت تأثير قوي كمضادات حيوية وذلك خلال التجارب المعملية في دراسات سابقة.

جوميسين **gomesin**، أحد انواع **AMPs** أخذت من العقرب البرازيلي، وتم إختباره كمضاد حيوي، لكنه أيضاً أثبت أنه يقتل خلايا السرطان. أضاف الباحثون، أنه عند يتم تخليق الجوميسين معملياً يقوم الباحثون بإجراء تحويل وتعديل به، فيتكون حلقياً بدلاً من التركيب المستقيم، وبهذا الشكل الحلقي الجديد، يكتسب الجوميسين خصائص جديدة، حسب كلام «سونيا ترويرا **Sonia Troeira** الباحث الرئيسي في تلك الدراسة، لذلك قام فريق البحث بإضافة خصائص جديدة للجوميسين، وذلك عن طريق عمل صور حلقية متنوعة من هذا الببتيد، ومن ثم قاموا بإختبار تلك الصور المختلفة من هذا الببتيد في مقاومة وقتل البكتريا، وكانت النتيجة هي زيادة عشرة مرات في مقدرة بعض هذه الصور من الجوميسين في قتل البكتريا، مقارنة بالصورة العادية، وفي تجربة أخرى لإختبار الصور الجديدة من **AMPs** أوضحت النتائج قدرة وكفاءة هذا المكون الببتيدي في قتل خلايا سرطان الدم اللوكيميا، وسرطان الجلد الميلانوما، وليس سرطان عنق الرحم، او سرطان الثدي. أوضح الباحثون ان الببتيد المعدل يعمل علي قتل البكتريا وقتل خلايا السرطان، بنفس بآلية واحدة، وهي تحطيم الأغشية الخلوية، ويضيف الباحثون، أنه ليس له أي تأثير ضار علي خلايا الدم السليمة.

٨- قشور بذور الأفوكادو لعلاج السرطان:

باحثون من قسم الكيمياء في جامعة تكساس- وادي ريوجراند في إدينبرج، قاموا بدراسة عن فوائد قشور بذور الأفوكادو في علاج السرطان، رأس فريق البحث **Debasish Bndyopadhyay**، وعرضوا نتائج تلك الدراسة في واشنطن خلال إجتماع **25th National Meeting&Exposition of the American Chemical Society**، في تلك الدراسة أوضح الباحثون، أنه بالإضافة إلي فوائد

ثمرة الأفوكادو في خفض الكوليسترول، خاصة عند الأشخاص المصابون بالسمنة أو السمنة المفرطة، حيث يعالج مشاكل متلازمة الأيض لديهم. إلا أن الباحثون في تلك الدراسة ركزوا على جزء من ثمرة الأفوكادو لا يهتم بها الناس، بل يتخلصون منها، ألا وهي قشرة بذور الأفوكادو، والتي أوضحت الدراسة أن لها فوائد كبيرة. قام الباحثون بطحن ٣٠٠ قشرة جافة -جلدة البذرة- منزوعة من بذرة الأفوكادو، وبعد طحنها أعطت ٢١ أوقية من دقيق القشرة، والذي بعد عدة معاملات وإستخلاص، تم الحصول على ثلاث ملاعق من زيت القشرة، وكذلك ما يقرب من ملعقة من شمع قشرة بذور الأفوكادو، وعن طريق إستخدام جهاز الكروماتوجرافي والذي يسمى **chromatography-mass spectrometry** وذلك لتحليل المكونات الكيميائية في الزيت والشمع الناتج من قشرة بذور الأفوكادو، حيث تم تعريف وتسمية ١١٦ مركب موجود في الزيت، والتي لها فائدة لصحة الإنسان، والعديد من تلك المركبات غير موجود في بذرة الأفوكادو نفسها، من ضمن تلك المركبات التي تم التعرف عليها في زيت قشرة بذرة الأفوكادو **behenyl alcohol. dodecanoic acid. and heptacosane** حيث يستخدم **behenyl alcohol** كمضادات فيروسية، و **dodecanoic acid** في تحفيز وزيادة الكوليسترول المفيد في الجسم، أما **heptacosane** فيستخدم في قتل خلايا السرطان الورمية، هذا بالإضافة إلى بعض المركبات الأخرى الموجودة في زيت قشرة بذور الأفوكادو والتي تستخدم كمكملات غذائية، مثل مركب **butylated hydroxytoluene**، أيضاً بعض المركبات تستخدم في مستحضرات التجميل وتشمل **bis (2-butoxyethyl) phthalate**.

٩- التنوع الخلوي الموزايكي في الأورام السرطانية وإستئصال سرطان المخ:

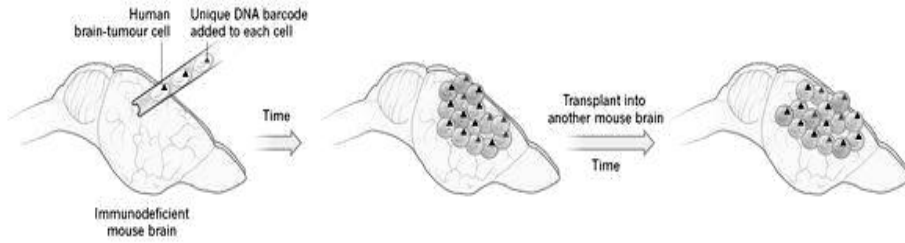
في دراسة جديدة قام بها **Lan** وزملاءه ونشرت نتائجها في مجلة **Nature** ٣٠ أغسطس ٢٠١٧، تناولت تلك الدراسة دور خلايا السرطان الجذعية **cancer stem cells (CSCs)**، في منح الورم السرطاني التنوع بالنمط الطبقي في الخلايا،

وذلك بعد إنقسام تلك الخلايا الجذعية السرطانية والتي تسمى أيضاً الخلايا منشأ السرطان، كما أنا هي المسؤولة عن قدرة الأورام السرطانية في الانتشار لأعضاء الجسم المختلفة، وأيضاً هي التي تمنح السرطان القدرة في مقاومة العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي. في تلك الدراسة تناول الباحثون دور خلايا CSCs في ورم المخ السرطاني جليوبلاستوما، والتي تتبع بداية إنقسام الخلايا المفردة في الورم السرطاني بالمخ، وكذلك تم فحص دورها في التنوع الخلوي في ورم المخ جليوبلاستوما، حيث تبين أن سبب ذلك ما يحدث من تغييرات جينية وطفرة عشوائية، وهي التي تمنح الخلايا هذا التنوع الكبير، وكذلك التطور الطبيعي والتي تتكيف مع متغيرات الوسط التي توجد به.

وعن طريق فحص ودراسة التابع الجيني **sequence** في DNA الخلايا الورمية في فئران التجارب، وأيضاً عدد وحجم الخلايا في خطوط الخلايا الورمية البشرية في أمخاخ الفئران، فكانت النتيجة حصول الباحثون علي خلايا ورمية لسرطان المخ جليوبلاستوما بالفئران المحقونة في صورة متنوعة وعديدة بشكل غير متوقع، وخلص الباحثون إلى أن CSCs هي المسؤولة عن إستمرار وجود تلك الخلايا حتي بعد العلاج والجراحة، أي ما يحدث من إرتداد السرطان-إنتكاس- الورم السرطاني.

في تلك الدراسة، إختبر الباحثون أيضاً تأثير عامل يسمى «تيموزولوميد **temozolomide (TMZ)** وهو عامل يحطم DNA في خلايا السرطان وذلك لعلاج الورم السرطاني بالمخ جليوبلاستوما، حيث أوضحت النتائج وجود إستجابة مختلفة لمجموعتين من خطوط خلايا CSCs للعامل **TMZ** مما يؤكد علي أن خلايا CSCs هي المسؤولة عن التطور والتنوع في خطوط الخلايا الورمية بالمخ، وقد قام الباحثون بإختبار تأثير المثبط البروتيني الذي يسمى **EZH2** علي مجموعة الخط الخلوي المقاوم للعامل **TMZ**، ومن خلال النتائج تبين أن إستخدام كل من **TMZ** و **EZH2** في علاج سرطان المخ جليوبلاستوما، قد

أعطي نجاح كبير في القضاء على الخلايا الورمية الجذعية بالمخ، بما يمثل تقدم كبير في فهم التنوع الخلوي بسرطان المخ، كما أوضحت النتائج، أنه بالإمكان إستهداف خلايا CSCs الخاصة بسرطان المخ جليوبلاستوما (شكل ٧٩).



شكل (٧٩) يبين دور خلايا السرطان الجذعية في التنوع الخلوي

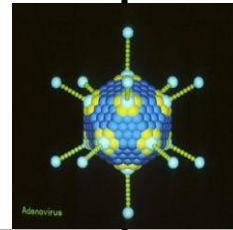
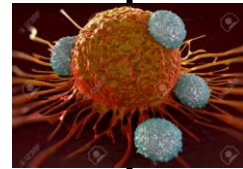
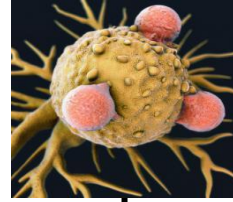
تقييم إستخدام العلاج البديل في علاج السطان :

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مركز السرطان بجامعة ييل Yale لتقييم ومقارنة العلاجات البديلة مع العلاجات التقليدية في علاج السرطان، ونشرت نتائجها في **Journal of the National Cancer Institute** في ١٠ أغسطس ٢٠١٧. كان هناك إعتقاد عن علاج السرطان بإستخدام الطب البديل **alternative medicine**، هو الامل أو الحل خاصة في حالات السرطان التي لا يرجي منها امل في الشفاء، لكن ما يزال الكثيرون يعتبرون العلاجات التقليدية تعطي نسبة كبيرة في الشفاء. في الوقت الذي توجد فيه المعلومات عن نتائج العلاجات التقليدية التي تستخدم في علاج السرطان، فإن القليل من الأبحاث قد تطرقت لتقييم كفاءة إستخدام الطب البديل في علاج السرطان، علماً بأن العديد من مرضي السرطان يستخدمون نوعي العلاج معاً (التقليدي والبديل). في تلك

الدراسة التي رأس فريق البحث فيها البروفيسور جيمس **James B. Yu** أستاذ العلاج الإشعاعي بمركز ييل للسرطان، قام الباحثون بمقارنة كفاءة الطب البديل والتقليدي في علاج السرطان، شملت الدراسة ٨٤٠ مريض سرطانات مختلفة هي سرطان الثدي وسرطان البروستاتا وسرطان الرئة وسرطان القولون، وإستعانوا بالمعلومات الموجودة في مركز السرطان القومي للمعلومات **National Cancer Database (NCDB)**، قارن الباحثون ٢٨٠ حالة سرطان من الذين حصلوا علي علاج بديل مع ٥٦٠ مريض حصلوا علي العلاج التقليدي وذلك في الفترة من ٢٠٠٣ إلى ٢٠١٣. ومن خلال النتائج، تبين للباحثين أن المرضى الذي حصلوا علي العلاج البديل بدلاً من العلاج الكيماوي والجراحي، أو الجراحي والإشعاعي، قد تعرضوا لمخاطر كبيرة للوفاة، بما يفيد أن أولئك المرضى كان من بينهم أكثر حالات الوفيات، بمعنى أن العلاجات التقليدية هي الاختيار الأمثل لعلاج السرطان.

■ ■ الفصل الحادي عشر ومن السرطان ما ينفع

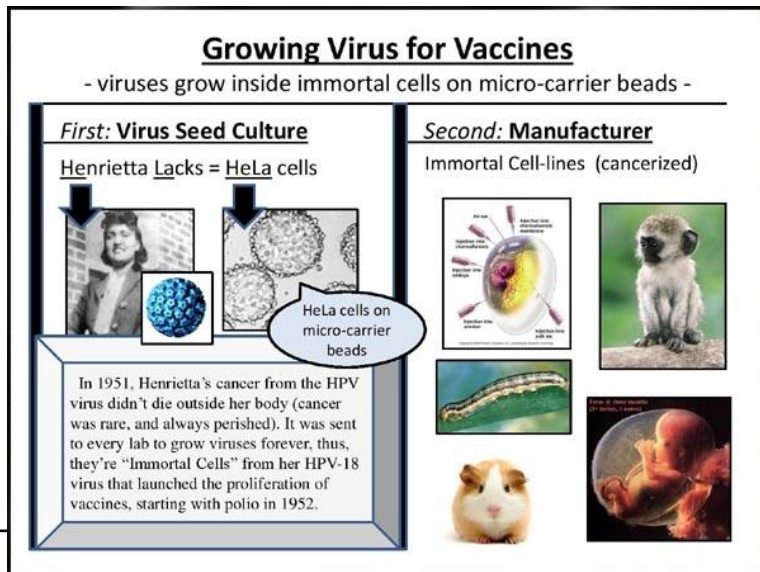
خلايا السرطان المأخوذة من «هينريتا لاكس
Henrietta Lacks»، وهي امرأة كانت مصابة بسرطان
عنق الرحم جراء إصابتها بفيروس الورم الحليمي
HPV Human papilloma virus ماتت في عام
١٩٥١ وعمرها ٣١ عاماً، وقبل وفاتها بثمانية أشهر، حصل
علي تلك الخلايا الطبيب المعالج وهو الدكتور جورج
جبي من مستشفى جونز هوبكنز عن طريق أخذ عينة من
السرطان، وكانت أول خلايا بشرية لا تموت **immortal**
human cells، وتم إستخدامها وحتى الآن في جميع أنحاء
العالم لمزراع الأنسجة المستمرة **continous culture** في
مجالات عدة منها زراعة وإستكثار الفيروسات، وسميت
خلايا «هيلاتا **HeLa**» حيث إشتقت حروفها من أسمها
وأسم عائلتها. ساهمت وتساهم خلايا هيلاتا في خدمة العلم
في مجالات عديدة منها ما يلي:



أولاً: تحصين الفتيات ضد السرطان

في أوائل ١٩٨٠، استطاع عالم الفيروسات الألماني هيرالد

هاوسن **Harald zur Hausen** من الحصول علي نسخ عديدة من سلالة فيروس **HPV-18**، والذي يسبب سرطان عنق الرحم في النساء، والذي أيضاً ماتت هينيريتا لاكس جراء الإصابة به، تلك السلالة هي الأكثر خطورة من بين جميع سلالات الفيروس، حيث يقوم الفيروس بغرز حمضه النووي **DNA** في الخلايا السليمة ومن ثم يجبرها علي إنتاج بروتينات خاصة بالفيروس تعمل علي تحويل الخلايا السليمة إلي سرطانية. يقوم فيروس **HPV-18** بغلق الجين **turned-off** المسئول عن تثبيط تحول الخلايا السليمة إلي سرطانية، ومن ثم يمنع تكوين الورم السرطاني. بعد سنوات، قام العلماء بإستغلال تلك المعلومات عن العلاقة بين الفيروس والخلايا في الحالة السابقة في إنتاج لقاح ضد فيروس **HPV** وهذا اللقاح يستخدم علي نطاق واسع الآن في كافة أنحاء العالم (شكل ٨٠)، والذي منذ ظهوره قد قلل -بنسبة أكثر من الثلثين- من حالات الإصابة بهذا الفيروس الخطير والمسبب للسرطان، خاصة بين الفتيات في سن المراهقة، لذا ومن أجل إكتشاف هذا اللقاح، حصل «هيرالد هاوسن» علي جائزة نوبل عام ٢٠٠٨.



شكل (٨٠) استخدام خلايا هيلا في إنتاج لقاحات فيروسية

ثانياً: تتبع عمر الخلايا

لأن فترة عمر خلايا **lifespan** هينيريتا لأكس السرطانية غير محدودة **immortal**، لذا استطاع العلماء تتبع مراحل حياة تلك الخلايا ومعرفة المزيد عن كيفية تخطيط أو الحيل التي تقوم بها تلك الخلايا في مرحلة النضج والانقسام لكي تبقى مدي الحياة حتي مهما عاشت ومر عليها من وقت، وعادة وكما يعرف العلماء أنه مع إنقسام الخلايا يتم إختزال وإختفاء جزء بشكل تدريجي للكرموزوم خاصة النهايات والتي تسمى «تيلومير **telomeres**»، أنه بمرور الوقت تقصر أطوال الكروموزومات مما ينبأ بذلك عن شيخوخة الخلايا. في عام ١٩٨٠، إكتشف إنزيم في أجنة بعض الحيوانات سمي «تيلوميراز **telomerase**» وهذا الإنزيم يقوم بحماية الكروموزومات من التآكل أو التخطيم، مما يسمح للخلايا في تلك المرحلة الجنينية بالإقسام والنمو. خلال العام ١٩٨٩ استطاع العالم «جريج مورين» استخدام خلايا «هيلا» وعزل- لأول مرة- إنزيم تيلوميراز من خلايا الإنسان، وإفترض مورين أن هذا الإنزيم موجود بالخلايا السرطانية، وأيضاً الخلايا الجنينية بحيث يساعدها في الانقسام السريع ومن ثم النمو خاصة في بداية حياة الجنين، بعد حوالي سبعة أعوام-١٩٩٦- استطاع مورين أن يثبت صحة هذا الكلام وإستنتج أن هذا الإنزيم يرتبط فقط بالمرحلة الجنينية، ثم يتوقف الجسم عن تكوينه بعد الولادة.

ثالثاً: القضاء التام علي مرض شلل الأطفال

في الوقت الذي توفيت فيه «هينيريتا لأكس» كان فيروس شلل الأطفال **polio virus**، أحد أخطر الأمراض الفيروسية في ذلك الوقت، ومن خلال استخدام العلماء لخلايا «هيلا» استطاع العلماء في وقت وجيز إنتاج لقاح فعال ضد فيروس شلل الأطفال، ففي بداية خمسينيات القرن الماضي، أوضح «جونز سلك **Jons Salk**» آلية

عمل لقاح شلل الأطفال، حيث كانت العقبة أمامه هي كيفية اختبار اللقاح خاصة وأنه كان يستخدم خلايا القروود أو القروود نفسها في عملية اختبار اللقاح، الأمر الذي كان مكلفاً لأنه كان يجب عليه دائماً تغيير الخلايا المأخوذة من القروود لأنها تموت أو حتي القروود نفسها يموت بعضها، في المقابل كان استخدام خلايا «هيلات HeLa» غير مكلف ولا يستلزم تغييرها لأنها لا تموت وتظل تنقسم ومصدر جيد للخلايا بمزارع الأنسجة المستمرة، هذا بالإضافة إلى حساسية تلك الخلايا للإصابة الفيروسية *susceptible*، وأيضاً سريعة النمو ومن ثم إعطاء نتيجة سريعة، الأمر الذي جعل خلايا «هيلات» تلعب دوراً كبيراً في إستئصال فيروس شلل الأطفال بشكل كامل تقريباً في أنحاء العالم بعد ستون عاماً من بداية استخدام تلك الخلايا.

رابعاً: خريطة mapping-رسم خريطة-الجينوم البشري

في ستينيات القرن الماضي، ومنذ أن تم إدماج خلايا هيلات مع خلايا مأخوذة من الفئران، ومن ثم تسجيل أول هجين *hybrid* من خلايا الإنسان والحيوان، تلك الخلايا الهجين لعبت بدورها دوراً هاماً في أولى المحاولات لعمل خريطة جينية للجينوم البشري، لأنه يحدث تبادل لجينات الإنسان والفأر خلال التنوع الكبير في جينات تلك الخلايا الهجين، لذا كشفت الصورة للعلماء من خلال متابعة البروتينات المنتجة والتي يمكن عن طريقها معرفة الجينات، وبذلك ساهمت بشكل مباشر في رسم الخريطة الجينية لجينوم الإنسان.

أستطاع العلماء الأوروبيون من رسم الخريطة الجينية لخلايا هيلات، لكنهم منعوها من التداول العام خلال المواقع الإلكترونية أو المجالات المتخصصة في العام ٢٠١٣، بعد أن إعتزضت عائلة هينيريتا لأكس، إلا أن المعاهد القومية للصحة وبعد الإتفاق مع أحفاد هينيريتا لأكس قد وضعت خريطة الجينوم لتلك الخلايا بعد ذلك للتداول العام.

خامساً: المساهمة في تطوير وتوسع علم الفيروسات:

خلال السنوات العديدة التي مرت من بعد ظهور خلايا «هـيلا»، قام العلماء في تلك الفترة وحتى الآن باستخدام تلك الخلايا كمزارع لتنمية وإكثار فيروسات عديدة، علي سبيل المثال فيروس نقص المناعة المكتسب «إيدز» HIV، وفيروس هربس، وفيروس زيكا، وفيروس الحصبة، وفيروس النكاف، لمتابعة مراحل الإصابة الفيروسية، ومن ثم إكتشاف الغموض والصعوبات التي تواجه العلماء عند دراسة تلك الفيروسات، علي سبيل المثال إكتشف العلماء أن إصابة خلايا كرات الدم الليمفاوية النائية **T cell** بفيروس HIV فإن بروتينات علي سطح تلك الخلايا تسمى **CD4** هي التي تستقبل أماكن علي سطح الفيروس وترتبط بها، وبعدها يحدث اندماج لسطح الفيروس مع الغشاء البلازمي للخلية ثم يتم إحتواء الخلية للفيروس ودخوله الخلية، لذلك قام العلماء بتزويد خلايا هـيلا ببروتينات **CD4**، ثم وعند حقن فيروس HIV بتلك الخلايا تمت الإصابة، والتي من خلالها إستطاع العلماء متابعة كفاءة الأدوية المضادة لهذا الفيروس علي تلك الخلايا بعد إصابتها، ومن ثم إختيار أفضل العلاجات لفيروس الإيدز ومن خلال قتل الفيروس بشكل كاف، أيضاً من خلال إستخدام خلايا هـيلا عرف العلماء لماذا يصعب علي العلماء التغلب علي فيروس الحصبة حيث تحدث له طفرات عند إصابته لخلايا هـيلا (شكل ٨١).

حديثاً إستطاع علماء الميكروبيولوجيا إكتشاف صعوبة تضاعف فيروس زيكا **Zika virus** في خلايا هـيلا، مما جعل من الصعوبة بمكان إكتشاف علاجات لهذا الفيروس نظراً لتلك الخاصية، لذا يحاول العلماء إكتشاف علاجات أو لقاحات لهذا الفيروس والتفكير في خلايا بديلة لخلايا هـيلا تكون جيدة لنمو وتضاعف الفيروس.

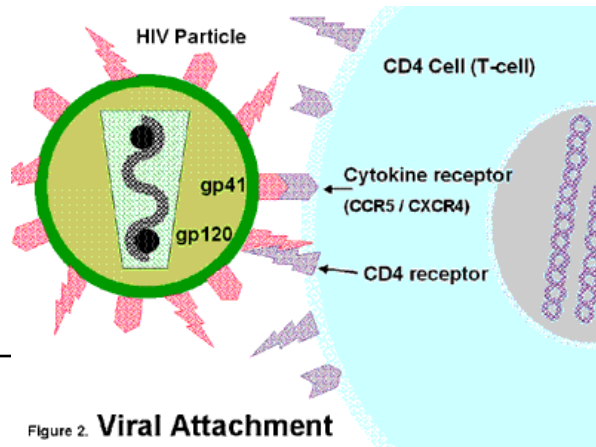
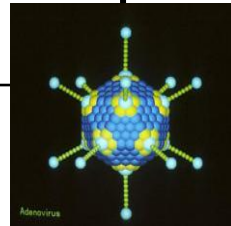
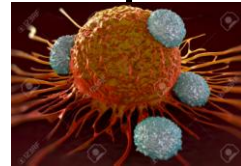
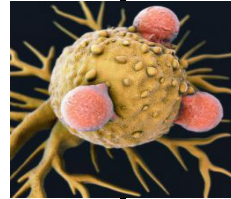


Figure 2. Viral Attachment

■ ■ الفصل الثاني عشر

مقدمة تاريخية في علم الفيروسات

المفهوم عند غالبية الناس أن الله خلق صورتين للوجود علي كوكب الأرض، وهما الكائنات الحية والتي تتميز بالنمو والتكاثر، والجماد الذي يخلو من الحياة. لكن وبعد اكتشاف الفيروسات أصبحت هناك صورة ثالثة تجمع بين الصورتين السابقتين (الجماد والحياة)، حيث أنها عندما تكون خارج العائل أو الخلايا الحية تكون عبارة عن جزيء كيميائي يسلك سلوك الجماد في الثبات وعدم القدرة علي التغيير، بينما عندما تكون الفيروسات داخل الخلايا الحية فانها تكتسب القدرة علي التغير (ديناميكية)، وتستطيع الفيروسات بعد دخولها أن تسيطر علي مجريات الأمور بالخلية وتتضاعف فيها وكما يقولون يصبح الفيروس «سيد الموقف» مسخرا كل



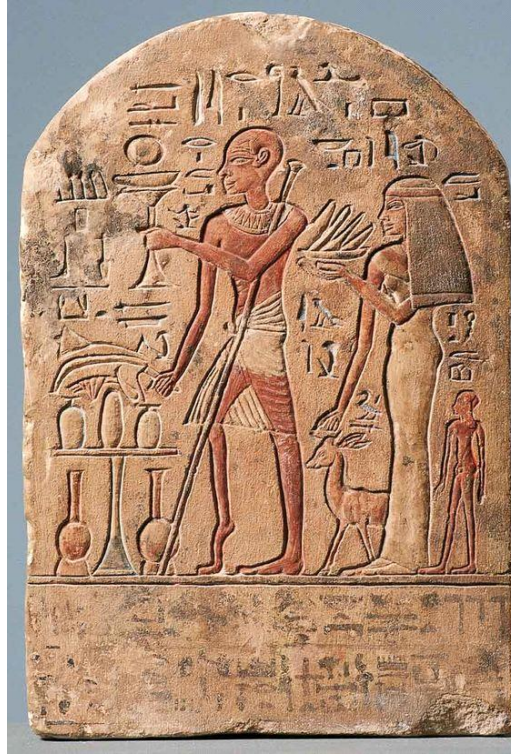
مقدرات الخلية لحسابه.

إن جميع الكائنات الحية عموماً، ومنها الإنسان، تسبح في بحر من الفيروسات، بمعنى أن الفيروسات عددها مهول ويصعب حصره، بدليل أنه يوجد في لتر واحد من ماء البحر عدد فيروسات أكبر من عدد الناس جميعاً علي

وجه الكرة الأرضية. لذا يجب أن نعلم أننا نعيش وتُحيطنا سحابة كثيفة من الفيروسات بمعنى أنها تتواجد بأعداد رهيبة لدرجة في حياتنا لدرجة أننا لا نقدر بسهولة علي إحصاءها مقارنة بالكائنات الحية الأخرى، فنحن نتنفس ونأكل ونشرب ونلمس بلايين الفيروسات بشكل منتظم في حياتنا اليومية. أكثر من ذلك فإن المادة الوراثية-الجينوم-في خلايا أجسامنا غالباً تحوي جينومات بعض الفيروسات التي سبق وأن أصابتنا أو أصابت آبائنا أو أسلافنا، لأنه كل فرد من الناس في حياته عموماً سبق وأن أصيب بأحد أو بعض الفيروسات مثل فيروس هربس سيمبلكس-١ «**HSV-1**»، أو هربس سيمبلكس-٢، أو فيروس إبستائين بار، أو فيروس فارسيلا زوستر وأخرى، بعضها قاومه وتخلص منه الإنسان بمساعدة جهازه المناعي وبعضها ظلت كامنة ومتخفية وراء ستار في الخلايا حتي يصعب علي بعض خلايا الجهاز المناعي التعرف عليها (كحصان طروادة)، لذا يمكن لتلك الفيروسات الظهور عند تعرض الإنسان الذي يحملها لبعض الظروف والتي منها ضعف مناعة الإنسان ومن ثم إحداث المرض وظهوره. يذكر أنه إذا حدث خلل بالجهاز المناعي للإنسان نتيجة مرض أو حالات أخرى كالتّي تحدث عند نقل الأعضاء حيث يضطر المنقول له العضو-مثل الكبد، كلي أو غيرها-أن يتناول أدوية مُثبّطة للجهاز المناعي من أجل ألا يرفض الجسم العضو المنقول هؤلاء الناس يكونون عرضة للإصابة ببعض الفيروسات الإنتهازية منها الفيروس الخلوي الكبير **Cytomegalovirus**.

منذ آلاف السنين وعلي أحد النقوش الفرعونية الموجودة في مصر في الفترة

(1580-1350BC) وجد أحد النقوش لأحد النبلاء من عصر الملك أمنحتب الثاني «الأسرة الثامنة عشر» وتظهر عليه أعراض فيروس شلل الأطفال، كما هو موضح في الشكل (٨٢).



شكل (٨٢) يوضح نقش فرعوني لأحد النبلاء مصاب بفيروس شلل الأطفال

قبل اكتشاف الكائنات الدقيقة كان مصطلح فيروس **virus** يستخدم من قبل الرومان القدماء ويعنى «سم» «**venom«contagion**» لوصف مرض معدي غير

معروف المسبب، وقرب نهاية القرن التاسع عشر وضع لويس باستير (١٨٨٢-١٨٩٥) وروبرت كوخ (١٨٤٣-١٩١٠) أسس اكتشاف مسببات الأمراض البكتيرية وأصبح متبعاً أن يكون لكل عدوى أو مرض مسبب خاص من الميكروبات في تلك الاثناء ظهرت بعض الامراض الغير معروفة المسبب سواء للانسان مثل الجدري والطاعون أو الحيوان مثل الحمى القلاعية ومرض السعار أو للنبات مثل إنكسار لون الزهرة في التيوليب والموزيك في الدخان، من ناحية نبات الدخان فقد ظهر مرض الموزيك فيه بشكل كبير في هولندا وروسيا مما لفت نظر بعض العلماء في ذلك الوقت فأطلق الهولندي ماير **Mayer** عام ١٨٨٢م على هذا المرض اسم موزيك أو تبرقش **Mosaic** كما أضاف أن المسبب لهذا المرض هو كائن آخر غير البكتيريا لأنه إجباري التطفل وغاية في الصغر ويظل محتفظاً بنشاطه المعدى بعد تسخينه عند ٦٠ م بينما يفقده بعد معاملته بالكحول ثم استنتج أن المسبب ذا طبيعة إنزيمية واستطاع بيجيرينك أن يطلق المصطلح «فيروس **virus**» على هذا المسبب المرضي وهي كلمة مأخوذة من الكلمة اللاتينية **venum** ومعناها سم (توكسين) وقال علي العصير الناتج من هرس نبات الدخان المصاب بالفيروس انه «محلول حيوي معدى» **Contagium vivum fluidum**

العالم الروسي ايفانوفسكي **Ivanovsky** وصف المسبب لمرض تبرقش الدخان في العام ١٨٩٢م بأنه اجباري التطفل ويمر خلال المرشحات البكتيرية (أى صغير جدا) ولا يمكن تنميته على منابت صناعية ويصاحب المرض تكوين أجسام داخلية في نسيج النبات (أجسام خاصة بالاصابة الفيروسية).

في عام ١٨٩٨م-١٩٠٢م استطاع لوفر وفروش أن يكتشفا أن المسبب لمرض الحمى القلاعية **foot and mouth disease** في الماشية يمر خلال المرشحات البكتيرية أى أنه صغير جدا (أصغر من البكتيريا) لذا أطلقوا عليه «فيروس»، وفي عام ١٩٠١ اكتشف «والتر ريد» الفيروس المسبب لمرض الحمى الصفراء وأثبت أنه ينتقل من خلال البعوض.

في عام ١٩١٥-١٩١٦ م استطاع الانجليزي تورث **Towort** والكندي ديهريل **Deherelle** إكتشاف لاقمات-أكلات-البكتريا وسماها «البكتريوفاجات» وذلك أثناء عملهما (كل بمفرده) على مزارع لبعض أنواع البكتريا حيث شاهدوا ظهور مناطق شفافة رائقة والتي تسمى بلاكات **Plaques** بدلاً من المستعمرات البكتيرية (اي انهم وجدوا مسبب قداكل ودمر الخلايا البكتيرية) لذلك اطلقوا عليه اسم البكتيريوفاج **Bacteriophages**

في عام ١٩٢٥ م كانت أول محاولة ناجحة لزراعة واكثار الفيروسات مثل زراعة فيروس «فاكسينيا **Vaccinia virus**» في خلايا حية (مزارع أنسجة).

وفي عام ١٩٣٥ م استطاع ستانلي في عام ١٩٣٥ م أن يحصل على فيروس تبرقش الدخان **TMV** في صورة بللورات وذلك من خلال تنقية العصير المصاب لنبات الدخان باستعمال الكحول وكبريتات الامونيوم.

وفي عام ١٩٣٥-١٩٣٨ م استطاع «بيرى وبودن» أن يثبتا بالتحليل أن فيروس موزيك الدخان يتكون فقط من بروتين وحمض نووى أى «نيوكليوبروتين **nucleoprotein**» ثم بعده استطاع «كاوسكي» وآخرين أن يحصلوا على صورة بالميكروسكوب الالكترونى (في بداية ظهوره) لفيروس موزيك الدخان فوجدوا أنه عبارة عن جزيئات عصوية طولها حوالي ٣٠٠ نانوميتر.

في عام ١٩٤٢-١٩٤٨ استطاع «لوريا وديلبروك» ولوف أن يفسروا ويوضحوا طريقة تضاعف البكتيريوفاج وفي عام ١٩٥٢ استطاع هيرشي وتشاس أن يحددوا ويثبتوا من خلال التجارب أن الحمض النووى هو الجزء من الفيروس المسبب للإصابة وأن البروتين ليس له دور في عملية الإصابة .

في عام ١٩٥٢ استطاع «سالك» ومن بعده «سايبين ١٩٥٧» أن ينجحوا في تحضير لقاح ناجح ضد فيروس شلل الأطفال.

في عام ١٩٥٧ استطاع «ايزاك وليندمان» اكتشاف الانترفيرون، هذا وفي العام

١٩٦٦ استطاع «لوف وهورن وتورنير» تصنيف ووضع كل الفيروسات في نظام موحد وثابت لتقسيم وتصنيف الفيروسات.

في عام ١٩٧١م استطاع «سيدولفيسك وأحمد جاللو» إكتشاف الفيروس المسبب للسرطان في الرئيسيات **Primates**. وفي عام ١٩٧٦ استطاع «بيتر بيوت» إكتشاف فيروس ايولا (الاسم مأخوذ من اسم نهر في زائير حيث اكتشف الفيروس هناك). وفي العام ١٩٧٩ تم التوصل والكشف عن التابع الجيني (النيوكليوتيدي) لفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي **B (HBV)** بواسطة العالم جاليرتوفي ذلك العام ايضا استطاع «سنينسكي **Sninsky**» ادخال جينوم فيروس الالتهاب الكبدي **B (HBV)** داخل بكتيريا ايشيريشيا **E.coli** وهو ما يعرف بالاستنساخ **cloning**. عام ١٩٨٤ استطاع «جاللو» أن يكتشف فيرس نقص المناعة المكتسب «إيدز» **AIDS** وبعد ذلك تم اكتشاف فيروسات أخرى مثل سارس **SARS** وأخيرا تم اكتشاف فيروس كورونا في عام ٢٠١٤ وذلك بعد التقدم في طرق التحليل وظهور تقنيات حديثة وكذلك التطور في تحديث خصائص الميكروسكوب الالكتروني كما تم الكشف عن مسببات مرضية أخرى أصغر حجما من الفيروسات وسوف نتناول بالشرح أهمها.

ونظرا لأن الأصابات الفيروسية بعضها وبائية وخطيرة ومميتة، اتجه أنظار بعض العلماء لاستخدامها في «الحرب البيولوجية» منها ما يصيب ويستهدف الإنسان ومنها ما يستهدف الحيوان لأستنزاف طاقة وموارد البلد المستهدف. لكن للفيروسات جانب ايجابي حيث تستخدم في إنتاج اللقاحات والأنترفيرون وكذلك في الهندسة الوراثية حيث يستخدم بعضها كناقل لبعض الجينات الهامة الي كائنات أخرى للاستفادة منها. أيضا بعض الفيروسات يمكن استخدامها كمبيد لبعض البكتريا الضارة ويقال أن وجود بعض تلك الفيروسات في أمعاء الإنسان يحدث توازن لحساب البكتريا النافعة علي الأخرى الضارة في الامعاء. من الفوائد النادرة التي تعود من الفيروسات هي ما ينتج عن المرض الفيروسي «انكسار لون

الزهرة في التوليب» حيث ينتج عنها ألوان مختلفة في الأزهار خلافة وجميلة وغير تقليدية ومرغوبة من قبل المهتمين بذلك.

ويعتبر علم الفيروسات «علم متكامل **integrative**»، حيث يشمل الدخول في دراسات عديدة، منها علم الكيمياء، وعلم الفيزياء، وعلم الكيمياء الحيوية، أيضاً تشمل دراسة عملية النسخ **transcription** وعملية الترجمة **translation**، ودراسة أيضاً العشائر الفيروسية والمجتمعات الأخرى، وكذلك علم الوبائيات، هذا إضافة إلى علم البيئة، وغيرها من العلوم الأخرى.

خصائص الفيروسات :

يتراوح حجم الفيروسات من ١٠-١٠٠٠ نانومتر أو أكثر قليلاً، والنانومتر يساوي واحد على ألف مليون من المتر، أي أن الفيروس صغير جداً بحيث لا يمكن فحصه ورؤيته إلا بالميكروسكوب الإلكتروني حيث قوة تكبيره عشرات الألاف، حيث أنه بالإمكان وضع ٥٠٠ مليون جزيء فيروسي من فيروسات «رينو **Rhinoviruses**» على رأس دبوس صغير في حين ٥ مليون فقط من البكتيريا يمكن وضعهم في نفس المكان، وتأخذ أشكال مختلفة منها الكروي والعصوي الحلزوني ومنها المعقد الشكل، شكل (٨٣).

يتركب الفيروس أساساً من **حمض نووي** «لب أو قلب»، وهو أما «دي ان ايه»، أو «أر أن ايه» وليس كليهما (كما في باقي الكائنات الحية)، يحيط بالحمض النووي من الخارج **محفظة** من البروتين لحماية الحمض النووي (الجزيء الأهم الذي يحمل المعلومات الوراثية) في الفيروس. بعض الفيروسات تحتوي بالإضافة إلى المحفظة الخارجية غلاف يحيط بالمحفظة من الخارج مكون غالباً من أشواك عبارة عن سكر ودهون وبروتينات، يكتسب الفيروس معظم مكونات الغلاف من غشاء الخلية أثناء خروجه منها كجزيء جديد، ويعد وجود الغلاف في بعض الفيروسات زيادة في قوة الفيروس الأمراض وكذلك خطورة المرض، مثل فيروس الأيدز وفيروس كورونا وفيروس سارس والانفلونزا وفيروس الكبد

سي وغيرها حيث كلهم من الفيروسات المغلفة.

توجد علاقة متخصصة بين الفيروس وخلايا العائل التي يصيبها، وذلك لوجود «أماكن استقبال» علي سطح الخلية تتوافق تماما مع أماكن خاصة محجوزة علي الفيروس تسمى «أماكن ارتباط» علاقتهم ببعض مثل القفل والمفتاح. بمعنى أنه لا يمكن لفيروس آخر أن يرتبط بتلك الأماكن المخصصة لهذا الفيروس، كما لو أنها محجوزة لحسابه فقط. بعض الفيروسات له مدي محدود في الإصابة حيث يصيب نوع واحد فقط من الخلايا في نوع واحد من العائل، مثل فيروس الكبد الوبائي بي حيث يصيب فقط خلايا الكبد في الانسان. البعض الآخر من الفيروسات يكون له مدي من العوائل متوسط مثل فيروس شلل الاطفال «بوليو» حيث يصيب خلايا الأمعاء والخلايا العصبية في الانسان وباقي الرئيسيات كالشمبانزي والغوريلا والأورانج اوتان. النوع الاخير من الفيروسات يكون له مدي واسع من العوائل مثل فيروس السعار «المسبب لداء الكلب» حيث يصيب مختلف الخلايا في الثدييات مثل الانسان والكلاب وغيرها. وتعد تلك الخاصية وهي خصوصية الإصابة للفيروسات نعمة من الله حيث أنه وبافتراض أن كل فيروس كان يمتلك القدرة علي إصابة أي خلية، كانت النتيجة إنتشار الاصابات الفيروسية وإستشرائها في كل الكائنات ومن ثم أهلكتها.

الفيروسات غير قادرة بنفسها علي النفاذ داخل الخلية عبر غشائها وذلك لكبر حجم الفيروسات مقارنة بالفتحات الموجودة بغشاء الخلية، لذلك يحتاج لمساعدة كي يدخل الخلية. العجيب أن الخلية هي التي تقوم بدور المساعد في عملية الدخول، فهي أما تحيط بالفيروس وتبتله أو يمتزج غشائها بسطح الفيروس وتدفعه داخلها، وذلك يتم دون أن تعي أن هذا الفيروس سوف ينقلب عليها ويهلكها في النهاية. وعند دخول الفيروس الخلية يتحرر من الغلاف البروتيني الخارجي له ويتم ذلك أيضا بمساعدة الخلية، وبعدها يسيطر الفيروس علي مجريات الأمور بالخلية بما يحمله حمضه النووي سواء كان «دي ان

ايه DNA» او «أر ان ايه RNA» من معلومات وراثية ضرورية لبناء كل المكونات اللازمة للوحدات الفيروسية الجديدة، ويكون ذلك علي حساب مكونات الخلية ومستنزفا أغلب طاقة الخلية. وحيث ان الحمض الاميني-وحدة بناء البروتين- الواحد يحتاج الي أربعة جزيئات طاقة ATP، وقد يحتاج الفيروس لأعداد هائلة من تلك الأحماض الامينية وبالتالي طاقة كبيرة لبناء محفظته وغلافه الخارجي.

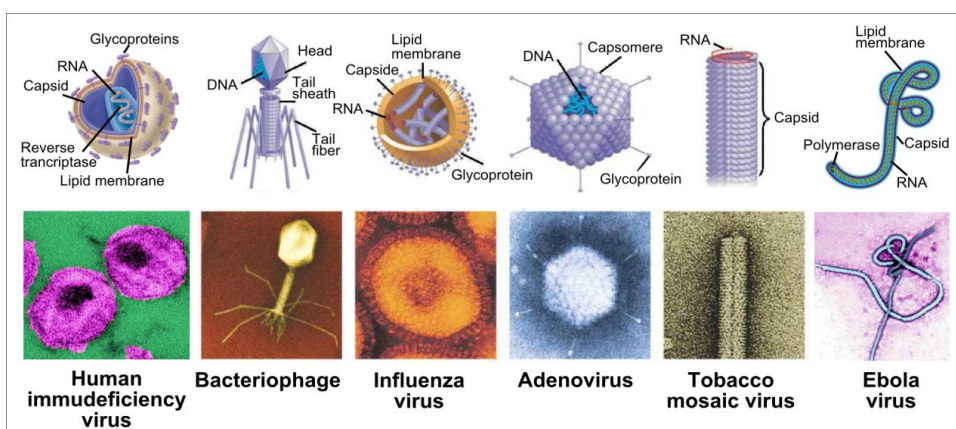
بعض الفيروسات عند دخولها الخلية تعمل كحصان طروادة بحيث تتخفي كامنة في الخلية ولا يستطيع الجهاز المناعي التعرف عليها لمواجهتها والتخلص منها، تشبه اللص الذي يتخفي في زي رجل الشرطة داخل القسم، ولا يمكن الكشف عنها بالطرق التقليدية وانما باستخدام تقنية «بي سي آر» مثل فيروس الكبد سي وفيروس نقص المناعة المكتسب «الايدز». وحديثا ابتكر العلماء بعض المضادات الفيروسية التي تقوم باثارة الخلية لتخرج الفيروسات من مكانها حتي اذا ظهرت واجهتها المضادات الفيروسية وأهلكتها.

الفيروسات التي حمضها النووي «أر ان ايه» تعتبر الاكثر خطورة والأصعب في المقاومة وانتاج لقاح ضدها، وذلك لسهولة حدوث طفرات فيها (تغيير بسيط في ترتيب القواعد النيتروجينية علي الجينوم) مما يؤدي لظهور سلالات جديدة لا يتعرف عليها الجهاز المناعي للجسم والذي كان بالفعل قد كون أجسام مناعية مضادة للسلالة الام. يحدث ذلك بشكل واضح في فيروس الانفلونزا، حيث يمكن اصابتنا به أكثر من مرة في الموسم الواحد، وأيضا ضرورة أخذ لقاح جديد له سنويا للتوافق مع السلالات الجديدة. الخطورة في ظهور سلالة جديدة وتكون وبائية، مثل التي ظهرت في العام ١٩١٨م وقتلت أكثر من ٥٠ مليون نسمة في اقل من ١٨ شهر.

أيضا فيروس الكبد سي يحتوي علي حمض نووي «أر ان ايه RNA»، لكنه أكثر تعقيدا وملتف حول نفسه مما يجعله أقل ثباتا، كما أن تضاعفه في الخلية يتم بمعدل بطيء جدا وهذا ما يفسر مرور وقت طويل-سنين-منذ دخوله الجسم

السرطان والفيروسات...

وحتى تظهر الاعراض، كما يفسر أيضا صعوبة الكشف عنه الا بالطرق الحديثة. هذا بالإضافة الى صعوبة استزاعه علي خلايا حية بالمعمل بهدف تركيزه وعمل لقاح له. اللقاح عبارة عن فيروس تم ترويضه ونزع أنيابه-فقدانه لقوته الأمراض-أو قتله مع الاحتفاظ بشكل وتركيب بروتينه الخارجي، وهذا البروتين هو المسئول عن تحفيز الخلايا المناعية الموجودة بالجسم علي تكوين أجسام مضادة قادرة علي ردع ومواجهة والتخلص من نفس نوع الفيروس اذا غزا الجسم مرة ثانية.



شكل (٨٣) بعض أشكال الفيروسات المختلفة

أهمية دراسة علم الفيروسات :

١- الخسائر في الأرواح البشرية والحيوانات:

سببت الفيروسات التي تصيب الانسان هلاك أعداد كبيرة من بنى البشر على مر السنين مثل مرض الجدري والانفلونزا والذي يصاب بشكل اصابة خطيرة حوالي ٣-٥ مليون نسمة سنويا يموت منهم تقريبا ٢٥ الف مصاب وبسبب فيروس الانفلونزا ايضا في عام ١٩١٨-١٩١٩ أثناء الحرب العالمية الأولى ظهرت

سلالة جديدة من فيروس الانفلونزا أصابت عدد كبير من الناس ووصلت نسبة الوفاة حوالي ٢٠٪ من المصابين بإجمالي الوفيات أكثر من ٥٠ مليون نسمة وذلك في أقل من ١٨ شهر، اما مع السلالات العادية من الانفلونزا فان نسبة الوفيات حوالي ١, ٠٪ ومرض حمي دنجي (ينتقل عن طريق البعوض) فيقتل حوالي ٢٠ ألف سنويا وفيروس الحصبة يقتل ١٢٢ ألف في العام (حسب احصائيات عام ٢٠١٢) وبالإضافة الى امراض اخري مثل الحمى الصفراء والايولا (اكثر من ٤ آلاف قد ماتوا بسبب تفشي الوباء هذا العام ٢٠١٤ بسبب فيروس ايولا) والايديز وسارس وأخيرا فيروس كورونا وفيروسات عديدة أخرى منها ما يسبب السرطان للإنسان، ومن ثم زيادة في اعداد الوفيات، كما تؤدي الامراض الفيروسية إلى إصابة حيوانات عديدة مسببة نفوق (موت) أعداد كبيرة منها من أمثلة هذه الامراض النيوكاسل (الشوطة) الذي يصيب الدجاج، ومرض الحمى القلاعية الذي يصيب الماشية ومرض الطاعون البقري ومرض السعار-من الأمراض المشتركة مع الإنسان-يصيب (الكلاب) وهناك العديد من تلك الأمراض المشتركة التي تصيب الانسان والحيوان.

٢- الخسائر في المحاصيل الزراعية:

تصيب الفيروسات العديد من النباتات مسببة خسائر في المحاصيل خاصة تلك التي لها الأهمية إقتصادية كبيرة مثل محاصيل الخضر كالبطاطس والطماطم والفاكهة ومحاصيل الحبوب والمحاصيل الصناعية مثل بنجر السكر وعباد الشمس والقطن وغيرها.

أيضا تتطفل بعض الفيروسات البكتيرية (الفاجات) على البكتريا النافعة مسببة إضرار في المحاصيل ذات الأهمية الاقتصادية مثل البقوليات وذلك نتيجة لإصابة بعض البكتريا مثل الريزوبيا والأزوتوباكتر بالفاجات فتقضى عليها وهذه البكتريا مهمة لأنها مصدرا أساسيا لتثبيت النيتروجين الجوى بالتربة مما يزيد من خصوبتها.

٣- الخسائر في مصانع الأغذية والأدوية:

تهاجم بعض فيروسات البكتريا (الفاجات) مزارع البكتريا التي تستخدم في إنتاج بعض الأغذية مثل الألبان ومنتجاتها مما يسبب خسائر في هذه الصناعات، كذلك بعض الاكتينوفاج (فيروسات الأكتينوميسيتات) تلك التي تهاجم وتقتل الأنواع الهامة منها المسؤولة عن إنتاج المضادات الحيوية الهامة.

٤- الفيروسات والمقاومة الحيوية Biological Control

بالرغم من أن المقاومة الكيميائية لها أهمية كبيرة في مقاومة الآفات إلا أن لها أضرار جانبية ضارة بالإنسان والحيوان والنبات والحشرات النافعة وكذلك ميكروبات التربة بالإضافة إلى التلوث البيئي، نتيجة لذلك بدأ الاتجاه إلى استخدام الوسائل البيولوجية في المقاومة، حيث كان للفيروسات دورا كبيرا في المقاومة البيولوجية، فقد بدأ باستخدام الفيروسات (الفاجات) في القضاء ومقاومة الأمراض البكتيرية الخطيرة مثل الكوليرا والدوسنتاريا وتيفود الدجاج، وكذلك مقاومة الارانب الجبلية بأستراليا والتي كانت تهدد الزراعة والمراعي عن طريق بعض الفيروسات التي تقتل هذه الارانب، كما استخدمت الفيروسات لمقاومة بعض الحشرات الضارة مثل مقاومة يرقات حشرة البرسيم. علماً بأنه توجد فيروسات عديدة تصيب بعض أنواع الحشرات مثل فيروسات باكيلو **Baculoviruses** وهي عسوية الشكل ومنها: نووية عديدة الاوجه **nucleopolyhedrosis** وفيروسات حبيبية **granuloviruses** تحتوي علي حمض نووي دي إن إيه **DNA** تلك الفيروسات متخصصة لأنواع خاصة من الحشرات (حوال ٦٠٠ نوع) لذا فهي تستخدم في المقاومة الحيوية، أو قد تستخدم في خلايا الحشرات لإنتاج جليكوبروتينات (تم تعديلها وراثيا أي معادة التركيب) كي يتم إستخدامها في اللقاحات العلاجية لمقاومة السرطان وتحفيز المناعة. هذا بالإضافة الي فيروس البولي هيدروسييس **Cytoplasmic polyhedrosis virus** وهي كروية (إيكوزاهيدا عشرونية الوجه) ضمن عائلة ريوفيريدي **Reoviridae**

تحتوي علي حمض نووي أر إن إيه RNA وتتكاثر في سيتوبلازم خلايا الحشرات المصابة.

٥- الفيروس والهندسة الوراثية genetic engineering

قد أدى الاهتمام بدراسة الفيروسات الفاجات خاصة فاج بكتريا القولون (ايشريشيا) إلى الحصول على مزيد من المعلومات عن الجينات وكذلك البيولوجيا الجزيئية واستطاع بنزر Benzer من وضع خريطة لبعض جينات فاج تى ٤ ثم تطور علم الهندسة الوراثية بعد ذلك حتى أصبح من الممكن استنساخ (غرس جين) Cloning جينات خاصة فى أحياء معينة للاستفادة منها اقتصاديا.

٦- انتاج اللقاحات والانتريفيرون vaccines and interferon

مثل بعض اللقاحات الهامة للوقاية من بعض الفيروسات القاتلة أو الخطيرة مثل لقاح شلل الأطفال والحصبة والالتهاب الكبدي B والانفلونزا وايولا وغيرها كذلك نشير إلى أهمية الانتريفيرون علاج لبعض الفيروسات حتى الان مثل علاج الاصابة بفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي «سي» المنتشر بشكل كبير فى مصر وسوف نتناو بالشرح اللقاحات والانتريفيرون.

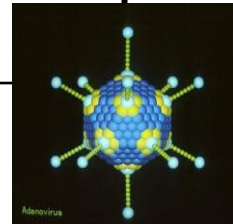
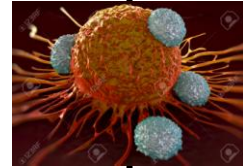
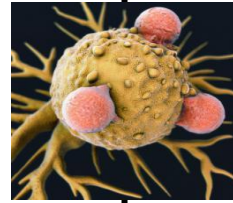
٧- الفيروسات والحرب البيولوجية biological war

كما علمنا سابقا أن بعض الاصابات الفيروسية خطيرة ووبائية لذلك تم استغلال هذه الظاهرة فى الحروب حيث يمكن استخدام بعض الفيروسات مثل فيروس همى الخنازير وطاعون الدجاج والحمي القلاعية كسلاح لاصابة العدو بأضرار بالغة حيث أن هذه الفيروسات سريعة الانتشار ويصعب التعرف عليها وكذلك الوقاية منها تعتبر عملية معقدة.

■ ■ الفصل الثالث عشر توصيف الفيروسات

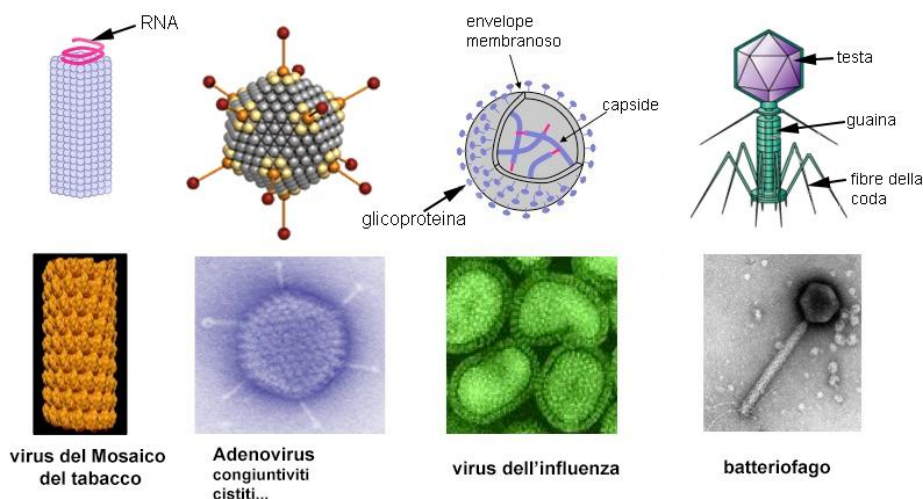
هل الفيروسات كائنات حية؟

للإجابة عن هذا السؤال لا بد من توضيح أولاً معني كلمة «كائن حي»، فمن أجل أن نصف كائن ما بأنه حي يجب أن تتوفر فيه بعض أو كل من هذه الصفات منها أنه يجب أن يتكون علي الأقل من خلية أو أكثر، يجب أيضاً أن يكون قادر علي صنع الطاقة اللازمة لنموه والتكاثر، كما يجب أن يكون قادراً علي الإستجابة والتكيف مع المتغيرات التي تحيط بالبيئة التي يتواجد فيها الكائن الحي. كل الصفات السابقة لا تتوافر في جميع الفيروسات، لذا ومنطقياً نحكم عليها بأنها كائنات غير حية «جماد»، ويدعم ويؤكد ذلك أن الفيروسات تتكون أساساً من حمض نووي (إما دي إن إيه DNA أو إن إيه RNA)



محاطة من الخارج بمحفظة من البروتين بأشكال متنوعة غاية في الإبداع (شكل ٨٤). معني ذلك أنها كغيرها من المركبات الكيميائية تفتقر للحياة ولا تملك من أمرها شيء، لكن الحقيقة غير ذلك فالفيروسات كما نعلم من أخطر المسببات للأمراض القاتلة وهي قادرة علي

مضاعفة نفسها ملايين المرات عندما تكون داخل الخلايا المصابة بها وتلك الملايين من الجزيئات الفيروسية قادرة بما تحمله من معلومات وراثية علي إصابة خلايا أخرى عندما تكون الظروف مناسبة لذلك، فما السر إذن في هذا اللغز؟.



شكل (٨٤) يبين أشكال لبعض الفيروسات وكيف تتناسق أغلفتها البروتينية

فسر العلماء ذلك اللغز حيث أوضحوا ان الفيروسات تتواجد في صورتين (طورين two phases)، أحدهما خارج الخلية ويسمى «جزيء فيروسي virus particle» ويسمى فيريون virion والذي غالباً عند ذكر كلمة فيروس يقصده

معظم الناس وهذا الطور يفتقد لكل صور الحياة التي ذكرنا شروطها من قبل، أما الطور الثاني وهو داخل الخلية الحية التي يُصيّبها أي الخلية المصابة بالفيروس **virus-infected cell** والتي توصف بالحياة، حيث قدرة الفيروس في تلك الحالة علي نسخ نفسه ملايين المرات بل السيطرة الكاملة وتسيد الموقف في الخلية وتسخير كل مكونات الخلية لصالحه هو ونسله. لذلك ولأن الفيروسات لها طبيعة ممرضة، فتوضع عن قناعة ضمن الكائنات الدقيقة (الميكروبات). الفيروسات من مخلوقات الله التي من خصائصها أنها تجمعُ النقيضين في الآن نفسه، فمن حيث طبيعتها فإنها توجد في طورين (حالتين)، فعندما تكون خارج الخلية، فإنها تكون عبارةً عن مُركب كيميائي؛ بمعنى أنها تفتقر إلى خصائص الكائن الحي وتسمى بـ «الفيروسات **virions**»، والطور الآخر عندما تكون داخل الخلية الحية، عندها تكتسب صفات الكائن الحي وتكون قادرة على السيطرة على الخلية؛ مكونةً ملايين النسخ منها (الفيروسات).

يُعَلَّلُ الغلاف البروتيني الخارجي للفيروسات أنها تجمع صفات متناقضة، هذا البروتين يُسمى بـ «المحفظة أو الكابسيد **capsid**» والتي هي عبارة عن وحدات بروتينية **protein subunits** تتجمع مع بعضها مرتبطة بروابط «غير تساهمية **non-covalent bonds**» بشكل هندسي منظم ثابت، بديع ومتناسك؛ وبأقل قدر من الطاقة، بهدف حماية أهم جزء في الفيروس وهو حمضه النووي، وكذا مقاومة بعض الظروف الخارجية، وفي نفس الوقت يتصف هذا الغلاف البروتيني باللدونة أو اللزوجة **loosen** أي عدم الثبات، وهذه الخاصية هي من يمكن الفيروس من تفكيك وحداته البروتينية بسرعة فائقة عندما يكون في مرحلة التخلص من غطاءه البروتيني، تمهيدا لتحرير الحمض النووي والبدء في التكاثر داخل الخلية.

هذا ويجب أن نعلم أننا نعيش وتحيطنا سحابة كثيفة من الفيروسات بمعنى أنها تتواجد بأعداد رهيبية في حياتنا لدرجة أننا لا نقدر بسهولة علي إحصاء تلك الأعداد، مقارنة بالكائنات الحية الأخرى، فنحن نتنفس ونأكل ونشرب ونلمس

بلايين الفيروسات يوميا بشكل منتظم في حياتنا. هذا بالإضافة إلى أن المادة الوراثية-الجينوم- في خلايا أجسامنا غالبيتها تحتوي على جينومات أو أجزاء متطابقة لبعض الفيروسات والتي سبق وأن أصابتنا أو أصابت آبائنا أو أسلافنا، لأن كل فرد من الناس في حياته يتعرض للإصابة بعدد كبير من الفيروسات، بعض تلك الإصابات تمر دون أن يشعر الفرد بتلك الإصابة، وبعضها تتحول إلى أي من صور الإصابات الفيروسية المعروفة.

طبيعة الإصابة الفيروسية:

عندما يدخل الفيروس الخلية تحدث عدة أشياء فكلهما (الفيروس والخلية) يمكن أن يعملوا بدون تدخل، وعندما يدخل الفيروس الخلية أو الحمض النووي الفيروسي لا يستوجب هذا موت الخلية ولكن يمكن أن يحدث إصابات مميتة للخلية يقابلها في الاتجاه المضاد إصابات مفيدة تحسن من خواص الخلية وتزيد من قوة حياتها أو تكسبها المناعة ضد إصابات فيروسية أخرى.

وهذه الاختلافات لم تلاحظ بين الأنواع المختلفة من العوامل ولكنه دائما ما يلاحظ هذا بين أفراد النوع الواحد.

اذن ما الذي يقرر أن الخلية ستتأثر من المرض وربما تموت؟ وما هي الظروف والعوامل التي تؤدي إلى تعايش مفيد بين الفيروس والعائل؟.

العوامل المحددة لطبيعة ونوع العلاقة بين الفيروس والعائل:

١- نوع الفيروس:

بعض الفيروسات خفيفة التأثير وتسبب إصابة خفيفة أو لا تبدي مظاهر الإصابة مثل فيروسات الشلل وفيروس اكس البطاطس، والإصابة الغير ظاهرة أكثر حدوثا من الإصابة الواضحة وتسبب هذه الإصابات في الغالب مناعة في العائل المصاب ضد الفيروس بدون أحداث ضرر أو مشاكل له.

وتوجد كثير من الإصابات الفيروسية التي نعرفها الآن في حالة هادئة أو معتدلة

وجد أيضا أن تمرير الفيروس المستمر خلال عوائل من النوع الواحد دائما ما يزيد من شدة الإصابة بينما تمريره خلال عوائل من أنواع مختلفة تقلل من شدة الإصابة للعائل الطبيعي.

٢-العائل:

شدة الإصابة صفة نسبية فالفيروس يكون شديد الإصابة في خلية وغير شديد الإصابة في خلية أخرى من نفس العائل. ولذلك عندما نتحدث عن شدة الإصابة للفيروس يكون هذا بالنسبة إلى خلية محددة أو عائل محدد، مثلا فيروس شلل الأطفال جميع سلالاته تتكاثر في خلايا الأمعاء في العائل ولا تحطمها بينما هذه السلالات تختلف في تأثيرها على الخلايا العصبية فبعضها يحطم تلك الخلايا بعنف وبعضها ضعيف التأثير عليها وتسمى هذه السلالات بالمضعفة والتي يمكن استغلالها في إنتاج اللقاحات حيث أن هذه السلالات الضعيفة مازالت محتفظة بقدرتها على تحفيز الخلايا المناعية لإنتاج أجسام مضادة.

٣-درجة الحرارة ودرجة الحموضة pH

وهما يؤثران على درجة شدة الإصابة مثلا فيروس الانفلونزا دائما ما يسبب إصابة متخفية في الخنازير حيث تظهر الخنازير المصابة بدون أعراض إلا أنها حاملة للفيروس في رثتها، لكن في الجو البارد تظهر الأعراض الشديدة للمرض على الخنازير المصابة.

أيضا السلالات الغير شديدة لمرض شلل الأطفال تتأثر بالحموضة حيث تتكاثر كل السلالات في المحلول المتعادل أو المائل للقلوية أما في الأوساط الحامضية فإن تكاثر السلالات الضعيفة يقل بوضوح أو ينعدم تماما بينما في السلالات الشديدة يستمر تكاثرها.

أصل الفيروسات Origin of virus

يؤكد العلماء على أن الفيروس جسيم **particle**، وليس كائن **organism**، لأن

وكما ذكرنا سابقاً أنه من صفات الكائن أن يكون منظماً في تركيبه **organized**، والتي تعد من صفات الكائنات الحية، في المقابل فإن الجسيم يفتقد صفة التعضدية والتنظيم، وقد إجتهد العلماء في وضع بعض الآراء حول بداية وأصل الفيروس، ونذكر أهم ثلاثة منها وهي كما يلي:

أولاً: نظرية أن الفيروس كان طفيل **pathogen**

النظرية تقول ان الفيروس كان أصله طفيل ثم حدث له نكوص أو تراجع عن طريق إستمرار فقدانه لبعض الصفات مما أوصله لصفة البدائية في تركيبه وصفاته في أن يكون عبارة عن مادة نووية وبروتين «نيوكليوبروتين **nucleoprotein**».

ثانياً: إشتقاق الفيروس من بعض مكونات الخلية

حيث يُفترض أن الفيروس كان في الأصل أحد محتويات الخلية والتي حدث لها التطور والإستقلال ومن ثم إستطاعت التحرك والإنتقال من خلية لأخرى، إضافة إلي أنها قد إكتسبت صفة التطفل.

كان العالم الألماني «باماروز» قد فسر نشأة وأصل الفيروس في عام ١٩٥٥، وذلك بأنه نشأ من تحلل لبروتين ذات وزن جزيئي كبير، وقد حدث هذا بصورة عادية بعد تعرض الخلية لبعض الظروف الغير العادية والصعبة مثل إرتفاع في درجة الحرارة، مما أدي إلي إنخفاض في النشاط الإنزيمي، ومن المبررات التي تؤكد صحة تلك النظرية، وجود بعض الأمراض النباتية الفيروسية التي لا تنتقل سوي عن طريق التطعيم فقط حيث ينتقل معها بروتين الخلية، أي أن إنتقال الفيروس من خلية لأخرى لا يتم عند من خلال بروتين الخلية المعدي.

ثالثاً: الفيروس أصله جين عاري **Naked gene**

الجين هو موضع علي الجينوم عبارة عن تتابع عدد من النيوكليوتيدات، معظم الجينات في المتوسط طولها ٣٠٠٠ آلاف قاعدة نيتروجينية للجين الواحد، بعضها أكبر من ذلك، وبعض الجينات أصغر، هذا وأكبر جين بشري يسمى

«ديستروفين» يبلغ طوله أكبر من إثنين مليون قاعدة نيتروجينية، وهو مرتبط بمرض وراثي (مرض الحثل العضلي «دوشين») وموجود علي الكروموسوم X، أي أنه يظهر في الأولاد الذكور فقط، هذا ولا يعرف العلماء حتي الآن وظيفة أكثر من ٥٠٪ من تلك الجينات والموجودة في الجينوم البشري.

يتشابه الجين مع الفيروس، حيث أن جينوم الفيروس عبارة عن تتابع محدد من القواعد النيتروجينية، والتي تحتوي علي عدد من الجينات التي يتم توارثها عبر الأنسال (الأجيال)، ومن خلال معرفة التتابع الجيني للفيروس، يمكن إعادة تخليقه معملياً عن طريق ما يسمى بالوراثة المعكوسة **reverse genetic**، من خلال غرس جينوم الفيروس في بلازميد بكتيري، ثم إعادته للبكتيريا، والتي يتم من خلالها التشفير لبروتينات الفيروس، وفي النهاية تتكون جزيئات للفيروس كاملة، مما يعضد نظرية نشأة الفيروس من جينات عارية نتيجة حدوث إختزال أو نكوص لبعض الممرضات **pathogens**.

رابعاً: نظرية الفيرويد **Viroid theory**

الفيرويد عبارة عن قطعة عارية **naked** (دون غلاف بروتيني) من الحمص النووي **RNA** مفرد الخيط وزنها الجريئ صغير (٢٧٠٠-١٢٥٠٠٠ دالتون) حيث يفقد نشاطه المعدى وذلك بعد معاملته بالمواد التي تؤثر علي الحمص النووي. تسبب الفيرويدات امراضا للنباتات (وليس الانسان أو الحيوان) مثل مرض الدرنه المغزلية في البطاطس. يعتقد العلماء أن الفيرويد هي أول شيء ظهر في الكون كمخلوق أو مادة نووية، والتي لديها القدرة علي التضاعف الذاتي، وقد إنتقلت لتلك الحالة ومن ثم إحتفظت بخواصها تلك مع قدرتها علي العدوي، ومن خلال ما حدث لها من طفرات نتيجة لتعرضها لبعض الظروف، فقد نشأت عنها بذلك الفيروسات والتي إكتسبت بعد ذلك جينات إضافية ساعدتها علي تكوين غلاف بروتيني حولها أي فيروسات كاملة.

الفيروسات وعلاقتها المعقدة مع الإنسان :

يقدر العلماء بأن حوالي ١٠٪ من جينوم الإنسان من أصل فيروسي، بمعنى أن الفيروسات قد أصابت الإنسان منذ ملايين السنين وبقيت أجزاء من جينوماتها بالإنسان، وحدث أن فقدت تلك الأجزاء قدرتها الإمراضية، لذا بقيت ملتصقة بجينوم الإنسان ومن ثم توارثتها الأجيال، لكن تحت ظروف معينة تستطيع تلك الأجزاء الكامنة أن تستعيد قدرتها على الإصابة، بدليل ما سجله بعض العلماء من تلك الحالات التي ظهر فيها المرض، بعض تلك الإصابات تم كشف النقاب عن تنابع القواعد النيتروجينية في جينوم الأجزاء الفيروسية المندمجة في جينوم الإنسان-البصمة الوراثية- حيث تم التأكد أنها تنتمي لمجموعة الفيروسات المتراجعة **«ERVs Endogenous retroviruses»** والتي يمثل وجودها البداية لإصابة الإنسان بالسرطان، بالإضافة إلى أنها تمهد الطريق لغزو الجسم بفيروسات أخرى، هذا ما كشفت عنه دراسة حديثة ونشرت في نوفمبر ٢٠١٦ قام بها فريق بحثي من جامعة كورنيل بأمريكا.

قام العلماء بالكشف عن الجانب الإيجابي والمفيد لتلك الأجزاء الفيروسية **ERVs**، بدءاً من وقاية الإنسان من الأمراض وحتى دورها في تكيف الإنسان-من ملايين السنين- مع المتغيرات البيئية مثل قدرته على هضم النشا. من ناحية دورها في وقاية الإنسان من الأمراض، فقد فسرها العلماء بأن تلك الفيروسات المحمولة على جينوم الإنسان وبما لديها من تطور وقدرة على التحرك والقفز على الجينوم ومن ثم تحفيز وتنشيط الجهاز المناعي الذي يتأقلم معها وإستخدامها كأسلحة مضادة للفيروسات الأخرى وكما لو أنها بمثابة لقاح مضاد لها، بالإضافة إلى أنها توجه وتقود آليات بناء البروتين بالخلايا المناعية بالإنسان، وللتأكد من ذلك الإستننتاج، قام فريق بحثي بإستخدام التقنية الحديثة لتعديل الجينات والتي تسمى «كريسبر **CRISPR**» والتي من خلالها يمكن حذف أو إضافة جينات على الجينوم، فقد إستخدم الباحثين تلك التقنية لحذف تنابعات القواعد النيتروجينية الخاصة بالفيروسات المتراجعة الداخلية **ERV**، وبعد الحذف لاحظوا وجود

ضعف-تقصير-ملحوظ في وظيفة الجهاز المناعي، بما سهل عملية الإصابة عند التعرض لبعض الفيروسات، أما في حالة حذف أكثر-ثلاثة-من التتابعات الخاصة بتلك الفيروسات علي الجينوم، فقد أضعفت الإستجابة المناعية بصورة أكثر من الحالة الأولى، مما جعل العلماء يستنتجون أن كل جزء من جينوم تلك الفيروسات المندمج مع جينوم الإنسان مسئول عن تحفيز جين مختلف عن ما يحفزه جين آخر من جينات الفيروسات، وذلك الدور يعتبره العلماء بمثابة قشرة، بينما الحقيقة أن لها أدوار ونشاطات تنظيمية مختلفة يأملون في كشفها في دراسات مستقبلية.

وبالرغم من وجود أدلة قوية علي وجود بعض حالات كانت فيروسات **ERV** قد تسبب وجودها في إصابة حاملها بالسرطان، فإنه بالمقابل فإن بعضها قد حمي الإنسان من مرض السرطان، علي سبيل المثال فإن أحد تلك الفيروسات ويسمي **ERV9** أثبتت النتائج أنه حفز خلايا الخصية في الإنسان والمصابة بالسرطان علي الإنتحار الذاتي ومن ثم عدم إنتشار السرطان والوقاية منه. إكتشف العلماء أيضاً جين موجود ضمن مجموعة الجينات بفيروسات **ERV** سمي «سينشيتين **syncytin**» والذي قام بدور المفتاح **key role** في تطور المشيمة بالإنسان، هذا الجين يشفر لبروتين ينغمس-يندمج-في غلاف الفيروس الخارجي والذي يلعب دور الوسيط ويمهد لإندماج الفيروس مع الغشاء البلازمي للخلية عند إصابتها، وقد إستغل جسم الإنسان تلك الآلية وتلك الجينات الفيروسية في إندماج المشيمة والرحم معاً لإتمام عملية الحمل ثم الولادة.

الفيروسات تهدم ثوابت الفلاسفة:

يقول الله سبحانه وتعالى في سورة النحل «ويخلق ما لا تعلمون»، كما يخبرنا في سورة الشمس بأنه خلق في النفس البشرية النقيضين «ونفس وما سواها، فآلهمها فجورها وتقواها».

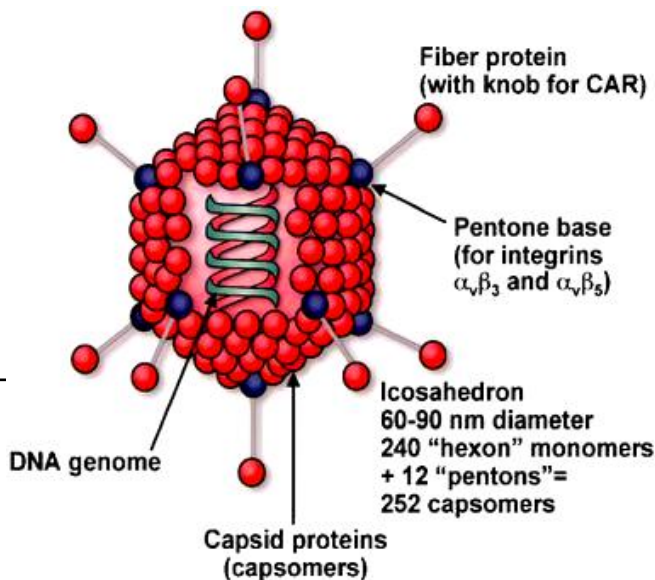
يُعد أرسطو من أساطين الفلسفة التقليدية، وقد كان لأرسطو منهجاً واضحاً في فلسفته يقوم على الثالث المرفوع، أي لا يمكن أن يجتمع شيءٌ ونقيضه في الآن

السرطان والفيروسات...

نفسه. فالأشياء إما أن تتَّصِفَ بصفة أو تتَّصِفَ بنقيضها، ولا توجد حالة ثالثة بين الحالتين. إلا أن الفيروسات هدمت هذه القاعدة، وثم التَّوَصَّل إلى أن الفيروسات تحمل الصفة ونقيضها في الآن نفسه.

الفيروسات من مخلوقات الله التي من خصائصها أنها تجمَعُ النقيضين في الآن نفسه، فمن حيث طبيعتها فإنها توجد في طورين (حالتين)، فعندما تكون خارج الخلية، فإنها تكون عبارة عن مُركب كيميائي؛ بمعنى أنها تفتقر إلى خصائص الكائن الحي وتسمى بـ «الفيرونات **virions**»، والطور الآخر عندما تكون داخل الخلية الحية، عندها تكتسب صفات الكائن الحي وتكون قادرة على السيطرة على الخلية؛ مكونةً ملايين النسخ منها (الفيروسات).

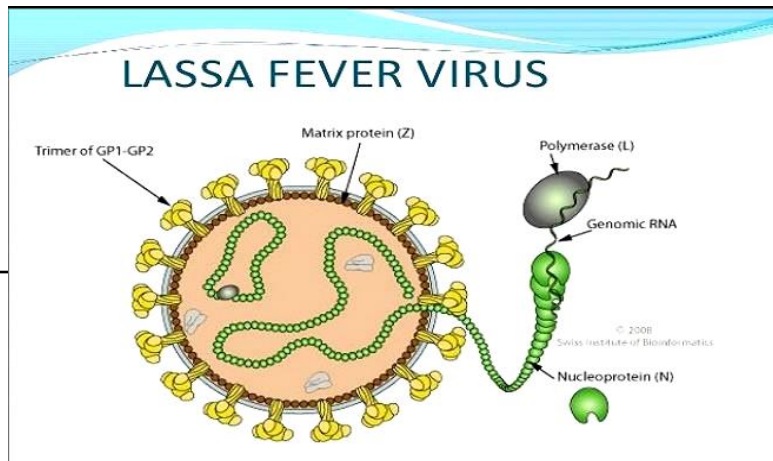
يُعَلِّل الغلاف البروتيني الخارجي للفيروسات أنها تجمع صفات متناقضة، هذا البروتين يُسمى بـ «المحفظة أو الكابسيد **capsid**» والتي هي عبارة عن وحدات بروتينية **protein subunits** تتجمع مع بعضها مرتبطة بروابط «غير تساهمية» **non-covalent bonds** بشكل هندسي منظم ثابت، بديع ومتناسك؛ بهدف حماية أهم جزء في الفيروس وهو حمضه النووي، وكذا مقاومة بعض الظروف الخارجية، وفي نفس الوقت يتصف هذا الغلاف البروتيني باللدونة أو اللُّزوجة **loosen** أي عدم الثبات، وهذه الخاصية هي من يمكن الفيروس من تفكيك وحدات البروتينية بسرعة فائقة عندما يكون في مرحلة التخلص من غطاءه البروتيني، تمهيدا لتحرير الحمض النووي والبدء في التكاثر داخل الخلية، شكل (٨٥).

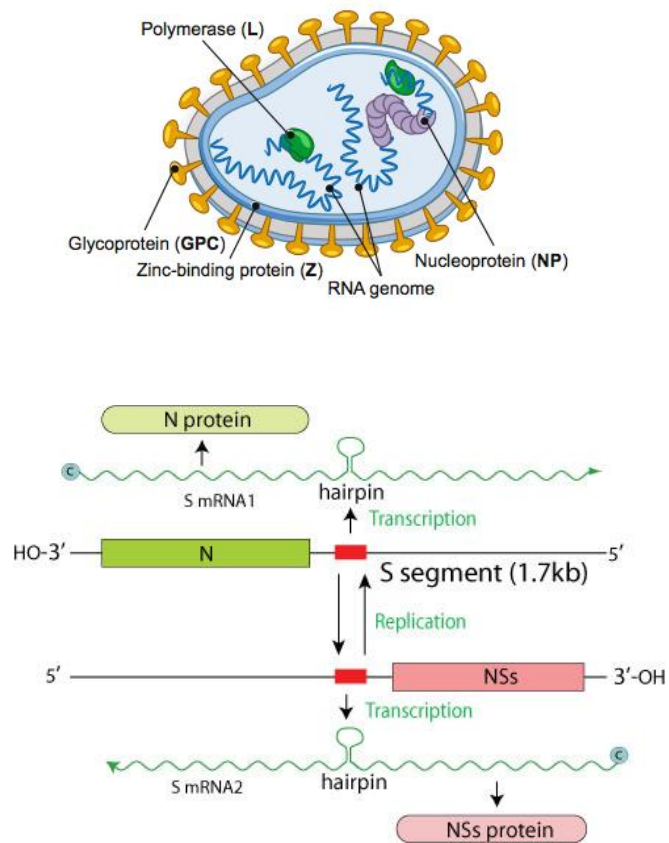


شكل (٨٥) تناسق وترابط الوحدات البروتينية مُكوّنة جزيئات فيروسية

الفيروسات عموماً بخلاف الكائنات الحية الأخرى، تحتوي على حمض نووي إما «دي إن إيه DNA» ويكون ثنائي الخيط غالباً، أو أحادي الخيط، أو حمض «آر إن إيه RNA» ثنائي الخيط أو أحادي الخيط على الأغلب، ولا يمكن للفيروس أن يحتوي على النوعين معاً لأن ذلك مستحيل قطعاً. الصورة العجيبة أيضاً والتي تجمع النقيضين في وقت واحد، تتمثل في احتواء بعض الفيروسات على حمض نووي «آر إن إيه RNA» نصفه «موجب» ونصفه الآخر «سالب» أي مزدوج الصفة **ambisense**،

ويتضع هذا بشكل جليّ في فيروس «لاسا Lassa virus» الذي يهاجم الإنسان والحيوان على حد سواء، ويسبب حمى «لاسا» والمنتشرة في غرب إفريقيا على وجه التحديد. هذا الفيروس يحتوي نصفُ حمضه النووي «آر إن إيه» على شريط مفرد موجب والنصف الآخر يحمل شريطاً مفرداً وسالباً، مما يساعد هذا الفيروس على التضاعف بالاعتماد على نصفه الموجب، حيث تتكون الشفرة من خلال تتابع القواعد النيتروجينية فيه، والتي في النهاية تكون الحمض النووي الرسول؛ الذي يذهب مباشرة لأحد أجزاء الخلية «الريبوسومات» حيث تترجم تلك الشفرات لبروتينات خاصة بجزيئات الفيروس الجديدة، شكل (٨٦).



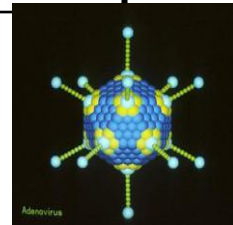
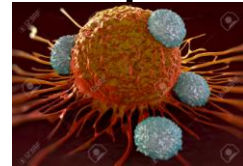
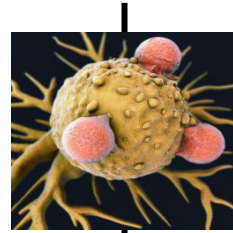


شكل (٨٦) تركيب ومكونات فيروس حمي لاسا

■ ■ الفصل الرابع عشر الفيروسات والتطور

مقدمة عن التطور:

يقول عالم الوراثة المعروف تيودور سيلاس دوبرافسكي «لا معني لأي شيء في علم الأحياء إلا في ضوء التطور». والتطور في رأي «سبنسر» هو دلالة علي فكرتين تسيران جنباً إلى جنب، هما التباين والتكامل، بمعنى أن الحياة تجري بالتباين والتخصص الوظيفي، والانتقال من التشابه التخصص ومن العزلة أو من الفوضى إلى النظام. ونظرية التطور التي نادي بها دارون، هي نظرية لعمليات تراكمية بطيئة جداً وتتم في آلاف أو ملايين السنين، وعملية الانتخاب الطبيعي، يقول عنها بعض العلماء أنها لا تخطط للنتائج، وليس لها هدف مرئي، إلا أن نتائجه



تعطينا إنطباعاً مؤكداً علي وجود المصمم والمخطط (وهو الله الخالق سبحانه وتعالى). أما ريتشارد دوكينز فيقول في كتابه «الجديد في الانتخاب الطبيعي بيولوجياً» أن هناك خلط مستفز بين الانتخاب الطبيعي والعشوائية، فالطفرة عشوائية، أما الانتخاب الطبيعي فهو علي العكس تماماً من كالعشوائية، كما أن التسلسل الكلي للخطوات

التراكمية للتطور التدريجي يتكون من أي شيء إلا أن يكون عملية من الصدفة، وذلك عندما نأخذ في الاعتبار تركيب المنتج النهائي بالنسبة لنقطة الإبتداء الأصلية، حيث أن العملية التراكمية يسوقها البقاء الهادف.

وعملية الغربة والانتقاء، هي عملية تؤدي إلي فرز لا عشوائي، لذا فهي مفيدة للتطور، كما أن الانتخاب سواء في خطوة واحدة أو بصورة تراكمية عن طريق الفرز المتكرر والذي يبدأ من حيث إنتهي السلف، يؤدي إلي ما يسمي بالتنظيم الحيوي. كما ان كل جيل من «التوالد» الانتخابي للأجيال اللاحقة-الخلف-التي خضعت لحدوث طفرات، لا يكون الحكم عليها بحسب مشابقتها لهدف «مثالي بعيد»، حيث أن التطور ليس له هدف علي المدى الطويل، ولا حتي كمال نهائي يعمل كمعيار للانتخاب، لأن معيار الانتخاب في الحياة الواقعية دائماً قصير المدى، أما مجرد البقاء-النجاح في التكاثر-فيعني تمرير الجينات عبر الأجيال مع احتمال لحدوث الطفرات، في ظل مقدرة الانتخاب التراكمي علي إحداث تنوع مستمر، لا ينتهي من أنواع متشابهة *quasispecies*.

هذا وتعتبر المتتاليات سريعة التطور تفيد فائدة كبرى في تقدير مدي إنتساب السلف، ومن ثم في التصنيف التطوري

هذا وتعتبر خاصية القدرة علي النسخ الذاتي كما يقول «ريتشارد دوكينز» هي المقوم الأساسي للانتخاب التراكمي، والتي بدأت أولاً بالحمض النووي RNA

ثم DNA، كما أن الانتخاب الطبيعي يقوم بتقبل تباينات محددة جديدة ناتجة من عملية التطفر، في الوقت ذاته يرفض غيرها، وتؤثر في مفهومنا تلك التأثيرات الفرزية وتجعلنا لا نري إلا السلالات الناتجة، والحقيقة أن الانتخاب الطبيعي مشغول بأغلبه بمنع التغير التطوري بدلاً من أن يدفعه، بمعنى أنه ليس عملية تدميرية محضة، وإنما هو يستطيع البناء أيضاً، وما يتطلبه في الإنسان والذي يمكن تقديره بخمسة ملايين جيل، بحيث يحدث خطأ في نسخ ١٪ من القواعد النيتروجينية في جينومه والذي يتم في غياب الانتخاب الطبيعي، يحدث بالنسبة للفيروسات خلال ساعات معدودة، وذلك لأن الفيروسات تتضاعف وتكمل دورة تضاعفها في ساعات محدودة مع حدوث التطفر بصورة كبيرة، ومن ثم تنوع السلالات الفيروسية variants بصورة هائلة مقارنة بالإنسان.

ويضيف «دوكينز» أن أبسط مثال لنظام يولد اللاعشوائية بصورة أوتوماتيكية هو «الثقب».. والذي يعني أنه لو أننا بدأنا بمجموعة عشوائية من الأشياء توضع فوق الثقب، ثم تهزها وتدفعها قوة ما عشوائياً، فإنه بعد فترة ستنتهي الأشياء فوق الثقب-الأصغر حجماً منه- وتحت الثقب-الأشياء الأكبر حجماً منه، في صورة فرز لا عشوائي..... والغربة علي هذا المستوي من البساطة هي في حد ذاتها غير كافية لأن تفسر المقادير الهائلة من النظام اللاعشوائي والذي نراه في الأشياء الحية... لذلك فمن الواضح أن الغربة البسيطة، بذاتها، لا تقترب أدنى إقتراب من ان تكون قادرة علي توليد مقدار النظام الموجود في شيء حي. لأن الغربة عنصر ضروري في توليد النظام الحي، لكنها أبعد كثيراً من ان تكون كل القصة، لذا فهناك فارق بين الانتخاب «بخطوة واحدة»، والانتخاب «التراكمي». فالغرايل البسيطة تعتبر كلها أمثلة علي الانتخاب «بخطوة واحدة»، بينما التنظيم الحي هو نتاج الانتخاب التراكمي. الفارق بينهما هو في أن الانتخاب بخطوة واحدة، والتي تنتخب أو تفرز-أي كيان- يتم فرزها مرة واحدة ونهائية، أما الكيانات نتيجة الانتخاب التراكمي «تتكاثر» أو بطريقة أخرى، تخضع لعملية غربة، والتي يخضع نتاج الغربة الاولى إلي ان يتم تسليمها إلي عملية غربة تالية، وهي بدورها

إلى أخرى.... وهلم جرا. ومن ثم تتعرض الكيانات إلى الانتخاب بالفرز عبر «أجيال» كثيرة في تعاقب.... والمنتج النهائي لجيل الانتخاب التالي، وهكذا دواليك ولأجيال عديدة.... لذلك فإن المصادفة في الداروينية تعتبر عنصر ضئيل، وإن أهم عنصر لتلك الوصفة الداروينية هو الانتخاب التراكمي والذي هو في جوهره «لا عشوائي».

الناسخات والعشائر الفيروسية:

تعمل الناسخات **transcripts** كقالب، ومن ثم تصنع نسخة أخرى من ذات القالب، ثم تفصل النسخة الثانية وتعمل بدورها كقالب لصالح نفسها، فإذا كان لدينا «عشيرة **population**» متنامية من الناسخات، هذه العشيرة لن تنمو إلى مالا نهاية بسبب محدودية المواد الخام التي تعتمد عليها الناسخات-اللبات أو القواعد النيتروجينية- في عملية النسخ، كما أنه أحياناً لا يتم النسخ بشكل متقن، بمعنى حدوث أخطاء، والتي تكون كبيرة في حالة **RNA** مقارنة بالأخطاء القليلة في حالة **DNA**، وذلك بسبب وجود نظم التصحيح **proof-reading** عند نسخ **DNA** والتي تغيب في **RNA**، وإذا كانت معظم النسخ الخطأ ينتج عنها فيما يحتمل التقليل من فعالية وكفاءة عملية النسخ، أو فقدان تام لخاصية النسخ الذاتي، لذا فإن القليل فقط منها قد يثبت كفاءة فعلية أكثر في النهاية بما يعني أنها تكون أفضل في نسخ ذاتها النسخة الأصل التي نسختها.

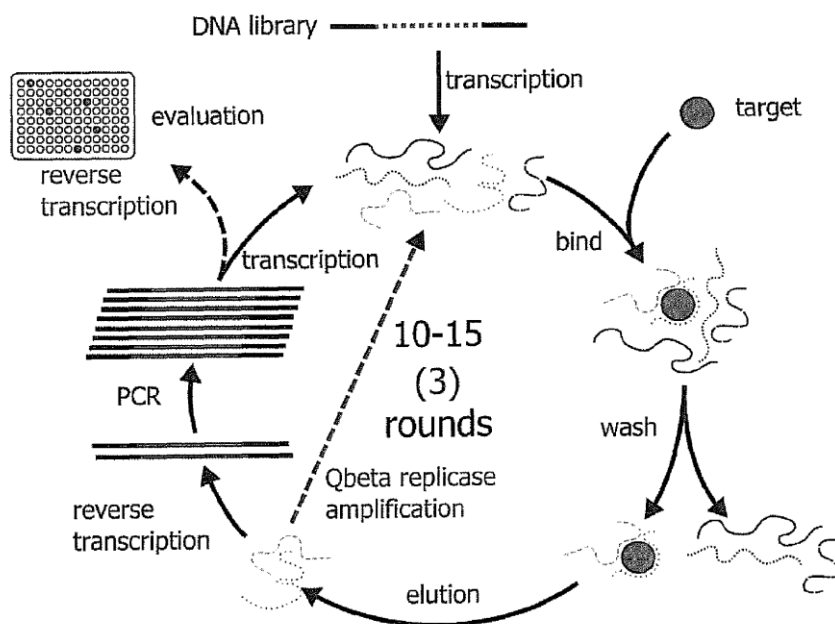
تعتمد الفترة الزمنية التي تمضي كي تتحقق تلك القدرة والأفضلية في الأجيال اللاحقة في قدرتها على نسخ ذاتها على أو تتأثر كما يسميها «دوكينز» بخاصية «لزوجة القالب» في الأصل السابق أو القديم، حيث إفترض العالم «دوكينز» أنه في عشيرة ما توجد ناسخات متباينة، وذلك بسبب حدوث أخطاء في عمليات النسخ القديمة، والتي ترجع إلى أسلافها في القديم، ولما أنه قد إتفق على أن بعض

المتباينات **variants** تكون أكثر «لزوجة» من غيرها، فإن المتباينة الأكثر لزوجة سوف تحتفظ بكل نسخة جديدة لفترة زمنية هي في المتوسط تزيد عن ساعة واحدة قبل أن تنطلق النسخة الجديدة لتتحرر نهائياً، وتكرر تلك العملية من جديد، بينما في المتباينة الأقل «لزوجة» سوف تطلق كل نسخة جديدة خلال جزء من الثانية من تكونها، بما يعني أن الإنتاج المنطقي في المتباينة الأكثر لزوجة سوف تكون هي الأقل عدداً بالعشيرة، بينما المتباينة غير اللزجة فسيزداد عدد أفرادها ونوعها بمعدل يزيد آلاف المرات عن المعدل الذي تتكون به نسخ المتباينات اللزجة، أما في حالة المتباينات «المتوسطة اللزوجة» فسوف يكون لها معدلات وسط للتكاثر، أي أن اتجاه التطور سوف يحابي أو في صف المتباينات ذات اللزوجة الأقل.

يضيف «دوكينز» أنه بالإمكان صنع ما يشبه نموذج للتطور من خلال انتخاب طبيعي بدائي يتم عمله في إنبوبة اختبار، علي سبيل المثال، يوجد فيروس بكتريا «باكثريوفاج» يسمى **Q-beta**، يعيش متطفلاً علي بكتريا الأمعاء والتي تسمى «إيشيريشيا كولي *Escherichia coli*»، هذا الفيروس يحمل جينوم-حامض نووي-عبارة عن **RNA**، والذي يتناسخ في خلية البكتريا بنفس الطريقة التي يتناسخ بها **DNA**، بحيث يتم تجميع جزيئات البروتينات حسب الشفرات التي يحملها **RNA**، وتلك النسخ التنفيذية التي تحمل خطط قد طبعت عن أصل هو **DNA**، وذلك في مستودع محفوظات الخلية، لذا فإنه من الممكن-نظرياً- طبع نسخ من **RNA** من نسخ-أصل-أخري من **RNA**، بمساعدة إنزيم يسمى **RNA** **dependant RNA polymerase**، ولما كانت البكتريا في العموم لا تحمل أو تستخدم هذا الإنزيم، فإن جينوم فيروس البكتريا **Q-beta-RNA**، يحمل بالتأكيد شفرة نسخ ذلك الإنزيم-الجزيء الشيطاني-لأنه يقوم بدور غاية في الأهمية في بداية عملية تضاعف ذلك الفيروس وهو بداخل الخلية البكتيرية، ولولا له لما استطاع الفيروس أن يتضاعف ومن ثم يسيطر علي مجريات الأمور لحسابه داخل البكتريا، والتي في نهاية دورته يتسبب في انفجار الخلية البكتيرية، لتخرج أعداد من

فيروسات البكتريا-الفاجات- في صورة نسل جديد، أو بمعنى آخر فإن الخلية البكتيرية كانت تبدو كما لو أنها تصرخ طالبة من الفاج أن يصيبها ويسطو عليها، ومن ثم يقتلها (شكل ٨٧).

Fig. 1



شكل (٨٧) يبين طريقة نسخ فيروس Q-beta والتطور

جينوم الفيروس والطفرات:

ولما كان جينوم الفيروس-المخطط الأزرق **blue print**-والإنزيم النسخ ترانسكربتاز أو «**transcriptase**» عبارة عن جزيئات، ومن ثم يمكن عزلهما وتنقيتهما وكذلك حفظهما في أوعية خاصة تسمى إيبندورف **epindorf**، وهذا ما قام به العالم «شبيجلمان **Spiegelman** وزملاءه» في أمريكا خلال ستينات القرن الماضي، حيث قاموا بمزج جزيئات من جينوم الفاج والإنزيم معاً في محلول مناسب بإنوبة اختبار، فقد لاحظ شبيجلمان وزملاءه حدوث شيء عجيب وخلاف داخل إنوبة الاختبار، حيث عملت جزيئات جينوم الفاج **RNA** كقالب **template** لنسخ نفسها بمساعدة إنزيم البوليميراز الموجود بالإنوبة وفي وجود وحدات من القواعد النيتروجينية -نيوكليوتيدات- كمواد خام، تماماً مثلما حدث أو يحدث في الخلية البكتيرية الحية. لذا فكر شبيجلمان وزملاءه في أن تلك النتيجة أن ما هي إلا خطوة واحدة تجعل من الوصول للانتخاب الطبيعي والتطور في المعمل أمراً محققاً، وما علي الباحث سوي أن يضع سلسلة طويلة من الأنابيب التي تحتوي نفس المكونات السابقة، بحيث تحتوي كل إنوبة علي المخطط الزرقاء أو الجينوم والذي يعمل كقالب، بحيث يقوم الإنزيم بالبناء والبلمرة وفق ما يحمله الجينوم من شفرات أو بالأحرى جينات، وعند وضع جزء ضئيل من القالب نفسه في إنوبة الاختبار رقم واحد في السلسلة، فإن الإنزيم ينشط في الحال ويبدأ في العمل لنسخ كميات وفيرة من نسخ **RNA** التي تم إضافتها حديثاً وإنتشرت خلال الإنوبة، وعند نقل جزء صغير الإنوبة رقم واحد وإضافتها للإنوبة رقم ٢ والتي بدورها يتم نقل جزء منها للإنوبة رقم ٣، وهكذا.

الأخطاء العشوائية في عملية النسخ:

أحياناً يحدث وبسبب الأخطاء العشوائية في عملية النسخ عموماً، حيث ينشأ- بسبب هذه الأخطاء- طفرة في أحد جزيئات **RNA**، والذي ينتج عن ذلك أن يختلف **RNA** النماذج إختلافاً بسيطاً عن سلفه الذي نشأ منه، فإذا كان الفيروس

الجديد الذي نتج بسبب الطفرة البسيطة قد أظهر تفوقاً تنافسياً على سلفه القديم، بمعنى إنخفاض «لزوجته»، مما يجعل من نفسه قالباً للتناسخ بمعدل أسرع وكفاءة أعلى، الأمر الذي يجعله ينتشر بأعداد كبيرة في الإنوبة التي نشأ فيها ومتفوقاً بذلك على القالب الأبوي له الذي نشأ منه، وعندما تتكرر تلك العملية تباعاً في الأنابيب المتتالية، ومن ثم إذا اخترنا جزيئات RNA في تلك الأنابيب المتتالية، سنري ما يمكن تسميته بالتغيير التطوري، وأنواع RNA المتفوقة تنافسياً التي يتم إنتاجها في الأجيال الأخيرة، يمكن وضعها في أوعية وعنونتها لتستخدم مستقبلاً.

وبالمثل فإن النوع الفيروسي المسمى V2 يتناسخ بسرعة أكبر كثيراً من RNA العادي والموجود في فيروس Q-beta، وربما يكون سبب ذلك أنه أصغر حجماً، وهو بخلاف RNA الذي بفيروس Q-beta، لا يهتم أو يبالي بكونه محتويًا على خطط-شفرة-لصنع إنزيم البوليميراز النسخ، لأنه يضاف من الخارج عن طريق الباحثون، وقد تم استخدام RNA-V2 كنقطة بداية لتجربة أخرى مثيرة، قام بها العالم «لزي أورجل» وزملاءه في كاليفورنيا، حيث تحكموا في البيئة التي يتم فيها التجربة ومن ثم جعلوها «أكثر صعوبة أي قاسية»، حيث قاموا بإضافة سم «توكسين toxin» يسمى بروميد الإيثيديوم ethidium bromide إلى الأنابيب الاختبار، هذا التوكسين يقوم بتثبيط والحيلولة دون تكوين RNA، لأنه يسبب تحطيم إنزيم البوليميراز، وقد بدأ أورجل وزملاءه التجربة بإضافة تركيز صغير من التوكسين هذا، والذي عمل في البداية على الإبطاء من سرعة بلمرة-تكوين-RNA، وبعد ما يقرب من 9 أجيال تكونت في الأنابيب، تم انتخاب سلالة جديدة من RNA تقاوم فعل وتأثير التوكسين «بروميد الإيثيديوم»، ومن ثم أصبح بناء RNA عن طريق إنزيم البوليميراز يقترب من المعدل الطبيعي للنوع V2، أي RNA-V2 في ظل غياب بروميد الإيثيديوم.

مرة أخرى نري أن معدل تناسخ RNA قد إنخفض، ولكن وبعد تكرار وعمل

عشرة نقلات أخرى في أنابيب الاختبار، كانت النتيجة أن تطورت سلالة من RNA كانت منيعة أو مقاومة لتأثير حتي التركيزات الأعلى من السم «توكسين بروميد الإيثيديوم»، بنفس الطريقة، وعند مضاعفة تركيز التوكسين مرة أخرى، تمكن «أوجل» وزملاءه من الحصول علي سلالة من RNA تستطيع أن تنسخ نفسها في وجود تركيزات عالية جداً من التوكسين-عشرة امثال-التي كان يصعب علي السلف الأصلي من RNA V2 أن تتحملها، وأطلقت عليها أسم «السلالة Immune V40» وقد إستغرق تطور V40 من V2 ما يقرب من «مائة جيل» إنتقال خلال أنابيب الاختبار، وعند قيام «أورجل» بتجارب إضافية ولم يضيف فيها إلي الأنابيب أية إنزيم، كانت النتيجة أنه وجد أن جزيئات RNA قد إستطاعت نسخ نفسها تلقائياً تحت هذه الظروف الصعبة، وإن كانت تسير ببطأ شديد، حيث أنه من المحتمل أنها تحتاج لمادة محفزة أخرى catalyst مثل عنصر الزنك، الأمر الذي يعده العلماء من الأهمية ويمثل لما كان عليه ويتم في بداية الحياة، عندما ظهرت الناسخات الاولي، لأنه لا يفترض في تلك الأثناء وجود إنزيمات في الوسط المحيط بتلك الناسخات كي تساعد في نسخ نفسها، فيفترض العلماء أنه من الأسهل إفتراض وجود عنصر الزنك في ذلك الوقت.

التجربة المكملة لنتائج شبيجلمان :

قام عالم ألماني وهو «مانفريد إيجن» وفريق بحثه بإجراء تجربة مكملة لما سبق، بحثاً عن «أصل الحياة»، فقد قاموا بإجراء تجربتهم خلال أنابيب الاختبار، تلك الأنابيب إحتوت علي إنزيم النساخ «ترانسكربتاز transcriptase» ومعها وحدات البناء وهي نيوكليوتيدات، دون إضافة RNA، كقالب، ومع ذلك فقد حصل «مانفريد» وزملاءه علي جزيء متطور وكبير من RNA في إنبوبة الاختبار، هذا الجزيء من RNA الجديد إستطاع نسخ نفسه، وبتكرار عملية النسخ تلك مرات ومرات حصل الباحثون علي نسخة أكثر تطوراً، وعندما إختبروا مدي قدرة تلك النسخة الجديدة من RNA علي الإصابة-العدوي-، تبين عن طريق الفحص

الدقيق أنه لا يوجد ثمة احتمال علي أنها قادرة علي العدوي بالمرّة مصادفة، وتلك تعد نتيجة جيدة تعكس بالحسابات الإحصائية الاحتمال الضئيل أن ينشأ نفس هذا الجزيء الكبير من RNA مرتين تلقائياً، حيث أن جزيء RNA المختار **selected**، قد تم بناءه بالانتخاب التراكمي التدريجي. علماً بأن نوع RNA الذي يتكرر إنتاجه في أنابيب الاختبار في التجارب السابقة يحتوي نفس حجم وكذلك تركيب جزيئات RNA التي حصل عليها «شبيجلمان»، لكنه وبينما قام شبيجلمان بتطويرها بالإنحطاط -أو النقص **degeneration**- من RNA الأكبر والموجود طبيعياً في فيروس البكتريا **Q-beta**، لذلك فإن جزيئات RNA في مجموعة «مانفريد إيجن» قد بنت نفسها مما يكاد يكون من لا شيء.

ما سبق من دلائل ونتائج تتماشى ويتكيف بصورة جيدة مع بيئة مكونة من أنابيب اختبار قد تم تزويدها بإنزيم البوليميراز والذي تم تجهيزه مسبقاً، لذا فإنه وبالإجماع قد تم ذلك بواسطة الانتخاب التراكمي بدءاً من نقطتين تختلفان اختلافاً تاماً، حيث أن الجزيئات الأكبر من RNA في فيروس البكتريا **Q-beta**، كان الأقل تكيفاً في بيئة إنبوبة الاختبار، في المقابل فإنه كان أكثر تكيفاً في بيئة وفرتها بكتريا القولون «إيشيريشيا كولي» *Escherichia coli*.

رؤية حديثة لعلاقة الفيروسات بالتطور:

فتح علم الفيروسات الحديث نافذة علي آلية التطور، وأفضل مثال علي ذلك هو دور الفيروسات التي تحتوي جينوم RNA في التطور عن طريق الانتخاب الطبيعي، ذلك لأن التطور من خلال تلك الفيروسات يكون سريعاً، كما يمكن تتبعها في وقتها، مقارنة بما يتم من نمو وتطور في العشائر البشرية، ومن ثم تكيف تلك العشائر مع ما يصيبها من فيروسات، بحيث يسهل دراسة العشائر الفيروسية **viral populations** لعدة أسباب:

١- تظهر بشكل يومي عشائر فيروسية جديدة، تلك العشائر تخضع لعملية

إنتخاب وذلك بتأثير ضغط التطور، والذي يحدث للعشائر البشرية العائل، من خلال تأثير مزدوج، فالفيروسات تعمل على تطوير البشر-فيما تحدثه فيها من تأثيرت تجعلها تتطور رغماً عنها كي تتجنب التأثير القاتل للفيروسات، ومن ثم فإن الأقوي منها تعيش وتقاوم المرض الفيروسي، والفيروسات بدورها تتطور عن طريق التطفر كي تتغلب على العائل-بمعني أن العملية «سجال»، فتطور هنا يقابله تطور هناك. هذا وإذا لم تقدر العشائر البشرية على مقاومة الفيروسات، فإنها تموت وتنقرض.

٢- ظهور فيروسات جديدة: تظهر في حياة البشر فيروسات جديدة نتيجة لما يحدث من تطور، مثل فيروس نقص المناعة المكتسب **HIV** «إيدز»، وفيروس «زيكا **Zika**» وفيروس إيبولا **Ebola**.

٣- التغيرات التي تحدث لفيروس الإنفلونزا وفيروس البرد، من طفرات وظهور صفات جديدة لها كل عام، نتيجة إصابتها للإنسان، وكذلك مقاومة بعض الفيروسات للمضادات الفيروسية، ومن ثم إكتساب تلك الفيروسات المقاومة لصفات جديدة، وذلك كما يحدث لفيروس **HIV**، والذي يمثل أحد أشكال التطور.

العوامل تدفع **drivers** أو تقود لتطور الفيروسات هي:

أولاً: الأعداد الكبيرة من الأنسال-أجيال جديدة-**progeny** من الفيروسات
لأن الفيروسات تتضاعف بأعداد هائلة-تصل للملايين-والجدول التالي (٢)
يبين أمثلة على ذلك

الفيروس في بلازما المصاب	فيروس الكبد بي HBV	فيروس الإيدز HIV
فترة منتصف العمر Half-life	٢٤ ساعة	٦ ساعات

السرطان والفيروسات...

نسبة الناتج من الأنسال الفيروسية يومياً	٥٠٪	أكثر من مائة بليون
العدد الكلي لجزيئات الفيروس بالدم	٩٠٪	أكثر من بليون

ثانياً: الأعداد الكبيرة من الطفرات التي تحدث للفيروسات نتيجة لتضاعفها السريع:

النتيجة التي تترتب علي ذلك وما قد يحدث لأحماسها النووية (DNA & RNA) من تغيير وتطفر مستمر، والمعروف أن التطور يحدث مع حدوث الطفرات-أي مصاحب لها، لذا فعند نسخ أي حمض نووي فيروسي يمكن ان تحدث طفرة، وبالأخص تلك الفيروسات التي تحتوي RNA، حيث يتطفر بصورة أسرع منها في DNA، وذلك لعدة أسباب منها: أن في حالة فيروسات RNA تغيب آلية ما يسمى بتصحيح القراءة عند النسخ proofreading، للإنزيم النساخ ترانسكربتاز أو RNA polymerase RNA-dependent (Transcriptase)، مما ينتج عنه حدوث أخطاء كبيرة عند النسخ (بمعدل خطأ أو طفرة كل ألف-عشرة آلاف قاعدة نيتروجينية يتم بنائها في جينوم الجزيئات الفيروسية الجديدة) وذلك مقارنة بما يحدث من قلة الأخطاء في فيروسات DNA والتي لديها آلية تصحيح أخطاء النسخ (شكل ٨٨).



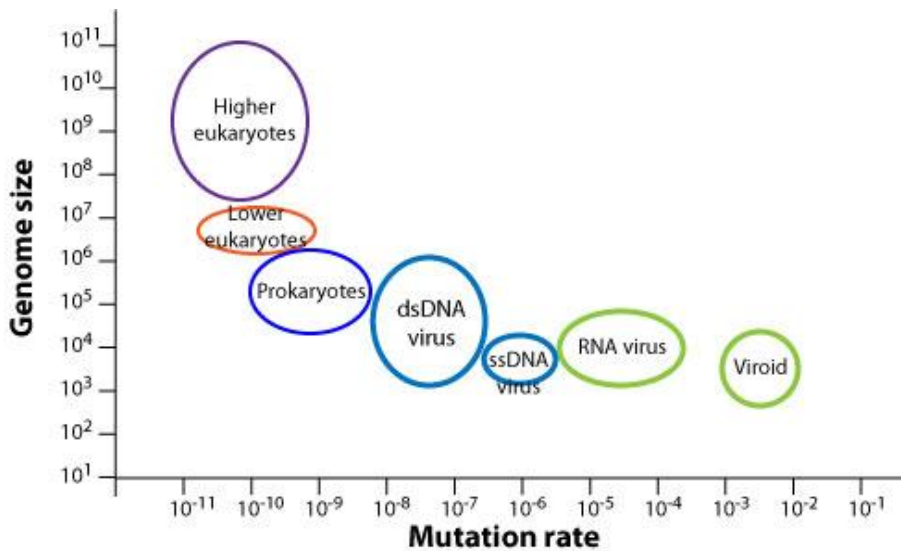
RdRP = viral RNA-dependent RNA polymerase

+ssRNA = positive (+) single strand

-ssRNA = negative (-) single-strand RNA

شكل (٨٨) يبين دور إنزيم البوليميراز الذي يعتمد علي RNA

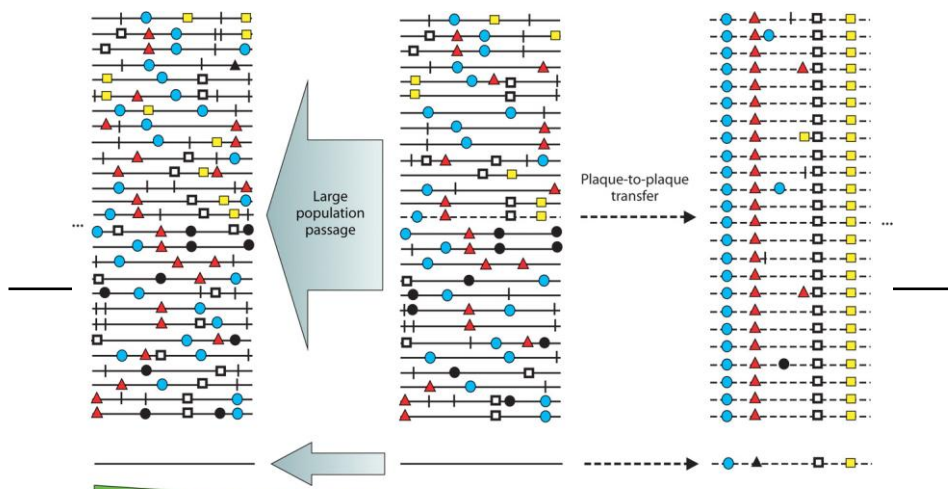
فيروسات DNA لا تخضع لعملية التطفر بنفس المعدل في حالة فيروسات RNA، وذلك لوجود آلية تصحيح القراءة **proofreading**، كما يحدث أيضاً أن تكون النتيجة قلة التنوع في فيروسات DNA، عند مقارنتها بالتنوع الكبير الذي يحدث في فيروسات RNA (شكل ٨٩).



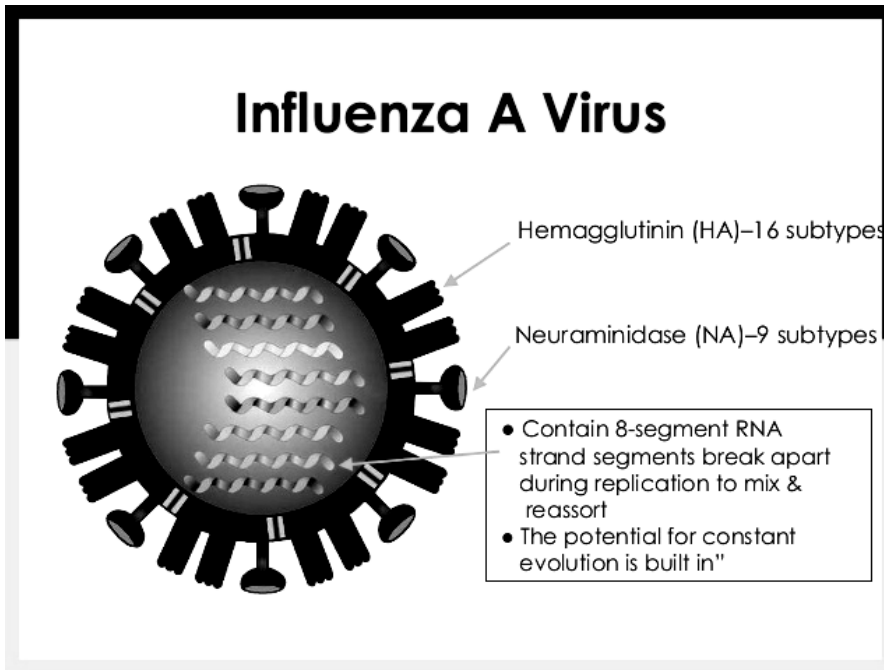
شكل (٨٩) تدرج معدل حدوث الطفرات في الكائنات جميعاً

ثالثاً: تأثير مفهوم الأنواع المتشابهة Quasispecies concept

من خلال فحص الحمض النووي لبعض فيروسات البكتيريا التي تحتوي **RNA bacteriophages**، تبين أن العشائر الفيروسية تتصف بالديناميكية المستمرة في الانتشار، فبرغم التشابه الكبير في ريلوكوناتها **replicons**، لكنها غير متماثلة **nonidentical**، هذا والمعروف أن الإصابة الفيروسية لا تحدث عن طريق جزيء فيروسي واحد، وإنما تبدأ بأعداد من الفيروس كبيرة، وبعد أن تحدث الإصابة ويتضاعف الفيروس، يخرج النسل في صورة أعداد كبيرة، والتي من خلال أعدادها تلك تكون قد خضعت لما يسمى «بضغط-قوة-الانتخاب الطبيعي» داخل العائل، بحيث تبقى وتعيش فقط الجزيئات الفيروسية التي قاومت -عن طريق التطفر- أسلحة العائل في ردع وقتل الفيروس، والتي تستطيع تلك الفيروسات أن تقوم هي أيضاً بدورها في إصابة عائل جديد، ومن ثم يحدث لها تطفر ومعه إنتخاب وهكذا. يكمن لسر حدوث تلك الظاهرة في إشترك الأنواع المتشابهة **quasispecies** في التابع الجيني **sequence**، بحيث أنه قد تشترك مجموعات من فيروسات **RNA**، في نسبة كبيرة من تتابعاتهما الجينية (شكل ٩٠)، لكن وبالرغم من ذلك، فإن كل فيروس يختلف عن الآخر، مما يدل علي أن تلك الفيروسات ذات أصل واحد مشترك، وقد حدث وان تضاعف من خلال إشترك وتداخل العشائر الفيروسية، هذا ويدل التشابه بين الأنواع الفيروسية أيضاً علي حدث بين مكونات الأحماض النووية **RNA** في العشائر الفيروسية بما يسمى بعملية «إعادة الاتحاد **recombination**» أو «التفريط **reassortment**»، خاصة إذا كان الجينوم مجزأ **segmented**، كما هو الحال في فيروس الإنفلونزا (شكل ٩١).



شكل (٩٠) يبين تطور وتشابه الأنواع الفيروسية Quasispecies

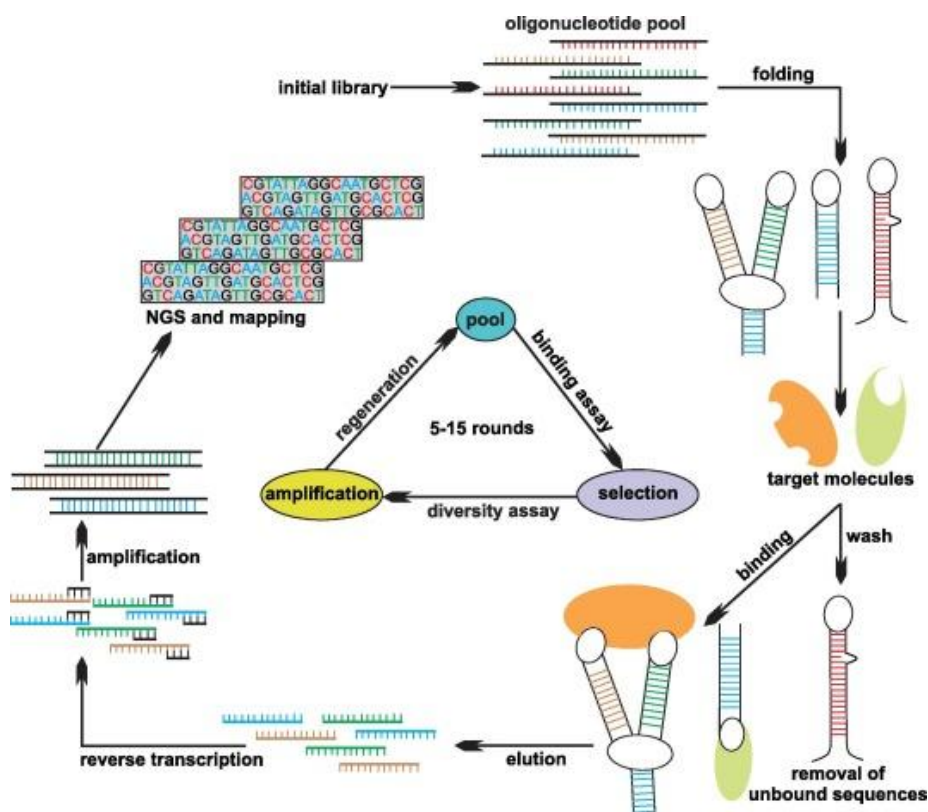


شكل (٩١) تركيب فيروس الإنفلونزا

رابعاً: الانتخاب Selection

البقاء للأقوي، ذلك هو ما يحدث-كما يقول العلماء-داخل العشائر

الفيروسية، بحيث تبقى وتستمر الجزيئات الفيروسية دون أن تتعرض للتحطيم ومن ثم الفناء، تلك القدرة علي مقاومة الظروف التي تحيطها، سواء من العائل أو البيئة الخارجية، والتي يفسر حدوث ذلك، هو أن الجينوم النادر والذي خضع لطفرة معينة، قد تساعده تلك الطفرة علي البقاء، وهذا ما يسمى بالانتخاب، وسوف تستمر تلك الطفرة التي حدثت بالسلالة النادرة، ومن ثم سوف تتوارثها الأجيال، بينما الطفرات التي لم تخضع لعملية «إنتخاب»، فإنها سوف تزول وتفتني، والنتيجة أنه عندما حدث إنتخاب عقب تضاعف السلالة الفيروسية، يكون الناتج عشائر من سلالات فيروسية متنوعة، وتلك هي التي تساهم في حدوث الطفرات المنتخبة **selected mutations** (شكل ٩٢).



شكل (٩٢) يبين عملية الانتخاب التطوري من خلال قوالب من الجينومات

أدلة علي التنوع الانتخابي بين العشائر الفيروسية:

الطفرات التي تحدث في إنزيم النساخ ترانسكريباز أو «البوليميراز الفيروسي viral polymerase، والذي يعمل علي التقليل من صدي تأثير الأخطاء التي تحدث أثناء عملية النسخ في جينوم الفيروس، ولأنه لا مزايا للانتخاب، إذا حدث وتضاعفت معاً أنواع طبيعية -برية- wild من الفيروسات التي تحمل الجين الأصلي، وهذا ما يحدث في الطبيعة، حيث المعدل الضعيف أو الضئيل لحدوث الطفرات، وتلك الظاهرة تعتبر من عيوب الأنواع الفيروسية، هذا بالإضافة إلي الأنواع التي يحدث فيها طفرات بصورة طبيعية، غالباً ما تكون أقل إمراضية less pathogenic .

هذا ويذكر أنه في الأنواع الفيروسية التي يحدث فيها معدل مرتفع من الطفرات، يحدث إنتخاب لتلك الطفرات من خلال عملية التطور، حيث أنها حادثة جيدة في صالح العشائر الفيروسية.

خطأ النسخ الذي يمثل الحاجز أو العتبة threshold

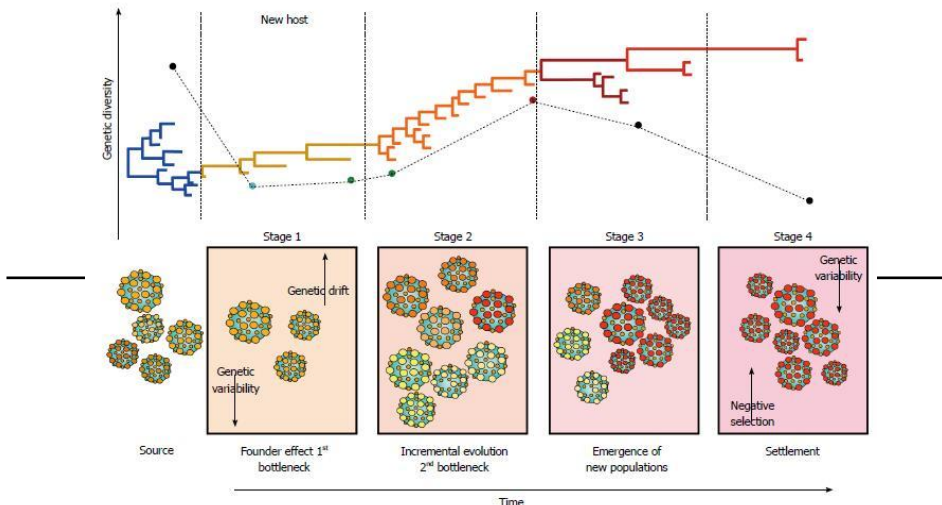
الطفرة هي ميزة قوية، لكن الانتخاب والبقاء يعمل علي توازن النقاء fidelity الجيني وكذلك معدل التطفر، ذلك الحد الفاصل يسمى «الخطأ الفاصل أو العتبة error threshold» والذي لو كان الخطأ الذي حدث كان كبيراً ومن ثم قد

السرطان والفيروسات...

تخطي هذا الحد، فإن الفيروس سوف يفقد قدرته الإمراضية **infectivity**، أما إذا كان الخطأ أقل من هذا الحد، فيكون غير كاف لإنتاج طفرات في الأنواع الفيروسية تلزم كي يستمر الانتخاب ويبقى، وبالعوموم فإن ما يحدث في فيروسات **RNA** يكون قريباً من «الخطأ العتبة **error threshold**»، بينما في فيروسات **DNA**، فتبعد أو تكون تحت مستوى هذا الخطأ الفاصل.

نظرية عنق الزجاجة الجيني:

قوي الضغط الانتخابية القصوي التي تحدث في العشائر الفيروسية **viral populations**، والتي ينتج عنها فقدان للتنوع الفيروسي أو تجميع لطفرات غير منتخبة، أو كليهما معاً، ذلك يشبه في حدوثه، عندما نلتقط أحد البلاكات **plaque**-منطقة شفافة رائية تتكون على الآجار الذي يحتوي على وسط غذائي لنمو البكتريا التي أصابها الفيروس أو الفاج ونتج عنه تلك المنطقة-لفاج يحتوي **RNA**، ثم نقوم بوضع البلاك في وسط بكتيري جديد-يحتوي بكتريا كي يتطفل عليها الفاج، بعد ذلك نقوم بتكرار ما سبق، وذلك بإلتقاط من البلاكات الجديدة التي تكونت واحداً، والذي بدوره يتم نقله كما سبق، وهكذا، يتم تكرار تلك الخطوة عديد من المرات (٢٠-٣٠)، فيكون الناتج فقدان العشائر الفيروسية الناشئة قوتها وقدرتها على الإصابة والنمو تدريجياً (شكل ٩٣)، مقارنة بالعشائر الأصل **original**، وبالرغم من ثبات الظروف البيئية في كل شيء، فإن الانتخاب الظاهري يحدث فقط في صورة وقدرة تلك العشائر الفيروسية الناشئة من أحد البلاكات على التضاعف.



شكل (٩٣) يوضح المراحل التي تشرح نظرية عنق الزجاجة

لماذا تدهورت-إنهيار-plummet القوة الإراضية للعشائر الفيروسية،
بالصورة التي سبق ذكرها؟

تبنني نظرية عنق الزجاجة عن طريق تحجيم أو التقليل من التضاعف العديد في الفيروسات، ليصل إلى جيل واحد فقط في احد البلاكات المنفردة، بينما الآلاف المتبقية من الفيروسات نشأت من فيروس وحيد هو المؤسس، الإجابة تكمن فيما يسمى «ظاهرة مولر راتشيت Muller.s ratchet» تلك النظرية تقول بأن العشائر الصغيرة التي تتكاثر لا جنسياً-مثل الفيروسات-تنقرض أو تضعف قوتها بمرور الوقت، ذلك إذا كان معدل التطفر مرتفع، بحيث أن في فيروسات RNA يكون معدل الطفرات المرتفع والتي تتجمع ومن ثم تتخطي العتبة threshold، لذا فإن قوتها الإراضية-قدرتها علي الإصابة-تضعف بمرور الوقت، حيث ان الطفرات تشبه في سلوكها السقاطة rachet، لأنها تسمح لناقل الحركة gear بالسير في إتجاه واحد (للأمام)، وليس للخلف، وكل دورة يحدث فيها خطأ في النسخ-طفرة-تخضع للتضاعف، تعمل مثل السقاطة بلا هواده relentlessly، مثل الطفرات والتي تتراكم في كل دورة تضاعف، كما هو مبين بالجدول (٣):

النسبة المئوية لفقدان- النقص-في القوة fitness للقدرة علي الإصابة	تقريباً ما يمر خلال عنق الزجاجة من جزيئات فيروسية	الفيروس
٢٢٪	٤٠	فيروس البكتريا Φ٦
18%	20	فيروس Vesicular stomatitis virus
٦٠٪	٣٠	فيروس القدم والفم المسبب للحمي القلاعية foot & mouth disease
٩٤٪	١٥	فيروس الإيدز HIV
١٧٪	٢٠	فيروس البكتريا MS2

ظاهرة عنق الزجاجة **bottle necks** في الواقع الحقيقي:

قد يحدث في الطبيعة أن تبدأ الإصابة بعشائر فيروسية محدودة، وبعد ذلك يعقبها زيادة في عددها ومن ثم إنتشارها بصور متعددة منها:

١- ما تحمله قطيرة صغيرة **droplet** من فيروسات، من خلال الرذاذ ومن ثم

ينتقل الفيروس من خلالها، كما يحدث في حالة فيروس الإنفلونزا

٢- تنشيط الفيروس الكامن في عدد محدود من الخلايا، ومن ثم تضاعف الفيروس وإنتشاره في خلايا أخرى

٣- يمكن لكمية صغيرة **inoculum** من الفيروس، أن تنتقل من خلال لدغة حشرة، وذلك كما يحدث لبعض فيروسات الإنسان المنقولة عن طريق الحشرات كم من طرق الانتقال التي سبق ذكرها لا تخضع لظاهرة سقطة «مولر Muller's ratchet»؟ الإجابة كما يقول العلماء هي من ١:٥٠

تجنب السقطة Ratchet

سقطة الأمان تمنع حدوث انفجار، لذا فهي تعمل عند الضرورة، وعند تعرض عشائر فيروسية -فاجات- متنوعة لسلسلة من التمريرات **passage**، أثناء نموها ومن ثم الانتقال من مزرعة لأخرى، كما سبق في عملية الإلتقاط للفاج والتمرير المتسلسل، لكننا في هذه الحالة لا نلتقط بلاك منفرد **single plaque**، بل نلتقط أو نسحب مجموعة **pool** من البلاكات معاً، ثم نقلهم لوسط جديد به بكتريا، ستكون النتيجة، ظهور تنوع في العشائر التي تضاعفت فيها الفاجات، ومن ثم سهلت تكوين جينومات (أحماض نووية) بدون أن يحدث فيها طفرات، وذلك عن طريق ظاهرة «الجينوم معاد الاتحاد **recombinant genome**» أو ظاهرة «التفنيط **reassortment**»، وبذلك يتم محو أو إستبعاد الطفرات التي قد تؤثر في نمو وتطور تلك العشائر الفيروسية، بخلاصة أن التنوع في العشائر الفيروسية يعتبر هام لبقاء النوع. حيث أن إنتخاب الطفرات الفيروسية التي تقاوم الفعل القاتل من العائل والتي تتمثل في الأجسام المضادة أو الخلايا التائية القاتلة **cytotoxic T cells** أو البيئة الخارجية، ومن ثم تقاوم الإنقراض، فيكون ذلك من الأمور الحتمية **inevitable**، عندما يتضاعف الفيروس بشكل كاف، من بين الفيروسات ومن ثم التحور والإفلات من تأثير الجهاز المناعي **immunocompetent** للعائل، ذلك الفعل للفيروس قد يتم بإحدي صورتين

هما:

١- مجموعة التنوع الفيروسي عن طريق حيود جيني **drift** بسيط: في تلك الحالة تتكون أخطاء عند النسخ -إستبدال قاعدة مكان أخرى، أو حذف بعضها **copying errors**، ومن ثم يحدث الإنتخاب المنايع طوال كلما تضاعف الجينوم الذي حدث به الخطأ البسيط، لذا فإنه في تلك الحالة يحدث «سجال» بين العائل والفيروس نفسه، حيث أن كليهما يحاول التطوير من نفسه كي تون له الغلبة.

٢- الإنتخاب عن طريق الإزاحة **shift** الجينية: في تلك الحالة، يحدث التنوع من تأثير **antigenic shift** -وهو نادر الحدوث- وذلك بعد حدوث «إعادة الإتحاد **recombination**» أو ظاهرة «التفنيط **reassortment**»، مما قد ينتج عنه سلالات فيروسية شديدة الأمراض، تماماً كما حدث في حالة «السلالة الإسبانية لفيروس الإنفلونزا عام ١٩١٨ والتي توفي من تأثيرها ما يقرب من ٥٠ مليون من البشر، وذلك نظراً للتطور الذي حدث للفيروس، في الوقت الذي لم يواكبه حدوث تطور أو تكيف في الجهاز المناعي لمقاومة تلك السلالة الفيروسية (شكل ٩٤) وشكل (٩٥).

Evolution of new influenza virus variants by antigenic shift

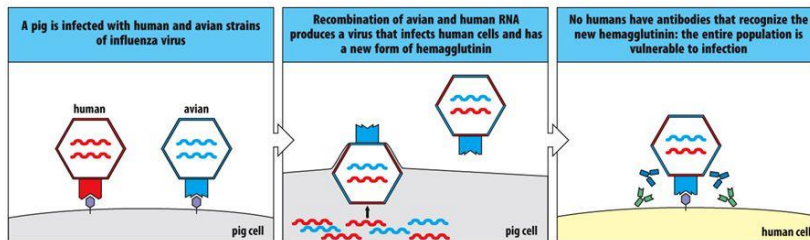
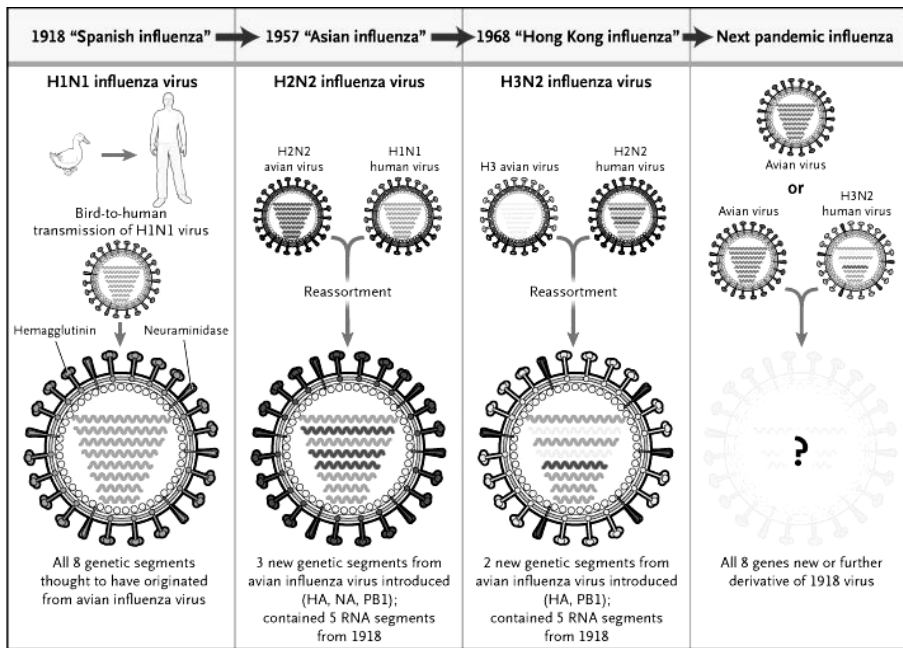


Figure 13.3 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

شكل (٩٤) يوضح التبدل الجيني وحدث طفرات بين سلالات من فيروس الإنفلونزا



شكل (٩٥) يبين الطفرات التي ظهرت من فيروس الإنفلونزا في صورة وبائيات

هل القدرة الإمراضية virulence في الفيروسات صفة إيجابية أم سلبية علي الانتخاب الطبيعي في عملية التطور؟

للإجابة علي السؤال السابق، فسر بعض العلماء فكرة أنه كلما زادت القدرة الإمراضية للفيروس، أدى ذلك إلي الإقلال من فرصة إنتشار الفيروس

transmissibility، لأن القوة الإمراضية تؤدي إلى موت العائل سريعاً، ومن ثم يقلل عدد أفراد العائل أو يختفي تماماً، لذا سوف لا يجد الفيروس فيما بعد عائلاً يتطفل عليه، بمعنى أن العائد من ذلك سلبي أو كارثي علي الفيروس الشديد الإمراضية نفسه، لذا فمن المتوقع **expectation** أن تتميل كل الفيروسات إلى أن تكون إما شديدة الإمراضية، أو غير ممرضة **avirulent**، لكن في الحقيقة هو أننا لا نري ذلك، حيث أنه بالتجربة فإنه يوجد العديد من الفيروسات الممرضة مثل فيروس الإيدز وفيروس لاسا **lassa virus**، وفيروس إيبولا **Ebola virus**، والتي تنتقل من الحيوان للإنسان لم تنقرض، بعكس ما كان متوقعاً، في المقابل فإن الفيروسات التي إنتقلت قفزاً **jumps** للإنسان في الماضي البعيد، مثل فيروس الحصبة **measles**، وفيروس شلل الأطفال **polio virus**، وفيروسات أخرى تعتبر أقل إمراضية **less virulent**.

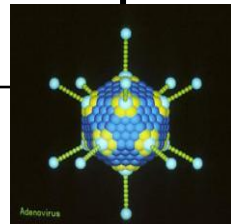
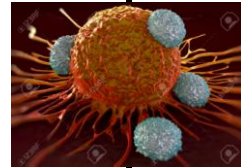
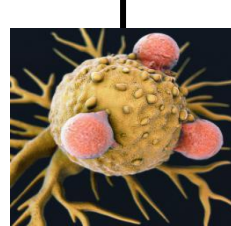
■ ■ الفصل الخامس عشر

دورة تضاعف الفيروس

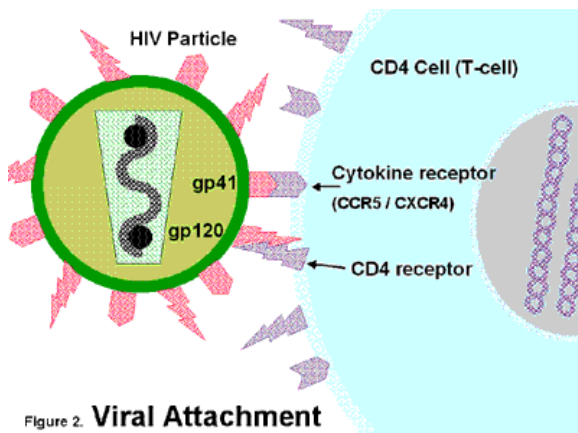
الفيروس خارج الخلية العائل (الفيريون) عبارة عن
جزيئات خاملة أيضا **Metabolically inert** وعند
غزوه الخلايا فإنه يوجد الجهاز الخلوي بالخلية لتكوين
جزيئات فيروسية جديدة بواسطة الحمض النووي
الرسول **mRNA**. الخاص بالفيروس بعد المرور
بخطوات عديدة هي:

١- مرحلة الادمصاص **adsorption**

تحدث هذه المرحلة في الفيروسات التي تصيب
الحيوان والبكتيريا حيث تلتصق الفيروسات بـ أماكن
الاستقبال **Receptor sites** موجودة على سطح الخلية
العائل بشكل متخصص (شكل ٩٦)، ويكون أفضل
التصاق لمعظم الفيروسات عند درجة ٣٧م وتنشط في



وجود كاتيونات ثنائية مثل الماغنسيوم والكالسيوم، ونظرا لوجود جدار خلوى فى الخلايا النباتية فإن هذه الخطوة لا تتم مع الفيروسات التي تصيب الخلايا النباتية.



شكل (٩٦) يوضح إرتباط بروتينات غلاف فيروس الإيدز بمستقبلات الخلايا التائية

٢- مرحلة الاختراق: penetration

بعض الفيروسات تخترق الخلية كاملة (بروتين داخله الحمض النووى أى نيوكليوبروتين) وفيروسات أخرى (الفاجات) يدخل الحمض النووى دون الكابسيد تتم هذه العملية أى (الاختراق) إما بمساعدة إنزيمات قد تكون مصاحبة للفيروس حيث على إذابة الغشاء البلازمى أو بعملية الالتهام **Phagocytosis** أو بالارتشاف **Pinocytosis** أما بالنسبة لفيروسات النبات فتخترق الخلية النباتية عن طريق جروح فى الجدار الخلوى (نقل ميكانيكي عن طريق استخدام مسحوق الصنفرة أو الرمل الناعم) أو عن طريق الحشرات أو النيماتودا أو قد ينتقل عن طريق البذور.

٣- مرحلة نزع الغطاء: Uncoating

وفي هذه المرحلة يتم التخلص من الغطاء البروتيني (المحفظة) يحدث هذا بالنسبة للفيروسات التي دخلت الخلية كاملة، وتتم هذه العملية أى التخلص من الغطاء بواسطة انزيمات خلوية (الليسوزيم) وبذلك يتحرر الحمض النووي الفيروسي ويكون جاهزا لتكوين الحمض النووي الرسول **Viral m RNA**.

٤- مرحلة النسخ Transcription

يعتبر تكوين الحمض النووي الفيروسي الرسول هو مفتاح نجاح عملية الغزو الفيروسي وفي هذه المرحلة يحمل الحمض النووي الفيروسي الرسول المعلومات الوراثية متجها الى ريبوسومات الخلية لتكوين البروتين الفيروسي.

٥- مرحلة الترجمة Translation

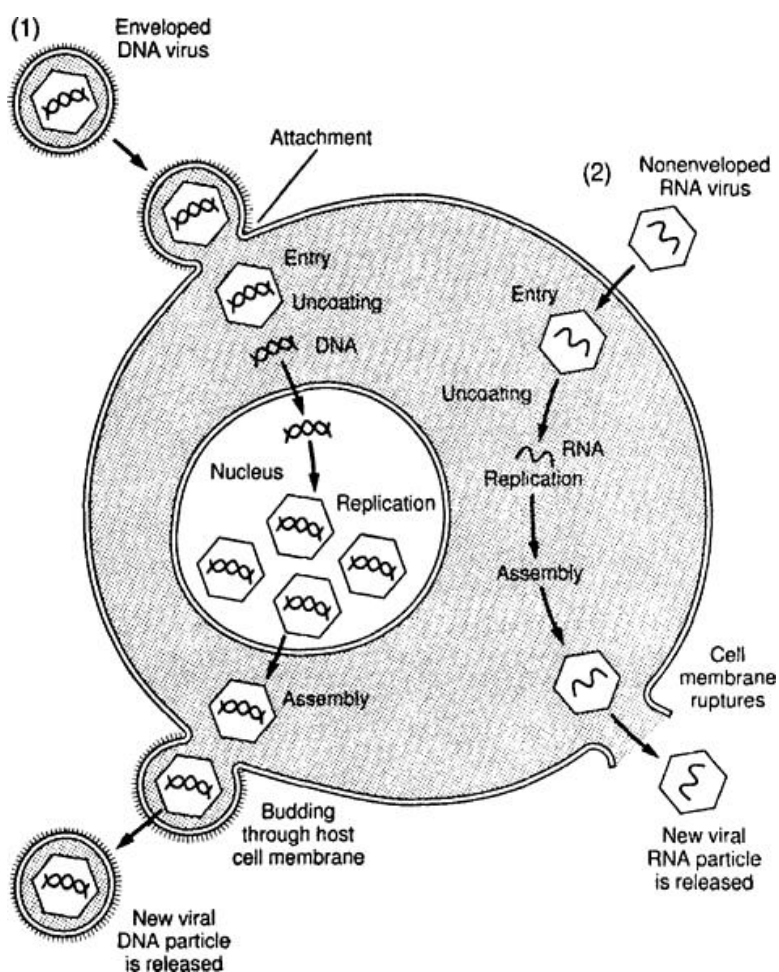
في هذه المرحلة يرتبط الحمض النووي الفيروسي الرسول بريبوسومات الخلية ويبدأ في ترجمة ما يحمله من معلومات وراثية مكونا بروتينات وهى نوعين: أ- **Structural** تركيبية وهى بروتينات خاصة بالكابسيد أو بروتينات الغلاف. ب- بروتينات غير تركيبية **non- Structural Protein** وهى معظمها عبارة عن إنزيمات تساعد في تكوين الحمض النووي الفيروسي وتضاعفه.

٦- مرحلة التجميع Assembly

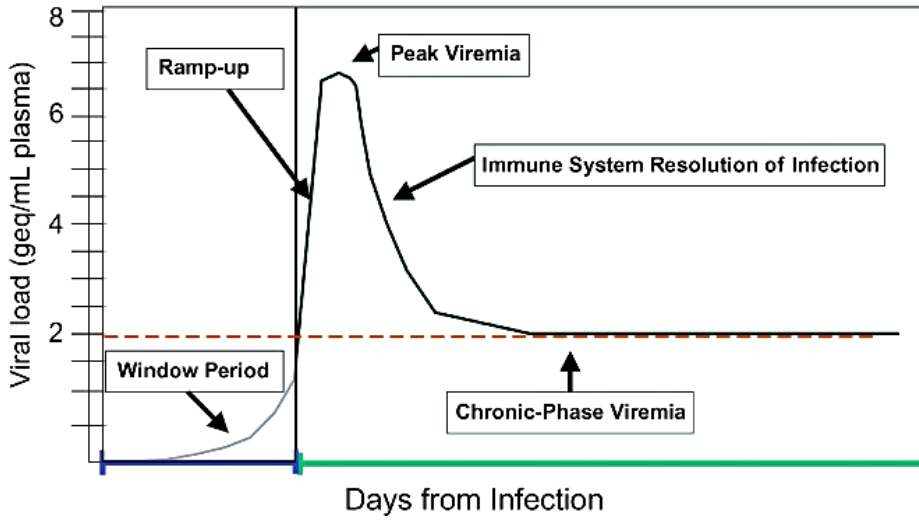
في هذه المرحلة يتم تجميع مكونات الفيروس من حمض نووى وبروتينات (يتكونان كل في مكان خاص في الخلية) ويتم ذلك عندما يصل مكونات الفيروس إلى مستوى تركيز معين، وتتم هذه العملية إما في النواة أو السيتوبلازم أو الغشاء البلازمى حسب نوع الفيروس، وتتم هذه العملية تلقائيا أو بمساعدة إنزيمات متخصصة.

٧- مرحلة الخروج Release

تخرج الجزيئات الفيروسية الجديدة من الخلية إما بالتبرعم (تتم في الفيروسات المغلفة) خلال الغشاء البلازمي (حيث يكتسب الفيروس الجديد جزء من الغشاء البلازمي) أو بعد تحلل الخلية وخروج كل الفيروسات دفعة واحدة (تتم في الفيروسات الغير مغلفة) شكل (٩٧)، وشكل (٩٨).



شكل (٩٧) يبين مراحل تضاعف احد الفيروسات التي تحتوي DNA



شكل (٩٨) يبين منحنى دورة تضاعف الفيروسى وإنتشار الفيروس فى الدم

تختلف عملية تضاعف الفيروسات حسب نوع الحمض النووى الفيروسي
كما يلي:

١- الفيروسات التى تحتوى على D.N.A

في هذه الفيروسات يعمل الحمض النووي كقالب **Template** لنسخ نفسه بمساعدة إنزيمات يكونها الحمض النووي الفيروسي الرسول إلى جانب عمله كقالب لتكوين حمض نووي رسول والذي يرتبط بريوسومات الخلية لتخليق البروتين الفيروسي.

٢- الفيروسات التي تحتوى على حمض نووي R.N.A المفرد السلسلة الموجب

في هذه الفيروسات يعمل الحمض النووي الفيروسي كحمض نووي رسول **m RNA** لتكوين البروتين إلى جانب عمله كقالب لنسخ نفسه.

٣- الفيروسات التي تحتوى على حمض نووي R.N.A المفرد والسالب السلسلة

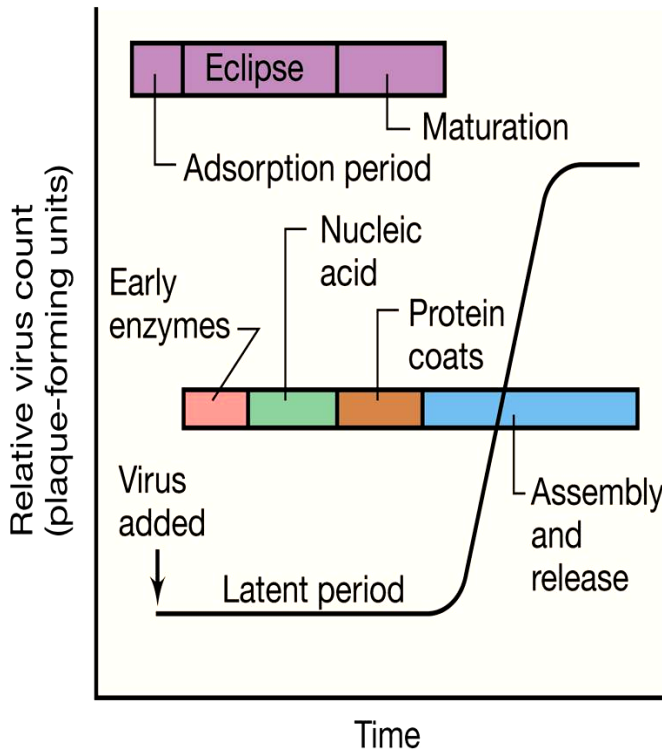
في هذه الفيروسات لا يستطيع الحمض النووي الفيروسي أن يعمل كحمض نووي رسول وإنما يتم نسخه أى يعمل كقالب لتكوين الخيط المكمل له **Complementary Strand** وهو موجب السلسلة وذلك بمساعدة بعض الانزيمات التي تتواجد معالجزئ الفيروسي مثل **RNA- dependant RNA Polymerase** والذي يعمل (أى الخيط المكمل) كحمض نووي رسول ليرتبط بريوسومات الخلية مكونا:

أولاً: بروتينات غير تركيبية (انزيمات) تساعد الخيط المكمل الموجب في تكوين الحمض الفيروسي (السالب السلسلة).

وثانياً: يعمل على تكوين بروتينات تركيبية تدخل في تركيب الغطاء الفيروسي (الكابسيد).

عموماً كل الفيروسات الحيوانية التي تحتوى على **DNA** تتضاعف وتتجمع في النواة ما عدا فيروس الجدرى.

وكل الفيروسات الحيوانية التي تحتوى على RNA تتضاعف وتتجمع في السيتوبلازم باستثناء بعض الفيروسات مثل الفيروسات المتراجعة Retroviruses، (شكل ٩٩).



شكل (٩٩) منحنى يبين مراحل تضاعف الفيروس

التأثيرات المختلفة التي تحدث في خلايا الانسان نتيجة الإصابة

الفيروسية:

١- موت الخلايا

في هذه الحالة تكون الإصابة مميتة حيث تقتل الخلية وتحطمها مسببة ما يسمى التأثير الخلوي القاتل **Cytopathic effects (CPE)** والذي يكون في صور عدة هي:

أ- تغيير في نفاذية غشاء الخلية.

ب- فقدان في النواتج الأيضية الهامة بالخلية.

ج- فقدان في الانزيمات الهامة نتيجة انحطام جينات الخلية.

د- نشوء حساسية مفرطة من قبل الخلية ضد مكونات الفيروس الانتيجينية.

هـ- التحام الخلايا المصابة مكونة خلايا عملاقة عديدة الانوية تسمى سينكيتيا.

ز- تكوين أجسام داخلية **inclusion bodies** مثل أجسام نيجري **Negri** والتي تميز الإصابة بفيروس السعار (الذي يسبب مرض الكلب).

كل التأثيرات الخلوية السابقة والتي يسببها الفيروس تؤدي بالضرورة الى ظهور أعراض مصاحبة للإصابة وهي نوعين:

أولاً: أعراض محلية **Localized**

وتنشأ عادة في مكان دخول الفيروس وتقتصر على مساحة محدودة مثل الثآليل **Warts** التي تتكون على الجلد والتهاب الحلق في القناة التنفسية.

ثانياً: أعراض عامة **Generalized**

تتميز هذه الإصابة بأعراض خفيفة أو متوسطة **mild** في أماكن الإصابة ثم يعقبها انتشار الإصابة في باقي أجزاء الجسم.

٢- تحول الخلية **Cell transformation**

في هذه الحالة لا تموت الخلية لكنها تتحول من الحالة الطبيعية الى الحالة السرطانية.

٣-الاصابة الكامنة أو المتخفية Latenet infection

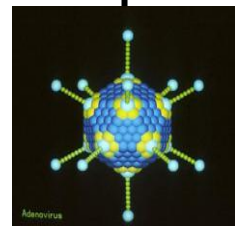
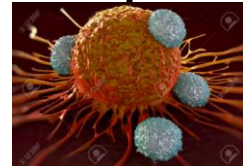
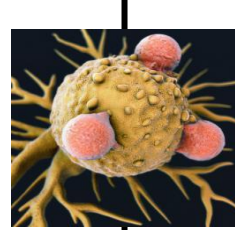
في هذه الاصابة يظل الفيروس داخل الخلية في نشاط لكن دون حدوث اي تأثير علي وظائف الخلية حيث تبدو الخلايا طبيعية دون ظهور اعراض.

■ الفصل السادس عشر

تقسيم وتسمية الفيروسات

أولاً: تقسيم الفيروسات:

نظراً للصفات التي تختص بها الفيروسات ونتيجة لاختلافها عن باقى الكائنات الحية الأخرى لذلك فإن وجودها ضمن الكائنات حقيقية النواة أو بدائية النواة لم يعد مقبولا لذلك قام لووف **Lwoff** وزملائه فيعام ١٩٦٢ بتجميع الفيروسات فى مجموعات وفقاً لصفات فيريوناتها مثل نوع الحمض النووى وما إذا كان مفرد أو مزدوج الخيط وأيضا شكل الفيروس ووجود أو عدم وجود الغلاف **envelop**، ولا يتبع هذا التقسيم أى علاقة تطورية بين الفيروسات بل يعتمد على تصنيف



الفيروسات وفقا لصفات لا يمكن قياسها بدقة.

قبل ذلك أى عام ١٩٤٨ استطاع هولمز تقسيم
الفيروسات الى ثلاث مجموعات حسب نوع العائل كما
يلي:

١- فيروسات تصيب البكتريا (البكتريوفاجات).

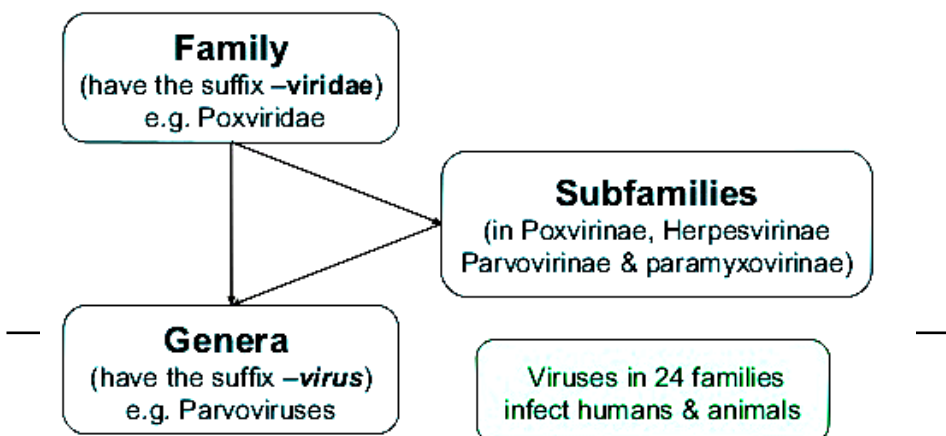
Bacteriophages

٢- فيروسات تصيب النباتات. **Phytophaginea**

٣- فيروسات تصيب الحيوانات. **Zoophaginea**

ونظرا للعيوب الواضحة في هذا التقسيم قامت اللجنة الدولية لتقسيم
الفيروسات **ICTV** في عام ١٩٨١ على اقرار جميع عائلات الفيروسات وعددها
(٥١ عائلة) **Families** لفيروسات البكتريا والنبات والحيوان ثم قسمت هذه
العائلات الى تحت عائلات وينتهى بالمقطع **Virinae** ثم قسمت تحت العائلات
إلى أجناس **genera** ثم حدد اسم النوع المميز لهذا الجنس **Type species** سواء
وجدت أفراد تابعة لنفس الجنس أم لا؟ (شكل ١٠٠).

Viruses: Nomenclature



شكل (١٠٠) يبين تقسيم الفيروسات

قسم «بالتيمور **Baltimore**» الفيروسات (التي تصيب الانسان والحيوان) في سبع مجموعات حسب نوع الحمض النووي (بداية من ١٩٧١ وتم تعديله حتى الآن) وهى :

مجموعة **I** : تحتوى على حمض نووي **DNA ds** مزدوج الخيط مثل فيروسات الهربس والجدرى.

مجموعة **II** : تحتوى على حمض نووي **DNA ss** مزدوج مثل فيروسات بارفو **Parvovirus**.

مجموعة **III** : تحتوى على حمض نووي **DNA ds** مزدوج الخيط مثل فيروسات مجموعة ريو **Reoviruses**.

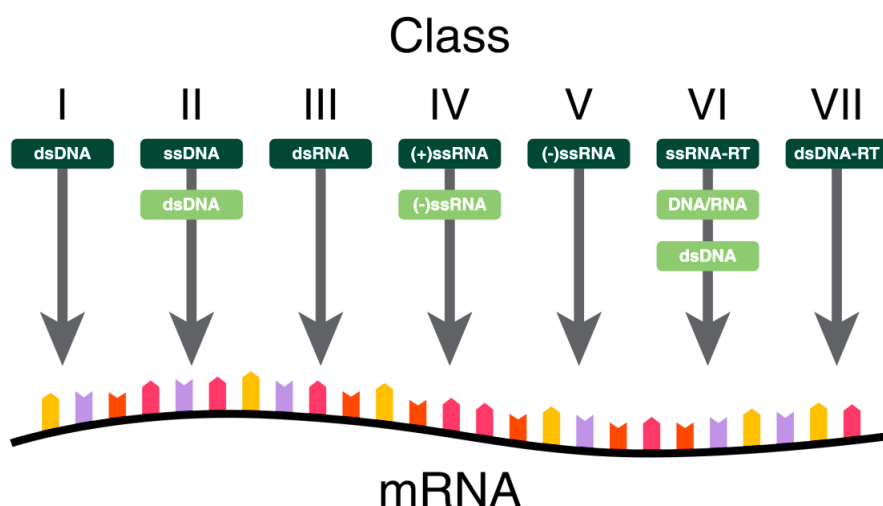
مجموعة **IV** : تحتوى على حمض نووي **RNA ss** موجب السلسلة مثل فيروسات بيكورونا **Picornaviruses**.

مجموعة **V** : تحتوى على حمض نووي **RNA ss** مفرد الخيط وسالب مثل فيروسات رابدو **Rhabdo** ومجموعة اورثوميكسو **Orthomyxo**.

مجموعة **IV** : تحتوى على حمض نووي **RNA ss** مفرد السلسلة ويحتوى على إنزيم النسخ العكسي **RT** حيث يتحول **RNA** الفيروسي إلى **RNA** داخل الخلية العائل كما فى الفيروسات المتراجعة **Retroviruses** ومنها فيروس الايدز **HIV**.

مجموعة **IVI** : تحتوى على حمض نووي **DNA ds** مزدوج الخيط ويحتوى

على إنزيم النسخ العكسي RT، ويوجد في الجينوم جزء مفرد الخيط ssDNA، وذلك كما في مجموعة فيروسات هيپادنا Hepadna ومنها فيروس الكبد الوبائي HBV «B» (شكل ١٠١).



شكل (١٠١) تقسيم الفيروسات حسب نوع الحمض النووي

ثانيا: تسمية الفيروسات:

أول محاولة لتسمية الفيروسات قام بها جونسون ١٩٢٧ واعتمد على اول عائل يظهر عليه الفيروس أو أهم عائل، ثم أعطي الفيروس رقم مسلسل حتى يتاح الفرصة للأمراض الفيروسية التي تكتشف على نفس العائل في المستقبل أن تأخذ باقى ارقام السلسلة.

ثم اتضح فيما بعد صعوبة هذا النظام وذلك بعد اكتشاف كثير من الفيروسات على العائل الواحد وأيضا قد تتشابه بعض الفيروسات في الأعراض على نفس العائل ما جعل العلماء يفكرون في طرق للتسمية أخرى.

أحدث طريقة لتسمية وتصنيف الفيروسات هي الطريقة التي اقترحها جيبس Gibbs عام ١٩٦٦ - ١٩٧٣ والتي تعتمد على كل كافة المعلومات التي تتوفر عن خصائص الفيروسات وسلالاتها وكلما كانت هذه المعلومات أوسع كلما كان تصنيف الفيروسات أدق وأنفع.

وقد أجمع علماء الفيروسات على نوعين من التقسيمات والتسمية وهي أن:

١- السلالات الفيروسية: وهي العزلات التي تختلف بأقل عدد من الخصائص.

٢- المجموعة الفيروسية: وهي الفيروسات التي تتشابه بأكثر عدد من الخصائص ويعطي لكل مجموعة اسم ثابت يسهل التخاطب والتعامل بين الباحثين في علم الفيروسات ويكون مساويا للنوع Species والجنس genus في التصنيف المتبع في الكائنات الراقية.

الكريبتوجرام Cryptogram

حسب النظام الذي اقترحه جيبس Gibbs ثم قام بتعديله علماء آخرون حيث اتفقوا على إعطاء الفيروس الاسم الانجليزي الشائع متبوعا بمجموعة من الرموز (ثمانية) والتي تعتبر بمثابة شفرة ويسمي الكريبتوجرام والذي يعكس أهم خصائص الفيروس، تتكون هذه الرموز من أربعة أزواج حسب نظام ثابت، نأخذ مثال لأحد الفيروسات وهو فيروس موزيك الدخان TMV فيكون الكريبتوجرام الخاص به هو: TMV= R/1: 2/5: E/E: S/O

الزوج الأول R/1

يعبر عن نوع الحمض النووي / وطبيعة الحمض النووي (احادى أو ثنائي

(الخيطة)

وفي هذه الحالة يكون الحمض النووي RNA ومفرد الخيط.

الزوج الثاني 2/5

ويعبر عن الوزن الجزيئي للحمض النووي (بالمليون دالتون) / النسبة المئوية للحمض النووي في جزئ الفيروس، وفي حالة الفيروس السابق فإن الوزن الجزيئي هو ٢ مليون دالتون ونسبة الحمض النووي ٥٪ بالنسبة للفيروس.

الزوج الثالث E/E

وهو يعبر عن شكل الفيروس / وشكل النيوكليوكابسيد.

وفي حالة TMV فإن شكل الفيروس عصوي ونهاياته ليست مستديرة كما أن شكل النيوكليوكابسيد أيضا عصوية ونهاياتها ليست مستديرة (حيث أنه لا يحتوى على غلاف).

الزوج الرابع S/O

وهو يعبر عن نوع العائل وفي حالة هذا الفيروس فإن العائل هو نبات بذري والناقل لا يوجد.

الرموز المستخدمة للصفات المختلفة في الزوج الثالث وهى S وتعنى فيروس كروي و E وتعنى فيروس عصوي ذو نهايات مستديرة و X فيروس معقد.

الرموز المستخدمة للزوج الرابع:

١- الرموز المستخدمة لنوع العائل

حيث أن A تعنى طحالب و I تعنى لافقاريات و S تعنى نبات بذري و F تعنى فطريات B تعنى بكتريا و M تعنى ميكوبلازما.

٢- الرموز المستخدمة لنوع الناقل

الرمز **AC** تعنى القرد والعناكب والرمز **L** تعنى نطاطات الأوراق والرمز **AP** تعنى حشرة المن والرمز **Ne** تعنى النيماتودا والرمز **DI** تعنى الذباب والبعوض والرمز **SI** تعنى البراغيث والرمز **O** يعنى لا يوجد ناقل.

إذا وجدت الرموز التالية لأى من الأزواج السابقة فإنها تعنى الآتى:

* = تعنى أن خاصية الفيروس غير معروفة.

() = المعلومات الموجودة بين القوسين غير مؤكدة أو مشكوك فيها.

[] تعنى أن الرموز الموجودة بين القوسين تخص معلومات للمجموعة الفيروسية وليست لفيروس واحد.

وقد قامت اللجنة الدولية لتسمية وتصنيف الفيروسات **ICTV** بوضع الفيروسات فى مجاميع على أساس تشابه أفراد كل مجموعة فى عدد من الخصائص مثل خصائص جزئيات الفيروس والتركيب الكيميائى لها، وكذلك علاقة الفيروس بالناقل (إذا وجد)، وكذلك خصائص الفيروس داخل الخلية.

والمجموعة الفيروسية هي مجموعة فيروسات تشترك مع الفيروس الممثلة لها **Type member** فى كل أو معظم الخصائص التى تتميز بها هذه المجموعة، وقد اشتق اسم المجموعة من اختصارات الاسم الشائع للفيروس الممثل فمثلا مجموعة فيروسات تومابو **Tobamovirus Group** يكون الفيروس الممثل لها هو فيروس موزيك الدخان **Tobacco mosaic virus** وتضم المجموعة ١٦ فيروسا عشرة منها مؤكدة وستة غير مؤكدة.

عموما يوجد حوالي ٣٦ مجموعة لفيروسات النبات و١٨ مجموعة لفيروسات الحيوان.

لمتابعة كل جديد فيما يخص تقسيم متسمية الفيروسات يمكن الإستعانة بهذا الرابط: <http://ictvonline.Org/>

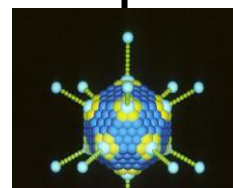
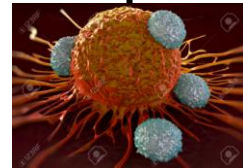
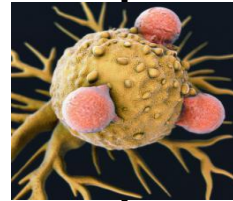
■ الفصل السابع عشر

فيروسات النبات

تسبب الفيروسات ما يقرب من ٦٠٠ مرض نباتي، ويمكن تقسيم أهم الأمراض الفيروسية التي تصيب النباتات حسب نوع النبات، كما يلي:

أولاً: أهم الأمراض الفيروسية التي تصيب الخضروات هي:

فيروسات تصيب البطاطس، منها فيروس X البطاطس (PVX) وفيروس Y البطاطس، وفيروس S البطاطس، كما تصيب الفيروسات نباتات خضروات أخرى، مثل الفاصوليا والتي تصاب بفيروسات عديدة



منها فيروس الموزيك العادي في الفاصوليا، وفيروس
إلتفاف الأوراق في الفاصوليا، كما تصيب العديد من
الفيروسات نبات الفول، منها فيروس موزيك الفول،
وفيروس النيكروزييس في الفول، ويوج فيروس موزيك
اللوبياء، وفيروس موزيك الخيار، وفيروس موزيك
الخس، وفيروس تبقع الفراولة، وفيروس تقزم الفراولة.

ثانياً: أهم الأمراض الفيروسية التي تصيب أشجار الفاكهة:

فيروس موزيك التفاح، فيروس التبقع الحلقي في التفاح، فيروس تورده التفاح،
وفيروس الحفرة الحجرية في الكمثري، وفيروس التبقع الخطي في البرقوق،
وفيروس موت براعم الموز، وفيروس موزيك الخوخ، وفيروس التبقع الحلقي
في الخوخ، وفيروس تورده الخوخ، وفيروس تبقع المشمش، وفيروس تبقع أوراق
الكريز، وفيروس موزيك العنب، وفيروس الورقة المروحية في العنب، وفيروس
الموزيك في العنب، وفيروس تورده القمة في الموز.

أما عن أهم أمراض الموالح الفيروسية، فنذكر، فيروس التريستيزا-التدهور
السريع- في الموالح، وفيروس تلون قلف الليمون، وفيروس العرق الأصفر في
الموالح، وفيروس الحجر في الموالح.

ثالثاً: أمراض نباتات الزينة والنباتات الطبية الفيروسية:

فيروس زركشة-إنكسار لون الزهرة- في التوليب، فيروس موزيك الداليا،
وفيروس تورده الزنبق، وفيروس إلتواء أوراق العتر، وفيروس التبقع الحلقي في
القرنفل، وفيروس موزيك القرنفل، وفيروس إنحناء أوراق الورد، وفيروس
موزيك الورد.

رابعاً: أمراض المحاصيل الحقلية:

فيروس تقزم البرسيم الحجازي، وفيروس موزيك البرسيم الحجازي، وفيروس موزيك البصل، وفيروس إصفرار وتقزم البصل.

أما عن بعض أمثلة للفيروسات التي تصيب نباتات الحبوب فمنها: فيروس النقط الملونة في الذرة، فيروس موزيك الذرة، وفيروس تقزم وخشونة الذرة، فيروس التبقع الأصفر في الأرز، وفيروس تخطيط الأرز، وفيروس نيكروزيس الأرز، وفيروس الموزيك الأصفر في الشعير، وفيروس موزيك القمح، وغيرها من الأمراض الفيروسية الأخرى.

الاعراض الخاصة بفيروسات النبات

أولاً: مظاهر الإصابة Symptoms

يمكن تقسيم مظاهر الإصابة الى مظاهر خارجية أى التى تظهر على أجزاء النبات من الخارج ومظاهر إصابة داخلية التى توجد داخل نسيج وخلايا النبات.

مظاهر الإصابة الخارجية.

١. التغير في اللون ويشمل:

أ- الموزيك Mosaic

وهو عبارة عن توزيع منتظم لمساحات خضراء قاتمة أو فاتحة أو صفراء على نصل الورقة مما يعطيها شكلاً مبرقشاً. وينشأ الموزيك من تأثير الفيروس على النبات مما يجعله يعمل على عدم تكوين بلاستيدات خضراء بدرجة منتظمة، لذلك نجد أن الموزيك يظهر في الأوراق الجديدة التى تكونت بعد حدوث الإصابة وغالباً لا يظهر الموزيك على الأوراق القديمة.

ب- الكلوروسيس Chlorosis

وهو عبارة عن مناطق شاحبة على بعض أجزاء النبات وإذا اقتصر على الحواف تسمى التبقيع «mottling».

ج- الاصفرار Yellowing

ينشأ الاصفرار غالبا لعدم تكوين البلاستيدات أو تحلل الكلوروفيل حيث نجد هذا العرض أو المظهر واضحا على الأوراق القديمة والتي تكونت قبل حدوث الإصابة بالفيروس أى بعد أن تكونت البلاستيدات (عكس ما يحدث في الموزيك) ويحدث الإصفرار لأنسجة الورقة كلها.

د- التشوهات Malformations

أثناء نمو الخلايا (أثناء الإصابة) قد تؤدي العلاقة بين الخلايا بعضها البعض أو الأنسجة وبعضها تغيرات في شكل وتركيب أجزاء النبات كما يلي:

هـ التفاف الأوراق Leaf roll or leaf curl

وفيه تلتف أوراق النبات المصاب حول نفسها أو تلتوى حوافها إلى أعلى كما في مرض التفاف الأوراق في البطاطس.

و- تجعد سطح الأوراق Crinkling Leaf

وفيه يظهر سطح الورقة بشكل غير مستو أو غير أملس أى مجعد مثل مظهر الإصابة بفيروس تجعد البطاطس.

ز- الاوراق الخيطية الرفيعة Filiform

حيث تظهر نصل الورقة بشكل مختزل كله تاركا العرق الوسطي محاطا بجزء صغير من النصل كما يظهر على أوراق الكوسة عند اصابتها بفيروس موزيك الخيار.

نموات شاذة Enations

وهي نموات تظهر على عروق الورقة أو على الساق على هيئة قنوات طويلة.

الحلقات Rings

حيث تظهر حلقات دائرة ذات لون أخضر فاتح أو أصفر مخضر مثل الحلقات التي تظهر على أوراق الدخان المصابة بفيروس التبغ الحلقي **Rings virus**.

البثرات Blisters

وهي بثرات لونها أخضر قاتم أو أزرق تظهر على سطح الأوراق المصابة.
V - موت الأنسجة: موت الأنسجة في النباتات نتيجة للإصابة الفيروسية قد يأخذ ثلاث صور هي:-

أ- النقط الميتة أو النيكروزيس Necrosis

وتظهر كنقط ميتة بنية قاتمة اللون منتشرة على جميع أجزاء النبات المصاب.

ب- النقط المحلية Local Lesions

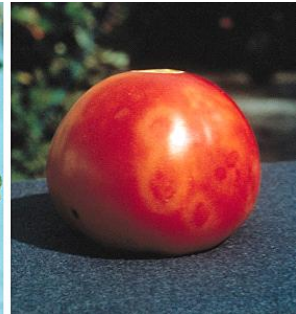
وهي عبارة عن خلايا ميتة بنية اللون على الأوراق المحقونة فقط بعكس النيكروزيس الذي يظهر على جميع أجزاء النبات.

ج- التخطيط Streak

وفيه تأخذ الخلايا الميتة شكل خطوط متراصة بنية اللون على السطح كما يظهر في مرض تخطيط الطماطم أو على الأوراق في مرض تخطيط القصب.

د- شفافية العروق Vein Clearing

حيث تأخذ عروق الورقة لونا شفافا سرعان ما يزول مع بداية ظهور الموزيك أو قد يستمر هذا المظهر كل مدة الإصابة مثل مرض تجعد أوراق القمه في الطماطم (شكل ١٠٢).





شكل (١٠٢) أعراض مختلفة تسببها فيروسات النبات

ثانياً: المظاهر الداخلية للاصابة:

هناك تغيرات تحدث داخل النباتات المصابة بالفيروسات وهي نوعين أولهما

تغير أو تحلل الانسجة أو محتويات الخلية وثانيهما تكون أجسام داخلية في
الخلايا المصابة.

التغيرات السيتولوجية والهيستولوجية: يحدث التغير في المحتوى الخلوي
ويكون أوضح ما يكون في جهاز البلاستيدات على سبيل المثال في أمراض
الموزيك تقل كمية الكلوروفيل في البلاستيدات ويقل حجمها في الخلايا المصابة
وقد تفكر أجزاء منها اما في النواة فيكون التغير في بداية الإصابة حيث يقل حجم
النواة بوضوح ويبدو ذلك واضحا في حالة إصابة نبات بنجر السكر بفيروس تجعد
القمة فقد وجد أنه في بداية الإصابة يزداد حجم النواة في نسيج الكامبيوم ويصبح
شكلها غير منتظم، وتتحطم في النهاية الى 5-7 أنوية في الخلايا البارنشيمية، هذا
بالإضافة الى انه قد يحدث خلل في التبادل الغذائي داخل النباتات المصابة ببعض
الفيروسات وينتج عنه تجمع غير عادي لبعض نواتج التمثيل في الخلايا مثل
التجمع الملحوظ للنشا في خلايا المناطق الصفراء من الورقة المصابة والتي قد
تحدث تغيرا في التركيب التشريحي لأجزاء مختلفة من النبات المصاب.

المحتويات الداخلية inclusion bodies

الأجسام الداخلية توجد مصاحبة للإصابة الفيروسية فقط، ويعتقد البعض أنها
أحد أطوار الفيروس والبعض الآخر يعتقد أنها تجمعات بروتينية خاصة بالنبات
ولا تتكون الأجسام الداخلية في كل الإصابات الفيروسية.

يوجد نوعين من الأجسام الداخلية وهما أجسام بللورية وأخرى غير بللورية
تعرف باسم أجسام X، يبلغ حجم المحتويات الداخلية من 5-30 ميكرون
والبللورات تكون على شكل صفائح سداسية كما في فيروس موزيك الدخان أما
أجسام X فهي غير منتظمة وأحيانا تكون حبيبية تظهر على شكل مستدير أو بيضى
أو مغزلى وقد ثبت أيضا وجود الأجسام الداخلية في النواة أو النوية.

قسمت المحتويات الداخلية على اساس الشكل والتركيب الى:

محتويات عبارة عن تجمعات للجزيئات الفيروسية تأخذ الشكل البللورى أو الليفى

محتويات داخلية تتكون من جزء كبير منها من البروتين مثل الاجسام الامورفيه والاحسام البريمية أو الاجسام المسطحة.

أجسام داخلية ناتجة عن تجمع بعض مكونات الخلايا المصابة والتي تنشأ عن تحولات فى بعض مكونات الخلايا مثل الكلوروبلاست (البلاستيدات) أو الميتوكوندريا

أجسام داخلية تتكون من خليط من المكونات الفيروسية وبعض مكونات الخلية والتي غالبا ما تكون مجاورة للنواة.

الاعراض المتخفية أو المستترة:

وهى النباتات الحاملة للفيروس وعديمة الاعراض حيث انه فى حالات كثيرة يوجد الفيروس فى النباتات المصابة إلا أنه لا تظهر عليها أعراض وقد يرجع هذا إلى ظروف بيئية معينة، ويقال فى هذه الحالة أن النبات يحمل أعراضاً متخفية **masked symptoms**، فمثلاً يظهر الموزيك المعتدل فى البطاطس على الاوراق اذا كانت درجة الحرارة حوالى ١٦ م اما اذا تم نقل النباتات المصابة الى درجة حرارة ٢٤ م لبضعة أيام فان جميع أعراض الموزيك تختفى ثم يظهر الموزيك مرة ثانية اذا اعيدت النباتات الى درجة حرارة ١٦ م، وقد تصيب بعض الفيروسات عائلاً ما وتتكاثر فيه لكن بدون ظهور أعراض وقد يرجع ذلك لظروف بيئية ويطلق على هذا النوع من النباتات المصابة اسم الحاملات عديمة الاعراض

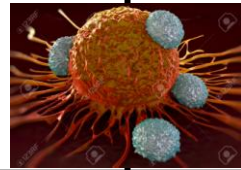
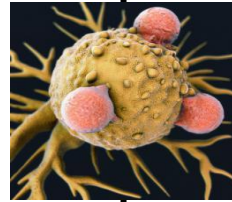
■ ■ الفصل الثامن عشر

تشخيص الفيروسات التي تصيب الإنسان

يعتمد تشخيص الفيروسات خاصة التي تصيب
الانسان علي ثلاث تقنيات رئيسية هي:

الخطوة الأولى: عزل الفيروس

وتعتبر أولى خطوات تشخيص الفيروس، ويجب
تطبيقها عند تشخيص الفيروسات في الإنسان المصاب
(أحيانا يحمل الانسان السليم الفيروس دون ظهور
أعراض المرض ويسمي في تلك الحالة حامل
للفيروس).



العينة:

تؤخذ العينة من الاماكن المصابة اما أجزاء منها أو بعض افرازاتها والتي من المؤكد وجود الفيروس بها. بعد اخذ العينة توضع في زجاجة خاصة تحتوي علي وسط غذائي مخصص لحفظ العينة مؤقتا بعد ذلك تنتقل الي المعمل في اسرع وقت ممكن ثم تحفظ عند 4 درجة مئوية (في الثلاجة)، واذا تم أخذ العينة من مكان في الجسم المصاب محتمل يكون به تلوث بكتيري يجب إضافة مضاد حيوي للتخلص من البكتريا، بعد ذلك يتم عمل طرد مركزي (سرعة بطيئة) لترسيب بقايا الخلايا البكتيرية والتخلص منها ويظل الفيروس عالقا في المحلول والذي يمكن إستخدامه في ما يلي:

١ - حقن مزارع الانسجة أو ٢- جنين الدجاج المخصب في البيض أو ٣- حقن حيوانات التجارب.

أولاً: مزارع الأنسجة:

وفيها يتم زراعة خلايا مأخوذة من الانسان أو الحيوان، حيث تنمو علي هيئة طبقة سمك خلية واحدة علي جدار زجاجة الزرع، تحضن الخلايا المنزرعة عند درجة حرارة ٣٦ درجة مئوية في محلول غذائي يحتوي علي المواد المغذية الاساسية وهي:

أ-جلوكوز (المصدر الرئيسي للطاقة)

ب-مصل (سيرم) مأخوذ عادة من عجول أو من انسان أو حصان.

ج-مصدر بروتيني

د-بنسلين أو ستربتوميسين (مضادات حيوية) لمنع التلوث بالبكتريا

ه-بيكرونات صوديوم كوسط منظم حيث يعمل علي ضبط الوسط الحامضي
(بين ٢, ٧-٤, ٧)

ملحوظة: في بعض الاحيان يتم امداد الوسط المغذي بالاحماض الامينية
والفيتامينات.

أنواع مزارع الأنسجة:

توجد ثلاث أنواع من مزارع الأنسجة تستخدم في مجال زراعة واكثار
الفيروسات هي:

١-المزارع الأولية Primary:

يتم تجهيزها عن طريق تقطيع العينة النسيجية المناسبة للزرع الي خلايا متفرقة
باستخدام الترسين، بعد حقنها بعد ذلك بالفيروس بحيث تنقسم الخلايا في هذه
المزارع ببطأ مكونة طبقة من الخلايا سمكها خلية واحدة (طبقة مونو)، يتضاعف
الفيروس بعد حقنه فيها وبعد ٢-٣ اسابيع تموت هذه الخلايا ويتم التخلص
منها.

من أنواع الخلايا المستخدمة في هذا النوع من المزارع الخلايا المأخوذة من
نسيج الكلى في القروود أو خلايا من الغشاء الداخلي لجنين الانسان (أمنيون). كما
ان هذا النوع من المزارع هو الاكثر استعمالا وأيضا الامثل لعزل العديد من
الفيروسات.

٢-المزارع نصف المستمرة Semi-continuous :

وعادة ما تكون خلايا هذا النوع من المزارع من الفيروبلاستس
fibroblasts مأخوذة من أنسجة الأجنة (مثل أجنة الانسان)، وتتميز هذه الخلايا
بأن معدل نموها سريع هذا بالاضافة الي إمكانية تكرار زراعتها حتي ٥٠ تمريرة
passage، ومن ثم الحصول علي أعداد كبيرة من جزيئات الفيروس من نتاج

تضاعف الفيروس.

٣- المزارع المستمرة Contionous :

تؤخذ عادة خلايا هذه المزارع من أنسجة سرطانية مثل خلايا هيللا Hella (تبعاً لاسم الفتاة التي كانت مصابة بسرطان عنق الرحم، وأخذت عينة من الخلايا السرطانية بالورم الموجود فيها). تتميز هذه الخلايا باحتوائها على زيادة في عدد الكروموسومات المتباينة ومتنوعة (هيتيرو بلويد heteroploid)، كما أنه أيضاً معدل نمو هذه الخلايا السرطانية سريع وبذلك إستمرار زراعتها والإستفادة منها الى مالا نهاية.

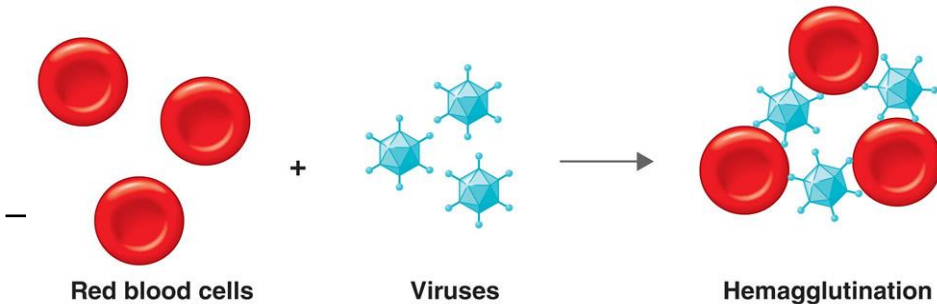
علامات نمو وتضاعف الفيروسات داخل المزارع المختلفة :

١- التأثير القاتل للخلية: Cytopathic effects

حيث تسبب غالبية الفيروسات عدة تأثيرات في الخلايا المصابة من بينها استدارة الخلايا وانكماشها، ومع بعض الفيروسات الاخرى يحدث انتفاخ واتساع في الخلايا بالإضافة الى ان بعض أنواع من الفيروسات قد تسبب تكوين خلايا عملاقة عديدة الانوية تسمى سينكيتيا.

٢- امتزاز او ادمصاص لكرات الدم الحمراء:

حيث انه وعند اضافة كرات الدم الحمراء لمحلول ماخوذ المزارع المصابة بالفيروس، فإن كرات الدم الحمراء تلتصق -إمتزاز- بالخلايا المصابة مما يؤدي الى تجميعها **agglutinate** بسبب وجود الفيروس وتضاعفه بالخلايا المنزرعة (شكل ١٠٣).



شكل (١٠٣) يبين طريقة إمتزاز الفيروس علي كرات الدم الحمراء

٣- اضافة الصبغة الفلورنسية:

هذه الطريقة تتم في صورتين أحدهما وهي **الطريقة المباشرة** والتي يتم فيها ربط الاجسام المضادة المتخصصة للفيروس بالصبغة الفلورنسية، ثم نستخدمها في تتبع وجود الفيروس في محلول مأخوذ من الخلايا المنزرعة حيث ترتبط هذه الأجسام المضادة المعلمة **labelled** بالفيروس حال وجوده لذلك نقيس وجوده بوجود (نتيجة ايجابية) أو عدم وجود الصبغة الفلورنسية (نتيجة سلبية).

في **الطريقة الغير مباشرة** وهي الأكثر استخداما فيتم فيها استخدام أجسام مضادة للفيروس غير معلمة بالصبغة)، واستخدام ايضا اجسام مضادة للجاما جلوبيولين معلمة بالصبغة الفلورنسية والتي تقوم عند وجود اي أجسام مضادة بالارتباط بها، فاذا فرض ووجد الفيروس في المزراع فتضاف أولا الاجسام المضادة للفيروس حيث ترتبط به مباشرة، ثم تضاف بعد ذلك الاجسام المضادة للجاما جلوبيولين (المعلمة بالصبغة) والتي ترتبط بدورها بالاجسام المضادة فيدل ذلك (بطريق غير مباشر) علي وجود الفيروس.

٤- التداخل:

وحيث انه من المعروف أن وجود اصابات فيروسية بسلالة معينة من بعض الفيروسات يمنع اي سلالة اخري من الفيروس من أن تكون تأثيرات خلوية قاتلة CPE من التغيرات التي تحدثها الفيروسات بالخلايا وهذا ما يسمى بالتداخل.

ثانيا: الحقن في جنين الدجاج المخصب:

السرطان والفيروسات...

يستخدم في هذه التقنية طريقة حقن الفيروس في بيض الدجاج المخصب، حيث كانت تستخدم بشكل أوسع قبل التوسع في استخدام مزارع الأنسجة بديلاً عنها لأن جنين الدجاج ثابت ويتحمل الإصابة وحساس للإصابة حتي ولو بعدد قليل من الفيروسات بعكس مزارع الأنسجة التي تستخدم لأكثار أعداد كبيرة من الفيروسات، وما زالت تستخدم تلك الطريقة عند إكثار فيروس الإنفلونزا.

يتم الحقن في البيضة (التي تحتوي جنين) في ثلاث مواضع فيها هي:

١- في الغشاء الكوريوألانتويك

٢- في التجويف الأمنيوتي

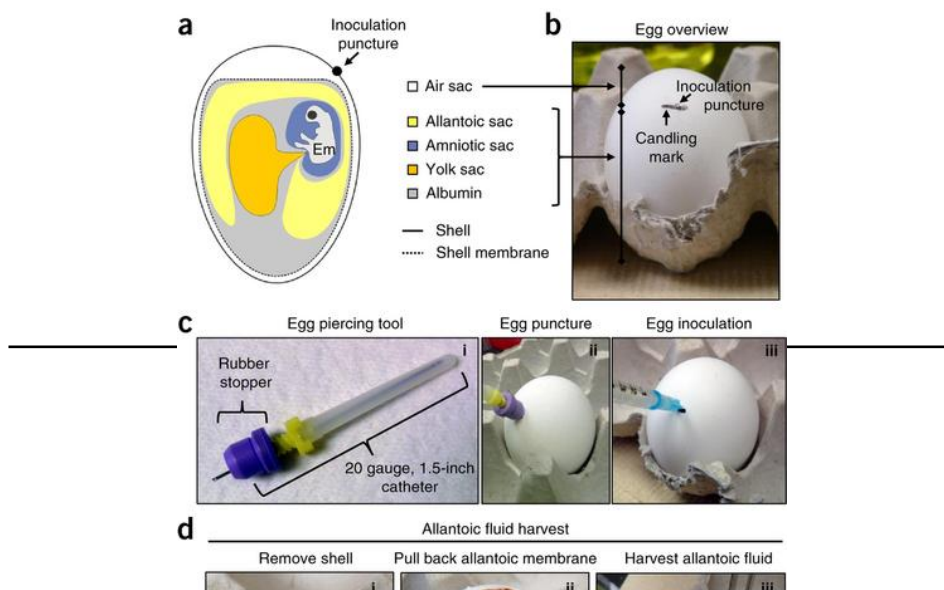
٣- في التجويف الألاتوني

تتم عملية الحقن عندما يكون عمر الأجنة ٧-١٢ يوم ويختلف تقدير العمر المناسب للحقن حسب موضع الحقن (شكل ١٠٤).

ويمكن ملاحظة وتتبع نمو الفيروس في الأجنة بوجود مايلي:

- تكوين بقع داكنة **Pocks** علي الغشاء الكوريوألانتوني تسمي «بوكس»

- التلازن أو تجميع كرات الدم الحمراء: وذلك عند اضافتها للمحاليل المحتوية علي الفيروس وذلك في التجويف الألاتوني وكذلك التجويف الأمنيوتي، حيث أن عملية تجميع كرات الدم الحمراء تدل علي وجود الفيروس الذي ساعد في تجميعها.



شكل (١٠٤) حقن بيض الدجاج المخصب بفيروس الإنفلونزا لإكثاره

ثالثا: اكثار الفيروسات في حيوانات التجارب:

تستخدم لهذا الغرض العديد من الحيوانات لاكثار الفيروسات فيها بعد حقنها بالفيروس، بعد ذلك يتم ملاحظة العلامات الخاصة بالمرض الفيروسي (الأعراض) أو موت الحيوان نتيجة الإصابة. يتم الكشف وتعريف الفيروسات التي يتم عزلها من الحيوانات المصابة عن طريق إجراء اختبارات تستخدم فيها الأجسام المضادة المتخصصة للفيروس (القياسية standard) أو عن طريق تثبيط أو منع تجميع كرات الدم الحمراء.

الخطوة الثانية: الاختبارات السيروولوجية

تستخدم الطرق السيروولوجية (نسبة الى السيرم المضاد antiserum والذي يتكون فيه الأجسام المضادة antibodies عند اصابت الانسان بالفيروس)، يوجد طرق سيروولوجية عديدة تستخدم للكشف عن الاصابات الفيروسية وهي شديدة التخصص، حيث يتم فيها الكشف أو استخدام الأجسام المضادة المتخصصة للفيروس (أنواع مختلفة) Antibodies والذي يتسبب في تكوينها بالحيوان أو الانسان المصاب بالفيروس هو بروتينات الفيروس نفسه antigen وأنواع تلك

الاجسام المضادة كالتالي (شكل ١٠٥).

١- الأجسام المضادة من النوع IgM

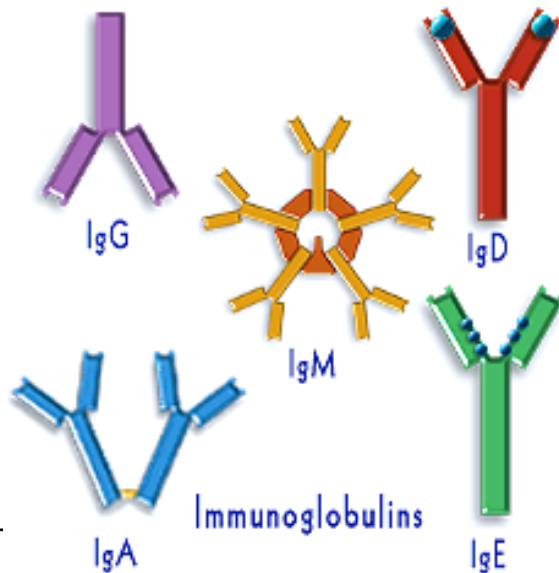
وهي جزيئات كبيرة توجد في السيرم (سائل مكون من مواد بروتينية موجود بالدم) وهي أول أجسام مناعية تتكون في بداية الإصابة الفيروسية ويستمر وجودها في دم المصاب أسابيع قليلة. ويعتبر وجودها في الدم دليل على ان الإصابة الفيروسية حديثة (حدثت قريبا) حيث تتكون خلال الأسابيع الأولى للإصابة.

٢- الأجسام المناعية من النوع IgG

وهي صغيرة الحجم بالمقارنة بالنوع السابق **IgM** وتوجد في السيرم وتظهر في الدم بعد تكون النوع السابق، لكنها تظل موجودة في دم المريض الذي أصيب بالفيروس فترات طويلة قد تمتد الى سنوات عديدة وهي التي تعطيه مناعة ضد ذلك الفيروس

٣- الأجسام المناعية من النوع IgA

تتواجد هذه الأجسام المناعية في افرازات الجهاز التنفسي واللعاب وافرازات الأمعاء وكذلك في لبن الام



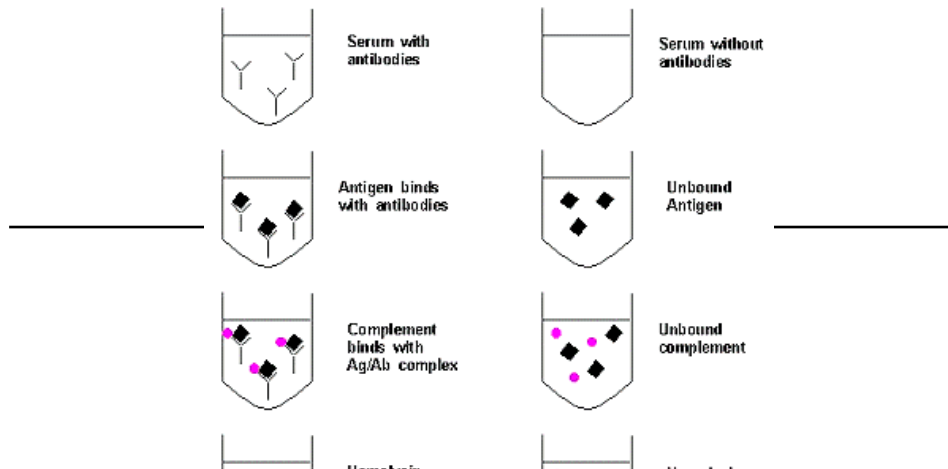
شكل (١٠٥) أنواع الأجسام المضادة المختلفة

طرق الكشف عن الأجسام المضادة:

١- طريقة تثبيت المكمل:

وفي هذه الطريقة يتم اضافة المكمل (عبارة عن بروتينات عديدة حوالي ٢٠ توجد في السيرم وتساهم في التخلص من الخلايا الغريبة وكذلك يرتبط بشدة بمعقد الفيروس وهو الانتيجن والجسم المضاد المتخصص للفيروس **(Ag-Ab)** الي السيرم المأخوذ من المريض فاذا وجدت أجسام مضادة بالسيرم فانها سوف ترتبط بالفيروس ويكونا معقد والذي يقوم المثبت بدوره في الارتباط مباشرة بالمعقد ويعقبه اضافة كرات الدم الحمراء (دليل) وبذلك فان المثبت بارتباطه سوف لا يكون حرا للقيام بتحليل كرات الدم الحمراء (لان المثبت من خصائصه تحليل كرات الدم الحمراء) لذلك يحدث تجمع لكرات الدم الحمراء في قاع الانبوبة ويبدو السائل رائقا ويدل ذلك علي ان التفاعل ايجابي، في المقابل في حالة عدم وجود اجسام مضادة في السيرم فان الفيروس (الانتيجن) سيظل حر دون ارتباط مع شيء لذلك عند اضافة المكمل سيقتي حر حيث لا يوجد معقد كما سبق، وعند اضافة كرات الدم الحمراء يتم تحليلها وتكسيروها عن طريق المكمل لوجوده بشكل حر ويبدو في النهاية السائل أحمر (تفاعل سلبي) اي غير متفاعل (شكل ١٠٦).

Complement Fixation Test



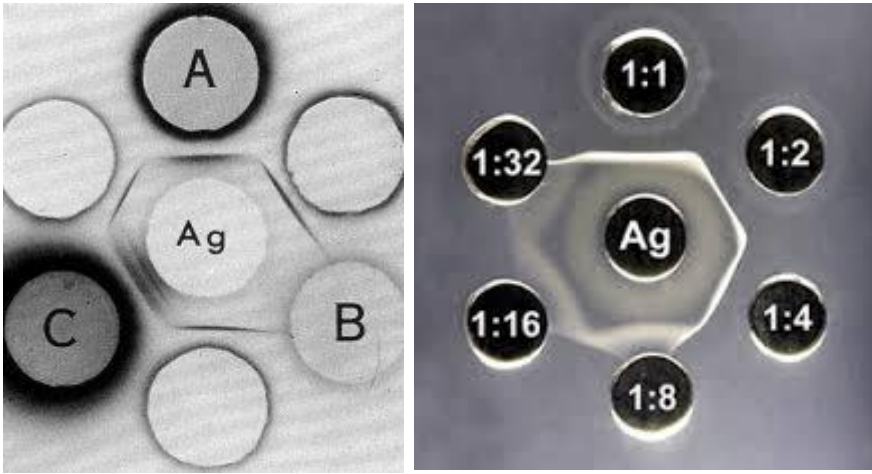
شكل (١٠٦) طريقة تثبيت المكمل

٢- اختبار التعادل:

تعتمد هذه الاختبارات علي خصوصية الارتباط لتتعادل الأجسام المضادة بالسيرم مع سلسلة من محلول الفيروس المخففة، لكن هذه الطريقة تستهلك وقت طويل وتحتاج لكميات كبيرة من المواد المتفاعلة.

٣- الانتشار خلال الآجار «أوخترلوني Ouchterlony»

يتم في هذه الطريقة وضع الأجسام المضادة المتخصصة للفيروس والموجودة بالسيرم وكذلك الفيروس (كل علي حده) في حفر منتظمة داخل الآجاروز عن طريق عمل حفر wells (تكون ثقوب صغيرة تسمح للمتفاعلات بالمرور خلال الآجاروز بالانتشار) ثم يسمح لهما بالانتشار خلال الآجار حتي تتقابل المتفاعلات (الأنتيجين وهو الفيروس والأجسام المضادة المتخصصة له) ويحدث بينهما ارتباط في صورة خطوط ترسيبية يمكن صبغها وتحديد بها بسهولة، وتتميز بأنها طريقة سريعة الي حد ما في تحديد الفيروس بالعينة (شكل ١٠٧).



شكل (١٠٧)

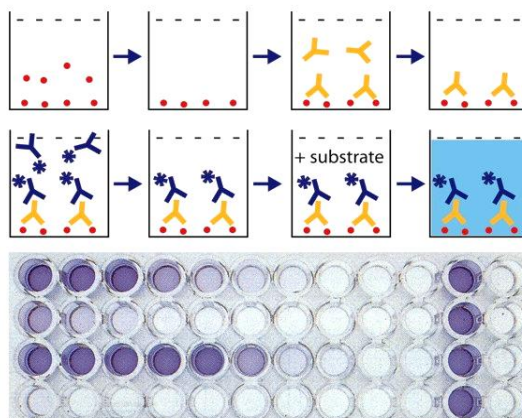
تبين تفاعل الفيروس مع الأجسام المضادة مكونة خطوط ترسيبية «أوخترلوني»

5- تقنية الاليزا ELISA

إسم هذه التقنية «إليزا ELISA» مأخوذ من الحروف الأولى للعبارة **enzyme-linked immunosorbent assay**، تستخدم هذه الطريقة السريعة والحساسة للكشف عن الأجسام المناعية المتخصصة للفيروس نفسه **antibodies**، أو الفيروس **antigen**. في تلك الطريقة يتم إضافة الأجسام المضادة لفيروس أولاً في حفر طبق الاليزا (٩٦ حفرة) ثم يضاف العينة التي قد يكون بها الفيروس، وحيث أنه تم مسبقاً ربط إنزيم بنفس نوع الأجسام المناعية المضادة للفيروس بحيث إذا وجد الفيروس المراد الكشف عنها فإن الطبقة الثالثة من الأجسام المضادة بالإنزيم ومن ثم يرتبط في النهاية بمادة التفاعل الخاصة بالإنزيم فيكونا بعد تفاعلها معطياً لونا محدد -يعتمد على نوع الإنزيم ومادة التفاعل المستخدم- يدل على أن التفاعل إيجابي (أي أن العينة بها فيروس)، والاليزا اختبار له صور عديدة، وبعد فترة التحضين في الخطوة الأخيرة يتم وضع الطبق في جهاز يسمى «قارئ الاليزا **Elisa reader**»، والذي يقيس شدة اللون الناتج من التفاعل

(شكل ١٠٨).

An example
of enzyme-
linked
immunosorbent
assay
(ELISA)



شكل (١٠٨) طريقة إلزا في تشخيص الفيروسات

الخطوة الثالثة: الكشف المباشر عن الفيروس

١- استخدام الميكروسكوب الالكتروني:

تستخدم هذه الطريقة السريعة في التشخيص حالياً وبشكل واسع وذلك للكشف عن وجود الفيروسات في عينات مأخوذة من المرضى، حيث باستخدام هذه الطريقة يظهر شكل وكذلك تركيب جزيئات الفيروس تفصيلياً مما يساعد في التفرقة بين مجموعات الفيروسات المختلفة، علماً بأن عدم ظهور جزيئات الفيروس أثناء فحص العينة بهذه الطريقة ليس معناه عدم وجوده أو اسبعاده من تكملة باقي طرق التشخيص التشخيص لأنه أحياناً يستلزم وجود تركيز عالي من جزيئات الفيروس في العينة حتي يسهل مشاهدته بالميكروسكوب الالكتروني، وبرؤية شكل الفيروس يكون بذلك ما يعبر عنه أنه عين اليقين.

٢- الاختبارات الومضية باستخدام الأجسام المضادة:

وفيها يتم تحديد الفيروس في عينات مأخوذة من الأماكن المصابة باستخدام

أجسام مضادة متخصصة للفيروس في السيرم والتي يتم ربطها بصبغة فلورنسية، هذه الطريقة تعطي تشخيص سريع وأيضا لا تحتاج الى تركيز عالي من الفيروس في العينة في المقابل قد يحدث وأن تعطي نتائج ايجابية كاذبة نتيجة لانه قد يتم صبغ بعض مكونات اخري موجودة بالعينة وعند رؤيتها نتوهم وجود الفيروس وهو غير حقيقي.

٣- طريقة التفاعل الانزيمي المتسلسل « PCR » polymerase chain reaction

تلك التقنية كمن يبحث عن ابرة (حمض الفيروس النووي) في كومة من القش، ثم عن طريقها يمكن توين كومة من الابر (الحمض النووي الفيروسي) يمكن التعرف عليه بسهولة. يعتمد هذا الاختبار علي نوع الحمض النووي للفيروس فاذا كان DNA يتم عمل الاختبار مباشرة كما سنشرح تاليا، اما اذا كان الفيروس يحتوي علي RNA فيتم تحويله الي DNA اولا ثم يجري الاختبار ويسمي RT-PCR ومعناها reverse transcription polymerase chain reaction

وتوجد شكل جديد للاختبار يسمي «qPCR» وهو real-time polymerase chain reaction وهو اكثر دقة وكمي اما السابقة فهي كيفي فقط اي اقل دقة منها (شكل ١٠٩).

خطوات عمل PCR

١- استخلاص الحمض النووي بطريقة الغليان في حمام مائي (تقليدية) او باستخدام متفاعلات جاهزة «كيتس».

٢- اكثار الحمض النووي (جزء خاص ومعروف منه) وتتم هذه الخطوة في جهاز يشبه الحمام المائي يتم التحكم في درجة الحرارة فيه كما يلي:

٣- تفكيك خيطي الحمض النووي Denaturation بالتسخين عند ٩٢ م لمدة ٥ دقائق.

السرطان والفيروسات...

٤- خطوة الالتحام **Annealing** وهي ارتباط البادئات **Primers** بأجزاء مكملية علي خيطي الحمض النووي وتتم عند درجة ٦٠ م لمدة دقيقة (يتم تخليق البادئات حسب نوع الفيروس وتركيب حمضه النووي) بحيث ترتبط كل بادئة في اتجاه معاكس للبادئة الاخرى.

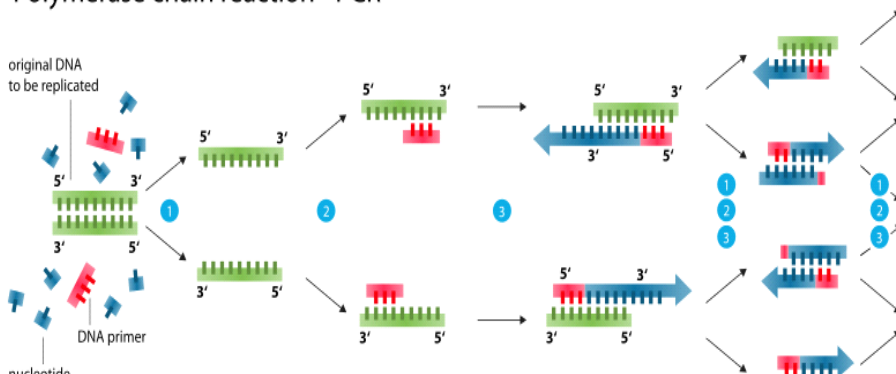
٥- خطوة الامتداد **Extension** وتتم علي حساب انزيم معين مثل (بوليميراز) **Polymerase-Taq** (مستخرج من بكتريا تعيش في الينابيع الساخنة) في وجود قواعد نيتروجينية تعمل علي تكوين اجزاء جديدة من الحمض النووي الهدف وذلك عند درجة حرارة ٧٢ م (انسب درجة لعمل الانزيم) لمدة دقيقة ثم تكرر هذه الخطوة نهائيا لمدة ١٠ دقائق.

أخيراً يتم عمل هجرة كهربية خلال الاجاروز (نوع من الآجار اكثر نقاوة) **agarosegelelectrophoresis** وذلك حسب الوزن الجزيئي للجزء من الحمض النووي الناتج ويتم التعرف عليه بسهولة من خلال اجزاء من **DNA marker** معروفة الحجم والوزن الجزيئي ومرتبة للمقارنة تسمى واسمات **marker** بجانب الناتج المراد بحثه، يتم فحص الجل من خلال **UV-transilluminator**، ثم التصوير بكاميرا بولارويد.

ملحوظة:

في تقنية **qPCR** تظهر قراءة رقمية تعكس تركيز الفيروس بل ايضا يتم ترجمة النتيجة الي عدد الجزيئات الفيروسية وذلك بعد الرجوع لمقياس تم اعداده من قبل مما يعكس مدي دقة هذا الاختبار.

Polymerase chain reaction - PCR



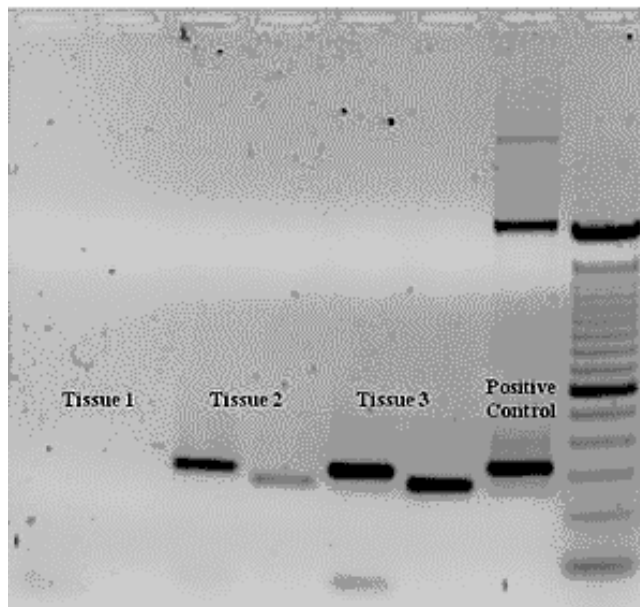


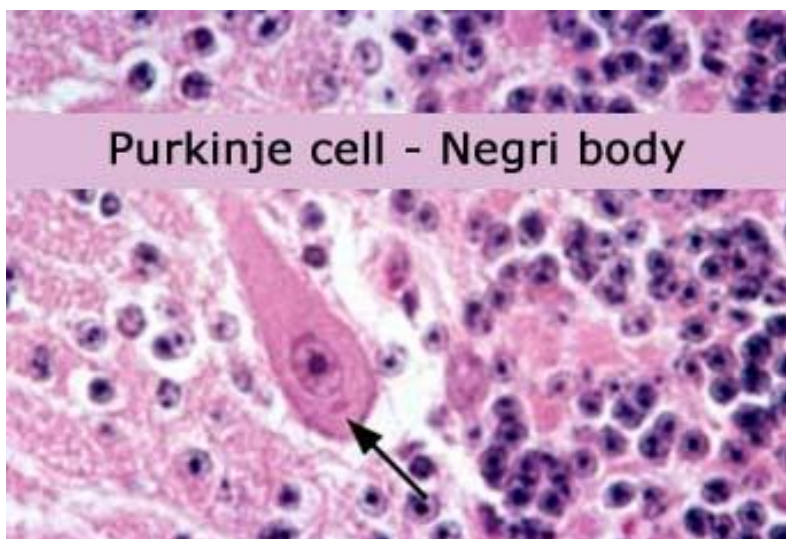
Figure 3: Ethidium bromide-stained PCR products after gel

electrophoresis. Two sets of primers were used to amplify a target sequence from three different tissue samples. No amplification is present in sample #1; DNA bands in sample #2 and #3 indicate successful amplification of the target sequence. The gel also shows a positive control. and a DNA ladder containing DNA fragments of defined length for sizing the bands in the experimental PCRs

شكل (١٠٩) خطوات الفك وارتباط البادئات وتكوين اجزاء جديدة من الحمض النووي

٤-الكشف عن الأجسام الداخلية (المصاحبة للاصابة) Inclusion bodies:

وهي أجسام يسهل صبغها بصبغات حامضية أو قاعدية في النواة أو السيتوبلازم بالخلايا، وهي تتكون فقط غي الاصابات الفيروسية ولها أشكال وأحجام مختلفة حسب نوع الفيروس. بعض هذه الأجسام يتكون من تجمع لجزيئات الفيروس أو عبارة عن خليط من جزيئات فيروسية ومواد من الخلية. في بعض الاصابات الفيروسية يعتمد تشخيص الفيروس أساسا علي هذه الأجسام، مثال علي ذلك أجسام «نيجري Negri bodies» والتي تصاحب الاصابة بفيروس السعار (داء الكلب) (شكل ١١٠)

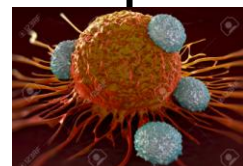
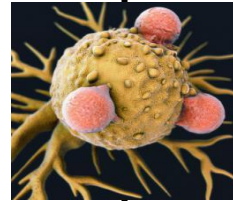


شكل (١١٠) يوضح أجسام نجري في خلايا مصابة بفيروس السعار

■ ■ الفصل التاسع عشر

الفيروسات وعلاقتها بمرض السرطان

توجد أدلة قوية تؤكد علي إرتباط الإصابة الفيروسية بمرض السرطان وتكوين الأورام السرطانية، ذلك ما أكدته التجارب التي أجريت، والتي من خلالها تم عزل بعض الفيروسات من مرضي مصابون بالسرطان، ترتبط العديد من الفيروسات بمرض السرطان الذي يصيب



الإنسان، وتسبب الفيروسات بما يقترب من ٢٠٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان، من أجل ذلك إهتم العلماء والباحثين بهذه العلاقة وأجريت العديد من الأبحاث-وما زالت- في هذا الموضوع الهام، وذلك من أجل الحصول علي معلومات عن تلك الفيروسات بغرض مقاومتها عن طريق تطوير لقاحات يتناولها الإنسان، تجنباً لحدوث الإصابة وللحماية من الإصابة بها، ومن ثم عدم حدوث مرض السرطان جراء تلك الإصابة. هذا وقد اكدت الدراسات أن الفيروسات تعمل علي إحداث طفرات في الخلايا التي تصيبها، بما يتسبب عنه ما يساوي ٢٠٪ تقريباً من السرطانات التي تصيب الإنسان، حيث يعمل وجود الفيروس في تحويل الخلايا

transformation، بما يجعل الخلايا تنقسم بشكل سريع **uncontrol cell growth** مقارنة بالخلايا الطبيعية الغير مصابة بالفيروس، وتستمر في الانقسام مما يجعل الطفرات تتراكم متحولة لسرطانية **oncogenesis** مكونة ورم سرطاني، والمفارقة أن عملية التحول تلك التي يحدثها الفيروس في الخلايا ليس لها دوراً أو غير ضرورية لتضاعفه هو نفسه بالخلايا.

عند عزل الفيروسات من المرضى المصابون بالسرطان، ثم حقنها في حيوانات تجارب أو مزارع أنسجة، فإن تلك الفيروسات وكما أكد العلماء من أنها تعمل علي تحويل الخلايا المحقونة أو حيوانات التجارب إلي سرطانية، من امثلة تلك الفيروسات: فيروسات الهربس والتي تسبب سرطان-ورم خبيث- في عنق الرحم **cervix**، وفيروس إبشتاين **Epstein-Barr virus** والذي يرتبط بأورام الفك.

مقدمة تاريخية :

في بداية العام ١٩١١م، إستطاع بايتون روس **Peyton Rous** أن يستنتج من خلال فحصه للدجاج، أنه توجد علاقة تربط بين الأورام التي تتكون وتظهر في الدجاج وإصابتها بأحد الفيروسات، ومن ثم حصل علي جائزة نوبل ١٩٦٦ علي نتائجه تلك. كما إكتشف هوارد تيمن **Howard Temin** عام ١٩٥١ أن الحامض النووي لفيروس ساركوما روس **RSV** عبارة عن «آر إيه إيه **RNA**» وبالفيرس أيضاً إنزيم الناسخ العكسي **RT** «**reverse transcriptase**» بما يعني أنه من الفيروسات المتراجعة **retrovirus**، وقد حصل علي جائزة نوبل لتلك النتائج.

في العام ١٩٦٢ إكتشف أن مزرعة خلايا الكلية لصغار الهامستر وهي:

BHK21 «**Baby hamster kidney cells**» المصابة بفيروس بوليوما **Polyoma**، والتي قد حدث لها تغيير في الشكل وأيضاً تستمر في الانقسام ومن ثم تحولت إلي سرطانية. كما اوضحت النتائج أن عينات الورم السرطاني الصلب الماخوذة من الدجاج المصاب بفيروس **RSV** أن جينوم هذا الفيروس قد إلتحم مع جينوم الخلايا **recombinant**، وذلك ما يسبب حدوث السرطان.

في العام ١٩٦٤ وبعد إصابة خلايا **Swiss 3T3** «خلايا **rare**» بفيروس **SV40** (يحتوي حامض نووي **DNA**) فإنها تنمو كمستعمرات، كما أن غالبية الخلايا تموت ما عدا خلايا **rare** التي تحولت لخلايا سرطانية **transformed**.

أما الدليل الأكيد والذي من خلاله تم الجزم بإرتباط الفيروسات وتسببها لمرض السرطان فكان خلال ١٩٧٠م، عندما إستطاع روبرت جاللو **Robert T. Gallo** والذي كان يعمل أستاذاً باحثاً بالمعهد القومي للسرطان بأمريكا، حيث إستطاع عزل الفيروس الذي يحول الخلايا الليمفاوية التائية **T-lymphocytes** الطبيعية إلي خلايا سرطانية، والتي يُسمي مرض «لوكيميا الخلايا التائية **T-cell** leukemia»، بعد عزل الفيروس تم بعد ذلك تعريفه ووصفه والذي تبين أنه من

مجموعة الفيروسات المتراجعة «ريترو» **Retroviuses** والتي تحتوي حامض نووي «آر إن إيه RNA» وأطلق عليه فيروس سرطان الدم في الإنسان **Human HTCL «T-cell leukemia»**، هذا إضافة إلى أن فريق بحثي آخر ومن خلال إنجازات ونتائج جاللو هذا قد سهلت لهم عزل وتعريف الفيروس الخطير وهو فيروس نقص المناعة المكتسب **Human immunodeficiency virus HIV** المسبب للإيدز **AIDS**، حيث تبين أنه ضمن مجموعة الفيروسات المتراجعة «ريترو» والذي يحتوي **RNA**، لكنه بدلاً من تحويل الخلايا التائية إلى سرطانية، فإن فيروس **HIV** يحطم تلك الخلايا.

إكتشف «ميخائيل بيشوب وفارمس **Michael Bishop and H. Varmus** في العام ١٩٧٦ أن فيروس **RSV** يحمل جين السرطان «إنكوجين **Oncogene** والذي يختصر بالحروف «**v-SRC**»، وقد حصل علي جائزة نوبل عام ١٩٨٩.

خلال ١٩٩٠ تم التأكد من صحة نتائج ماخلص إليه «جاللو» من إرتباط الفيروسات بعض بالسرطان، بعدما أثبت العلماء أن فيروس **HTLV** يتسبب في سرطان الخلايا المناعية الليمفاوية التائية «لوكيميا»، هذا إضافة إلى تسببه في اضطرابات وآلام عصبية، حيث تتحطم الأغلفة التي تحيط بالألياف العصبية.

آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلى سرطانية :

من حيث الآلية التي تحول من خلالها الفيروسات أو المحفزات السرطانية الخلايا السليمة إلى سرطانية، فكانت لغزاً وغير مفهومة، حتي ١٩٧٠ حيث إقترح جورج تودارو **George Todaro** ١٩٦٩ ما يسمي نظرية جين السرطان «إنكوجين» **Oncogene theory**، والتي تفترض أن جينات التحول -السرطان- والتي تُسمي إنكوجين تكمن بصورة طبيعية في الجينوم أو الحامض النووي **DNA**، والموجود بكميات موزومات الخلية، في اواخر ١٩٧٠ إستطاع «ميخائيل بيشوب» و«هارولد فارس» بجامعة كاليفورنيا أن يكتشفوا وجود جينات إنكوجين

في كائنات عديدة أخرى من ذبابة الفاكهة وحتى الإنسان، ثم أضافا أن جينات إنكوجين تلك موجودة أيضا في بعض الفيروسات، والتي يُفترض أنها حصلت عليها-إقتنصتها-من الخلايا الحية عند إصابتها لها، ومن ثم إحتفظت بها في جينوماتها، لأن العلماء ومن خلال دراسة التابع الجيني لتلك الجينات في بعض الفيروسات، تبين التشابه الشديد بينها وبين الموجودة في الإنسان والكائنات الأخرى، ومن أجل تلك النتائج حصل هذان العالمان «بيشوب وفارس» علي جائزة نوبل في الطب عام ١٩٨٩.

إفترض العلماء بعد ذلك أن الجينات الطبيعية والتي تتحول إلي مسببات ممهدة للسرطان **Proto-oncogene** والتي يفترض انها تقوم بدور هام في تنظيم أو التحكم في نمو وإنقسام الخلايا.

البروتوإنكوجينات تلك المحفزات الأولية للسرطان قد تتحول عند تعرضها للمسرطنات-مثل بعض الفيروسات أو الإشعاع أو المواد الكيميائية او ما يحطم الكروموزومات وإعادة تجميعها **rearrangement**-او حتي محفزات السرطان، إلي جينات مسببة للسرطان «إنكوجينات **oncogenes**». وتشابه البروتوإنكوجينات والإنكوجينات تركيباً في الكثير من التتابعات الجينية (التابع النيوكليوتيدي **nucleotide sequence**)، لكن قد يختلفا فقط في عدد قليل من النيوكليوتيدات، مثال علي ذلك: إنكوجين سرطان المثانة يختلف عن بروتوإنكوجين سرطان المثانة في نيوكليوتيدة واحدة فقط، من أصل ستة آلاف نيوكليوتيدة.

إستنتج العلماء من خلال أبحاثهم، أن جينومات الفيروسات المترجمة **retrovirus genomes** التي يتم عزلها من كل ورم سرطاني جامد جديد **new solid tumor**، يحتوي علي «دي إن إيه من العائل **host DNA**» يختلف في كل عزلة عن الأخرى، بمعنى أن كل جزء **segment** جديد من **DNA** تحتوي علي جين سرطاني جديد في الدجاج **novel chicken Oncogene** المصاب بفيروس

RSV، بما يعني أن هذا الاكتشاف يمثل «منجم ذهب» لدراسي علم «السرطان الجزيئي Molecular Oncology».

داخل الخلايا السرطانية تسمى جينات السرطان **oncogenes** «أوليات جينات السرطان Protooncogenes» وهي كما يقول العلماء تزيد عن ٦٠ نوعاً، والتي ينتج عن ترجمتها ٦٠ بروتين سرطاني **Oncoproteins** كلها تشارك وتحفز إنقسام الخلايا بشرط توافر عوامل النمو **growth factors** الأخرى. عموماً توجد عوامل في كل الخلايا تتحكم في نموها، ويعد عملها منظم بصورة كبيرة. أما الخلايا العادية فإن جينات التحكم في عملية الانقسام الخلوي بها تسمى إختصاراً بالحروف «c-ONCS» علماً بأن حرف c «)» يرمز لكلمة cell، أمثلة لتلك الجينات:

c-RAS. c-MYC. c-SRC «)»، بينما وفي المقابل فإنه قد وجدت بعض الفيروسات المتراجعة **retroviruses** والمعزولة من الأورام السرطانية تحمل نسخاً مغايرة **altered** للجينات في الخلايا العادية c-ONCS «)» فسميت «v-ONCS» حيث أن حرف v «)» إختصار لكلمة فيروس **virus**، أمثلة: «v-SRC. v-RAS. MOS. v-RAS»، تعمل جينات السرطان بالفيروسات المتراجعة تلك علي تحويل الخلايا إلي سرطانية في صور ثلاثة هي (شكل ١١١)

الأولي: تكوين الورم سريعاً Rapid tumor formation

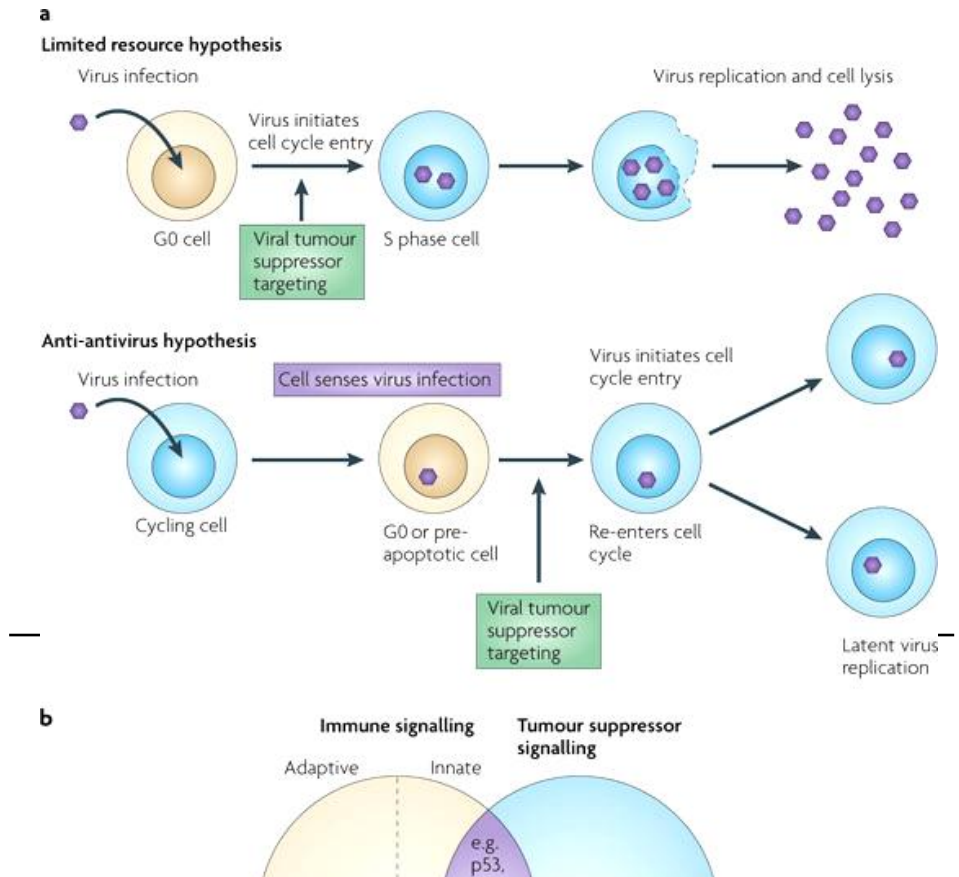
بحيث يتكون الورم السرطاني خلال «إسبوعين» كما هو الحال عند الإصابة بفيروس RSV، والذي وجد ان جينوم هذا الفيروس يحتوي جين سرطاني سائد ونشط **activated dominant oncogene**، وهو «v-SRC» ويعمل هذا الجين علي تكوين البروتين الذي يساعد في تكوين الورم السرطاني في الحال وبمجرد تضاعف الفيروس.

الثانية: الآلية المتوسطة السرعة في تكوين الورم السرطاني Intermediate Kinetics of tumor formation

حيث يتم في تلك الحالة تكوين الورم السرطاني خلال شهور، كما يحدث عند الإصابة بفيروس لوكيميا الطيور «ALV» «Avian leukemia virus»، وذلك لأن جينوم الفيروس يحمل جين سرطان غير سائد، يسمى «v-ONC» لذا يحدث بالخلية نوع من التنشيط يسمى «cis-activation» بما يعني أن الجين **endogenous gene** والذي يعبر عن بروتين البدء **protein turns on** داخلي «endogenous»

الثالثة: الآلية البطيئة في تكوين الورم السرطاني Slow kinetics

مثل ما يحدث عند الإصابة بفيروس **Human T-cell leukemia virus** «HTLV»، حيث أن جين السرطان الذي يحمله جينوم الفيروس غير سائد وهو «v-ONC» ومن ثم لا ينج منه تنشيط **cis-activation** لجين السرطان الخلوي **local oncogene**، ولأن البروتين الفيروسي المنظم هو من يقوم بتنشيط جينات السرطان بالخلية، لذا يتكون الورم السرطاني ببطيء شديد.



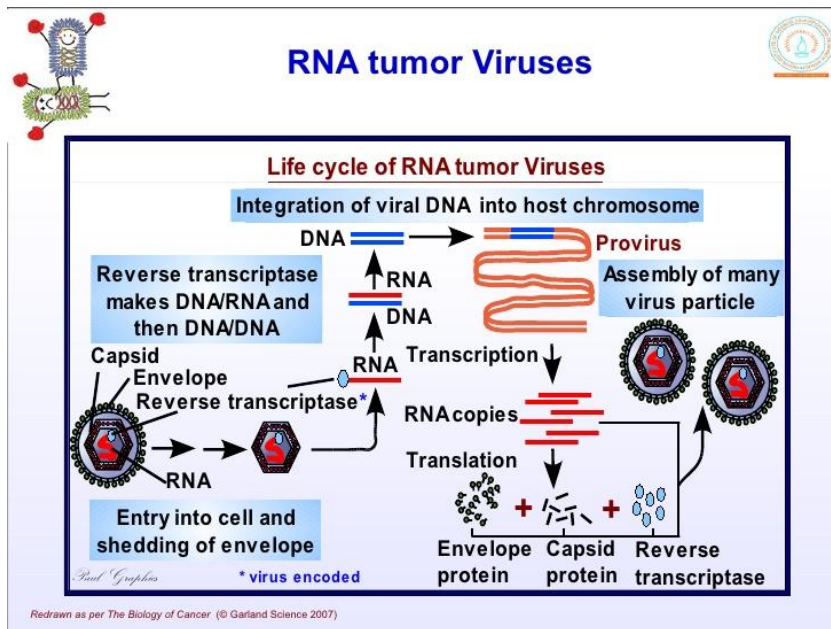
شكل (١١١) آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلى سرطانية

بعض الآليات الأخرى التي تعمل من خلالها الفيروسات المسببة للسرطان بالخلية:

عندما يدخل الفيروس الخلية، وجد علماء الفيروس أنه بمجرد دخول الفيروس الخلية تتحول إلى علاقة ليست مُحللة «ليسوجينية lysogenic» مع الخلية، محولاً الخلية إلى سرطانية، وإذا كان من الفيروسات ذات الحامض النووي دي إن إيه DNA فإن جينوم الفيروس هذا يلتصق مباشرة مع كروموزوم الخلية ويسمى «فيروس أولي أو بروفيروس provirus» (شكل ١١٢)، وذلك مثل البروفاج الذي يرتبط بكروموزوم خلية البكتريا الذي يهاجمها، أما إن كان الفيروس محتويًا علي حامض نووي آر إن إيه RNA، فإنه الحامض النووي هذا يتحول إلي دي إن إيه DNA بمساعدة إنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptase، ومن ثم يلتصق بعد ذلك مع كروموزوم الخلية مكوناً فيروس

أولي provirus، وذلك كما يحدث مع مجموعة الفيروسات المتراجعة «ريتروفيروس retroviruses» والتي كانت محل إهتمام ودراسات «روبرت جاللو» وفريقه البحثي، الذين كانوا يتناولون في دراساتهم مرض لوكيميا الخلايا التائية ومرض نقص المناعة المكتسب «الإيدز». هذا ويعتقد العلماء أن إنزيم النسخ العكسي قد لعب دوراً محورياً في تحويل RNA إلى DNA، بمعنى أن RNA قد ظهر أولاً ثم وحسب نظرية التطور تحول بمساعدة هذا الإنزيم إلى DNA، ولا يقتصر إنزيم النسخ العكسي على مجموعة فيروسات «ريترو retrovirus» وإنما يتواجد أيضاً في فيروس الكبد بي HBV، وأيضاً في مجموعة فيروسية تصيب النبات وهي مجموعة «كاوليو Caulimoviruses» ومنها فيروس cauliflower mosaic virus، الذي يصيب القرنبيط.

آلية تُفسر عملية تحول الخلايا إلى سرطانية كنتيجة لغزوها بالفيروس، هي ما يحدث في حالة نوع من السرطان يسمى «بوركيت ليمفوما Burkitt's lymphoma»، والذي يصيب الخلايا الضامة الليمفاوية الموجودة بالفك jaw عند إصابته بفيروس «بوركيت ليمفوما» ومن ثم يغرز الفيروس جينومه في كروموزوم الخلايا الليمفاوية البائية B-lymphocytes، تلك الخلايا التي تقوم بدور هام في مناعة الجسم، يعمل جينوم الفيروس المنغمس في كروموزوم الخلايا على تحفيز triggers بعض جينات السرطان الأولية «بروتوأنكوجين proto-oncogenes» ومن ثم يجعلها تتحرك وتغير مكانها بجينوم الخلية في الكروموزوم ٨، إلى مكان جديد بالكروموزوم ١٤، فتغير طبيعتها من جينوم تحكم control genes، إلى طبيعة جديدة حيث أن مكانه القديم بالكروموزوم ٨ قد شُغل بجزء من الكروموزوم ١٤، وبذلك يتحول البروتوأنكوجين السرطاني إلى جينات سرطان، مما ينتج عنها كميات متصاعدة العدد أي كثيرة نتيجة للإنقسامات العديدة والغير محدودة للخلايا السرطانية، لذا فإن الدراسات العديدة التي يقوم بها العلماء على البروتوأنكوجينات من الأهمية بمكان، بحيث تمكن العلماء من تحديد السرطانات المختلفة من أجل إيجاد علاجات مناسبة تقضي عليها.



شكل (١١٢) تحويل فيروس RNA الخلية إلى سرطانية وتكوين بروفيروس

التفسيرات التي تشرح آلية تحويل الفيروسات الخلايا إلى سرطانية:

التفسير الأول: الفيروسات تعمل على تقليل التأثير الخلوي القاتل Reduction of cytopathic effect

حيث يفترض أن الفيروس يقلل من تأثيره القاتل على الخلايا، بمعنى أن تظل الخلايا المصابة بالفيروس حية ولا تموت.

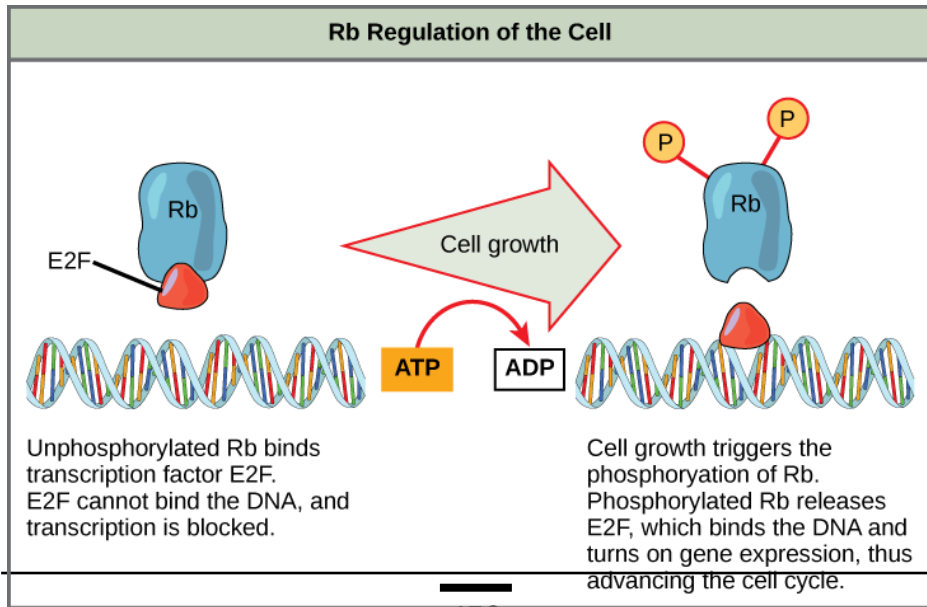
التفسير الثاني: الفيروسات تقلل من معدل تضاعفه أو يتوقف عن التضاعف

الدليل على أن الخلايا المتحولة transformed cells لا يتكون بها فيروسات جديدة virions

التفسير الثالث: يتسبب وجود في استمرار الخلايا السرطانية بالإنقسام بحيث لا تموت immortal.

الأنتيجينات الفيروسية « Viral T antigens » في الأورام السرطانية:

الأنجيينات السرطانية في الفيروسات هي التي تبدأ تشغيل مفتاح «بدء turn on» العمل في دورة إنقسام الخلية لمرحلة النمو والتي يرمز لها بالحرف G1 وحتى مرحلة التوقف والتي يرمز لها بالحرف S، وذلك من خلال تعطيلها للمثبطات الطبيعية وتسمى **cellular retinoblastoma (Rb) proteins**، وهي بروتينات تتحكم في دخول الخلية المرحلة S، وتشفر لها جينات ريتينوبلاستوما **retinoblastoma (rb)** التي يرمز لها بالحرفين **Rb**، هذا وفقدان هذا البروتين يرتبط بالسرطان لأنه يتحكم في دخول الخلية المرحلة «S» ومن ثم فقدان التحكم في تضاعف دي إن إيه والمرتبطة بإنقسام الخلية، هذا وتعمل بعض البروتينات الفيروسية (التي تشفر لها الفيروسات السرطانية) علي تثبيط بروتينات «ريتينوبلاستوما (Rb)»، وهذا وعند تثبيط -إيقاف عمل- البروتين P53 فإنه يوقف عملية تحليل الخلية الذاتي **apoptosis**. هذا وتعمل بروتينات بعض الفيروسات مثل الفيروس الحليمي وفيروس إيدز القروود وفيروس أدينو **SV40. HPV-16or 18E7. Ad5E1A** علي محو-إلغاء- للبروتين الخلوي **Rb** مما يؤدي إلي دفع الخلية للإسراع في عملية الإنقسام وحدوث السرطان (شكل ١١٣).



شكل (١١٣) بين دور الفيروسات في تعطيل بروتينات السرطان

يحتوي فيروس **SV40** على أنتيجينات الورم السرطاني «**T**» حيث يرمز حرف **T** الى كلمة ورم **tumor**، وهما **Large T. small T**، أما فيروسات بوليوما **Polyoma viruses** فتحتوي على **Large T. middle T and small T** (شكل ١١٤).

يشفر لأنتيجينات الورم **T** بفيروسات بايلوما **Papilloma viruses**، جينات ثلاث وهي: **E5. E6 and E7**، بينما في فيروسات «أدينو **Adenoviruses**» فإن أنتيجينات الورم **T** تشفر لها جينات هي: **E1A and E1B**، وكلها تشفر لبروتينات مختلفة. هذا ويفسر العلماء الأسباب التي تجعل تلك الجينات الفيروسية الضرورية **essential viral genes** تشفر لأنتيجينات الورم السرطاني **T** «» وهي:

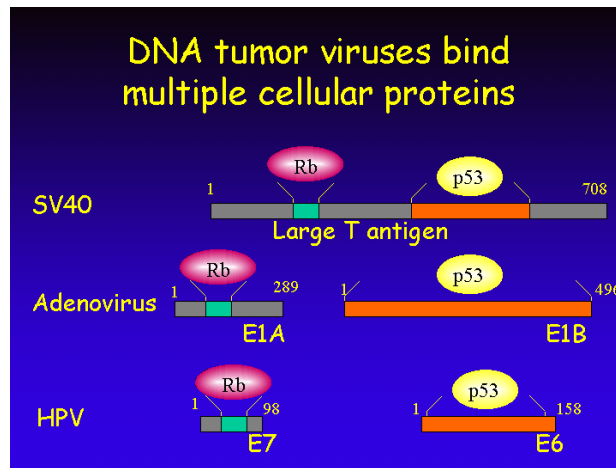
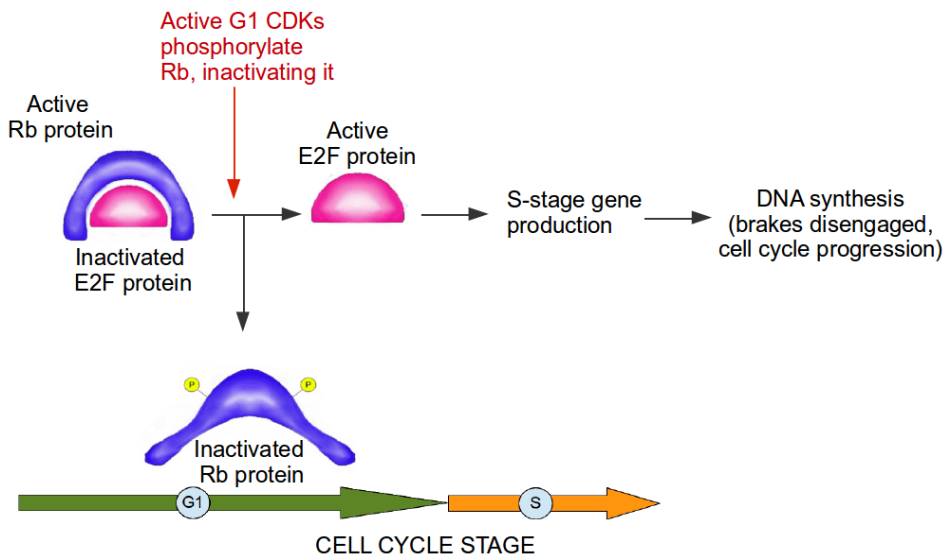
١- حيث أنها مطلوبة للتضاعف

٢- تعمل على تنشيط النسخ الفيروسي **viral transcription**

٣- ضرورية لتخليق حامض الفيروس النووي **DNA**

٤- لأنه غالباً تبقى **retained** تلك الجينات الفيروسية في خلايا الورم السرطاني أو الخلايا المتحولة

٥- يمكن لأنتيجينات الورم السرطاني **T** بمفرها أن تحول الخلايا المزروعة **.cultured cells**

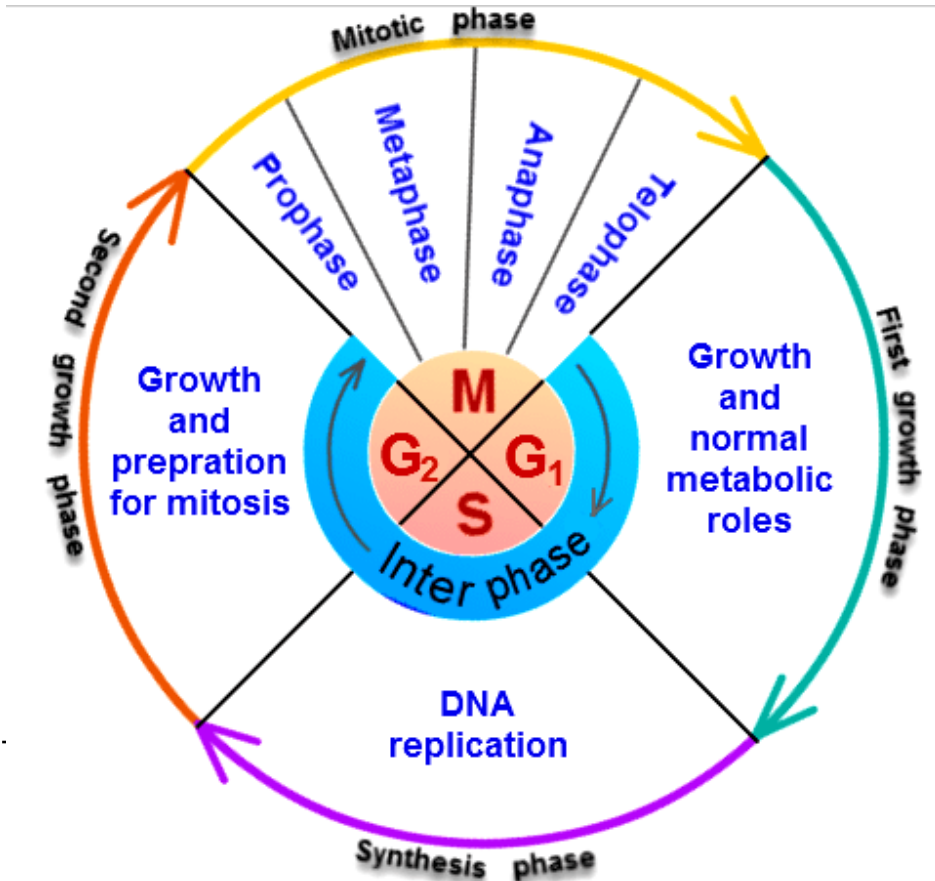


شكل (١١٤) فيروسات DNA وآلية المسببة من خلاله للأورام السرطانية

هذا إضافة إلى أن الفيروسات التي تحتوي **DNA**، تتطلب أن تكون الخلايا التي تصيبها في مرحلة «توقف الانقسام» والتي يرمز لها بالحرف «S»، وذلك حتي يمكن لتلك الفيروسات ان تضاعف حمضها النووي **DNA**، لذا فإن أنتيجينات الورم السرطاني «T» تدفع **kick** الخلايا كي تدخل في مرحلة التوقف «S phase» (شكل ١١٥)، وعندما ترتبط أنتيجينات الورم للفيروس **T**، منها بروتينات ورم الشبكية «**Rb** retinoblastoma protein»، و**E2f**، تعمل علي تحرر ومن ثم تبدأ في نسخ مرحلة **S phase** بالخلية، ومن خلال تلك النتائج يستنتج العلماء أن أنتيجينات الورم السرطاني **T** تشفر لها جينات فيروسية موجودة علي جينوم الخلية **incorporated into the cell genome**، وهي ضرورية للتضاعف، ومن ثم فإنها ترتبط بالاورام السرطانية التي تتكون نتيجة لوجود بعض الإصابات الفيروسية، وكذلك موجودة في الخلايا المتحولة **transformed cells**، لذا فهي تتعارض **antagonize** وتقاوم بروتينات الخلية التي تقوم بالتحكم في دروة إنقسام الخلية.

في دراسة حديثة نشرت علي موقع **Science Daily**، في ٢٥ مايو ٢٠١٧، كشف خلالها باحثون من جامعة **University of Rochester Medical Center**، عن طريقة جديدة تعطل النمو السريع في الخلايا السرطانية، بمعنى إبطاء دورة الخلية، ومن ثم تقليل سرعة إنقسامها ونموها، حيث تعرف فريق البحث علي بروتين يسمى **Tudor-SN**، وهو هام في مرحلة طور الإعداد **preparatory** في دورة الخلية، وهو يبدأ حينما تكون الخلية مقبلة علي الانقسام، وعندما تم إستطاع العلماء التخلص من هذا البروتين، عن طريق تكنولوجيا التعديل الجيني **gene editing** والتي تسمى «كريسبر **CRISPR-Cas9**»، فإن سرعة أو معدل إنقسام الخلية أصبح بطيئاً. وقد أصبح من المعروف أن بروتين **Tudor-SN** موجود بكثرة في الخلايا السرطانية، لذا فكر العلماء في إستهدافه ومن ثم التخلص منه بعمل أجسام مضادة أو بروتينات تقوم بعمل غلق **block** له أو تحطيمه، ومن ثم

إبطاء معدل إنقسام ونمو الخلايا وإيقاف تكوين السرطان (شكل ١٠٣). إكتشف الباحثون أن بروتين Tudor-SN يتحكم في جزيئات **microRNAs** والتي تقوم بتنظيم والتعبير للآلاف من الجينات في الإنسان، لذا فعند حذف أو تحطيم هذا البروتين بخلايا الإنسان، فإن العديد من جزيئات **microRNAs** سوف تزداد بنسبة كبيرة، ومن ثم يتجه العلماء نحو تلك الإستراتيجية وهي العمل علي تحفيز من زيادة جزيئات **miroRNAs**، والتي يمثل زيادتها الإبطاء من معدل إنقسام ونمو الخلية.



شكل (١١٥) يبين مراحل إنقسام الخلية ونموها

تبقى بعض الأمور الغامضة-ليس لها تفسير-حتى الآن منها:

الامر الأول هو لماذا تحذف أو تصبح معطلة-لا تشفر لبروتينات-كافة الجينات الفيروسية ماعدا الجينات التي تشفر لأنتيجينات الورم السرطاني T-antigens، في الخلايا المتحولة نتيجة إصابتها بفيروس SV40، وفيروس بوليوما؟

الامر الثاني هو لماذا يظل عملية تحول الخلايا إلى سرطانية أمراً نادر **so rare** الحدوث عند إصابتها بتلك الفيروسات؟

يجيب عن تلك التساؤلات بعض العلماء بضرورة أن يحدث أحد الإحتمالين التاليين:

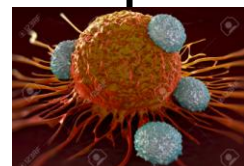
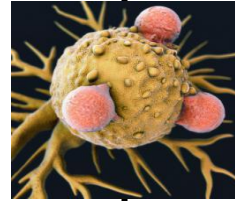
أ-الجينات المميتة المتأخرة **lethal late genes**، لا يمكن حدوثها بسبب أنه نادراً ما قد يحدث حذف تلقائي للجينات المتأخرة، أو قد يحدث بالخلايا «ذات القبول النصفى **semi-permissive**» غلق أو تجميد نشاط للجينات المتأخرة، لذلك لا يحدث التعبير الجيني **expression**، أو تترجم لبروتينات.

ب-أو إنتقال-بشكل إجباري-وبشكل أساسي للجينات المسؤولة عن أنتيجينات الورم السرطاني T-antigens، لكل خلية حيث لا مفر من أن تتكامل **integrated**-تتحد مع-الحامض النووي DNA الفيروسي ومن ثم يشفر بدوره لأنتيجينات الورم السرطاني وهو متحد مع جينوم الخلية DNA وذلك أمر نادر

■ ■ الفصل الحشروي

الفيروسات المسببة للسرطان

ترتبط العديد من الفيروسات بالسرطان الذي يصيب الإنسان، لذا كان الإهتمام الكبير من قبل العلماء وذلك من أجل إيجاد لقاحات متطورة لمقاومة الإصابة بتلك الفيروسات، وبالتالي التقليل من خطورة حدوث



السرطان، وسوف تتناول العديد من تلك الفيروسات
المسببة للسرطان وهي:

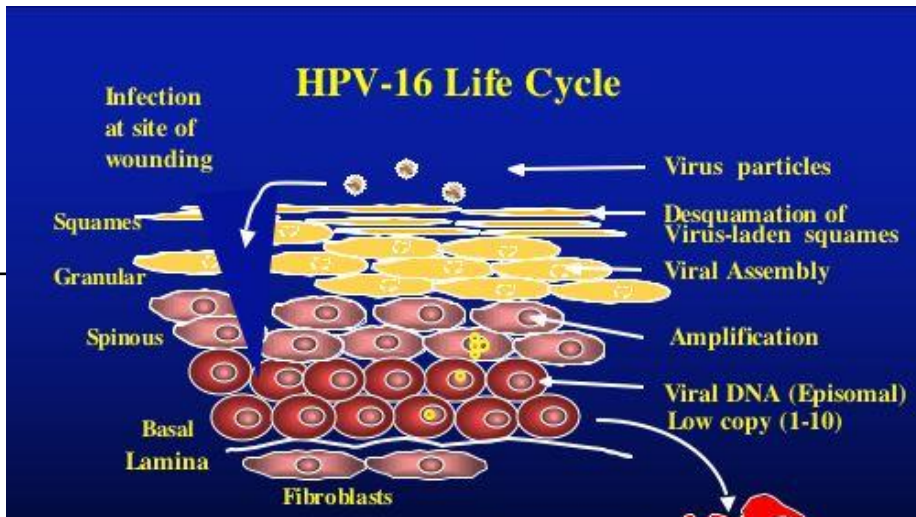
أولاً: فيروسات الورم الحليمية التي تصيب الإنسان

Human papilloma viruses HPV

نال العالم «هارالد هاوزن» جائزة نوبل عام ٢٠٠٨،
حيث إكتشف أن ١٠٠٪ من سرطان عنق الرحم يحدث
نتيجة HPV، وتعتبر الفيروسات الحليمية human
papilloma viruses مجموعة تضم أكثر من ١٥٠
فيروس، وهي الأكثر إنتشاراً عبر الإتصالات الجنسية
(يصاب حوالي ٨٠٪ من النشطين جنسياً)، كما أن غالبية
تلك الأنواع الفيروسية متقاربة ومتشابهة، حيث سنوياً
يتم تشخيص تقريباً ١٤ مليون حالة مصابة بالفيروس من
الرجال والنساء، بما يصل لعدد ٧٩ مليون مصاب يمكن

حسابها في أي وقت، وهناك نوعين من الفيروس، هما فقط المسئولان عن ٧٠٪
من حالات سرطان عنق الرحم علي مستوي العالم، هما النوعين ١٦ & ١٨.

أطلقت عليها تلك التسمية «الحليمية papilloma» لأن بعضها يسبب ثآليل
warts والتي تُعرف عامة بـ «بايلوماس papillomas»، بعض تلك الفيروسات
«HPV» يتضاعف وينشط في الجلد، والبعض الآخر في الأغشية المخاطية بالفم
أو الزور، أو في المهبل (شكل ١١٦).



شكل (١١٦) مراحل تكوين السرطان بفيروس الورم الحليمي

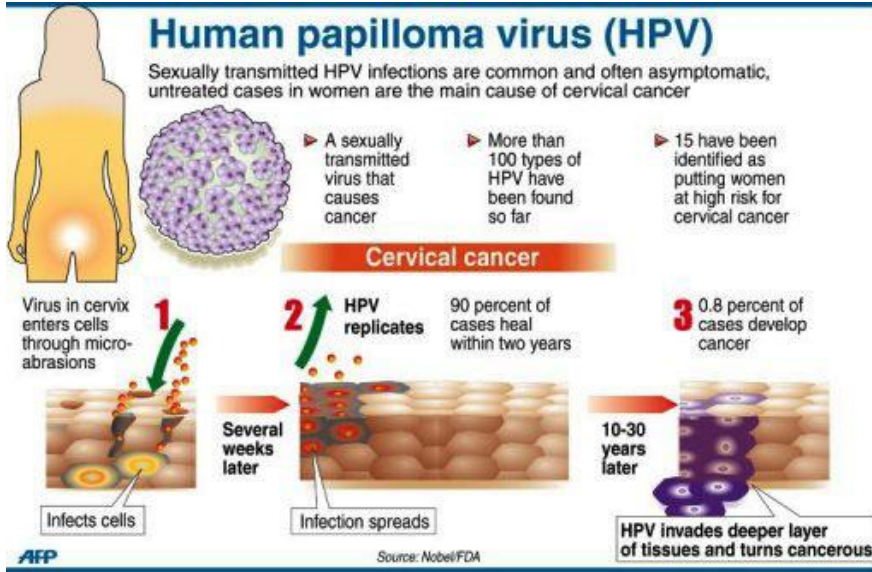
إنتشار الفيروس:

الإصابة بهذا الفيروس لا تنتشر خلال سوائل الجسم، وإنما كافة أنواع تلك الفيروسات تنتشر عن طريق اللمس أو الاحتكاك، كما أن أكثر من ٤٠ نوع منها ينتقلوا عبر الإتصال الجنسي، سواء عبر المهبل أو الشرج أو الفم من خلال الإتصال بأحد المصابون بالفيروس خاصة الأعمار النشطة جنسياً، حيث يصاب أولئك بنوع أو أكثر من الفيروسات الحليمية HPV، حتي لو مرة واحدة في العمر، والمعروف أن العديد من تلك الفيروسات تسبب السرطان، وبالرغم من إنتشار الإصابة بتلك الفيروسات فإن الغالبية من الناس الذين إصيبوا بها لا تؤدي تلك الإصابة لحدوث السرطان، حيث أنه ليس بالضرورة أن يتلازم السرطان مع الإصابة الفيروسية بها.

قد تحدث الإصابة بالفيروس، ولا تظهر أية أعراض علي الشخص المصابين بما يمثل خطورة حيث قد تنتقل من خلاله الإصابة، ومن ثم لا يعلم الإنسان متي وممن إنتقلت إليه الإصابة بالفيروس. أيضاً يمكن للفيروس ان ينتقل خلال عملية

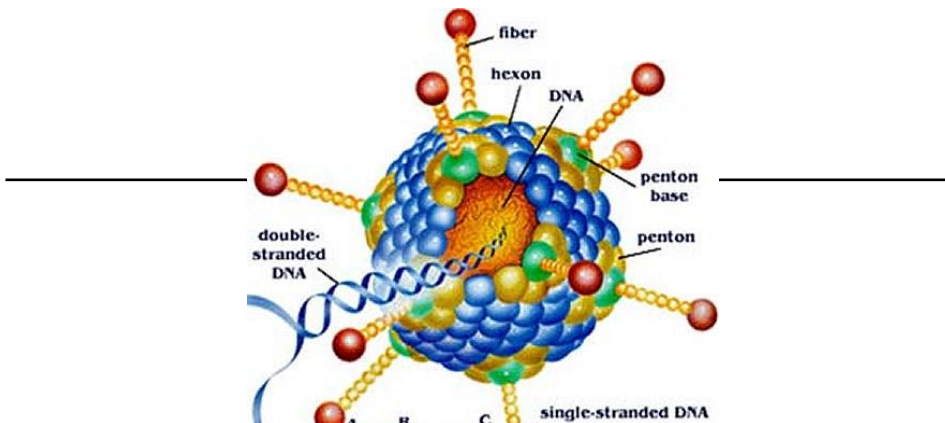
السرطان والفيروسات...

الولادة للطفل من الأم المصابة بالفيروس، مسبة له إصابات في الأعضاء الجنسية أو التنفسية (شكل ١١٧).



شكل (١١٧) يبين كيف يسبب فيروس الورم الحليمي سرطان عنق الرحم وصف وتركيب الفيروس:

فيروس الورم الحليمي HPV يتبع العائلة البابيلومية *Papillomaviridae*، والتي تتميز بان فيروساتها كروية الشكل وتحتوي حامض نووي DNA به تقريباً ٨٠٠٠ آلاف قاعدة نيتروجينية مزدوجة **base pair**. فيروس بابيلوما كروي الشكل، غير مغلف، قطره حوالي ٥٥-٦٠ نانومتر، ويحتوي كل جزيء فيروسي علي ٧٢ كابسوميرة **capsomeres** نجمية الشكل، تكون في مجملها الكابسيد التي تحيط خارجياً بالحامض النووي لحمايته (شكل ١١٨).



شكل (١١٨) رسم تخطيطي يبين تركيب فيروس الورم الحليمي

الأعراض:

تظهر الثآليل التناسلية بالأغشية المخاطية في الأماكن المصابة بالفيروس، تتمثل في ظهور ثآليل warts تكون غالباً عبارة عن تجمعات من الفقاع في المناطق الجنسية، قد تكون صغيرة أو كبيرة، مرتفعة أو مستوية، أو تشبه القرنيط، والتي يمكن بسهولة للطبيب أن يُشخصها بمجرد النظر عليها، لكن أغلب الحالات لا يصاحبها أعراض.

تشخيص الإصابة وتحديد الفيروس:

حتى الآن لا يوجد إختبار مباشر للتعرف علي وتحديد الفيروس، لذا تعد طرق الفحص لمظاهر الإصابة والأعراض هي البداية للتعرف، ولأن القليل من الفيروسات الحليمية، تُعد السبب الرئيسي في سرطان عنق الرحم **cervical cancer**، والذي ينتشر بين النساء في جميع أنحاء العالم-يعتبر ثاني أكثر السرطانات شيوعاً في السيدات بعد سرطان الثدي، وقد أظهرت الإحصائيات أنه يصاب حوالي نصف مليون إصابة جديدة بهذا السرطان سنوياً، يموت منهم ما يقرب من ٢٧٠ ألف وفاة كل عام، علي مستوى العالم. وبسبب استخدام بعض بلدان العالم مثل الولايات المتحدة الأمريكية التحليل المعروف بأسم المسحة الخلوية **Pap**

السرطان والفيروسات...

smear بحيث يتم جمع خلايا من عنق الرحم أو المهبل ومن ثم سوف تعكس التغيرات الشاذة أو الغير طبيعية في الخلايا **cellular abnormalities**، ومن خلال هذا الإختبار يتم الكشف عن الإصابات الحديثة، ومن ثم قللت من حدوث هذا النوع من السرطان، حيث يوضح هذا الإختبار التغيرات التي تسبق حدوث سرطان عنق الرحم، بمعنى أنه إكتشاف وإنذار مبكر عن الإصابة بفيروس **HPV**، بحيث يمكن للطبيب المعالج أن يمحو ويتخلص من تلك الخلايا المصابة، إذا تطلب العلاج ذلك، ومن ثم تمنع تطور السرطان، إضافة إلى أن الأطباء يمكنهم الكشف عن وجود الفيروس في النساء المصابون، بحيث يتم وضعهم وتصنيفهم كحالات عالية الخطورة من ناحية إحتمال حدوث السرطان لهم. كما يمكن إختبار **DNA**، والذي حالياً يمكن إستخدامه فقط للتعرف وتشخيص الفيروس المسبب للورم الحليمي، دون الإستعانة بإختبار مسحة عنق الرحم **Pap** خلال عمر ٢٥ سنة، يسبب الفيروس الورم الحليمي **HPV** سرطانات أخرى، وقد يكون للفيروس دور في زيادة نسبه سرطانات مثل سرطان القضيب، وسرطان الشرج، وسرطان المهبل، وسرطان الفرج، وسرطان الفم والزور، وقاعدة اللسان واللوزتين، قد يزيد التدخين بين المصابين بالفيروس من زيادة مخاطر حدوث السرطان. قد يبقى السرطان فترة طويلة-سنين عديدة-كي يظهر السرطان جراء الإصابة بالفيروس، كما أن الأنواع -السلالات- من الفيروسات الحليمية التي تسبب سرطان والتي تاخذ أرقام حسب تصنيف العلماء (**HPV16. 18. 31. 33. 45. 52 and 58**)، تختلف عن الانواع التي تسبب الثآليل التناسلية الأقل خطراً (**HPV6 and 11**) (شكل ١١٩)، النوع ١٦ والنوع ١٨ مسئولان عن ٧٠٪ من كل حالات سرطان عنق الرحم، اما النوع ٦ والنوع ١١ فمسئولان عن ٩٠٪ من كل حالات الثآليل التناسلية.

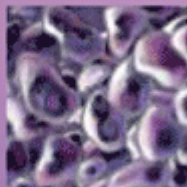
HPV can cause changes in cervical cells over time



Normal cells



Pre-cancer cells



Cancer cells

شكل (١١٩) مراحل تطور السرطان جراء الإصابة بفيروس الورم الحليمي

الجنس الفموي والتدخين وحدوث السرطان:

في دراسة جديدة إكتشف من خلالها باحثون من جون هوبكنز للصحة العامة في بالتيمور، أن التدخين وممارسة الجنس عن طريق الفم-الجنس الفموي **oral sex**-ترتبطان بمخاطر الإصابة بنوع السرطان **oropharyngeal**، وهو أحد أشكال سرطان الرأس والعنق، والمرتبطة بالتعرض للإصابة بفيروس **HPV**، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Annals of Oncology** في أكتوبر ٢٠١٧، المعروف أن أكثر من ١٠٠ نوع من فيروس **HPV** منهم النوع **HPV16** والنوع **HPV18** هما الأكثر تحفيزاً لحدوث سرطان عنق الرحم، هذا ويعتبر **HPV16** هو الذي يسبب أغلب سرطانات **oropharyngeal**، شملت الدراسة ٥٨٩، ١٣ فرد تتراوح أعمارهم بين ٢٠-٦٩ عام، وتبين من خلال فحصهم وتبع أحوالهم، وجود علاقة أكيدة بين ممارسة الجنس الفموي والتدخين والإصابة بفيروس **HPV** وحدوث سرطان **oropharyngeal**.

طرق الفحص للكشف عن الفيروس:

في دراسة نشرت مجلة **JAMA Oncology** خلال يونيو ٢٠١٧، للكشف عن فيروس **HPV** قام بها باحثون من **Queen Mary** في جامعة لندن ومن **Comprehensive Cancer Center** في جامعة نيوميكسيكو، شمل الفحص

٤٥٠ ألف امرأة، تم فحصهم أيضاً عن طريق مسحة لعنق الرحم «باب Pap smear» وذلك من أجل إكتشاف سرطان عنق الرحم المبكر **precancerous or cancerous cells**، حيث تبين ان الكشف عن الفيروس، إضافة إلى فحص **Pap smear** يمثل تشخيص كامل وسريع للتعرف علي احتمالية وجود سرطان اولي في عنق الرحم (شكل ١٢٠).

شكل (١٢٠) يوضح إختبار مسحة باب للكشف عن فيروس الورم الحليمي التطورات الحديثة في طرق تشخيص فيروس **HPV** والتي نشرتها مجلة **Journal Gynecologic Oncology** اوضحت أن المسح عن فيروس **HPV** الذي يصيب الإنسان خلال المصابون بمفرده يمدنا بمعلومات ونتائج دقيقة عن وجود الفيروس وكذلك الإصابة بسرطان عنق الرحم، بصورة أفضل من البدائل والتي تعتمد علي الطرق التي تم ذكرها من قبل. الإختبارات التي تُجري علي دم ولعاب المصابون، والتي تتنبأ بالسرطان المصاحب للإصابة بالفيروس، تلك الإختبارات تطورت عن طريق باحثون بطب جون هوبكنز في بالتيمور **Johns Hopkins Medicine MD**، هذا ويحذر العلماء بالحاجة لأخذ وقت كاف وعمل أكثر حتي يتم إعتقاد ذلك الإختبار طبيّاً.

علاج الإصابة بفيروس الورم الحليمي HPV

العلاج: حتي الآن لا يوجد علاج محدد أو ثابت لفيروس HPV، باستثناء بعض العلاجات التي تحطيم أو إحداث بعض الضرر بالخلايا المصابة بالفيروس. هذا وللعلم فإن أغلب حالات الإصابة بهذا الفيروس، يستطيع الجهاز المناعي في جسم المصابون بمقاومة ومجابهة الفيروس، ومن ثم قد تمحوها بمرور الوقت. لكن حينما يظل الفيروس كامناً في الإنسان فترة طويلة، قد يؤدي لحدوث السرطان. هذا إضافة إلى أن الناس لديهم جهاز مناعي ضعيف (مثل مرضي الإيدز) يكونون أكثر حساسية للإصابة بالفيروس. لا يوجد علاج للفيروس نفسه، علماً بأنه مع مرور الوقت فإن التآكل سوف تشفي من نفسها، بالرغم من انه يوجد علاجات للمشاكل الصحية الناجمة التي يسببها الفيروس، منها التآكل التناسلية والتي يتم استخدام حمض الساليسيليك **over-the-counter salicylic acid**، كما أن الحالة التي تسبق بداية فترة الإصابة بسرطان عنق الرحم يمكن علاجها. يستخدم بعض العلاجات الكيميائية مثل «بودوفيلين **Podophyllin**، وإيميكيويمود **Imiquimod (Aldara. Zyclara)**، وثلاثي كلور حمض الخليك **Trichloroacetic acid**.

إستخدام الكريوثيرابي **Cryotherapy**

والتي تعتبر طريقة تستخدم النيتروجين السائل لتجميد المناطق المصابة الغير طبيعية، ومن ثم التخلص منها.

إستخدام تيار كهربى **Electrocautery**

تلك طريقة يستخدم فيها تيار كهربى **electrical current** لحرق المناطق المصابة.

إستخدام أشعة الليزر **Laser therapy**

حيث تستخدم أشعة الليزر لتسخين وتبخير الورم بالمناطق المصابة الغير

طبيعية abnormal areas

الحقن بالإنترفيرون Interferon injection

تلك الطريقة نادراً ما يتم إستخدامها، وذلك لما لها من تأثيرات جانبية سلبية علي المريض، إضافة إلي أنها باهظة التكاليف.

التدخل الجراحي Surgical remove

تلك الطريقة في العلاج تعتمد علي رؤية الطبيب المعالج، حيث يرتبط إجرائها وكذلك نجاحها بمكان ونوع الثآليل، إضافة إلي التخلص من الثآليل أو ذوبانها، ليس معناه التخلص من الفيروس، إذ يبقى الفيروس في الجسم ومن ثم يمكنه المرور أو الإنتقال لآخرين، حيث لا يوجد علاج للتخلص من الفيروس.

كشف غموض الآلية التي تساعد السرطان الناتج عن الإصابة بالفيروس:

كشف باحثون من المركز الطبي في واشنطن بجامعة جورج تاون عن آلية هامة ومحورية تساعد علي بقاء خلايا السرطان الناتج عن الإصابة بفيروس الورم الحليمي في الإنسان HPV فقد ذكر الدكتور Xuefeng Liu الذي رأس فريق البحث عن وجود جهاز جزيئي يقوم بتحويل خلايا السرطان إلي خلايا تعيش بلا نهاية-أي لا تموت-وتلك الآلية سوف يتمكن من خلال فهمها ودراستها بصورة كافية من أن يستهدفوا نقاط ضعف أو ثغرات بها ومن ثم تعطيلها وإيقاف عملها وبذلك يتوقف السرطان عن النمو وتموت الخلايا السرطانية. وقد أوضحت نتائج تلك الدراسة عن وجود بروتين خاص بالفيروس يسمى إنكوبروتين HPV oncoprotein يشفر لهذا البروتين أنكوجين، وهو جين يسبب السرطان ويسمى E6، يقوم هذا البروتين HPV E6 بإيقاف عمل والتعارض مع البروتينات المثبطة للورم السرطاني وهو بروتين p53، ومن ثم يزيد من نشاط إنزيم يسمى «تيلوميراز telomerase» في الخلايا السرطانية، هذا الإنزيم يقوم بدور هام في بقاء أو موت الخلية، حيث أنه في الخلايا العادية يكون هذا الإنزيم في صورة غير نشطة، بما

يعني أن الخلايا العادية سوف تموت في نهاية حياتها، بينما في المقابل فإن هذا الإنزيم يتواجد في الخلايا السرطانية بكميات كبيرة، ولذلك عندما يكون في حالة الفعل **switched on**، فيكون نشطاً، مما يتسبب في إطالة عمر خلايا السرطان المصابة بالفيروس، ولا تموت (سرطانية).

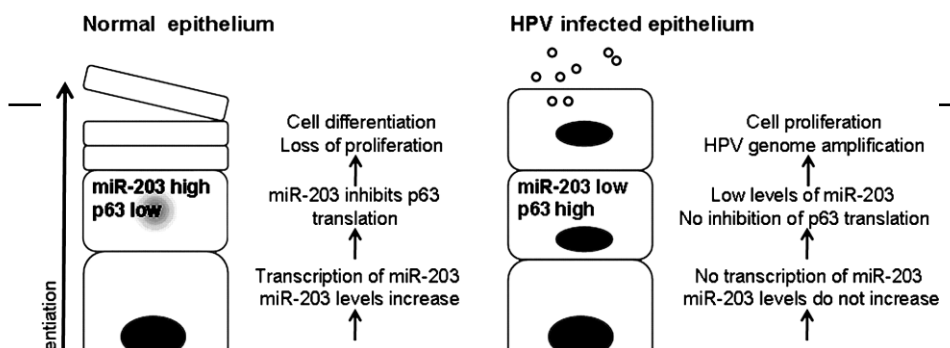
إكتشف الباحثون أن إنزيم التيلوميراز يزداد بشكل كبير وسريع عندما يرتبط بروتين الفيروس **E6** مع جزيئات بروتين يسمى ميك **myc** الذي يشفر له جين ميك **Myc**، والذي يلعب دوراً هاماً في موت الخلايا المبرمج وكذلك في تنظيم إنقسام الخلية، لذلك فإن إبتكار وتصنيع جزيء جديد في صورة عقار يستهدف الإرتباط ببروتين **E6** بدلاً من بروتين ميك **myc**، أو العكس، سوف يساعد في تعطيل التفاعل بينهما ومن ثم إيقاف السرطان عن النمو وتكون نهاية الخلايا السرطانية الموت. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة أونكوتارجيت **Oncotarget** في أكتوبر ٢٠١٧.

فيروس HPV وسرطان الجلد:

أوضح باحثون مسار جزيئي جديد **molecular pathway**، والذي من خلاله تزداد مخاطر حدوث سرطان الجلد في المرضى المصابون ببعض أنواع فيروس **HPV**، وبالأخص أولئك الناس المصابون بنوع من الإضطرابات النادرة التي تسمى **(EV) epidermodysplasia verruciformis**، ذلك المسار الجديد، تم شرحه في مجلة **PLOS Pathogens** في عددها يونيو ٢٠١٧. المعروف أن بعض انواع فيروس **HPV** من جنس يسمى **beta-HPV**، تصيب خلايا الجلد، ومن ثم تزداد خطورة تحولها إلى سرطانية بدون صبغة الميلانين **non-melanoma skin cancer**، خاصة في المصابون بضعف المناعة، أو أولئك الذين لديهم إضطرابات **EV**، في دراسة سابقة، أرجعت زيادة مخاطر السرطان، لوجود بروتين يسمى **E6**، هو السبب في زيادة مخاطر حدوث سرطان الجلد، لكن الآلية الجزيئية التي تفسر ذلك كانت غير واضحة. ومن أجل فهم الدور الذي يقوم به بروتين **E6** في سرطان

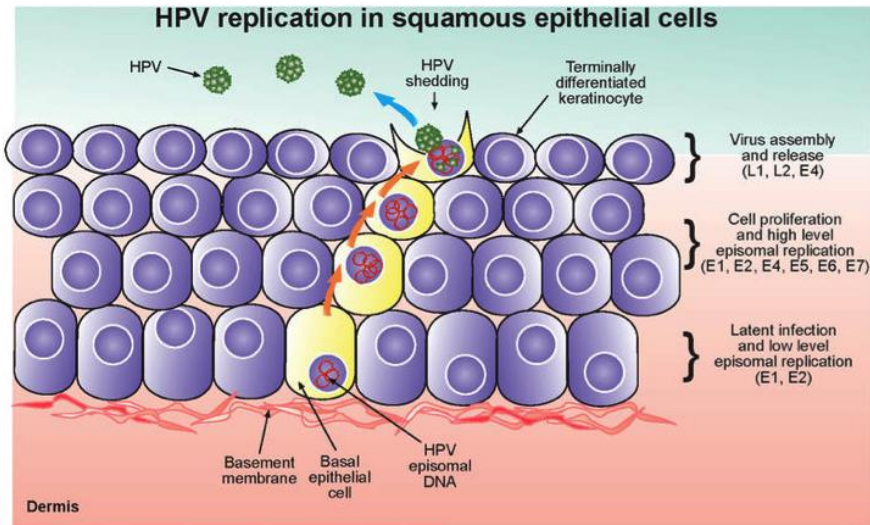
الجلد، قام فريق البحث في تلك الدراسة بقيادة البروفيسور **Sigrun Smala**، وهو أستاذ كرسي بمعهد الفيروسولوجي في جامعة **Saarland** في ألمانيا، والذي قام بالتركيز علي دور بروتين **E6** في المرضي المصابون بفيروس **HPV**، والذين يجعلهم بروتين **E6** أكثر عرضة للإصابة بسلالات الفيروس **beta-HPV**، مما جعل هؤلاء المرضي هم الأنسب بالنسبة للباحثين كي يفهموا عن طريقهم آليات الإصابة بفيروس **beta-HPV**، لذا قام الباحثون بالحصول علي عينات من جروح **lesions** من مرضي **EV**، بعض تلك الجروح التي تم فحصها، أعطت نتيجة إيجابية لفيروس **HPV8**، وهو نوع من فيروس **beta-HPV**، وعن طريق التحليل الجزيئي، ثبت أن عينات الجروح المأخوذة من مصابون بفيروس **HPV8** أعطت مستويات قليلة من **microRNA-203** والذي معروف عنه انه يقوم بتنظيم عملية نمو وتشكل خلايا الجلد، كما أوضحت التحاليل، أن العينات المأخوذة من مصابون بفيروس **HPV8** بها مستويات مرتفعة من بروتين **p63**، وهو بروتين ينظمه ويتحكم فيه **microRNA-203** والذي يرتبط بحدوث السرطان.

ومن خلال دراسات أكثر توسعاً، أوضحت أن عينات الجروح المأخوذة من مرضي **EV** مصابون بفيروس **HPV8**، أعطت مستويات منخفضة في **microRNA-203** مما في عينات خلايا الجلد التي ليس بها تلك الجروح **non-lesional skin cells**، أكثر من ذلك، إفتترضت تلك النتائج وجود مسار جزيئي غير معروف يشمل **p300**، و **C/EPP**، و **microRNA-203** وتلك التي تساعد الجلد وتحافظ علي نموه وتشكل خلاياه بصورة طبيعية وسليمة، وقد أبانت الدراسة، عن قيام بروتين **E6** **HPV8.s** بتثبيت أو لخبطة وتداخل تلك المسارات الطبيعية في مرضي **EV** مما يمهّد الطريق -بشدة- لحدوث سرطان الجلد (شكل ١٢١)، وشكل (١٢٢)، وجدول (٥).



شكل (١٢١)

التغيرات التي تحدث في خلايا الجلد نتيجة للإصابة بفيروس الورم الحليمي



شكل (١٢٢) التغيرات التي تحدث للخلايا نتيجة تضاعف فيروس الورم الحليمي

HPV-Oncoproteins are able to regulate the expression of miRNAs

HPV Proteins	MiRNAs	Up/Downregulated	Target Gene
E5	mir-146a	Up-regulated	ZNF813
E5	mir-324-5p	Down-regulated	CDH2, CTNNB1
E5	mir-203	Down-regulated	p63
E6	mir-34a	Down-regulated	p18Ink4c, CDK4, CDK6, Cyclin E2
E6	mir-218	Down-regulated	LAMB3
E6	mir-23b	Down-regulated	uPA
E6/E7	mir-29	Down-regulated	YY1 and CDK6
E7	mir-15b	Down-regulated	CCNA2, CCNB1, CCNB2 MSH6
E7	miR-15a/ miR-16-1 and miR-203	Down-regulated	c-Myc, c-Myb, PPAR

جدول (٥) يبين تأثير بروتينات فيروس HPV في تنظيم miRNAs

الوقاية ولقاح فيروس الورم الحليمي HPV vaccine

الوقاية تعتبر من اهم الوسائل لتجنب الإصابة بالفيروس، وذلك عن طريق تجنب العلاقات الجنسية سواء الطبيعية او الشاذة، كما انه يجب الإمتناع عن الإتصالات الجنسية مع الذين يظهر عليهم ثآليل جنسية، كما يتم أخذ اللقاح الفيروسي. في ٢٠١٥ طور علماء من **Queen Mary** بجامعة لندن لقاح يقي من ٩ أنواع من فيروس **HPV**، سبعة من تلك الأنواع تسبب أغلب حالات سرطان عنق الرحم **cervical cancer** والذي يمثل السرطان رقم ٤ إنتشاراً في أغلب السرطانات التي تصيب المرأة، بمعدل حوالي ٥٠٠ ألف حالة سنوياً، يموت منهم ٢٥٠ ألف حالة في جميع أنحاء العالم، هذا اللقاح يسمى «جارداسيل **gardasil 9**» ويمنح حماية ضد سرطان عنق الرحم بنسبة اكثر من ٩٧٪ في للمرأة، وكذلك من سرطان المهبل جراء الإصابة بفيروس **HPV 31. 33. 45. 52 and 58** وأنواع

سرطانية أخرى، ويقلل من ظهور التآليل التناسلية، علماً بأن هذا التطعيم vaccine، هو مجهز بالهندسة الوراثية. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **New England Journal of Medicine**، خلال ٢٠١٥.

أحدث صور لقاح فيروس HPV:

أصبح من المتاح والسهل الحصول علي لقاح ضد فيروس الورم الحليمي HPV، والذي يساعد للوقاية من الإصابة بالفيروس، وبخاصة الأنواع المسببة للسرطان، ويعتبر صالحاً للإستعمال سواء للنساء أو الرجال، بحيث يتم أخذ ثلاث حقن علي مدار ستة شهور لمن هم في سن تسع سنوات وحتى منتصف العشرينيات، أو توصيات مركز مقاومة الأمراض **CDC** بوجوب أخذ اللقاح من سن ١١-١٢ سنة بحيث يؤخذ اللقاح في جرعتين، او في سلسلة من عدة جرعات، لكن بالرغم من دور اللقاح في الحماية من الإصابة، إلا أنه لا يوقف أو يعالج إصابة بالفيروس قد حدثت أو موجودة بالفعل، لذا ينصح الأطباء بأخذ اللقاح قبل أن يدخل الإنسان في سن النشاط الجنسي له. أكدت دراسة حديثة -مايو ٢٠١٧- علي صحة التوصيات التي أوصي بها مركز مقاومة ووقاية الأمراض **Center for Disease Control and Prevention** بأن يحصل الفتيات علي جدول لقاح للفيروس ويتمثل في جرعتين بدلاً من ثلاثة جرعات، وذلك للوقاية من التآليل الجنسية **genital warts**، حيث أوضح الباحثون خلال تلك الدراسة أن نظام اللقاح الجرعتين تعطي نفس مستوي الوقاية من التآليل التناسلية مثل التي يتم الحصول عليها من نظام الثلاث جرعات. شملت تلك الدراسة التي قام بها باحثون من المركز الطبي بجامعة بوسطن الأمريكية **Boston University Medical Center** ما يقرب من ٤٠٠ ألف فتاة، وكانت الدراسات السابقة قد أيدت توصيات كل من **WHO and CDC**، في جدول الجرعتين أو الثلاث جرعات للبنات والأولاد من عمر ٩-١٤ سنة، جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة «الأمراض المنتشرة جنسياً **Sexually Transmitted**

Diseases، وذلك في مايو ٢٠١٧.

لقاح علاجي مناعي لسرطان العنق والرقبة باستخدام لقاح من DNA لفيروس HPV:

إستطاع باحثون من مركز أبرامسون للسرطان بجامعة بنسلفانيا أن يكتشفوا لقاح جديد من DNA، يستخدم لخلق إستجابة مناعية دائمة بالجسم ضد فيروس HPV، وكذلك في علاج ما ينتج عنه من سرطان في الرقبة والرأس **head and neck squamous cell carcinoma** «HNSCCa»، هذا السرطان ينمو في الغشاء المخاطي للفم والزور، وكذلك يفعل تأثير التدخين في المدخنين، يصل اللقاح في صورة أنتيجين إلى المريض عن طريق الحقن، مما يحفز الجهاز المناعي علي تكوين أجسام مضادة ومن ثم تنشيط الجهاز المناعي، في نفس الوقت يستخدم الطبيب وسيلة لتوصيل نبضة **pulse** من تيار كهربى إلى المنطقة التي تستحث العضلات للإسراع من إدخال الأنتيجين. في تلك الدراسة تم علاج ٢٢ مريض سرطان باللقاح الجديد، علماً بأن كل المرضى قد تلقوا العلاج سواء الجراحي أو الكيميائي أو الإشعاعي، وبعد ١٦ شهر، كانت قد إرتفع نشاط الخلايا التائية **T cell** خاصة ضد فيروس في ١٨ مريض ممن أخذوا اللقاح وظلوا أحياء ولم يتم تسجيل أي أعراض جانبية جراء تناولهم اللقاح الجديد، لذا يعمل الباحثون علي ربط اللقاح الجديد بمثبط **PD-L1**، والذي يستهدف البروتين الذي يقوم بإضعاف الإستجابة المناعية للجسم في وجود الفيروس، عن طريق تدعيم تكوين الخلايا التائية، كانت تلك النتائج علي طاولة النقاش في شيكاغو بالإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكية ٢٠١٧.

لقاح جديد أكثر كفاءة للوقاية من ٩ انواع من فيروس الورم الحليمي:

باحثون من مراكز طبية مركز موفيت للسرطان **Moffitt Cancer Center**، أعلنوا عن لقاح جديد مُحسن يقي من ٩ انواع من فيروس الورم الحليمي **HPV**،

ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **The Lancet** وذلك في ٦ سبتمبر ٢٠١٧. المعروف أنه يوجد أكثر من ١٠٠ نوع من فيروس الورم الحليمي، لكن ١٣ نوع منها ترتبط بحدوث السرطان، ويتسبب النوعين **HPV16** و **HPV18** في ما يقرب من ٧٠٪ من حالات سرطان عنق الرحم، واللقاحات الموجودة حالياً لفيروس الورم الحليمي هي **Cervarix®** و **Gardasil®** حيث تعتبر تلك اللقاحات فعالة لمنع المرض الذي تسببه أنواع ١٦ و ١٨ من الفيروس، بينما **Gardasil** يحمي أيضاً من الثآليل التناسلية والتي تسببها أنواع ٦ و ١١ من الفيروس. عموماً تلك اللقاحات لا تحمي من كل أنواع الفيروس والتي ترتبط بالسرطان.

قام العلماء في تلك الدراسة بتطوير لقاح **Gardasil** وتم تسميته **9vHPV**، والذي يستهدف أنواع ١٦، ١٨، ٦، ١١، إضافة إلى ٥ أنواع إضافية والتي سوف ترتبط مستقبلاً بسرطان عنق الرحم بالعموم، وهي **HPV 31. 33. 45. 52 and 58**. ومن خلال نتائج مقارنة كفاءة اللقاحات الحالية مع اللقاح الجديد، تبين ان اللقاح الجديد «**9vHPV**» يستمر مفعوله فترة أطول من اللقاحات الأخرى، كما انه يقلل من مخاطر حدوث أمراض عنق الرحم وامراض المهبيل والنموات الشاذة به والمرتبطة بالفيروس للأنواع ٣١، ٣٣، ٤٥، ٥٢، و ٥٨ بنسبة أكثر من ٩٧٪ مقارنة باللقاح **Gardasil®**، هذا ويسمي اللقاح الجديد **9vHPV** ب **Gardasil9** والذي أصبح متاحاً منذ ٢٠١٥، ومسموح به في أكثر من ٤٠ دولة ويستخدم لوقاية النساء والرجال بدءاً من عمر ٩-٢٦ عاماً للوقاية من السرطان والثآليل التناسلية المرتبطة بفيروس الورم الحليمي، ومن ثم يتوقع العلماء أن هذا اللقاح الجديد سوف يقلل من نسب الوفيات الناجمة عن الإصابة بهذا الفيروس.

ثانياً: فيروس إبشتاين بار Epstein-Barr virus

فيروس إبشتاين بار يعتبر أحد أنواع فيروسات «هربس ٤ **Herpes virus4**» وهو ضمن عائلة فيروسات الهربس وهو من أكثر الفيروسات الشائعة الإصابة

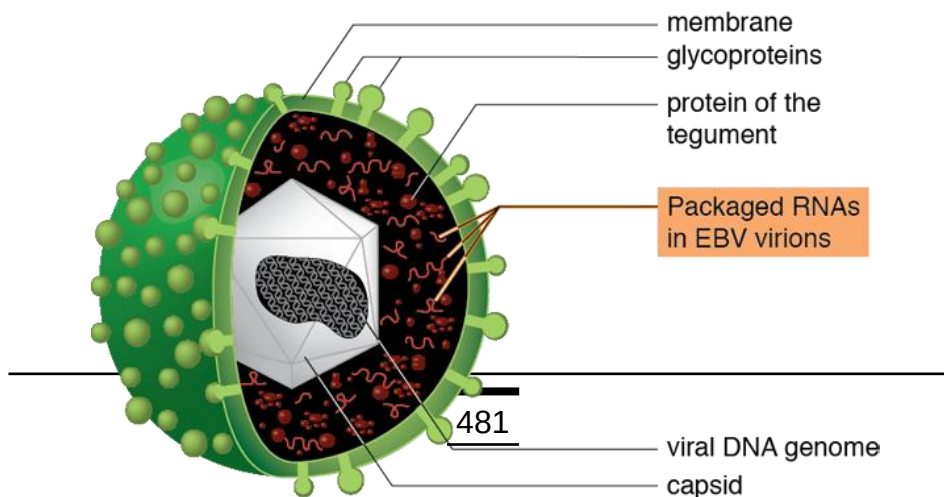
للإنسان في شتي بقاع العالم، مسبباً مرض «الأحادي أو مونو **mononucleosis**، والتي تختصر «مونو **mono**» أو مرض «القبلات» وذلك لإنتقال عن طريق القبلات.

إنتشار الفيروس:

ينتقل الفيروس خلال سوائل الجسم خاصة اللعاب، ولذا فهو ينتقل خلال تبادل القبلات من احد المصابين إلي السليم، كما ينتقل من خلال الكحة والعطس **sneezing**، أو من خلال المشاركة في أدوات المأكل مثل الملاعق أو الشرب، وفرش الأسنان، لعب الأطفال التي قد يتم سقوط لعاب من الأطفال الصغار عليها. يمكن للفيروس الإنتقال خلال السائل المنوي او الدم خلال الإتصال الجنسي، أو خلال نقل الدم أو نقل الأعضاء.

وصف وتركيب الفيروس:

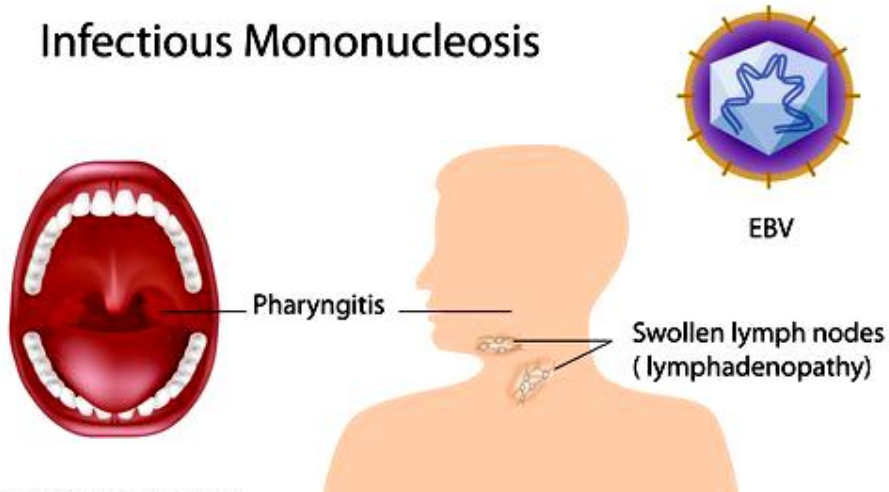
الفيروس كروي قطره يتراوح بين ١٢٢-١٨٠ نانوميتر، يحتوي حامض نووي دي إن إيه **DNA** مزدوج الخيط به حوالي ١٧٢ ألف قاعدة مزدوجة **base pairs** و ٨٥ جين، يُحاط الحامض النووي بمحفظة بروتينية ويسمي بذلك «نيوكليوكابسيد **nucleocapsid**» والتي تحاط هي الأخرى من الخارج بتركيب مكون بروتين والذي بدوره يحاط بغلاف يحتوي علي دهون مغموس فيها أشواك من الجليكوبروتينات والتي تلعب دور في إتمام الإصابة الفيروسية (شكل ١٢٣).



شكل (١٢٣) يوضح تركيب فيروس إبتشتاين بار

أعراض الإصابة:

يصيب الفيروس خلايا كرات الدم البيضاء والتي تسمى «الخلايا الليمفاوية البائية B-lymphocytes» وكغيره من فيروسات الهربس، فإن فيروس إبتشتاين بار يظل أو يكمن بالإنسان المصاب طيلة حياته، بحيث لا تظهر عليه أية أعراض إلا بعد الأسابيع الأولى من الإصابة، والتي تظهر في صورة تعب وإهاق، وحمى، وإحتقان بالزور، تضخم بالطحال والكبد، مع طفح جلدي، وتضخم بالعقد الليمفاوية بمنطقة الرقبة. الكثير من الناس يصابوا في طفولتهم بهذا الفيروس، لكن غالباً تلك الإصابة في تلك المرحلة-الطفولة-لا تظهر فيها اعراض، أو أعراض خفيفة وغير ملحوظة، المصابون بالفيروس والذين تبدو عليهم الاعراض عادة المراهقون أو البالغين، ومن ثم يتم شفائهم بعد ٢-٤ أسابيع. بعد الإصابة، يكمن الفيروس بالجسم بدون نشاط، وفي بعض الحالات يستعيد الفيروس نشاطه وغالباً دون أعراض، لكن مع الناس ذوي المناعة الضعيفة فإن الفيروس تصاحبه الأعراض المعروفة للفيروس (شكل ١٢٤).



شكل (١٢٤) يوضح أعراض بعض امراض فيروس إبشتاين بار

تشخيص الفيروس:

تعد صعوبة تشخيص الفيروس حتي في وجود أعراض، وذلك بسبب أن تلك الأعراض التي تنجم عن الإصابة بالفيروس تشابه مع أعراض أمراض كثيرة أخرى، لذا فإن تشخيص الإصابة وإثباتها عن طرق اختبار للدم **blood test** للكشف عن الأجسام المضادة للفيروس، علماً بأن تسعة من كل عشرة بالغين يكون اختبار الأجسام المضادة هذا إيجابياً، بما يعني أنهم أصيبوا حديثاً أو في الماضي.

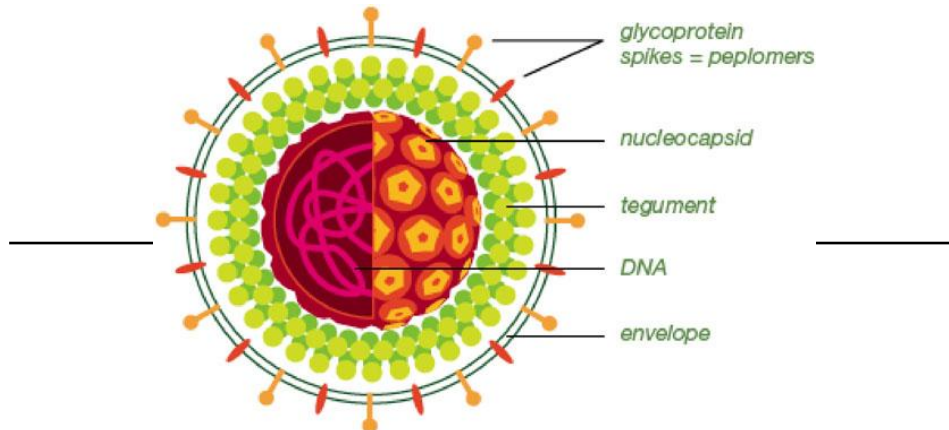
الوقاية والعلاج:

حتي الآن لا يوجد علاج أو أدوية تقاوم الفيروس وتقضي عليه، سوي الوقاية من الإصابة عن طريق تجنب التقييل وتجنب المشاركة في أدوات الماكل أو

المشرب للمصابون بالفيروس، أو أدوات المريض الشخصية، علماً بأنه لا يوجد لقاح يقي من الفيروس، قد يستخدم البعض من المرضى بعض الأدوية التي تخفف من أعراض المرض، منها شرب السوائل، والراحة التامة، مع أخذ العلاجات التي تخفف الحمي والألم. وبالرغم من ان الإصابة بهذا الفيروس لا تمثل خطورة مباشرة او حتي مشاكل لمعظم المصابين، إلا أن الإصابة به تزيد من خطورة إصابة الإنسان بسرطان البلعوم **nasopharyngeal** وفي المكان الموجود خلف الأنف، مع زيادة في نمو الورم السرطاني الليمفاوي مثل «ليمفوما بوركيت **Burkitt lymphoma**»، كما إن الإصابة بالفيروس قد ترتبط بسرطان ليمفوما هودجكين **Hodgkin lymphoma**، وكذلك بعض حالات سرطان المعدة، والسرطانات المصاحبة لهذا الفيروس تنتشر بصورة كبيرة في أفريقيا وبعض أماكن من جنوب شرق آسيا.

ثالثاً: فيروسات الهربس التي تسبب السرطان Herpes viruses

تتسبب عدد من فيروسات الهربس التي تصيب الإنسان بحدوث السرطان، كما تصيب الحيوان أيضاً، وفيروسات الهربس تتبع عائلة فيروسات «هربسفيريدي **Herpesviridae**» والتي تم تسميتها بهذا الأسم «هربس» المأخوذ من الكلمة اليونانية «هربين **herpein**» والتي تعني «to creep» أي الكامن **latent**. كل فيروسات الهربس تحتوي علي جينوم من دي إن إيه **dsDNA**، يحتوي حوالي ١٠٠-٢٠٠ جين، كما ان جزيئاتها كروية مغلفة شكل (١٢٥).



شكل (١٢٥) يوضح تركيب فيروس هربس

سوف نتناول دراستها تفصيلاً كما يلي:

١- فيروس هربس الإنسان ٨ «HHV-8» «Human herpes virus8»

يعرف فيروس هربس الإنسان ٨ أيضاً بفيروس هربس الذي يرتبط بالورم الخبيث كابوسي «ساركوما كابوسي KSKaposi Sarcoma-associated herpes virus» «KSHV»، والذي يصاحب-تقريباً- كل أنواع السرطانات النادرة الحدوث، والبطيئة في الوصول للسرطان. نسبة الإصابة بهذا الفيروس تختلف حسب المكان، فحسب الإحصائيات خاصة بين البالغين، من خلال تشخيص وتحديد الأجسام المضادة للفيروس **HHV-8 antibodies** فقد قُدرت نسبة الإصابة في جنوب أوربا وأمريكا الجنوبية بأقل من ٥٪، وفي أوربا وأمريكا الشمالية حوالي ١٠٪، وأكثر من ٢٠٪ الأفارقة السود.

الأعراض:

يظهر السرطان في صورة أورام بجدران الأوعية الدموية، وعادة ما يظهر علي شكل بقع بنفسجية-حمراء، وردية أو أورجوانية علي الجلد والفم وتحت الجلد مباشرة، وتكون لونها بني داكن لدي أصحاب البشرة الداكنة، كما يمكن ان يؤثر سرطان ساركوما كابوسي علي الأعضاء الداخلية بما في ذلك الجهاز الهضمي والرئتين، حيث تصاب الخلايا المكونة للدم والأوعية الدموية بهذا الفيروس، والذي يجعل تلك الخلايا سريعة الانقسام ومن ثم تعيش فترة أطول من الخلايا

العادية السليمة، كل تلك التغيرات تساهم في تحول الخلايا إلى سرطانية. ترتبط الإصابة بالفيروس **HHV-8** بنوع نادر من سرطان الدم مثل «ليمفوما النشع الأولي **primary effusion lymphoma**»، هذا إضافة إلى أن الفيروس يتواجد بين العديد من الناس المصابون بأمراض مثل «**multicentric Casleman**» وهو عبارة عن زيادة في نمو العقد الليمفاوية والتي تنتهي حتماً بسرطان العقد الليمفاوية **lymphoma**. علماً بأن المكان الذي يتخفي فيه الفيروس هو الخلايا البائية **B cells**.

إنتقال وإنتشار الفيروس:

ما زالت طريق إنتشار الفيروس محل جدل بين العلماء، إلا أنه ينتقل الفيروس أساساً عن طريق الإتصال الجنسي وخاصة بين الشواذ من الرجال، بالإضافة لطرق أخرى للإنتقال منها عن طريق دم أو لعاب المصابين، وأيضاً خلال نقل الأعضاء. وقد ينتقل من الأم لطفلها خلال الرضاعة حسب بعض ما أكدته دراسات نشرتها مجلات علمية متخصصة وكانت تلك المشاهدات في بعض البلدان الإفريقية (زامبيا) والتي بها نسبة مرتفعة من الإصابة بهذا الفيروس، بما يؤكد الإنتشار الأفقي **horizontal transmission** مثل باقي أنواع فيروسات الهربس الأخرى، تبقي الإصابة موجودة وكامنة طيلة حياة الإنسان، لكنها قد تسبب لهم أمراضاً ليس بالضرورة أن يكون منها سرطان ساركوما كابوسي، بما يؤكد أنه وفي وجود الفيروس فإن ذلك النوع من السرطان يتطلب عوامل وظروف إضافية أخرى كي يتكون منها ضعف الجهاز المناعي كما في مرضي الإيدز **AIDS**.

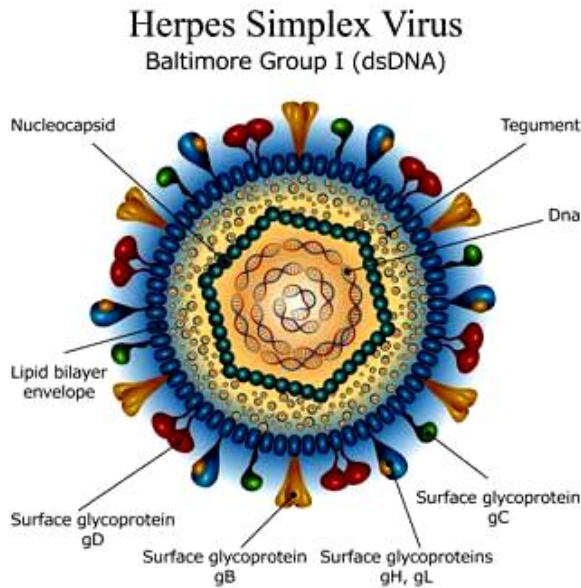
٢- فيروس هربس سيمبليكس ٢ Herpes simplex virus-2

يسبب فيروس هربس سيمبليكس ٢ ما يسمى بالهربس الجنسي، والذي يصيب تقريباً نصف النساء، دون علامات أو أعراض تدل على وجود الفيروس أو إصابتهم بالهربس -سوي بالفحص، وبعض العلامات الصغيرة كالشعور بالألم

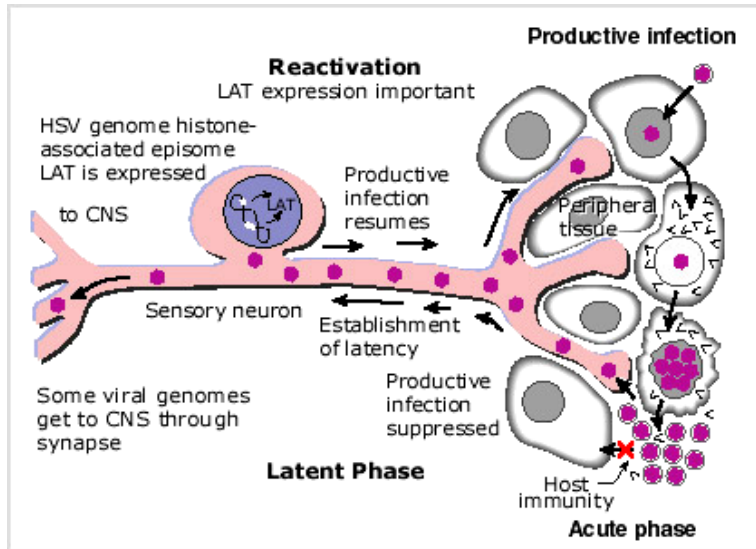
السرطان والفيروسات...

ووجود بثرات **sores** علي الأعضاء الجنسية، تلك الإصابة الفيروسية ترفع نسبة إصابة هؤلاء النساء بفيروس الورم الحليمي **HPV**، ولأن وجود الفيروسان (**HSV-2&HPV**) معاً بالإضافة إلي عوامل عديدة أخرى يشجع علي الإصابة بسرطان عنق الرحم **cervical cancer**، والذي يموت جراء الإصابة به آلاف النساء سنوياً.

الوقاية والعلاج: لا يوجد علاج حتي الآن للفيروس، وبما أن الفيروس ينتقل أساساً عبر الإتصال الجنسي، لذا فإن الوقاية مهمة جداً لتجنب الإصابة، والتي تتم عن طريق إستخدام كل السبل الآمنة عند الإتصالات الجنسية. هذا ويكمن الفيروس في الخلايا العصبية **Neuron** (شكل ١٢٦) وشكل (١٢٧).



شكل (١٢٦) يوضح تركيب فيروس هربس سيمبلكس



شكل (١٢٧) يوضح كمون فيروس هرس سيمبلكس في الخلايا العصبية

رابعاً: فيروس الكبد سي «HCV» Hepatitis C virus

يسبب فيروس الكبد سي مرض الكبد سي **hepatitis C**، والذي بعد إصابته الإنسان يتسبب في إصابة حادة **acute**، والتي تتراوح شدتها بين متوسطة **mild**، وتبقي عدة أسابيع، وشديدة **severe**، والتي تبقي مع المصاب طيلة حياته، وتسمى «مزمنة» والتي ينجم عنها إستسقاء وتليف كبدي **cirrhosis** ومن ثم سرطان في خلايا الكبد **liver cancer**.

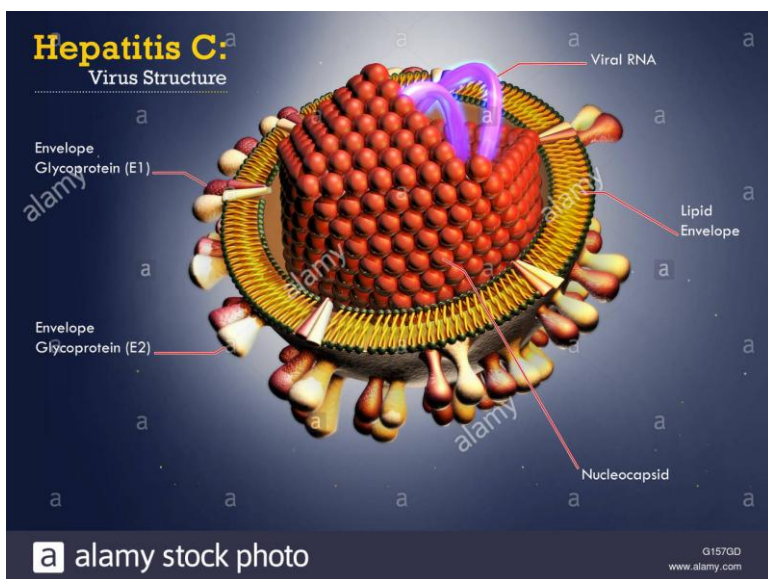
ما يقرب من ٧٠٠ ألف يموتون سنوياً نتيجة أمراض بالكبد جراء الإصابة بفيروس الكبد سي **HCV**. وطبقاً لما ذكر خلال المؤتمر السنوي للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد «**EASL**» خلال الفترة من ٩-٢٣ إبريل ٢٠١٧ بامستردام فإن عدد المصابون بفيروس الكبد سي في ٢٠١٥ يقدر بحوالي ٧١ مليون شخص،

السرطان والفيروسات...

أي ١٪ من سكان العالم، لذا ونتيجة للممارسات الغير صحية للناس أن يضاف لمرضي فيروس سي كل عام مليون و٧٠٠ ألف حالة جديدة سنوياً، تتركز في منطقة شرق المتوسط وأوروبا.

وصف وتركيب الفيروس:

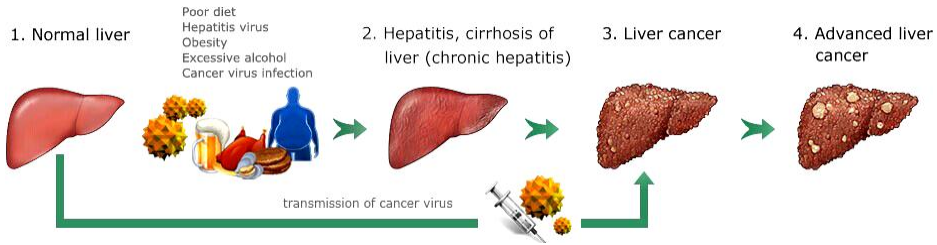
الفيروس كروي الشكل، صغير الحجم (٥٥-٦٥ نانومتر) محاط بغلاف مكون من طبقتين من الدهون ذات أصل خلوي-أي مأخوذة من الخلية التي خرج منها- مغروس فيها جليكوبروتينات من مكونات الفيروس الأصلية تسمى **E1** و**E2** يحمل شفرتها منطقة علي جينوم الفيروس-آر إن إيه-تُسمى المنطقة الفائقة التغير والمسئولة عن سرعة التطفر في الفيروس وظهور طفرات جديدة (شكل ١٢٨).



شكل (١٢٨) يوضح تركيب فيروس الكبد سي

أعراض الإصابة:

الإصابة الحادة التي يسببها الفيروس، عادة متخفية **asymptomatic** - لا تظهر أعراض، ويتم شفاء حوالي ١٥-٤٥٪ من المصابون تلقائياً، وذلك خلال ستة أشهر من بداية الإصابة، دون الحاجة لإستخدام علاجات، لكن تظل الأجسام المضادة للفيروس والتي تكونت نتيجة لوجود الفيروس في الجسم باقية، بينما باقي المصابين ٥٥-٨٥٪ تتحول إصابتهم إلى مزمنة **chronic**، ومن ثم تدريجياً وبمرور الوقت تؤدي إلى تليف بالكبد فيما يقرب من ١٥-٣٥٪ ممن لديهم إصابة مزمنة وذلك خلال عشرون عاماً تقريباً، وبعد ذلك سرطان بالكبد (شكل ١٢٩).



شكل (١٢٩) توضح مراحل تليف الكبد جراء الإصابة بفيروس الكبد سي

انتقال وانتشار الفيروس Virus transmission

ينتقل الفيروس غالباً خلال أثناء الحقن وتبادل السرنجات بين متعاطي المخدرات، أو الأدوات الغير معقمة والتي يستخدمها المصابون أو الملوثة

بدمائهم، أو خلال نقل الدم الملوث بالفيروس، أو خلال العلاقات الجنسية، كما قد ينتقل من الأم لجنينها أو أثناء الولادة لكن بنسبة ضئيلة.

لا ينتقل الفيروس خلال المشاركة في أدوات الطعام أو الشراب، الرضاعة، أو العناق، أو القبلات، أو الكحة، أو العطس، أو من خلال الطعام أو الشراب كنواقل.

الأعراض:

تتراوح فترة الحضانة للفيروس وحتى تظهر الأعراض ما بين أسبوعين إلى ستة أشهر، وعقب الإصابة فإن ما يقرب من ٨٠٪ من المصابين بالفيروس لا تظهر عليهم أعراض، بينما أولئك الذين كانت إصابتهم حادة، فإن الأعراض تتمثل في بعض تلك الصور وهي: حمى، وتعب **fatigue**، وفقدان شهية، والشعور بالغثام **nausea**، وقيء، وآلام بالبطن، وبول داكن، وبراز رمادي اللون، وآلام بالمفاصل، وأخيراً إصفرار الجلد مع لون أبيض في العين «يرقان **jaundice**».

الكشف عن الفيروس والتشخيص:

لأن الإصابة الحادة بفيروس الكبد سي **HCV** متخفية **asymptomatic**، فإن القليل من المصابون يتم تشخيصهم خلال تلك المرحلة، بينما الذين تتحول عندهم الإصابة من حادة إلى مزمنة، فإنه يصعب تشخيصهم وتظل لمدة حتي عقود، إلا إذا أعقبتها مظاهر ثانوية **secondary** إلى أن تصل لتليف كبدي **liver damage**. يتم تشخيص الفيروس علي خطوتين: الأولى فحص وتحديد الأجسام المضادة للفيروس **anti-HCV antibodies**، وذلك بإجراء اختبار سيرولوجي مثل إلزا **ELISA**، فإذا كان ذلك الإختبار إيجابياً **positive**، يعني ذلك إن الإنسان قد أصيب بهذا الفيروس، ووجب التأكد من وجوده بالجسم أم لا وذلك عن طريق الكشف عن الحامض النووي **RNA** الخاص بفيروس الكبد سي بإستخدام «بي سي آر **PCR**» لأن حوالي ١٥-٤٥٪ من الذين إصيبوا بالفيروس

يتم شفائهم من الفيروس تلقائياً دون تدخل علاجي، عن طريق مناعة الجسم القوية، ذلك بالرغم من أن اختبار الأجسام المضادة إيجابي. بعد التأكد من وجود الإصابة المزمنة والفيروس بالإنسان، يلزم تحديد درجة التلف الموجودة بالكبد المصاب **fibrosis and cirrhosis**، وذلك غالباً عن طريق أخذ عينة من الكبد «بيوبيسي **biopsy**»، هذا بالإضافة إلى أنه يجب في تلك الحالة تحديد النوع الجيني **genotype** للفيروس (من ١-٦) وذلك لأن كل نوع جيني لفيروس سي يستجيب لعلاج مناسب وخاص به.

الوقاية والعلاج:

بالنظر للتوصيات التي تحددها منظمة الصحة العالمية **WHO**، من أجل الوقاية من الإصابة بالفيروس والتي تنصح فيها -خاصة الذين يعملون في المجال الطبي- من إرتداء قفازات معقمة عند التعامل مع أدوات أو دماء المرضى بالفيروس، وكذلك الحذر عند حقنهم وايضاً التخلص من متعلقات أو الادوات المستخدمة للمرضي، وأيضا تعقيم الأدوات، هذا إضافة إلى فحص دماء المتبرعين بالدم حتي يتم التأكد من خلوها من الفيروس. أما من ناحية العلاج فالمعروف أنه في حالة الإصابة الحادة فغالباً يتم الشفاء دون الحاجة لعلاج، بينما الإصابة المزمنة والتي يصاحبها تلف كبدي، فإن الهدف الأساسي يجب أن يكون التخلص من الفيروس نفسه، ولأن معدل الشفاء والتخلص من الفيروس يعتمد علي النوع الجيني للفيروس (السلالة الفيروسية) وعوامل أخرى مثل نوع العلاج المستخدم، هذا إضافة إلى أن معدل تغيير-حدوث طفرة- بالفيروس تتم بسرعة وعموماً للفيروسات التي تحمل حامض نووي آر إن إيه **RNA**، وحتى قريباً كان العلاج المستخدم لفيروس الكبد سي يعتمد أساساً علي الإنترفيرون **interferon** والريبافيرين **ribavirin** معاً وذلك عن طريق الحقن إسبوعياً لمدة ٤٨ أسبوع، وكانت نسبة الشفاء بهذا النوع من العلاج تقريباً ٥٠٪، هذا إضافة إلى أن المرضى الذين كانوا يخضعون لهذا العلاج يواجهون مشاكل ومتاعب صحية

نظراً للتفاعلات العكسية لهذا العلاج مع الجسم.

حديثاً ظهرت أنواع من العلاجات للتخلص من الفيروس تعتمد علي المضادات الفيروسية **antiviral drugs**، والتي تؤخذ عن طريق الفم عادة خلال ١٢ أسبوع فقط، ويطلق عليها العلماء «عوامل مضادة فيروسية مباشرة **direct** **DAA** «**antiviral agents**»، وبالرغم من تكلفتها المرتفعة أول ظهورها، فإن العلماء ومع الجهود التي يبذلونها بشكل دائم لإبتكار ولكي تظهر انواع جديدة «إصدارات جديدة **versions** مما سوف يتبعه تقليل التكاليف ومن ثم سوف تصبح مستقبلاً في متناول الدول الفقيرة.

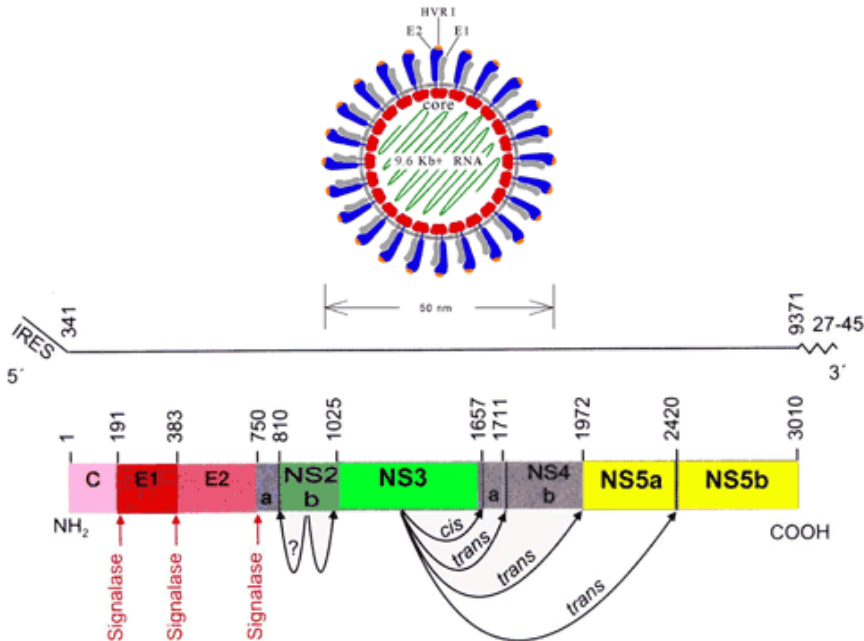
لماذا فيروس الكبد سي صعب المراس؟

لا شك في أن فيروس الكبد سي «**HCV**» يمثل لنا أهمية كبيرة خاصة في مصر حيث أنه يمثل أكبر نسبة إصابة فيروسية يقدر نسبتها بأكثر من ١٠٪ من عدد السكان، أي أكثر من عشرة ملايين، لكن الأمل في هبوط هذه النسبة الآن أصبح كبيراً بعد ظهور بعض الأدوية-مثل سوفالدي-والذي يعطي نسبة شفاء تفوق ٩٠٪.

المعروف أن معدل التطفر عموماً في الفيروسات التي تحتوي «آر إن إيه» أعلى بكثير منه في الفيروسات التي تحتوي «دي إن إيه» حيث تحتوي الأخيرة علي نظام إنزيمي يصحح الأخطاء الناجمة عن بلمرة النيوكليوتيدات عند تكوين الحمض النووي الفيروسي الجديد وتلك النظم تغيب في الفيروسات التي جينومها آر إن إيه، وهذا يفسر وجود مدي واسع لسلالات أو أنواع جينية من فيروس سي. سبعة أنواع جينية معروفة-١-٧- حتي الآن لفيروس الكبد سي، وينتشر في مصر النوع الجيني ٤. تختلف الأنواع الجينية عموماً في حوالي من ٣٠-٣٥٪ من ترتيب القواعد النيتروجينية علي طول الجينوم الفيروسي (شكل ١٣٠)، وهذه الانواع الجينية لها أهمية من الناحية العلاجية حيث-غالباً-تعتمد كفاءة معظم العلاجات

الحديثه علي النوع الجيني للفيروس.

تعتبر الإصابة بأي من الأنواع الجينية المختلفة لا يمنح الجسم مناعة ضد الأنواع الجينية الأخرى، هذا بالإضافة الي أنه قد يصاب الشخص بسلالتين أو نوعين من الفيروس في آن واحد، إلا أنه في أغلب تلك الحالات فإن إحدي هذه السلالتين تقضي وتمحو السلالة الأخرى- في وقت وجيز- مما يدعو الباحثين للتفاؤل حيث أن تلك النتيجة قد تفتح الطريق لعمليات إستبدال تتم داخل الخلية بإدخال سلالة تستجيب للعلاج وقادرة علي إبعاد والتخلص من السلالة الشرسة والعصية علي العلاج.



شكل (١٣٠) يوضح تركيب جينوم فيروس الكبد سي

تكمّن شدة مراوغة فيروس سي وصعوبة التعامل معه في أن جينومه -حمضه النووي- يحتوي علي شفرة إضافية لتكوين نوع دقيق من الحمض النووي نادر يسمى «ميكرو آر إن إيه **miRNA**» وبالمناسبة يوجد مثيله في خلايا الكبد المصابة بالفيروس وهذا الحمض النووي يقوم بدور هام في تضاعف الفيروس، وتأصيل وتثبيت عملية الإصابة المزمنة بالفيروس، كما يعوق عملية القتل الذاتي والتي تقوم بها الخلية المصابة بالفيروس متطوعة بقتل نفسها لتتقذ باقي الخلايا السليمة من تسرب جزيئات الفيروس إليها، كما أنه يُسهّل تخفي الفيروس وإفلاته من قبضة خلايا الجهاز المناعي وفشلها في التعرف عليه وبالتالي صعوبة التخلص من الفيروس، هذا بالإضافة الي أنه يحفز كمون الفيروس بخلايا الكبد لتتحول لإصابة مزمنة.

تُعد سرعة التطفر في الفيروس -تغير طفيف في غلاف الفيروس- أحد موانع وجود لقاح له حتي الآن، سبب آخر هو صعوبة إستزراع كل الأنواع الجينية للفيروس علي مزارع أنسجة مأخوذة من أنسجة ثدييات وبالتالي صعوبة تركيز جزيئات الفيروس لتسهيل عمل لقاح له، إلا أن الأبحاث الحديثة نجحت في إستحداث ريبليكونات للأنواع الجينية-الريبليكون جزء من المادة الجينية قادر علي التضاعف الذاتي-قادرة علي التضاعف داخل بعض خطوط لخلايا الكبد البشرية والتي يتم فيها تكوين جينوم كامل للنوع الجيني رقم ١ **HCV-1** ولم يقتصر العلماء علي خلايا الكبد فقد وإنما نجحت بعض المحاولات لزراعة الفيروس علي أنواع أخرى من الخلايا.

إدخال نظام الريبليكون الفيروسي في عملية إكثار الفيروس أعطي صورة واضحة ومفصلة عن التركيب الجزيئي لجينوم الفيروس-كان سابقاً معقد ويكتنفه بعض الغموض-وكذلك التفاعلات التي تتم بين خلايا العائل والفيروس مما حفز الباحثين علي تخليق مثبطات جديدة توقف تضاعف-تكاثر-الفيروس، كما أن ساهم في وجود أنظمة جديدة ساعدت في عملية إكمال دورة تضاعف كاملة للفيروس.

أوضحت الدراسات الحديثة أنه تم عمل لقاح ناجح للفيروس النوع الجيني ١، شمل اللقاح علي نوعي البروتينات التي توجد في غلاف الفيروس وهي E1 وE2 وقد تم إختباره علي الشمبانزي فأعطي مناعة لخمس حيوانات لكل سبعة تم حقنهم باللقاح الجديد.

يحدث في بعض حالات تشخيص فيروس سي أثناء مراحل العلاج أو بعد الإنهاء منه باستخدام تقنية «بي سي آر PCR» قد تكون النتيجة خادعة أي تكون سالبة للفيروس وهي في الحقيقة غير ذلك حيث مازال بعض جزيئات الفيروس مختبئة بالخلايا، ويفسر الباحثين ذلك بأن كل خلية في الكبد مصابة بالفيروس يتحرر منها علي الأقل ٥٠ جزيء فيروسي جديد، أي بما يعادل تريليونات من تلك الجزيئات تخرج من كل الخلايا المصابة في الكبد، تتعامل معها مشتركة خلايا الجهاز المناعي بالجسم مع المادة العلاجية الفعالة فتقضي علي غالبية جزيئات الفيروس وقد يبقى بعضها كامنة، ولكي نقطع الشك باليقين في وجود فيروس من عدمه، ينصح بأخذ عينة من الكبد المصاب-فيروسكان-لفحصها للتأكد من خلوها من الفيروس وكذلك كفاءة العلاج المستخدم.

تعتمد العلاجات الحديثة علي سد الطريق علي الفيروس من إتمام دورة تضاعفه وذلك بإستهداف إما أجزاء علي الخلية مستقبلة للفيروس أو وقف نشاط إنزيمات تقوم بأدوار هامة في العملية. تتباري شركات الأدوية والعلماء المتخصصين لإنتاج علاج قادر علي وقف ثلاث إنزيمات تخص الفيروس وهامة

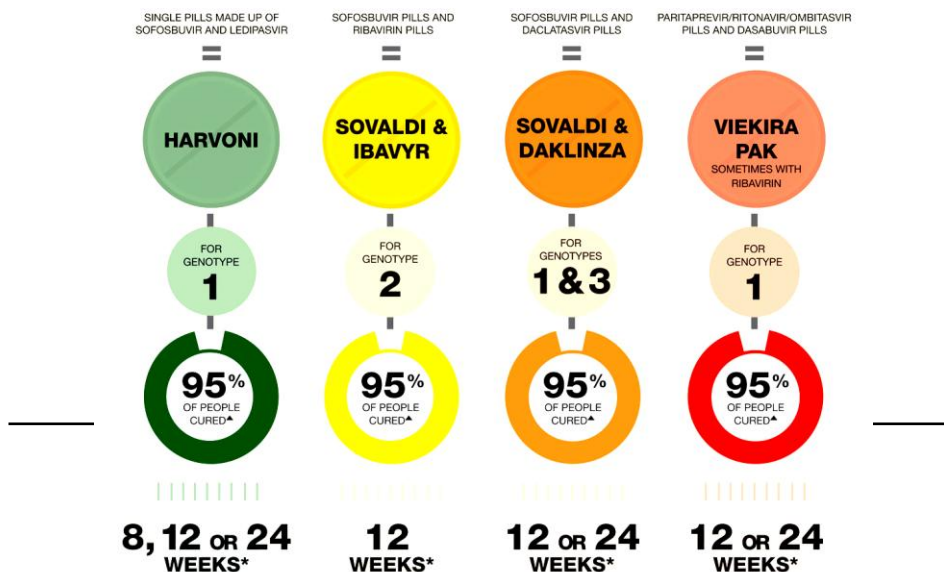
السرطان والفيروسات...

في تكاثره وهي «إنزيم البوليميراز وإنزيم البروتينيز وإنزيم الهليكاز» في ضربة واحدة، يُذكر أن العلاج الجديد والمستخدم الآن «سوفالدي» يعمل فقط علي وقف نشاط إنزيم البوليميراز شكل (١٣١).

مثل بقية الفيروسات فإن فيروس سي ضعيف جداً خارج الجسم-الخلايا الحية- حيث قدرته علي البقاء لمدة ١٦ يوم عند درجة حرارة ٢٥ درجة مئوية، ويتأثر بارتفاع درجات الحرارة سلباً فيفقد نشاطه مع ارتفاع درجة الحرارة في الجو الخارجي-البيئة- فيفقد نشاطه ويموت بعد يومين إذا وجد في درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية، ويظل محتفظاً بنشاطه لأكثر من ٦ أسابيع عند درجة ٤ درجة مئوية أو أقل. وبسهولة يمكن قتل الفيروس في الأشياء الملوثة به بعد تسخينها عند درجة حرارة ٦٠ درجة مئوية لمدة ٨ دقائق أو خلال ٤ دقائق عند درجة حرارة ٦٥ درجة مئوية، الامر الذي يعكس ضعف الفيروس خارج الجسم وشراسته وإمساكه لزام الأمور-يصبح المايسترو- داخل الخلايا المصابة وكذلك صعوبة التخلص منه.

THE NEW HEP C TREATMENTS

TALK TO YOUR DOCTOR, NURSE OR CLINIC ABOUT GETTING
READY FOR TREATMENT



شكل (١٣١) يوضح العلاجات الجديدة لفيروس الكبد سي

للمحافظة على سلامة الكبد فإن بعض التوصيات من قبل المتخصصين في إدارة السياسات الرشيدة في التعامل مع حالات الإصابة بالفيروس مع العلاج أو بعده حيث أوصوا بالآتي:

أولاً: يجب الإمتناع الكامل عن تناول أدوية دون إشراف طبي، وعدم التعرض للمبيدات، والكف عن تناول الوجبات السريعة «فاست فودز»، وعدم تناول الاغذية المحفوظة أو الجبن المطبوخ، أو تناول مكملات غذائية صناعية، وعدم تناول الاغذية الملوثة بالأفلاتوكسين-سموم تفرزها بعض الفطريات-مثل الفول السوداني، والإبتعاد عن تناول الأعشاب والخلطات من الفيتامينات التي تحتوي على دهون تزيد عن المعدل اليومي المقرر، وأخيراً الإبتعاد عن الزيوت المهدرجة.

ثانياً: الإلتزام بنظام غذائي متوازن يحتوي على بروتينات ونشويات وكذلك دهون مسموح بها في حدود السعرات المناسبة حسب السن والطول والوزن تحت رعاية طبية.

ثالثاً: ممارسة الرياضة المناسبة يومياً بشكل منتظم، تحت قواعد وشروط محددة، وينصح بالمشي يومياً على الأقل عشرون دقيقة حيث أن ذلك مفيد جداً للجسم.

خامساً: فيروس التهاب الكبد بي HBV Hepatitis B virus

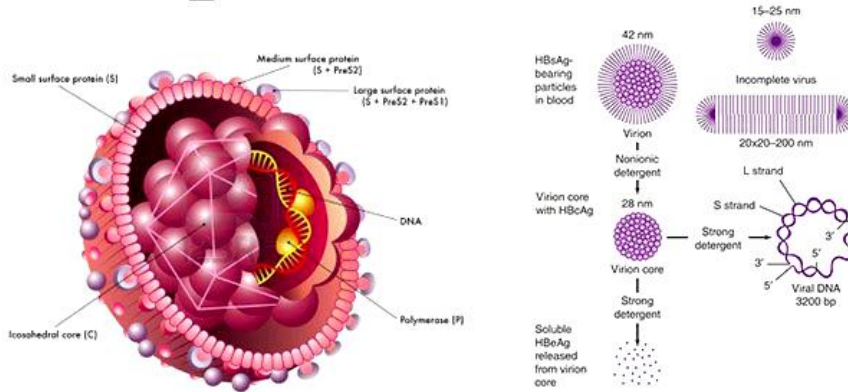
يسبب فيروس الكبد «ب» أمراضاً خطيرة للكبد في الإنسان المصاب بالفيروس منها ما هو متوسط أو مزمنة قد تنتهي بموت المريض في صورة تليف كبدي وسرطان أو فشل كبدي وفي النهاية موت المريض، تقريباً ٢٤٠ مليون لديهم إصابة مزمنة بفيروس الكبد ب HBV، يموت سنوياً أكثر من ٦٨٦ ألف جراء المضاعفات التي يسببها الفيروس، وتشمل الإستسقاء **cirrhosis** وسرطان الكبد **liver cancer**. لكن وجود اللقاح الخاص بالفيروس منذ ١٩٨٢ تراجعت تلك النسب نظراً لكفاءة اللقاح والتي وصلت إلى ٩٥٪، مما قلل من الإصابات المزمنة وكذلك سرطان الكبد. وطبقاً لما ذكر خلال المؤتمر السنوي للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد «EASL» خلال الفترة من ٩-٢٣ إبريل ٢٠١٧ بامستردام فإن عدد المصابون بفيروس الكبد بي في ٢٥٧ مليون مصاب بالفيروس في ٢٠١٥، أي ٥,٣٪ من سكان العالم. هذا وعموماً فإن نسبة الوفيات جراء الفيروسات الكبدية قد زادت بنسبة ٢٢٪ منذ عام ٢٠٠٠، وكانت عدد حالات الوفيات في ٢٠١٥ مليون و ٤٢٠ ألف حالة، أي أكثر من الوفيات نتيجة الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب «الإيدز».

خصائص الفيروس:

الفيروس ينتمي لعائلة تسمى «هيبادنافيريدي **Hepadnaviridae**»، والجزيء الفيروسي يُسمى «دان **Dane**» وهو في الغالب كروي الشكل -بعض أشكال للفيروس أخرى قد تكون خيطية أو أشكال أخرى -قطره حوالي ٤٢ نانومتر، يحتوي بالداخل حمض نووي دي إن إيه **DNA** حلقي غير مكتمل « به ثغرة مفرد الخيط من حلقة الحامض النووي الثنائي الخيط ولذا يسمى **gapped**» ويحتوي أيضاً علي إنزيم بوليميراز، الفيروس مُحاط بغلاف عبارة عن طبقتين من الدهون بها يرتبط بها بروتينات (شكل ١٣٢).

يتم تقسيم الفيروس علي الإستجابة المناعية الي أربعة أنواع Serotypes وهما «adr. adw. ayr & ayw» وعلي أساس الأماكن الأنتيجينية علي سطح الفيروس «إيبيتوبس epitopes» الي ثمانية أصناف جينية (من A-H) حسب الاختلاف في ترتيب القواعد النيتروجينية علي الجينوم الفيروسي، حيث ينتشر كل صنف ويكون شائعاً في منطقة جغرافية محددة ولذلك يستخدم العلماء تلك الصفة لتتبع أصل المرض وإنتقاله من مكان الي آخر. هذا وتقضي جزيئات الفيروس الكبدي بي معظم حياته مختبئاً داخل الكبد، والبروتينات الموجودة علي سطح جزيئات الفيروس تختلف عن تلك التي يتكون منها وهو في مجري الدم، لذلك لا تتمكن الخلايا الليمفاوية ان تتعرف عليه وتكتشفه في الكبد، وكذلك فإن الأجسام المضادة لا يمكنها الإمساك بالفيروس إلا وهوفي تيار الدم.

Hepatitis B Virus



شكل (١٣٢) تركيب فيروس الكبد ب

إنتقال وإنتشار الفيروس:

مدة بقاء فيروس الكبد ب خارج الجسم **longevity** علي الأقل سبعة أيام، يكون الفيروس فيها قادراً علي إحداث الإصابة خاصة للأشخاص الذين لم يحصلوا علي اللقاح. فترة الحضانة للفيروس (الفترة التي تسبق ظهور الأعراض) هي ٧٥ يوم وممكن ٣٠-١٨٠ يوم، ويمكن تحديد وتشخيص الفيروس ما بين ٣٠-٦٠ يوم منذ بدء الإصابة، والتي قد تتحول خلالها إلي إصابة مزمنة. يمكن للفيروس أن ينتقل من الأم للطفل خلال الولادة-إنتقال رأسي **vertical transmission**، أو إفقياً **horizontal transmission** من خلال التعرض للدم الملوث بالفيروس، وينتقل أيضاً خلال الأسطح المخاطية إذا لامسها السوائل التي قد تحتوي علي جزيئات الفيروس، مثل سائل المهبل ودماء الحيض، والسائل المنوي، واللعب. هذا وقد ينتقل الفيروس خلال الإتصال الجنسي خاصة بين متعددي العلاقات والشواذ والذين لم يحصلوا علي لقاح الفيروس، كما ينتقل عن طريق إستخدام السرنجات الملوثة بالفيروس، أو الذين يعملون في المجال الصحي والذين قد يتعرضون للوخز أو الحقن الخطأ، وأيضاً ينتقل الفيروس خلال الوشم وكذلك الأدوات الطبية الغير معقمة ومنها الأدوات التي تستخدم في طب الأسنان والملوثة بالفيروس من خلال دماء المرضى.

الأعراض:

معظم الناس الذين أصيبوا بالفيروس لا تبدو عليهم اعراض خلال طور الإصابة الحاد، البعض تصيبهم أعراض الإصابة الحادة في الأسابيع الاخيرة وتتمثل في إصفرار الجلد والعين-يرقان **jaundice**، مع بول داكن، وتعب شديد، وغثيان، وقيء مع آلام بالطن، والقليل من الأشخاص يصابون بفشل

كبدى **liver failure** والذي قد يؤدي للوفاة. أما الذين تصل بهم الإصابة بالفيروس لإصابة مزمنة والتي قد تصل بهم مع مرور الوقت الى إستسقاء وتليف كبدى أو سرطان بالكبد.

التشخيص:

من الصعب علي المستوي الإكلينيكي التفريق بين فيروس الكبد بي وباقي الإلتهابات الكبدية الناجمة عن فيروسات أخرى، لذا وجب إستخدام التجارب المعملية للتشخيص وتحديد الفيروس عن طريق عدة إختبارات لعينات من دماء المصابين، ومنها أيضاً يمكن تمييز نوع الإصابة فيما إذا كانت حادة أو مزمنة، من تلك الإختبارات هو الكشف عن وجود «الأنتيجين السطحي للفيروس **HBsAg** hepatitis B surface antigen»، حيث أن الإصابة الحادة **acute** للفيروس تتميز بوجود **HBsAg** والجسم المناعي المضاد الذي يتكون في بداية الإصابة وهو **IgM «immunoglobulin M** ضد الأنتيجين المركزي **core antigen**، هذا ويكون المريض إيجابى أيضاً لأنتيجين الفيروس **e «hepatitis B e antigen** HBeAg» وهذا الأخير يكون علامة للمستوي المرتفع في تضاعف الفيروس.

الإصابة المزمنة تتميز بثبات وبقاء الأنتيجين السطحي للفيروس **HBsAg** علي الأقل ستة أشهر، بما يعني أن بقاء **HBsAg** يكون الدليل الأساسي علي الإصابة المزمنة بالكبد ومن ثم متأخر اص سرطان الكبد **hepatocellular carcinoma**.

العلاج:

لا توجد علاجات خاصة للإصابة الحادة بفيروس الكبد بي **HBV**، لذا ينصح بالراحة التامة والتغذية المتكاملة والمتوازنة، بما يعوض السوائل المفقودة نتيجة التقىء والإسهال. أما الإصابة المزمنة فيمكن علاجها بمضادات الفيروس **antiviral agents**، والتي تقلل من سرعة الوصول لحالات الإستسقاء والتليف الكبدى، وأيضاً تقليل احتمال حدوث سرطان الكبد ومن ثم إطالة حياة المريض.

وقد أوصت منظمة الصحة العالمية بإستعمال الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم وهي «تينوفوفير **tenofovir** أو إنتكافير **entecavir** لأنهم هم الأكثر فاعلية في تثبيط الفيروس.

الأسبرين وعلاج سرطان الكبد:

أعلن باحثون من تايوان، بقسم **Gastroenterology** بالمستشفى العام في تايوان أن الأفراد المعرضون لمخاطر سرطان الكبد نتيجة إصابتهم بفيروس الكبد بي والذين يتناولون الأسبرين يومياً كعلاج، تقل لديهم فرصة حدوث السرطان مقارنة بالذين لا يتناولون الأسبرين، أعلن الباحثون التايوان ذلك الإكتشاف خلال الإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية لتدريس أمراض الكبد في واشنطن أكتوبر ٢٠١٧. المعروف وحسب الإحصائيات التي تعدها المراكز المتخصصة، أن ٢٥٧ مليون فرد قد أصيبوا بفيروس الكبد بي **HBV** في العالم في عام ٢٠١٥، وكانت تلك الإصابات هي المسؤولة عن وفاة حوالي ٨٨٧,٠٠٠ في العالم، وبالرجوع إلي المعلومات الخاصة بمراكز مقاومة ومكافحة الأمراض **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**، فإن ما يقرب من ١٥-٢٥٪ منهم أصيبوا بأمراض مزمنة في الكبد ومن ثم مشاكل خطيرة بالكبد مثل التليف والسرطان. إستخدم الباحثون قاعدة المعلومات الخاصة بأبحاث التأمين الصحي القومي من اجل تحليل المعلومات للحالات المرضية بفيروس **HBV** المزمنة والتي تم تسجيلها في الفترة من ١٩٩٥ وحتى ٢٠١٢، أوضح الباحثون أن ١,٥٥٣ مريض ممن قد تناولوا الأسبرين يومياً لمدة ٩٠ يوماً علي الأقل وقد أشارت الفحوصات الخاصة بهم قبل بدء العلاج بالأسبرين عدم إصابتهم بالسرطان، قد تراجعت فرصة إصابتهم بالسرطان بنسبة كبيرة مقارنة بأمثالهم الذين لم يتناولوا الأسبرين، أي ان الدراسة أشارت إلي أن الذين تناولوا الأسبرين يومياً كان التأثير التراكمي لسرطان الكبد **hepatocellular arcinoma (HCC)** أقل (٨٦, ٢٪) بينما الذين لم يتناولوا الأسبرين كانت النسبة ٥٩, ٥٪،

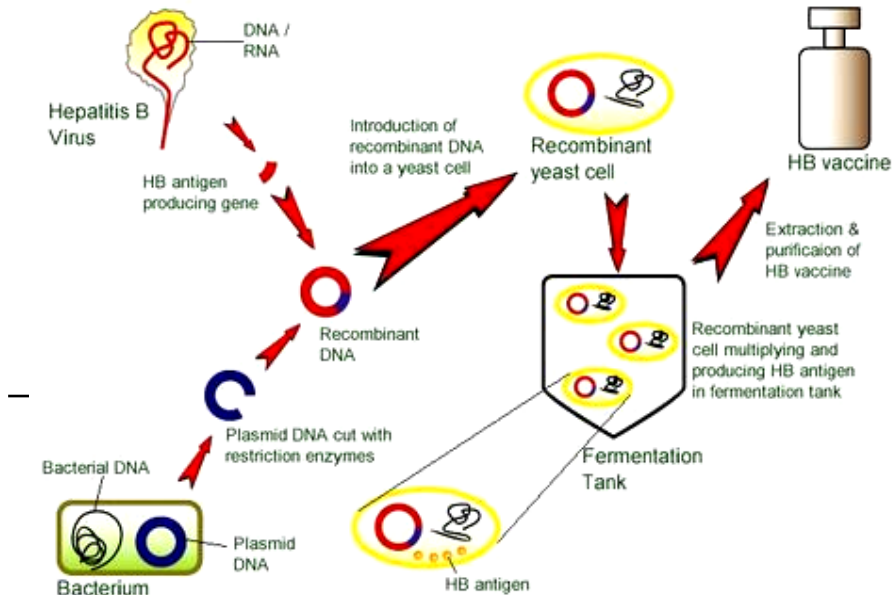
والخلاصة أن مخاطر حدوث السرطان في الفترة منذ الإصابة بالفيروس وحتى حدوث السرطان (خمس سنوات) كانت ٣٧٪ بين الذين تناولوا الأسبرين.

اللقاح:

أوصت منظمة الصحة العالمية بأن يحصل جميع الأطفال علي لقاح فيروس الكبد بي، بأقصى سرعة وبعد الولادة أي خلال ٢٤ ساعة، وت عقب جرعة الولادة تلك جرعتين أو ثلاث أخريين لإتمام السلسلة الأولى، والتي يعقبها جرعات أخرى حسب توصية الطبيب. تعطي الجرعات الكاملة من لقاح هذا الفيروس مستوي مناسب لحماية كاملة من الإصابة بالفيروس نسبة النجاح أكثر من ٩٥٪ في الأطفال وصغار البالغين، وتستمر تلك المناعة أو الحماية علي الأقل عشرون عاماً وقد تكون طيلة الحياة، لذا تنصح المنظمة بأخذ جرعات تحفيزية **booster vaccination** للذين أكملوا الثلاث جرعات.

إحدي طرق إنتاج اللقاح لهذا الفيروس هي طريقة اللقاح معاد الإتحاد **recombinant HB vaccine** والتي يتم فيها أخذ الجزء من جينوم الفيروس المسئول عن تحفيز الخلايا المناعية لتكوين أجسام مضادة، ثم غرسها في بلازميد والذي بدوره يتم إدخاله في خلية الخميرة والتي بدورها تتولي عملية إنتاج الأنتيجين الفيروسي شكل (١٣٣).

Production of Recombinant HB Vaccine



شكل (١٣٣) طريقة إنتاج لقاح لفيروس الكبد بي HBV

سادساً: فيروس الخلايا التائية الليمفاوية

Human T-lymphotropic virus HTLV-1

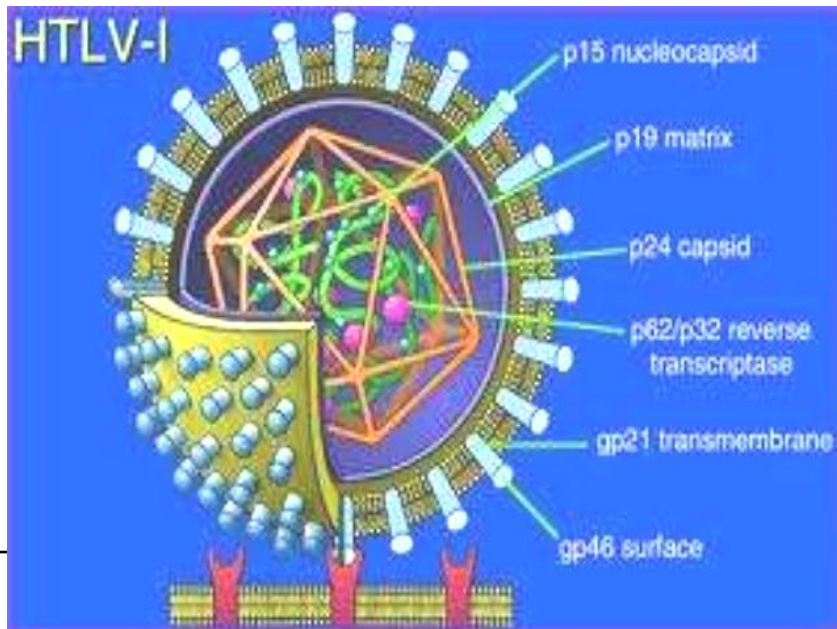
فيروس الخلايا التائية الليمفاوية يرتبط بنوع من أحد سرطانات الدم وهو «لوكيميا-الخلايا الليمفاوية» ونوع آخر من سرطان الدم الغير هودكين «Non-Hodgkin lymphoma» والذي يسمى سرطان الدم «لوكيميا الخلايا التائية عند البالغين «ATL»، أكثر من عشرة ملايين مصابون بهذا الفيروس، حوالي خمسة ملايين منهم في أفريقيا، مسبباً السرطان، كما يتواجد هذا النوع من السرطان نتيجة للإصابة بالفيروس في جنوب اليابان، والكاريني، ووسط أفريقيا وكذلك أجزاء من أمريكا الجنوبية، وبعض من مجموعات المهاجرين في جنوب شرق الولايات المتحدة الأمريكية.

بالرغم من أن بعض المصابون بهذا الفيروس لا تصاحبهم شكاوي أو مشاكل

صحية، فإن البعض الآخر يظهر عندهم بعض المشاكل التي تضر بالصحة.

وصف وتركيب الفيروس:

ينتمي هذا الفيروس إلى فئة من الفيروسات تسمى «الفيروسات المتراجعة retroviruses»، ضمن عائلة **Retroviridae** والتي منه فيروس «الإيدز» الفيروس كروي مغاف **enveoped** قطره حوالي ١٠٠ نانومتر، ومنه سبعة انواع جينية **genotypes**، ويحتوي الفيروس على حامض نووي «آر إن إيه RNA موجب» وإنزيم الناسخ العكسي **reverse transcriptase**، والذي بمساعدته يتحول الحامض النووي للفيروس من «آر إن إيه RNA» إلى «دي إن إيه DNA»، ومن ثم يقوم إنزيم آخر يسمى «إنتيجراز **integrase**» بربط «دي إن إيه» مع جينوم الخلية في الإنسان المصاب، والذي يسمى «فيروس أولي بروفيروس **provirus**» ويظل كجزء من جينوم الخلية وبذلك يمكنه بعد ذلك التحكم في معدل إنقسام ويجعلها تنقسم بمعدل أسرع من الخلايا العادية وبذلك تتحول إلى سرطانية. وبالرغم من أن هذا الفيروس يشبه إلى حد كبير فيروس نقص المناعة المكتسب «إيدز» الذي يصيب الإنسان، إلا انه لا يتسبب في مرض نقص المناعة شكل (١٣٤).



شكل (١٣٤) يوضح رسم تخطيطي لتركيب فيروس HTLV-1

إنتقال الفيروس:

ينتقل الفيروس خلال سوائل الجسم، منها الدماء الملوثة بالفيروس، خلال نقل الدم، المشاركة في استخدام السرنجات، من الأم للطفل خلال الرضاعة، والسائل المنوي، وخلال الإتصال الجنسي، أي أنه ينتقل بنفس الطريقة التي ينتقل بها فيروس الإيدز.

العلاج:

بما أن المصابون بهذا الفيروس، يكونون عرضة لمخاطر الإصابات الميكروبية الإنتهازية **opportunistic infections**، لذا فغن العلاج يعتمد علي نوع تلك الإصابة، وقد يستخدم أيضاً العلاج الكيميائي الشديد **chemotherapy** أو مضادات الفيروسات المتراجعة **antiretroviral agents**، أو الإنترفيرون وغيرها من شبيهات القواعد النيتروجينية **nucleotide analogue**.

سابعاً: فيروس بوليوما خلية ميركل

Merkel cell polyoma virus MCV

أكتشف هذا الفيروس عام ٢٠٠٨م في عينات لنوع نادر وعنيف من السرطان بالجلد **highly aggressive skin cancer** يُسمى سرطان خلية ميركل **Merkel cell carcinoma**، يذكر أن غالبية الناس يصابون بهذا الفيروس والتي قد تكون غالباً في مراحل الطفولة، وعادة لا تسبب تلك الإصابة بهذا الفيروس أية

أعراض، لكن قد يؤثر في الحمض النووي للخلايا التي يصيبها، والتي تؤدي لحدوث سرطان خلية ميركل، وتقريباً كل السرطانات التي تحدث لخلية ميركل مرتبطة بالإصابة بهذا الفيروس. ينتقل الفيروس ويصيب الفيروس خاصة كبار السن الذين لديهم ضعف في الجهاز المناعي ومنهم الذين يتناولون أدوية تثبيط المناعة لتثبيت الأعضاء التي نقلت إليهم، وأيضاً مرضى الإيدز. ومن غير الواضح كما يقول العلماء حتي الآن كيفية الإصابة بهذا الفيروس، لكن الإصابة توجد في أماكن عديدة بجسم المصاب وتشمل الجلد واللعاب شكل (١٣٥).

وصف الفيروس:

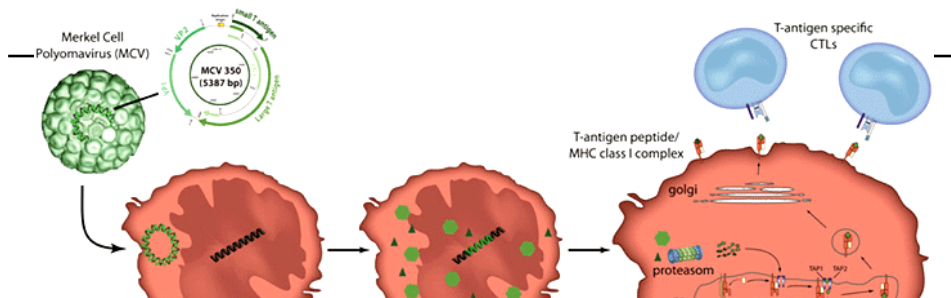
فيروسات بوليوما خلية ميركل كروية ، غير مغلفة، تحتوي حامض نووي «دي إن إيه ثنائي الخيط dsDNA» به ٥٤٠٠ قاعدة مزدوجة.

الوقاية:

المصابون بسرطان خلية ميركل لا يمكنهم نقل الفيروس لغيرهم، نظراً لأن الفيروس قد حدث له طفرة **mutation**، ومن ثم لا تتاح له فرصة كي ينتقل من الورم السرطاني نظراً لتغييره، أيضاً ولأن معظم الناس قد تعرضوا للفيروس بشكل طبيعي ومن خلال آخرون خلال مراحل الطفولة وحتى البلوغ. لذا ينصح بالابتعاد عن أشعة الشمس الحارقة، وأيضاً استعمال المراهم المضادة للشمس **sun losion**.

تشخيص الفيروس:

يتم تشخيص وتحديد الفيروس من خلال الحامض النووي الفيروسي **DNA**، بإستخدام تقنية بي سي آر **PCR**، والنتائج يتم تحديد النتائج النيوكليوتيدي له **sequence**، لمعرفة ما إذا كانت الطفرة السرطانية الخاصة بنوع سرطان خلية ميركل قد حدثت ومن ثم موجود أم لا.

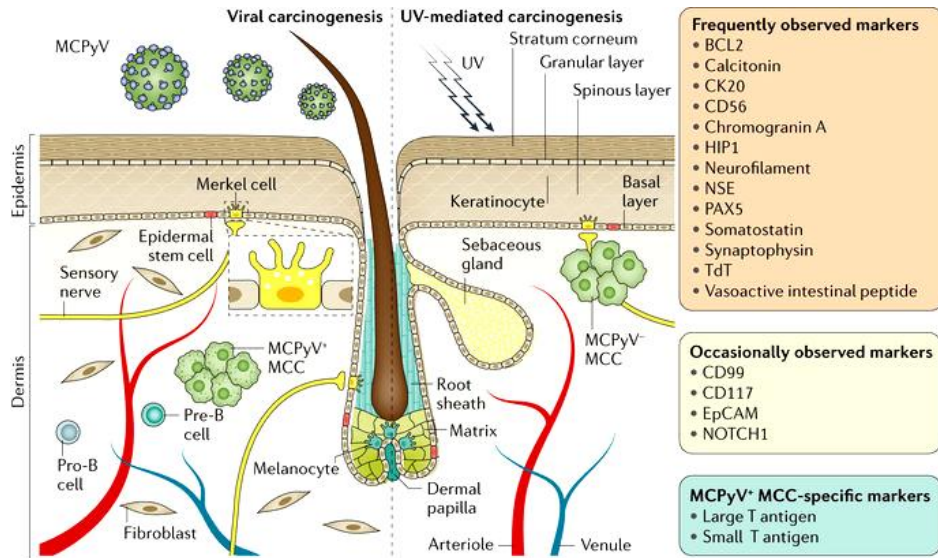


شكل (١٣٥) يوضح خطوات الإصابة بفيروس خلية ميركل

سرطان خلية ميركل الخبيث:

في بحث تم نشره في *Nature Reviews Disease Primers* 3، في عام ٢٠١٧، تناول سرطان خلية ميركل الخبيث **Mercel Cell Carcinoma (MCC)**، وهو سرطان نادر وعنيف، يصيب الجلد ببعض الصفات العصبية، كما يرتبط نقل المرض بفيروس خلية ميركل **Merkel cell polyomavirus**، أو التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية، والتي تسبب حدوث طفرات في **DNA** الخلايا بالجلد، لكن في نصف الكرة الشمالي وبشكل ملحوظ، فإن غالبية حالات مرض **MCC** تكون نتيجة للإصابة الفيروسية، في المقابل فإن المناطق التي تتعرض للكثير من الأشعة فوق البنفسجية يعود السرطان لتأثير تلك الأشعة. تشابه سريريا ونسجياً حالتها المرض الناتجة من تأثير الفيروس والتي تنتج بتأثير الأشعة، وكذلك في الأعراض التي تخص هذا المرض، حيث يظهر المرض في صورة ندبات أو عقد **nodules** بالجلد، ولتأكيد تشخيص المرض، يتم إجراء الفحوصات والاختبارات المعملية، وكذلك عمل الفحوصات الهستولوجية للأنسجة المصابة، وتصوير-لقطة-للواسمات المناعية في تلك العقد أو الندبات

الجلدية، ويعتبر إستئصال الورم الجلدي أو تلك العقد الجلدية هو اول خطوة في عملية علاج هذا السرطان، هذا إذا لم يكون من المتاح العلاج بالإشعاع، حيث يمكن مقاومة هذا المرض بإستخدام الإشعاع، هذا فضلاً علي ان العلاج الكيماوي هو البديل الاوحد في تلك الظروف، خاصة في الحالات المتقدمة من السرطان، وقد أثبتت بعض مشبطات الحاجز المناعي كفاءة كبيرة في العلاج (شكل ١٣٦).



شكل (١٣٦) يبين تأثير فيروس خلية ميركل علي خلايا الجلد

ثامناً: فيروس نقص المناعة المكتسب «إيدز»

Human immunodeficiency virus HIV

فيروس الإيدز AIDS لا يسبب سرطان بشكل مباشر، لكن المصابون بهذا الفيروس تزيد لديهم مخاطر الإصابة بالعديد من انواع السرطانات، خاصة التي ترتبط بفيروسات أخرى. الفيروس نفسه لا يقتل الإنسان الذي يصيبه، لكن عندما يصيب هذا الفيروس الإنسان يؤدي إلي تدهور تدريجي في كفاءة الجهاز المناعي له، مما يعطي فرصة كبيرة لإصابته بالميكروبات الإنتهازية، مثل بكتريا السل *Mycobacterium tuberculosis* وبعض الفطريات *Cryptococcosis* التي تسبب أمراض خطيرة مثل الإلتهاب السحائي وكذلك حدوث سرطانات مختلفة. حوالي ٥,٧٠٠ حالة إصابة بالفيروس كل يوم في العالم و ٢٤٠ حالة إصابة بالفيروس كل ساعة، لذا أصبح هو ثالث مرض علي مستوى الامراض في العالم.

نشأة الفيروس:

أجمع العلماء علي ان أول حالة إيدز ربما تكون قد أتت من إفريقيا، خاصة الثمانية بلدان في وسط غرب إفريقيا، لكن ٨٠٪ منها تخص فقط زائير (الكونغو حالياً)، حيث أنه ومنذ ١٩٧٥ ظهرت هناك حالات مرضية غير معتادة ومميتة، وكانت منتشرة بين أفراد المجتمع في زائير، وعندما ذهب فريق الباحثين من مركز مكافحة الأمراض CDC إلي زائير لفحص تلك الحالات الغامضة، فجاءت النتائج تؤكد أنها إصابات لفيروس الإيدز، والذي هو السبب وراء حالات الوفيات الكثيرة هناك في ذلك الوقت. في مايو ٢٠٠٦ استطاع باحثون من أمريكا وفرنسا والمملكة المتحدة والكاميرون من عزل فيروس الإيدز من براز لسلاسلات

من فصيلة الشمبانزي التي تستوطن غرب أفريقيا، بما يؤكد بشكل كبير أن فيروس الإيدز هو أحد الصور المتحورة من فيروس نقص المناعة الذي يصيب حيوانات الرئيسيات **Primate**، وذلك بعد أن إكتسب بعض الخصائص التي تمكنه من إصابة الإنسان. ويعتقد العلماء أن الفيروس قد إنتقل محلياً عبر نهر السانغا في الكاميرون جنوباً إلى نهر الكونغو المصدر الرئيسي للعدوي، كما يعتقد الباحثون ان التحور الذي حدث بالفيروس قد حدث منذ ٥٠-٧٥ عاماً، لكن أول حالة إصابة بالإيدز تم توثيقها، تعود لرجل غير معروف عام ١٩٥٩ وذلك إستناداً إلى تحليل لعينة الرجل الكنشاسي، والذي يعتقد انه قد أصيب بالعدوي ومات جراء تلك العدوي بفيروس الإيدز.

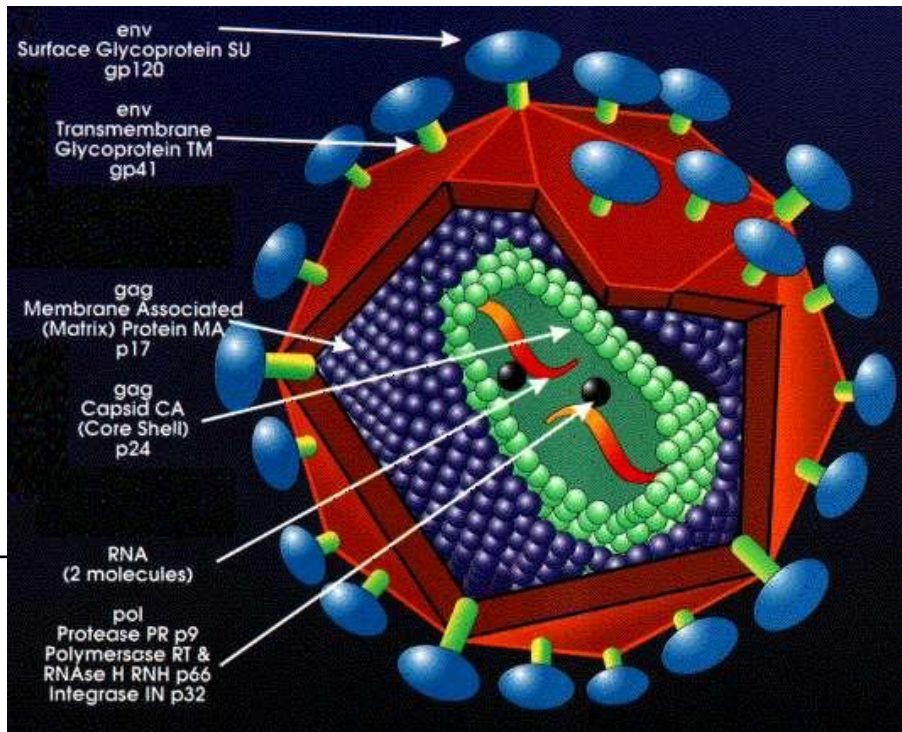
وصف الفيروس:

ينتمي فيروس الإيدز إلى لعائلة الفيروسات المتراجعة **Retroviridae** وتدخل ضمن الفيروسات المسببة للإصابات الكامنة والمزمنة وتتميز بأن فترة حضانتها طويلة. يوجد نوعان جينيان للفيروس وهما حسب ترتيب إكتشافهما «إتش أي في وان **HIV-1**» و«إتش أي في تو **HIV-2**» النوع الجيني الأول **HIV-1** هو الأكثر شيوعاً ومسئول عن أغلب الإصابات الموجودة في العالم، بينما النوع الثاني يصيب قليل الحدود أو الإصابة في البشر وتنحصر إصاباته في غرب إفريقيا. الفيروس كروي الشكل تقريباً قطره حوالي ١٢٠ نانوميتر (أصغر حوالي ٦٠ مرة من خلية كرة الدم الحمراء)، يحتوي علي حامض نووي مكون من قطعتين من الحمض النووي أر إن إيه **RNA** كل واحدة مفردة الخيط وموجبة، كما يحتوي أيضاً في المنتصف بجوار الحمض النووي علي بعض الإنزيمات اللازمة لتضاعف- تكاثر- الفيروس وهي إنزيم النسخ العكسي وإنزيم الإنتيجراز وإنزيم البروتيز وإنزيم الريبونوكلياز شكل (١٣٦).

بالإضافة إلى للمحفظة البروتينية (الكابسيد) التي تحيط بالحمض النووي وتسمى إختصاراً «جاج **Gag**» حيث الحرف الأول **G** مأخوذ من كلمة مجموعة

السرطان والفيروسات...

group، و **ag** مأخوذة من **antigens** وهي بروتينات النخاع **matrix** والقلب **core**، إضافة إلى بروتينات الخارج في الغلاف تسمى **env** عبارة عن من الخارج عبارة عن غلاف مكون من طبقتين من الدهون (فوسفوليبيدات) مأخوذة من الغشاء البلازمي للخلية التي خرج منها غروز فيها رؤوس بروتينية وهي جليكوبروتينات «**gp120**» تحملها سيقان مثبتة بالكابسيد مكونة من ثلاث جزيئات تسمى «**gp41**» والتي تلعب دوراً كبيراً في الإمساك برؤوس الغلاف هذا بالإضافة إلى معقد من الجليكوبروتين والذي يساعد الفيروس في الارتباط والاندماج مع المستقبلات والغشاء البلازمي للخلية الحساسة للإصابة بالفيروس الموجودة في الإنسان. وتعد بروتينات الغلاف خاصة **gp 120** هي الهدف الذي يعمل عليه العلماء في أبحاثهم لإيجاد آلية لتحطيمه وبالتالي يفقد الفيروس جزء هام جداً لعملية الارتباط بالخلية في بداية التكاثر ومن ثم قطع الطريق علي الفيروس حتي لا تتم عملية التضاعف من بدايتها، هذا بالإضافة إلى بروتينات عبارة عن إنزيمات وتسمى إختصاراً بول **pol** وهي إنزيم البروتياز **protease** وإنزيم الناسخ العكسي **reverse transcriptase**، وإنزيم إنتيجراز **integrase**.



شكل (١٣٦) تركيب فيروس الإيدز

الأعراض:

من ٥٠-٩٠٪ من الإصابات بدون أعراض **a symptomatic**، والأعراض تبدأ في الظهور عموماً بعد ٥-٣٠ يوم من التعرض للفيروس. والأعراض العامة للإصابة تشمل حمى، تعب، إرهاق، غثيان، قيء وإسهال، فقدان في الوزن، تورم الغدد الليمفاوية **lymphadenopathy**، التهاب في الزور، طفح جلدي، قرح في الإشية المخاطية، والتهاب سحائي **aseptic meningitis**.

يصيب فيروس الإيدز خلايا كرات الدم البيضاء بصورة أساسية تلك التي تعرف بالتائية المساعدة **helper T-cells**، خاصة التي تحمل مستقبلات **CD4+**، تلك الخلايا ينخفض مستواها-عددها-بصورة كبيرة مع وجود الفيروس بالجسم، مما يجعل ذلك أحد الأدلة الكبيرة علي وجود الفيروس، وأيضاً الخلايا التائية التي تحمل مستقبلات **CD8**، لذا فإن وجود الفيروس بها وتحطيمه لها يضعف مناعة الجسم مما يؤدي إلي هبوط مستواها في الدم، كما يصيب أيضاً خلايا ماكروفاغ **macrophages**، والخلايا البائية **B cells** وأيضاً الخلايا الشجرية **dendritic cells** مما يمهد الطريق لميكروبات إنتهازية منها بكتريا السل وبعض الفطريات، وأيضاً فيروسات تسبب امراض سرطانية مثل فيروس الورم الحليمي **HPV** مؤدياً لتكوين السرطان المعروف بهذا الفيروس، وتسبب السرطان والذي يحدث حوالي ٤٠٪ من المصابين هذا إضافة إلي أن ضعف مناعة

الجسم تسهل إستمرار نمو الخلايا السريع والمستمر أي «سرطاني» ومن ثم تكوين الأورام السرطانية. أيضاً تزيد الإصابة بفيروس الإيدز من مخاطر الإصابة بسرطان كابوسي ساركوما **Kaposi sarcoma**، وكذلك سرطان عنق الرحم **cervical cancer**، عموماً وكما يقول العلماء فإن وجود الفيروس بالجسم يعمل علي إرتفاع مستوي مادة «السيتوكينات **cytokines**» مما يؤدي إلي نمو زائد في الخلايا مما يشجع تضاعف بعض الفيروسات السرطانية **oncogenic viruses** في تلك الظرف بالخلايا منها «فيروس إبشتاين بار **EBV**، وفيروس **HHV8**، وفيروس بابلوما في الإنسان **HPV**».

كما يرتبط بأنواع سرطانية أخرى مثل «ليمفوما الغير هودجكين-**non-Hodgkin lymphoma**» خاصة ليمفوما الجهاز العصبي المركزي، هذا بالإضافة إلي بعض السرطانات الأخرى والتي ترتبط أيضاً بفيروس الإيدز وهي:

١- سرطان الشرج

٢- سرطان هودكين

٣- سرطان الرئة

٤- سرطان الفم والزور

٥- سرطان الكبد

٦- بعض سرطانات الجلد

طرق إنتقال الفيروس:

ينتقل الفيروس عند التعرض لدم من مصاب بالفيروس أو سوائل الجسم، كما ينتقل عن طريق الإتصال الجنسي خاصة إذا إتصلت الإفرازات الناتجة من العملية الجنسية لشخص مصاب-السائل المنوي- مع الأغشية المخاطية الموجودة في الشرج والمستقيم وذلك للشخص المستقبل أو في الفرج أو في الفم

وذلك في حالة عدم إستخدام الواقي (العازل الطبي) الذكري، وخلال نقل الأعضاء من شخص مصاب إلي آخر سليم.

يمكن أن ينتقل الفيروس من الدماء الملوثة بالفيروس، خاصة المشاركة في السرنجات بين متعاطي المخدرات، وأيضاً من الأم الحامل للجنين خاصة خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل وحتى أثناء الولادة، كذلك تزيد الرضاعة من فرصة إنتقال الفيروس للرضيع من الأم المصابة بنسبة قد تصل الي ٤٪. كما أكدت الأبحاث من أنه ليس هناك خطورة لإنتقال الفيروس من خلال براز أو الإفرازات الانفية أو اللعاب أو بصاق أو عرق أو دموع أو بول أو تقيء المصاب طالما لم تصل إليها دم من الشخص المصاب نفسه. لا ينتقل الفيروس عبر لدغ الحشرات، أو خلال الماء أو العطس أو الكحة، او المشاركة في أدوات الطعام مثل الأطباق، وكذلك لا ينتقل خلال حمامات السباحة، أو العرق أو الدموع.

الكشف عن الفيروس في المرضى:

لأن الإصابة بالفيروس تظل كامنة لسنوات عديدة (أكثر من عشر سنوات)، يوصي مركز مقاومة الأمراض CDC بالفحص بداية من سن ١٣-٦٤ سنة، علي الأقل مرة واحدة في العام كإجراء وقائي، يتم تشخيص الإصابة بفيروس الإيدز عن طريق إستخدام تقنية «الإليزا ELISA» وذلك لتحديد الأجسام المضادة للفيروس في عينة من سيرم الشخص الذي نريد إختباره للنوع الأول HIV-1، فإذا كانت النتيجة سالبة للأجسام المضادة أي لا توجد في دم المريض، يعني ذلك أنها سالبة للفيروس أيضاً أي لم تحدث إصابة لهذا الشخص بالفيروس، أما الأشخاص الإيجابيين لهذا الإختبار-توجد في دمائهم أجسام مضادة للفيروس-فإنه يتم إعادة نفس الإختبار للتأكد فإذا كانت النتيجة هي نفسها (إيجابية) يتم إجراء إختبار تأكيدى لإثبات وجود الفيروس وذلك عن طريق تقنية الويسترن بلوت Western-blot وتعتمد علي فصل البروتين، أيضاً يستخدم إختبار الفلورسين المناعي IFA «والذي يعتمد علي تعليم الأجسام المضادة بمادة الفلورسين

والذي يعطي وميض يمكن تحديده بالطرق المناسبة وإذا كانت النتيجة إيجابية أكد ذلك بما لا يدع مجالاً للشك من إصابة المريض بالإيدز.

اللقاح:

معدل حدوث طفرات في هذا الفيروس يعتبر سريع ودائم لذلك فإن الأجسام المضادة للسلاسل التي دخلت الجسم في البداية لا تصلح للتفاعل والقضاء علي السلالات الجديدة الناتجة من عملية التطفر هذه وهذا يفسر السر في عدم التمكن حتي الآن من الحصول علي لقاح فعال ضد هذا الفيروس بالإضافة الي أسباب أخرى، إلا أنه تمت محاولات في السابق حيث ظهر لقاح لفيروس الإيدز ونشر البحث في ٢٠٠٩ تم إنتاجه بإستخدام «**recombinant gp 120 protein**» ويتم إستخدامه في صورة ١٢ حقنة علي مرتين، وكانت نتيجته تقليل حدوث الإصابة في الذين حصلوا علي اللقاح بنسبة ٣١٪ مقارنة بمن أخذوا جرعات وهمية (بلاسيبو). يعمل العلماء الآن لإنتاج لقاح فعال يحقق نسبة وقاية من الإصابة أعلي من ذلك.

لذلك وللوقاية يجب تجنب الممارسات الجنسية الغير آمنة مع أشخاص مصابون بالفيروس، كذلك تجنب إستخدام السرنجات الملوثة أو المستعملة من أشخاص مصابون بالفيروس، وأخيراً يجب علي المرضى إستخدام العلاجات التي تقلل من تدهور الجهاز المناعي، ومن ثم تقلل من خطورة حدوث السرطانات.

دراسة عن لقاح جديد واعد للفيروس:

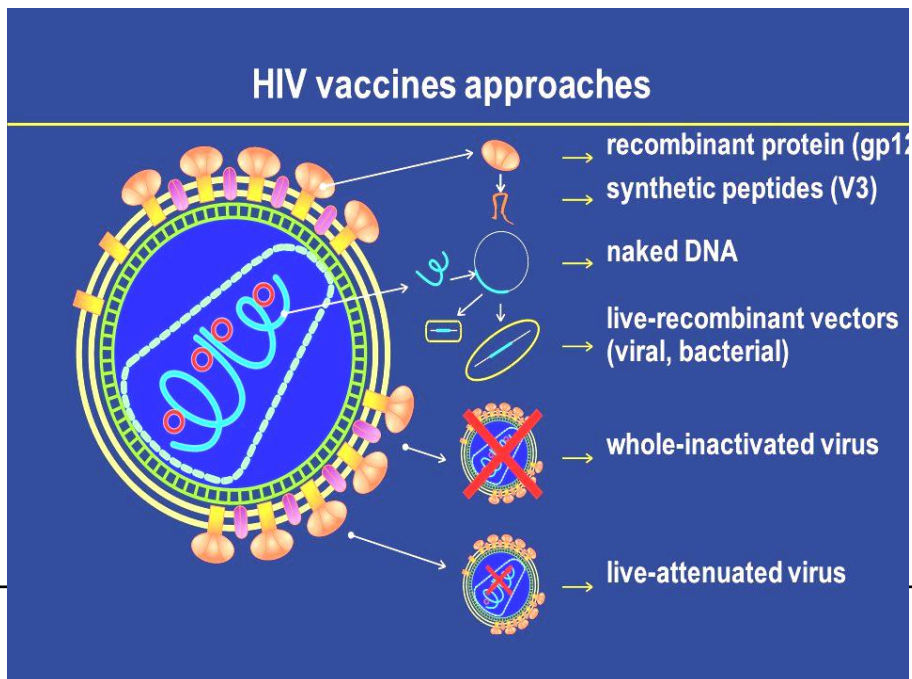
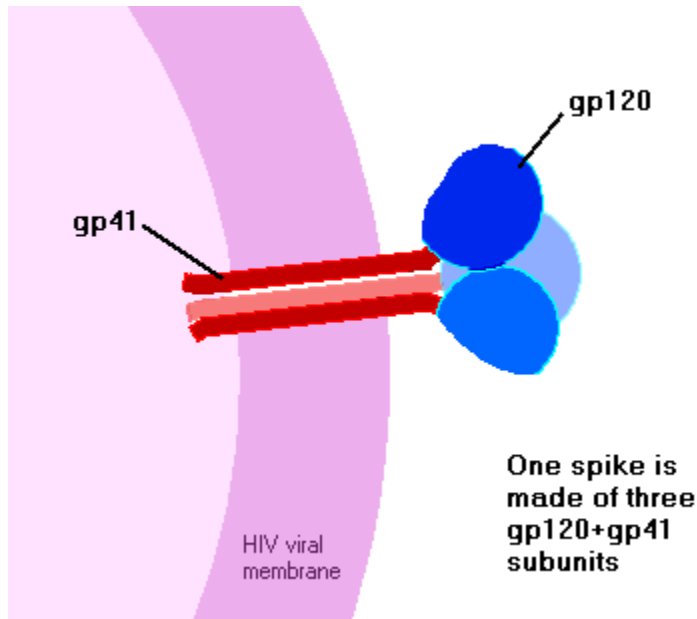
باحثون من جامعة ميريلاند **Maryland** وجامعة ديوك **Duke** قاموا بتصميم لقاح من «بروتين-سكر **protein-sugar**» والذي حفز الخلايا المناعية في حيوانات التجارب بصورة كبيرة، بما يشير بأن ذلك اللقاح سوف يكون واعداً وناجحاً للوقاية ضد فيروس الإيدز. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cell**

Chemical Biology في ٢٦ أكتوبر ٢٠١٧.

اللحاق عبارة عن جزئين، جزء بروتيني وهو في أشواك غلاف الذي يحيط بالفيروس والتي تسمى gp120، والجزء الثاني وهو من السكر ويغطي بروتين gp120، هذا وقد إكتشف الباحثون أن الأشخاص -النادرين- الذين إصيبوا بالفيروس وتغلبوا عليه، وجدت في دمائهم أجسام مضادة خاصة بالبروتين gp120 ومن ثم عند إضافتها له تقوم بمهاجمته، لذلك كانت هناك محاولات عديدة لإنتاج لقاح لفيروس الإيدز يستهدف بروتين gp120 ، لكن تلك المحاولات باءت بالفشل لسببين، أولهما، أن السكر الذي يحيط بالفيروس يتشابه مع السكر في جسم الإنسان، لذا فلا تشعر الخلايا المناعية بأن هذا السكر الخاص بالفيروس جسم غريب، ومن ثم لا تستجيب لتكوين أجسام مضادة لهذا السكر الخاص بالفيروس، السبب الثاني هو وجود أكثر من ٦٠ سلالة من فيروس HIV، هذا إضافة إلى حدوث طفرات بالفيروس بصورة مستمرة، لذلك الأجسام المضادة الخاصة ببروتين gp120 لسلالة واحدة لا تصلح في الوقاية والحماية من الإصابة بسلالات الفيروس الأخرى، وللتغلب على تلك العقبات، ركز وانج Wang ومعاونيه على جزء بروتيني موجود في بروتين gp120 والذي يشترك في جميع السلالات-بنفس التركيب، حيث قام الباحثون بإستخدام طرق الكيمياء التخليقية، ودمج الجزء البروتيني المشترك في جميع السلالات من بروتين gp120 مع جزء من السكر، وذلك لكي يحاكي الجزء من السكر الموجود في غلاف الفيروس، ثم قاموا بحقن هذا المركب (لقاح بروتين-سكر) في الأرانب، والتي إستجابت وأنتجت أجسام مضادة ضد ذلك المركب، وبعد فصل تلك الأجسام المضادة من دماء الأرانب، وإضافتها لبروتين gp120 ، إستطاعت تلك الأجسام المضادة مهاجمة والإمساك بالبروتين gp120 ، وذلك في أربعة من سلالات الفيروس السائدة منها، في المقابل فإنه عند حقن الأرانب بلقاح مكون من الجزء من بروتين gp120 فقط دون جزء السكر، فإن الأجسام المضادة الناتجة إرتبطت فقط بالسلالة الواحدة من الفيروس والتي هي منها اصلاً، هذا ووضح الباحثون

السرطان والفيروسات...

أن حيوانات التجارب أنتجت الأجسام المضادة خلال شهرين فقط، بينما يحتاج الإنسان المصاب بالفيروس إلى سنين عديدة حتي تتكون فيه أجسام مضادة للفيروس (شكل ١٣٧).



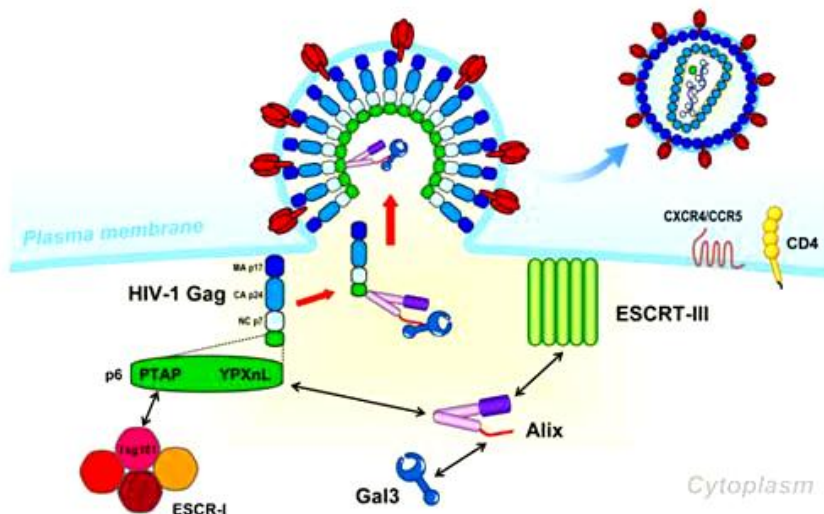
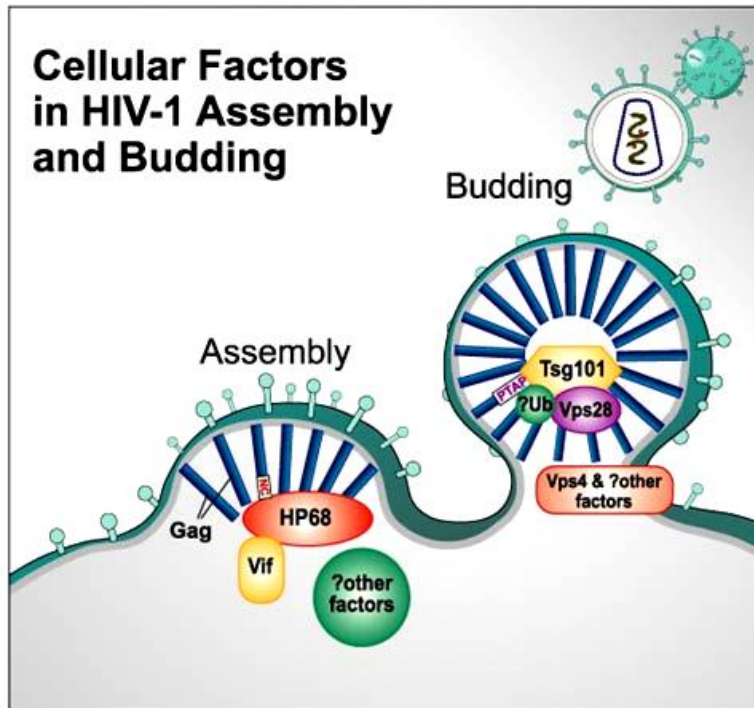
شكل (١٣٧) يبين تركيب أشواك غلاف فيروس الإيدز التي تستخدم في اللقاح

كشف السر في كيفية إختطاف فيروس الإيدز لمكونات الخلايا لحسابه:

عدد من العلماء في جامعة شيكاغو، إستخدموا نموذج الكمبيوتر، للكشف عن ومحاكاة تفاصيل كانت غامضة حول العملية التي يستغلها الفيروس ومن ثم يقوم بدفع الخلايا لمساعدته في إنتشار جزيئاته الناتجة من تضاعفه في الخلية، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية **Proceedings of the National Academy of Sciences** وذلك في ٧ نوفمبر ٢٠١٧. المعروف انه وبمجرد دخول الفيروس إلى الخلية، فإنه يدفع الخلية لصنع كبسولة صغيرة تحيط بغلافه من الخارج، تلك الكبسولة تخرج من خلال غشاء الخلية بعملية تسمى التبرعم **budding**، وبعد تحرر الكبسولة من غشاء الخلية تسبح بعيداً كي تصيب خلايا أخرى بالجسم، وحينما تدخل إلى الخلية الجديدة، تسقط وتحلل تلك الكبسولة، محررة الحمض النووي كي يبدأ في عمله. تشمل عملية التبرعم معقد بروتيني موجود في أشواك غلاف الفيروس يسمى بروتين «جاج **Gag**»، وعن طريق النمذجة بالكمبيوتر، إستطاع العلماء من تصور ومحاكاة لآلية فعل بروتين جاج **Gag** والتي أكدت الإختبارات تصور العلماء عن تلك الآلية، النموذج الذي وضعه العلماء والذي يوضح الأجزاء المفقودة من حلقة تجميع بروتين جاج **Gag** والتي أوضحت نتائج الدراسة عن كيف أن هذا البروتين يستغل بنية الخلية في التحضير لعملية التبرعم، إستعداداً للخروج كي يصيب الخلايا الأخرى، تلك الصورة الواقعية، سوف تكون بمثابة التعرف علي «كعب أخيل» فيروس الإيدز، والتي من ثم سوف تحفز الباحثون لإكتشاف علاجات تدخل للفيروس من خلال نقطة الضعف تلك، من اجل أن توقف تجميع بروتين جاج **Gag**، والذي ينتج عنه

السرطان والفيروسات...

إيقاف عملية التبرعم، وبذلك تتعطل عملية إنتشار الفيروس وإصابته لخلايا أخرى، والتي معناها موت الفيروس (شكل ١٣٨).



شكل (١٣٨) يبين خروج فيروس الإيدز من غشاء الخلية بالتبرعم

العلاج:

يتم العلاج عن طريق المضادات الفيروسية، فقد إستخدمت العديد منها وكانت تهدف الي تعطيل أي خطوة أو عملية من خطوات تضاعف الفيروس من بداية إرتباط الفيروس بمستقبلات الخلية وحتى تحطيم الإنزيمات التي يحتويها الفيروس ويعتمد عليها في تكاثره وأهما إنزيم الناسخ العكسي والمسئول عن تحويل الحمض النووي الفيروسي أر إن إيه RNA الي دي إن إيه، وأيضاً إنزيم الإنتيغراز والمسئول عن اندماج دي إن إيه الذي نتج من فعل إنزيم النسخ العكسي في جينوم «دي إن إيه» الخلية. حاول العلماء إنتاج خليط من مضادات فيروسية تستهدف أكثر من هدف للفيروس في وقت واحد بحيث يكون لها تأثير مضاعف وشديد في القضاء علي الفيروس وضمان ذلك بنسبة كبيرة.

في تقرير عن مكافحة الإيدز لمنظمة الأمم المتحدة ٢٠ يوليو ٢٠١٧، أفاد بتناقص عدد الوفيات من الذروة في ٢٠٠٥ والتي وصلت إلي ٩, ١ مليون فرد، إلي مليون فقط في ٢٠١٧، وذلك لأنه وحسب التقرير معظم المصابين يحصلون علي العلاج المضاد لفيروس «إتش أي في HIV»، وحيث أنه يعيش ٣٦, ٧ مليون شخص مصاب بفيروس الإيدز بالعالم، يحصل منهم ٥٣٪ علي العلاجات المضادة للفيروس، لذلك إرتفعت مدة الحياة المتوقعة لهؤلاء المرضى بعشر سنوات إضافية، كما تهدف المنظمة إلي تشخيص ٩٠٪ من الإصابات بالفيروس، وأيضاً توفير العلاج المناسب لهم، نشرت نتائج الدراسة في دورية «لانسيت

Lancete في يوليو ٢٠١٧، والتي أكدت نتائجها أن نسبة السيطرة علي الفيروس بلغت ٨٤٪ عند تناول المضاد الفيروسي بصورة يومية، و ٨٧٪ عند تناوله كل أربعة أسابيع، وأخيراً ٩٤٪ عند الحقن مضادات الفيروس كل ثمانية أسابيع، حيث تستخدم تكنولوجيا النانو في هذا العلاج الجديد، الذي هو عبارة عن حقن المريض ستة جرعات علاجية في السنة، بدلاً من تناول الأدوية اليومية التقليدية، هذا وقد ظهرت بعض الاعراض الجانبية في جميع من خضعوا للعلاج، منها الإسهال والصداع.

أجسام مضادة خارقة تقضي علي ٩٩٪ من سلالات فيروس الإيدز:

نظراً لأن فيروس الإيدز يتطفر بشكل سريع ويغير من شكله باستمرار مثل فيروس الإنفلونزا، مما ينتج عن ذلك وجود سلالات مختلفة والتي تعوق العلماء في إنتاج لقاح ثابت وفعال للفيروس.

في دراسة جديدة، نجح علماء من المعهد الوطني الأمريكي للصحة بالتعاون مع شركة سانوفي لإنتاج الادوية، وكذلك علماء من كلية الطب في هارفارد ومعهد ماساشوستس للتكنولوجيا من تطوير نوع جديد من الأجسام المضادة قادرة علي مهاجمة وقتل ٩٩٪ من سلالات فيروس الإيدز، كما يمكنها أيضاً منع العدوي بين القروء. تم تصميم تلك الأجسام المضادة عن طريق دمج ثلاثة انواع من الأجسام المضادة للحصول علي نوع واحد من الأجسام المضادة أكثر شمولية وكفاءة وقوة في تأثيرها علي الفيروس، حتي إن كانت بتركيزات منخفضة، تلك الأجسام المضادة تستطيع مهاجمة الفيروس في ثلاثة أماكن حساسة فيه، مما يجعلها تشل قدرته تماماً. هذا وقد وصفت الجمعية الدولية للإيدز هذا الكشف الجديد بأنه تقدم مثير وأضافت انه سوف يطبق علي البشر في عام ٢٠١٨. وقد ذكر العلماء أنهم لاحظوا أن بعد سنوات من الإصابة بفيروس الإيدز، قد ينجح عدد قليل من المصابين بهذا الفيروس بتطوير أجسام مضادة ذات مدي واسع المفعول، بحيث يمكنها من مهاجمة أماكن هامة في الفيروس، ومن ثم قتل عدد كبير من سلالاته

وتحبيدها، وقد اوضحت نتائج تلك الدراسة، أن الأجسام المضادة الجديدة سوف تساعد في علاج ملايين المرضى بهذا الفيروس الخطير، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة العلوم **Science** في سبتمبر ٢٠١٧.

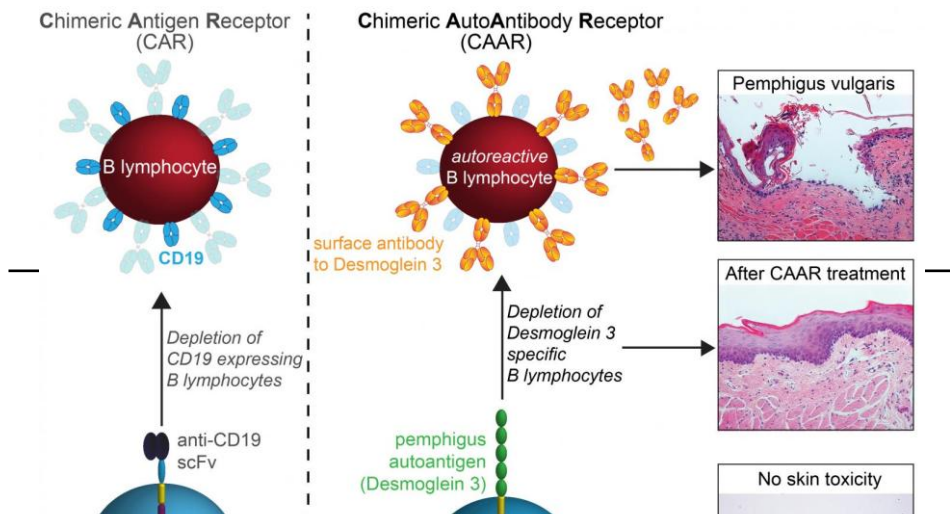
طريقة جديدة تكشف عن سر شفاء حالة الإيدز الوحيدة:

منذ ١٠ سنوات (٢٠٠٧) أُعلن عن شفاء حالة مريض بالإيدز في برلين في ألمانيا وسميت «حالة برلين» وأصبح المريض خالياً تماماً من فيروس الإيدز، وذلك بعد ان نقلت له خلايا جذعية خلال علاجه من السرطان، بعد ذلك حاول الأطباء تكرار تلك النتيجة مع مصابون آخريين، لكنهم المحاولات باءت بالفشل. في تلك الدراسة، قام الدكتور ساكا **Jonah Sacha** وزملاءه في معهد **OHSUs Vaccine&Gene Therapy** بدراسة عن: لماذا كانت حالة مريض برلين محظوظة؟ والتي نشرت نتائجها في مجلة **Nature Communications**، في ١٠ نوفمبر ٢٠١٧. حيث أكتشفوا طريقة جديدة ساعدتهم علي فهم هذا اللغز، فقد شاهدوا أحد انواع القروود (الماكاك) ويسمي **Mauritian cynomolgus** يمكنه أن يستقبل خلايا جذعية منقولة له بنجاح. نجح ساكا وزملاءه في تطبيق نقل الخلايا الجذعية لإثنين من القروود منذ عام من نشر هذه الدراسة، وما زالت تلك القروود حية وسليمة، ولم تعاني بأية اعراض أو آثار جانبية والتي تصاحب عملية نقل الخلايا الجذعية، ومنها تحطم لخلايا الكبد، طفح جلدي، إسهال، وأحياناً تؤدي للموت، مما يعطي للباحثون طريقة أو وسيلة حساسة يتطلبونها كي يكتشفوا سر شفاء «حالة برلين»، ومن ثم تمكن الباحثون من تطبيق ذلك لما يحدث في الإنسان، حيث أنه عند نقل خلايا جذعية للإنسان في حالة أمراض أخرى مصاحبة للدم، مثل أنيميا الخلايا المنجلية أو سرطان الدم فبالإمكان التغلب عليها.

إستراتيجية جديدة لهندسة الخلايا المناعية لمهاجمة فيروس الإيدز:

قام باحثون من مدرسة بريلمان **Perelman** للطب في جامعة بنسلفانيا، وذلك

من خلال بحث الدكتوراة الخاصة بالطالبة راشيل ليمان **Rachel Leibman**، تمت بنجاح خلالها محاولة جديدة لإعادة هندسة **reengineering** الخلايا المناعية التائية لمرضي الإيدز، بغرض زيادة قدرتها علي مهاجمة فيروس الإيدز والتخلص منه، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **PLOS Pathogens** في ١٢ أكتوبر ٢٠١٧. إتمدت تلك الطريقة الجديدة علي تخليق مستقبل أنتيجيني هجين **chimeric** يسمى **CAR**، وهذا الأنتيجين عندما تزود به سطح الخلايا التائية يحفزها علي مهاجمة بشكل متخصص العدو **foe**-فيروس الإيدز- بكفاءة، وذلك من خلال سحب عينة الدم من مرضي الإيدز، ثم تنقية الخلايا التائية منها، ومن ثم إعادة هندستها في المعمل كي تقوم بالتعبير عن بروتين السطح الأنتيجين الهجين في المستقبلات السطحية الخاصة **CARs**، وبعد ذلك يعاد حقنها في المريض، والتي تكون قادرة علي مهاجمة فيروس **HIV**، هذا وقد إستخدمت تلك الطريقة من خلال دراسات سابقة في مهاجمة خلايا السرطان بنفس الآلية. قام الباحثون بعمل تحسين في بروتين **CAR** بطريقة حديثة، حيث جعلته يحتوي علي العديد من الأجزاء **segments** المختلفة-هجين- وذلك بغرض زيادة كفاءة الخلايا التائية في مهاجمة وقتل فيروس الإيدز، والتي أثبتت بالتطبيق مقاومة شديدة وقوة في قتل الفيروس، ومن ثم تراجع الفيروس في الفئران المصابة، خاصة التي تناولت مضادات فيروسية خاصة بالفيروسات المتراجعة **antiretroviral** والتي منها فيروس الإيدز، وذلك قبل تطبيق تلك الطريقة الجديدة، حيث سجلت نتيجة إيجابية كبيرة في قتل فيروس الإيدز مقارنة بإستخدام التطبيق الجديد بمفرده (شكل ١٣٨).



شكل (١٣٨)

يبين استخدام الخلايا التائية في قتل فيروس الإيدز بعد إعادة هندستها

دراسة جديدة عن علاقة التدخين والإيدز:

قام باحثون من مستشفى ماساتشوستس العامة في بوسطن بدراسة نشرت في دورية الجمعية الأمريكية للطب الباطني في سبتمبر ٢٠١٧، مفادها ان الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب **HIV** «إيدز» بين المدخنين يعمل الفيروس علي الإسراع بإصابتهم بسرطان الرئة، ومن ثم يؤدي التدخين إلي الإقلال من متوسط عمر الأشخاص المصابون بالفيروس اكثر من المصابون بالفيروس فقط ولا يدخنون. أشار «كريشانا ريدي» المشرف علي تلك الدراسة أن نحو ٢٥٪ من المصابون بالفيروس والذين يتجاوبون مع مضادات الفيروس عند العلاج، لكنهم يستمرون في التدخين، يموتون بسرعة اكبر بسبب سرطان الرئة، بما يعني أن إقلاع

المصابون بالفيروس عن التدخين، يجعل فرصتهم في الحياة أكبر وكذلك تتحسن صحتهم بصورة أكبر من نظرائهم المصابون بالفيروس والمستمرون في التدخين، وتشير الدراسة أيضاً أنه من المتوقع وفاة ٦٠ ألف من المصابون بالفيروس من أصل ٢٠٠٠, ٦٤٤ شخص مصاب تتراوح أعمارهم بين ٢٠-٦٤ عاماً من سرطان الرئة إذا لم يقلعوا عن التدخين.

تاسعاً: الفيروسات الأخرى والتي ترتبط بالسرطان ويلزم تأكيدها :

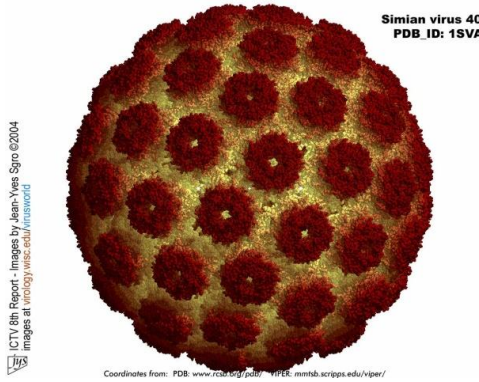
١- الفيروس الذي يصيب القرود «SV40» Simian virus 40

هذا الفيروس يصيب عادة القرود خاصة قرود ريساس *rhesus monkeys*، دونما ظهور أعراض، وأيضاً وجد انه يصيب تجمعات لقرود مكاك *macaque*، لكن كل من «إيدي وهيلمان *Eddy and Hilleman*» في عام ١٩٦٢ وجدوا الفيروس في بعض لقاحات شلل الأطفال والتي تم تحضيرها من خلايا القرود المنزرعة في المعامل في الفترة ما بين ١٩٥٥-١٩٦٣ م، افترضت بعض الدراسات السابقة أن فيروس **SV40** قد يزيد من خطورة إصابة الشخص بأحد انواع السرطانات النادرة والتي تصيب الخلايا المبطنة للرئة أو المتوسطة في البطن والذي يُسمى ميزوسيليوما *mesothelioma*، أيضاً قد يسبب سرطان بالمخ أو بالعظام، أو سرطان الدم، لكن تلك الدراسات لم يتم التأكد بشكل قوي علي صحتها. أوضح العلماء أنه بالرغم من أن فيروس **SV40** يسبب تحول الخلايا التي يصيبها في الإنسان، إلا أنه لا يؤدي الي تحول خلايا القرود المنزرعة بالرغم من وجوده بها.

وصف الفيروس:

الفيروس مكعبي الشكل *icosahedral*، غير مغلفن يحتوي حامض نووي **dsDNA** حلقين مكون من خمسة آلاف قاعدة مزدوجة شكل (١٣٩).





شكل (١٣٩)

صورة بالميكروسكوب الإلكتروني وأخرى تخطيطية لفيروس SV40

أكتشف العلماء أن بعض حيوانات الهامستر **hamesters** يتكون فيها سرطان «ميزوسيليوما» عقب إصابتها بفيروس **SV40**، كما لاحظ العلماء أن الفيروس يمتلك المقدرة على تحويل خلايا الفئران بمزارع الأنسجة إلى سرطانية، هذا بالإضافة إلى أن الباحثين قد إكتشفوا من خلال عينات بيوبسي **biopsy** في بعض سرطانات الإنسان أنها تشابه في ترتيب القواعد النيتروجينية **sequence** لجينوم فيروس **SV40** بما يدل على أنها نتيجة للإصابة بهذا الفيروس.

٢- فيروسات ميورين بوليوما **Murine polyoma viruses**

أكتشف لودويج جروس **Ludwig Gross** عام ١٩٥٣ تلك الفيروسات، وهي تحتوي حامض نووي «دي إن إيه **DNA**» وتتبع عائلة بوليوما فيريدي

السرطان والفيروسات...

Polyomaviridae والتي تسبب أورام سرطانية نادرة في الفئران (العائل الطبيعي)، وأيضاً بالعديد من الأنسجة في صغار الهامستر والفئران والأرانب.

هذا وقد أوضح العلماء أن تحويل فيروس بوليوما الخلايا التي يصيبها إلى سرطانية يعتبر نادراً الحدوث جداً، حيث أن من بين كل مائة ألف خلية مصابة بالفيروس، فقط تتحول خلية واحدة إلى سرطانية.

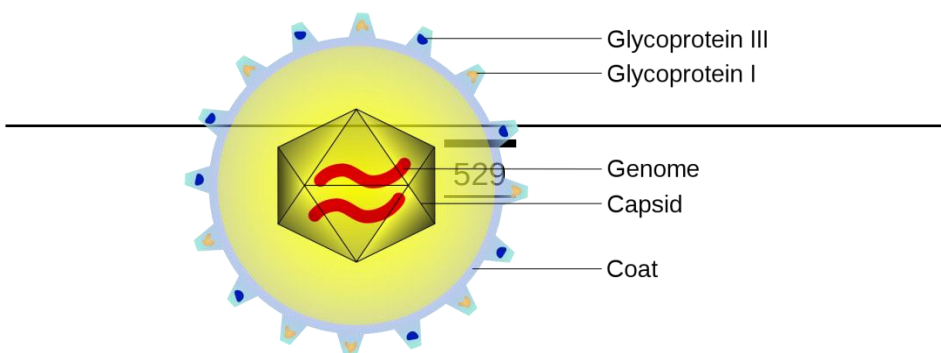
٣- الفيروس الخلوي الكبير «CMV» Cytomegalovirus

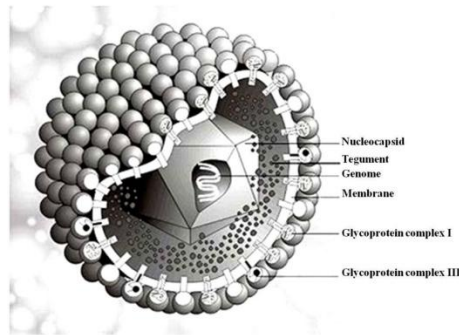
الفيروس الخلوي الكبير CMV هو من فيروسات الهربس والشائع في إصابته كل الأعمار، حيث أن أكثر من نصف البالغين يكونون عمومًا من المصابون بهذا الفيروس عند بلوغهم سن الأربعين، ومنذ إصابة الشخص بالفيروس تظل الإصابة كامنة بالشخص طيلة عمره، دون أية أعراض أو علامات عن تلك الإصابة، لكن يمكن للفيروس أن ينشط ومن ثم قد ينتقل من الأم إلى جنينها في فترة الحمل، مما يستتبعه سلسلة من النتائج السلبية عن المولود منها حدوث تشوهات وفقدان السمع. هذا إضافة إلى أن الأشخاص الذين لديهم ضعف في جهازهم المناعي فيتمكن الفيروس من النشاط ومن ثم إحداث مشاكل صحية مرتبطة بالفيروس. ينتقل الفيروس من الشخص المصاب إلى السليم عن طريق سوائل الجسم.

وصف الفيروس:

الفيروس الخلوي الكبير CMV، من عائلة فيروسات الهربس **Herpesviridae**، وهو كروي، مغلف قطره من ١٥٠-٢٠٠ نانومتر، يحتوي على جينوم dsDNA (شكل ١٤٠).

Scheme of a CMV virus





شكل (١٤٠) رسم تخطيطي يوضح تركيب الفيروس الخلوي الكبير

في بحث نشرته مجلة «الدم Blood» التي تصدرها الجمعية الأمريكية لأمراض الدم **American Society of Hematology**، في عددها ديسمبر ٢٠١٦، أجري باحثون من قسم الوبائيات **Epidemiology** بجامعة نيفادا بالإشتراك مع باحثون من جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، حيث قاموا بفحص عينات من نخاع العظام لعدد ١٢٧ طفل مصاب بسرطان خلايا الدم البيضاء الحاد **acute lymphoblastic leukemia** واختصارها «**ALL**» وهو من أكثر السرطانات شيوعاً في الأطفال من عمر سنتين وحتى ستة سنوات، والتي عادة ما تؤدي لوفاة الطفل المصاب إذا لم تعالج مبكراً، كذلك فحص عينات من نخاع العظام لفريق البحث عدد ٣٨ طفل مصاب بنوع آخر من سرطان الدم وهو **acute myeloid leukemia** «**AML**»، ومن خلال تحديد التتابعات الجينية **nucleotide**

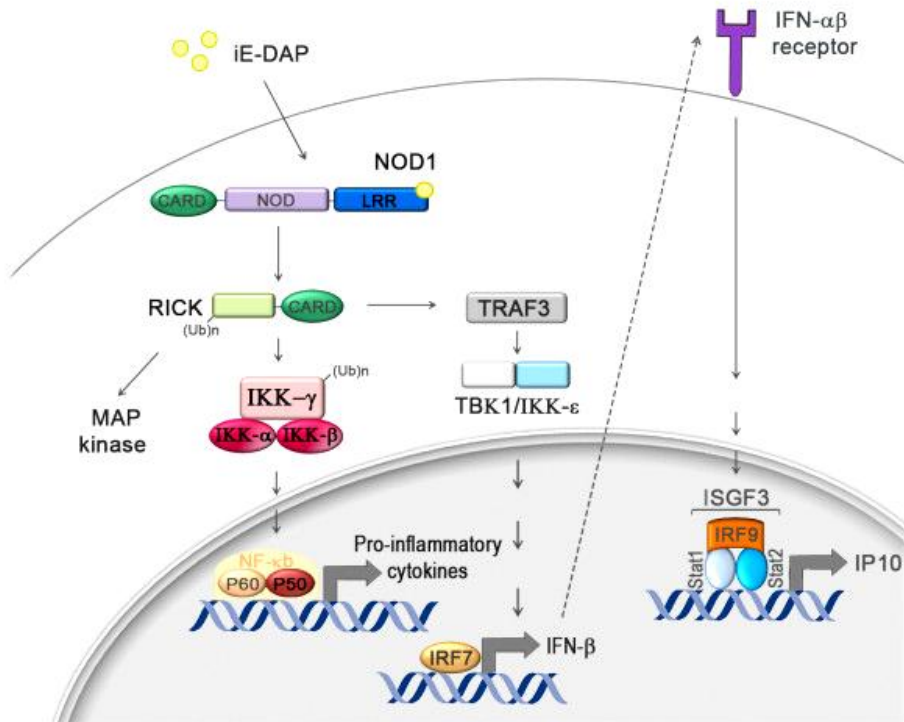
sequence في DNA، تبين وجود آثار لفيروس **CMV** وكذلك جزيئات الفيروس كاملة في عينات الأطفال المصابون بسرطان خلايا الدم البضاء الحاد **ALL**، في المقابل لم يجد الباحثون -أو نادراً- فيروس **CMV** في عينات الأطفال المصابون بالنوع الآخر من السرطان وهو **AML**.

خلص الباحثون أن الأطفال الذين أصيبوا بسرطان الدم **ALL** يكون دائماً نسبة وجود فيروس **CMV** فيهم أكثر من ثلاث مرات (3.7) مقارنة بالأطفال السليمة، بما يعني أن الهربس الوراثي **congenital herpes** يرتبط بالسرطان عند الأطفال، هذا ويضيف فريق البحث في تقريرهم أن تلك النتائج تحتاج دراسات تأكيدية أخرى، ومن ثم إذا ما ثبت -بشكل قوي- أن الفيروس الخلوي الكبير **CMV** يسبب سرطان الدم عند الأطفال فإن ذلك يتطلب السعي لإيجاد لقاح للفيروس تأخذه الأم حتي يمنع إنتقاله للأطفال من الأمهات.

في دراسة جديدة أخرى عن فيروس **CMV** ونشرت في مجلة **PLOS Pathogens** في العاشر من أغسطس ٢٠١٧، قام بها باحثون من كلية الطب في جامعة **Cincinnati**، رأس فريق البحث «مها المنان»، حيث أنه لما كان الفيروس يظل كامناً في جينوم خلايا المصاب، لكنه لا يتضاعف ولا يسبب أية مشاكل، إلا إذا حدث للفيروس إعادة تنشيط **reactivation**. بعد تسعة أشهر من الإصابة بالفيروس، يستقر في خلايا الطحال والغدد اللعابية والرئة والبنكرياس، هذا وقد أوضحت نتائج تلك الدراسة، أن الخلايا المناعية التائية المنظمة **regulator T cells**، يمكنها أن تقوم بتنشيط الفيروس أو تثبطه وذلك يرجع للمكان الموجودة فيه بالجسم مع الفيروس، من حيث وجودها في الطحال فإن غيابها أو نقصها في الطحال، يؤدي إلي تقليل عدد الفيروسات -الحمل الفيروسي- ومن ثم زيادة في نشاط الخلايا المناعية، في المقابل فإن زيادة عدد تلك الخلايا التائية المنظمة في الغدد اللعابية يعمل علي تثبيط وعرقلة عمل الفيروس وكذلك منع تضاعفه.

كانت دورية **The Proceedings of the National Academy of**

Science قد نشرت بحث في ١٤ نوفمبر ٢٠١٦، قام بها باحثون من «جون هوبكنز» تتعلق بأن حدوث طفرات جينية في الخلايا، يؤدي إلى تغيير في بروتين يسمى **NOD1**، والذي يقوم بدور في مناعة الجسم الطبيعية في الإنسان، هذا التغيير الذي يحدث في بروتين **NOD1** يزيد من قابلية-حساسية-الخلايا للإصابة بالفيروس الخلوي الكبير **CMV** ومن ثم قام الباحثون في تلك الدراسة بتعديل هذا البروتين جينياً، عن طريق معاملة الخلايا بأجزاء بكتيرية تسمى **iE-DAP** وذلك من أجل هندسة الخلايا جينياً وتعديل صورة بروتين **NOD1** وجعله غير فعال-تعطيل دوره- مما يؤدي إلى التقليل من مستوى تضاعف الفيروس بالخلايا، تلك الطريقة في مقاومة الفيروس أكثر فعالية مقارنة باستخدام الطرق العديدة في مقاومة الفيروس، شكل (١٤١).



شكل (١٤١) يبين دور المكون البكتيري في تحفيز الخلية لمقاومة الفيروس
الخلوي الكبير

■ ■ الفصل الحادي والحشرون الفيروسات والعلاج الجيني

كانت أشانتي دي سيلفا في عام ١٩٩٠ طفلة عمرها
أربعة أعوام، وهي أول إنسان يتم تطبيق العلاج الجيني



عليها بنجاح، وذلك بإشراف أطباء من جامعة كارولينا الجنوبية، رأس فريق الأطباء الدكتور «فرنش أندرسون». كانت أشانتي تعاني من المتلازمة المشتركة لنقص المناعة والتي تسمى اختصاراً «سكيدز SCIDS»، هذا المرض ينتج عن طفرة في احد الجينات بكرات الدم البيضاء، مما يؤدي إلى قصور شديد في الجهاز المناعي، ويسمى «مرض طفل الفقاعة» وذلك لحساسية الطفل المريض للإصابة بأي ميكروب عابر، ونادراً ما يموت الطفل المصاب قبل أن يصل لسن البلوغ. قام أندرسون وزملاءه بإدخال جين صحيح وجديد من DNA، وذلك من أجل تصحيح الطفرة التي كانت تشفر للبروتين المعيب والذي يسبب المرض، استخدم أندرسون احد فيروسات ادينو-الغدية-بعد تعديله وراثياً، من اجل أن ينقل نسخة من الجين الصحيح مكان الجين المعطوب، في خلايا كرات الدم البيضاء لأشانتي، والذي ادي إلى شفاءها.

بعد نجاح العلاج الجيني في حالة أشانتي، شجع ذلك الباحث «فيشر» في مستشفى أطفال نيكر في باريس، حيث قام بتطبيق العلاج الجيني بنفس الأسلوب السابق علي ١٠ اطفال مرضي بنفس مرض أشانتي دي سيلفا، حيث قام بإدخال جين جديد في خلايا نخاع عظام الأطفال العشرة المرضي، وبدا أنهم قد شفوا بالكامل، لكن حدثت مأساة لطفلين منهم، حيث أصيبوا بنوع نادر من سرطان الدم لوكيميا، وأقر الجميع بأن ذلك الحادث قد يكون أمر عارض، حيث دلت الشواهد والاحتمالات علي أن الفيروس قد أوصل في خلاياهم الجين، لكن إستقر هذا الجين في مكان قريب جداً من جين سرطان «أنكوجين» مما تسبب في تنشيط هذا الجين المسرطن، وادي إلى إستمرار خلايا كرات الدم البيضاء في الانقسام

والتمو دون تحكم ودون توقف، فتكون السرطان.

ونظراً للصعوبات التي واجهت العلماء عند إدخال الجينات من خلال أغشية الخلايا، داخل الخلايا، حيث أنه عند حقن DNA (الجين) الخام بمفرده داخل الخلايا، إتضح أن تلك الطريقة لا تحقق الهدف المطلوب، حيث قد يواجه الجين إنزيمات تعمل علي تحطيمه، أو مهاجمة الجهاز المناعي، علي إعتبار انه جسم غريب. من اجل ذلك فكر العلماء في إستخدام الفيروسات كنواقل لتلك الجينات، وذلك إستناداً إلي حقيقة أن الفيروسات متخصصة في إصابتها للخلايا، كما انه من الممكن نزع الجزء المسئول عن العدوي من جينوم الفيروس الذي سوف يستخدم كناقل.

إستغلال الفيروسات في أغراض صحية:

أحد الإستخدامات المفيدة للفيروسات لصالح صحة الإنسان، هو إستخدام الفيروسات في مجال العلاج الجيني **gene therapy**، والتي يمكن للإنسان إستغلال الفيروسات في نواحي متعددة كما يلي:

إستخدام الفيروسات كنواقل Vectors

تستخدم الفيروسات كنواقل في مجال العلاج الجيني، لتوصيل **deliver** جين إلي-إدخال-في المرضى الذين ينقصهم هذا الجين، أو قد يحملون نفس الجين لكنه مُعطّل-نسخة معطوبة **defective version** - ومن ثم يشفر هذا الجين الذي تم إدخاله عن البروتين ويعالج النقص المسبب للمرض. تقوم الفيروسات أيضاً بتوصيل الأنتيجينات أو اللقاحات الفيروسية في أماكنها الصحيحة للاستجابة المناعية، أو قد تستخدم الفيروسات المعدلة وراثياً في علاج بعض أنواع السرطانات **oncotherapy**، أيضاً قد تستخدم لأغراض بحثية.

أمثلة لإستخدام الفيروسات كنواقل:

١- فيروس أدينو Adenovirus

يحتوي فيروس ادينو علي حامض نووي-جينوم-عبارة عن dsDNA، ويتم استخدام هذا الفيروس كناقل في العلاج الجيني، لما لهذا الفيروس من مميزات، من بينها:

أ-يمتلك قدرة كبيرة في إصابة خلايا في مرحلة ما بعد الانقسام الميتوزي **post-mitotic cells**

ب-البدء السريع في عمل والتعبير الجيني **gene expression** للجين الذي تم إدخاله، وذلك خلال ٤٨ ساعة من بدء عملية النقل

ج-ندرة حدوث طفرات وتجنب المخاطر المترتبة علي حدوثها، بعد عملية غرس الجين **insertion**، في الجزء الجيني الزائد **episomal**

د-إتساع جينوم الفيروس (٣٧ ألف قاعدة نيتروجينية)، وتلك من المميزات هـ-سهولة الحصول -بصورة روتينية-علي تحضيرات نقية ومركزة من جينوم الفيروس

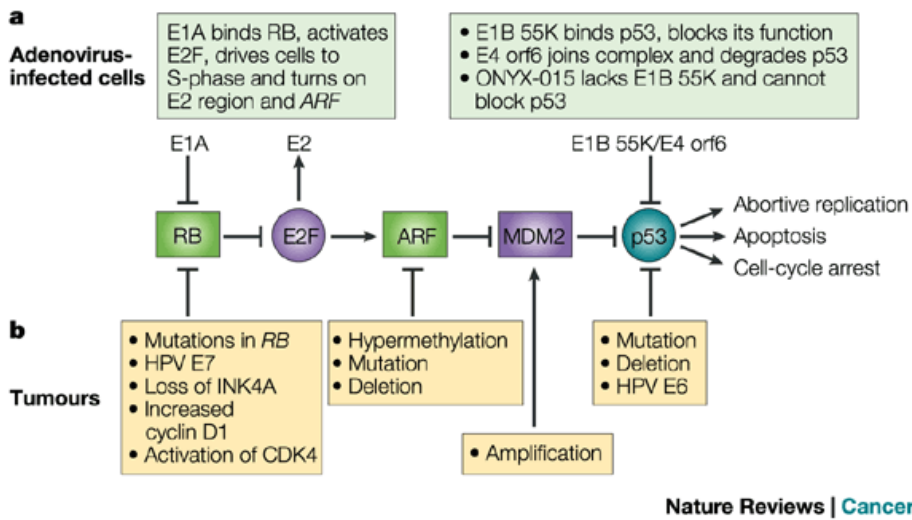
و-للفيروس أكثر من ٥٠٪ انواع متخصصة قادرة علي إصابة الإنسان والحيوان الجيل الأول من نواقل فيروس ادينو:

قدرة الفيروس الناقل علي حذف جينات **E1 and E3 deleted**، حيث أن جين **E1** يشفر لآنتيجينات الخلايا الورمية **T antigens** وهما **Rb and P53**، أما جين **E3**، فهو غير ضروري، حيث أنه يشفر لبروتين يقوم بالتعديل المناعي **immunomodulator**، مثل تعديل محفظة الفيروس «كابسيد **capsid**» من أجل التقليل من حساسيتها المناعية **immunogenicity**، حتي لا يقوم بالجسم بمهاجمتها بالأجسام المضادة، وبذلك يتمكن الفيروس المعدل من إستهداف والوصول إلي أماكن إستقبال **receptors** علي الخلايا، هذا ومن الممكن هندسة بروتينات لأشواك **spikes** أو ألياف **fibers** الموجودة علي كابسيد الفيروس.

الجيل الثاني من نواقل فيروس أدينو: وفيها حذف جينات **E1. E3**، هذا إضافة

إلى حذف لجين E2 او جين E4

الجيل الثالث من نواقل فيروس أدينو: وفيها حذف كل الجينات، بحيث تحتوي إثنين فقط هما، **Psi and ITRs**، هذا ويحتاج فيروس أدينو الناقل إلى فيروس مساعد ويتم حذف جين E1 به (شكل ١٤٢).



شكل (١٤٢)

يبين دور فيروس أدينو في نقل أو الجينات حذف لعلاج الخلايا السرطانية

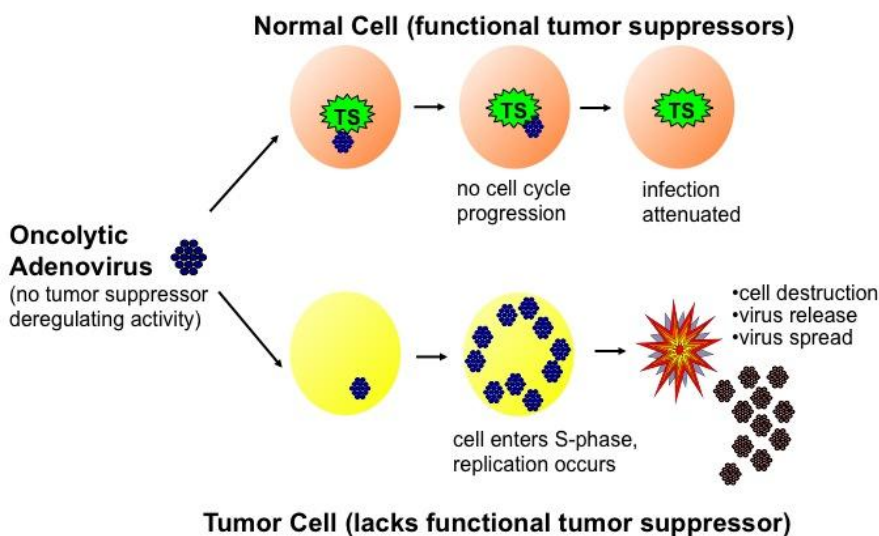
تطبيقات علي استخدام فيروس أدينو كناقل:

أولاً: ناقل فيروس ادينو-المرتبط «Adeno-associated virus» AAV

فيروسات أدينو مكعبة الشكل، تحتوي جينوم ssDNA، لها مزايا متعددة عند استخدامها كناقل منها:

أ-يحتوي الفيروس علي مدي واسع من الجينات، والتي تشفر لبروتينات عديدة long-term gene expression، شكل (١٤٣)

ب-لها العديد من الانواع المناعية multiple serotypes



شكل (١٤٣) يبين دور فيروس أدينو في علاج السرطان

٢-نواقل الفيروسات الإرتجاعية Retroviruses vectors

تلك الفيروسات إضافة أنها تصيب الخلايا الغير موصلة **non-delivery** cells، فإن لها مدي كبير من التعبير الجيني **long-term expression**، موجودة في صورة فيروس أولي **provirus**، حيث يندمج مع جينوم الخلية ويظل يترجم ما يحمله من شيفرات إلي بروتينات، طالما يتضاعف الجينوم الذي يحمله، أيضاً يمكن غرس جين كبير يسع اكثر من ٨ آلاف قاعدة، كما يمكن أن يحدث بها

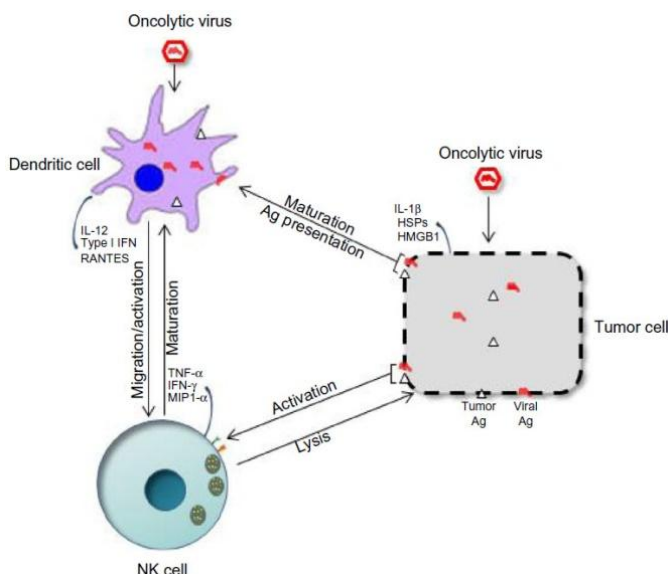
طفرات في الجينات التي يتم غرسها، وذلك للوصول إلى بعض الأهداف التي تتحقق من حدوث تلك الطفرات.

٣- فيروس فاكسينيا المعدل «أنكرا» MAV «Ankra»

يحتوي هذا الفيروس على جينوم عبارة عن dsDNA، أيضاً يعتبر هذا الفيروس كناقل غير قادر على التضاعف، حيث هو عبارة عن لقاح لفيروس الجدري المنقرض، له القدرة على إصابة خلايا متنوعة للطيور، لكنه لا يصيب خلايا الثدييات، لذا فإن من مميزات فيروس فاكسينيا، أنه قادر على توصيل الجين مباشرة للإنسان عن طريق غرس هذا الجين في بلازميد، وهو بدوره يقوم بتوصيله للفيروس، الذي في النهاية يصيب الإنسان، تاركاً هذا الجين بداخله.

في دراسة حديثة نشرت في مجلة **Science Immunology** في ١٩ مايو ٢٠١٧، عن استخدام فيروسات الجدري، ومنها فيروس فاكسينيا المعدل «أنكرا» **(MVA) modified vaccinia virus Ankra**، ذلك الفيروس له تأثير علاجي مناعي قوي ضد الخلايا الورمية، حيث تظل السرطانات المتأخرة والمنتشرة، تمثل تحدياً كبيراً عند استخدام العلاج المناعي كي يتم تحديد أنتيجينات السرطان، وذلك من أجل تخليق أجسام مضادة تقضي على الخلايا السرطانية. لذا قام **Peihong Dai** وآخرون، باستخدام فيروس فاكسينيا المعدل «أنكرا» المثبط **inactivated** والذي تم معاملته بالحرارة أو الأشعة فوق بنفسجية، وتؤدي نتيجة تثبيطه إلى تكوين مستويات من تكوين «إنترفرون» مقارنة باستخدام فقط الفيروس **MVA** من خلال تخليق المركب الحلقي **guanosine monophosphate-adenosine-monophosphate**، لذا فإن حقن الفيروس المثبط **iMVA** «MVA» كانت له من الفعالية والكفاءة النشطة والمستمرة في مقاومة الخلايا الورمية السرطانية، في أنواع سرطانات مثل سرطان الجلد وسرطان القولون كنادج، وكانت تلك الكفاءة والفعالية أعلى عند إختباره على الفئران البرية **wild type**، في المقابل قلت تلك الكفاءة في الفئران التي كانت

لديها نقص في **STING-or Batf3-deficient mice** بالخلايا المناعية «الشجيرية **dendritic cells**»، مما يدل على أن كل من أنهما ضروريان لمساعدة الفيروس المثبط **iMVA** في دوره الضد سرطاني بالعلاج المناعي (شكل ١٤٤).



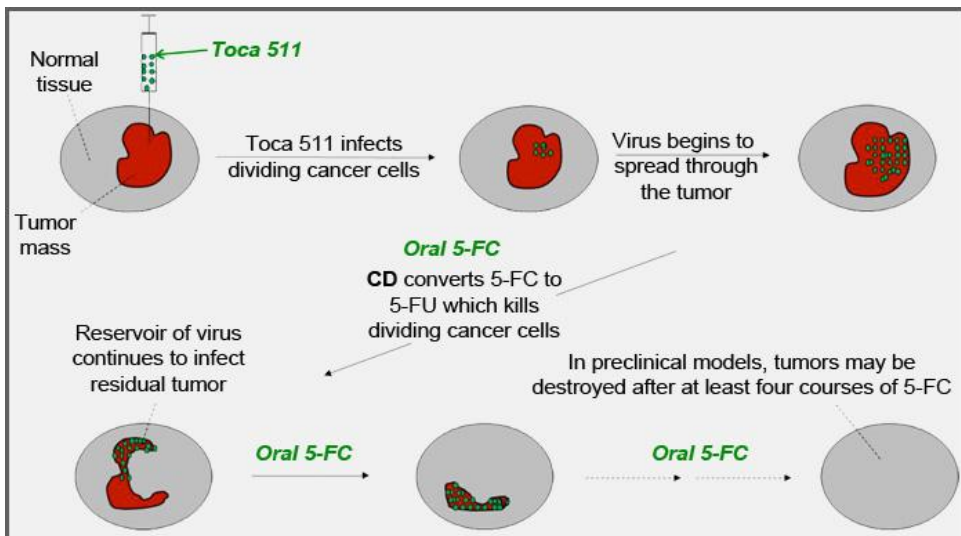
شكل (١٣١) يبين دور فيروس سرطاني في تحفيزه الخلايا المناعية

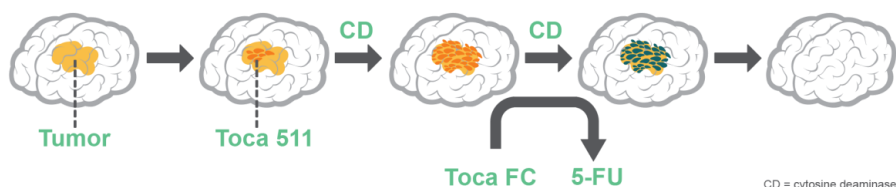
٤- استخدام فيروس توكا ٥١١ في العلاج الجيني لسرطان المخ:

قام الدكتور كلارك شين **Clark Chen** رئيس قسم جراحة الأعصاب بكلية الطب في جامعة مينيسوتا **Minnesota**، باستخدام طريقة جديدة من العلاج الجيني في علاج سرطان المخ الخبيث والحميت «جليوما **gliomas**» حيث بقي الأفراد الذين تم علاجهم بتلك الطريقة الجديدة ثلاث سنوات (٤, ١٤ شهراً) مقارنة بالذين لم يعالجوا بهذه الطريقة والذي يعيشون في المتوسط ثمانية أشهر

فقط. المعروف أن سرطان المخ جليوما يصيب ويمسك بالخلايا العصبية والألياف، ويجنح للانتشار في نسيج المخ الطبيعي، مما يؤدي إلى صعوبة كبيرة في إزالته، وفي بعض الأحيان إستحالة علاجه. في تلك الدراسة، تم إستخدام العلاج الجيني، وذلك بعد الخضوع للعلاج الكيماوي المناسب والخاص باورام المخ، حيث إستخدم الدكتور كلارك توكاجين **Tocagene** وهو مزيج مكون من **Toca511 and TocaFc**، وهو مكون من مركب غير نشط بيولوجياً ويتم أيضاً في الجسم لإنتاج الدواء، حيث يقوم مزيج **Toca511 and TocaFc** بتحويل الورم السرطاني بالمخ إلى مصنعاً لإنتاج دواء مضاد سرطاني، في الوقت نفسه يقوم بتحفيز الجهاز المناعي من خلال نظام آليات مشتركة لمهاجمة السرطان. في تلك الدراسة، قام كلارك بحقن المرضى في البداية بفيروس «**Toca511**» وهذا الفيروس الناقل يصيب ويتضاعف فقط في الخلايا الورمية المنقسمة، وبمجرد دخول الفيروس للورم السرطاني بالمخ، يتقل للخلايا جين يشفر لبروتين، هذا البروتين عبارة عن إنزيم يسمى **(CD) cytosine deaminase**، بينما مركب **Toca Fc** الخامل، فيحوّله إنزيم **CD** إلى دواء مضاد للسرطان يسمى

anti-cancer drug flurouracil، والذي يقوم بقتل خلايا السرطان، هذا العلاج يعتبر أكثر أمناً وسلامة للمرضي، تلك الدراسة تم عرض نتائجها في المؤتمر الدولي تحت عنوان **Molecular Targets and Cancer Therapeutics**، والذي عقد في فيلاديلفيا **Philadelphia**، في أول نوفمبر ٢٠١٧.





العلاج الجيني للمرض أحادي الجين Monogenic disease

يتكون المرض نتيجة طفرة تحدث في جين واحد، وتكون النتيجة أن واحد من بين كل ٢٠٠ يولدون يحملون هذا المرض، أحد العلاجات لمثل هذه الأمراض، هو العلاج الجيني بإستخدام الفيروسات **viral gene therapy**، هذا وقد أجريت أكثر من ١٨٠٠ محاولة علاج بمثل هذا الإسلوب العلاجي، والجدول (٦) يبين أمثلة لبعض الفيروسات المستخدمة كنواقل في العلاج الجيني:

المرض	النقص defect	الإنشمار incidence	الفيروس الناقل
١-مرض نقص المناعة المشترك	أ-نقص أدينوسين دي أميناز Adenosine	أقل من ٦ لكل مائة ألف فرد	الفيروس المتراجع Retrovirus

السرطان والفيروسات ...

Retrovirus	واحد لكل خمسون او مائة ألف فرد	deaminase (25%) ب-نقص في مستقبلات سيتوكين سلسلة جاما المشتركة	الشديد severe combined immunodeficiency
فيروس أدينو- المرتبط Adeno associated virus «AAV»	واحد من كل مليون	ليوبروتين ليباز	٢-مرض اضطراب أيض الدهون أو نقص إنزيم ليوبروتين ليباز Lipoprotein lipase
فيروس أدينو- المرتبط	واحد من كل ٣٠ ألف ذكر	نقص عامل ix	٣-مرض النزف الدموي «هيموفيليا» hemophilia
فيروس AAV	مرض الشبكية الوراثي «واحد من كل ٢٠٠٠ أو أقل من ١٠٪ LCA واحد كل ٨٠ ألف	نقص صبغة الخلايا الطلائية في الشبكية- خاصة بروتين حجمه ٦٥ ألف دالتون	٤-مرض تدمير الشبكية «ليبر» Leber.s congenital amaurosis

العلاج الفيروسي للأورام السرطانية Viral oncotherapy

بعض الفيروسات التي تم إستخدامها في علاج الأورام السرطانية للأسباب التالية:

أولاً: تحطيم الأورام السرطانية

السرطان والفيروسات...

ثانياً: بعض الفيروسات التي تصيب الحيوانات -وليس الإنسان-، تتضاعف بشكل إنتقائي في الخلايا الورمية في سرطانات الإنسان، مثل فيروس ميكسوما **myxoma**، وفيروس سينيكا الوادي **Seneca Valley virus**.

ثالثاً: فيروسات معدلة تستهدف وتقتل -فقط- الأورام السرطانية، غالباً عن طريق تحفيز الخلايا المناعية للقيام بذلك، عن طريق عدة آليات، هي:

١- إستهداف مستقبلات **receptors targeting**، موجودة علي الخلايا الورمية السرطانية، وذلك إما بتعديل أو تغيير أشواك الهيم أجلوتينين **HA** في فيروس الحصبة، لمهاجمة أو إستهداف واسمات الأورام **tumor markers**

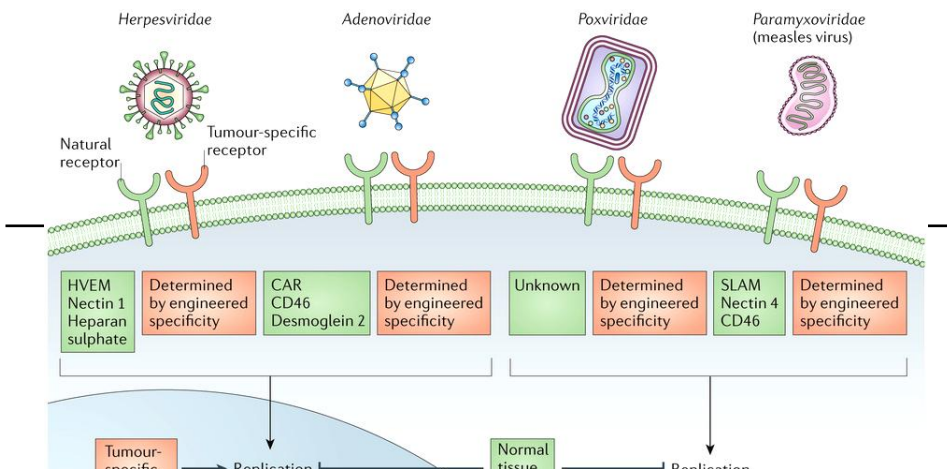
٢- هندسة جليكوبروتين **D**، في فيروس «هربس سيمبليكس **HSV**، كي يحوي مكونات مناعية مثل **IL-13** أو اجسام مضادة وحيدة النسيلة **single-chain antibodies**، متخصصة لمستقبل عامل نمو ٢ في الخلايا الطلائية في أورام الإنسان السرطانية **human epithelial growth factor receptor 2**، وبالأخص الخلايا الورمية في سرطان الثدي وسرطان المخ.

٣- فيروس أدينو **Adenovirus**

يتم غرس -إضافة- مجموعة **domains**، كي تتعرف علي أنتيجين الخلايا الورمية السرطانية في الألياف (شكل ١٤٥).

٤- بروتين هكسون المتخلل **Hexon-interlacing protein**

٥- عمل منظم **adaptors**، كي ترتبط بألياف علي بعض الفيروسات للقيام بوظيفة محددة.



شكل (١٤٥) يبين دور بعض الفيروسات في علاج السرطان

فيروس ميكسوما Myxoma virus

هذا الفيروس تم إدخاله في أستراليا لإصابة، ومن ثم التخلص من الأرانب البرية التي كانت تسبب هلاك وتهدد المحاصيل الحقلية هناك، يتميز ذلك الفيروس فيروس ميكسوما بإستحالة تضاعفه في عائل آخر غير الأرانب، كما انه يصيب وينم في العديد من مزارع خلايا الإنسان، ويرجع ذلك لفشل تلك الخلايا في تكوين إستجابة مناعية ضد الفيروس، هذا إضافة إلي عدم قدرتها علي تنشيط مسارات **pathways** خلوية ذات علاقة بتحول الخلايا السرطاني **transformation**.

فيروس وادي سينيكتا Seneca Valley virus

تم تعريف هذا الفيروس كأحد الملوثات **contaminant**، في أوساط مزارع خلايا من سيرم بقري **bovine serum**، أو **Porcine typism**. يمتلك هذا الفيروس خاصية هامة وهي قدرته علي مهاجمة -بشكل -إنتقائي -بعض السرطانات المعينة **selective tropism for cancers**، تلك السرطانات تتميز

بخصائص **neuroendocrine** ، مثل التي بالخلايا الصغيرة في سرطان الرئة، وسرطان الشبكية، وسرطان الخلايا العصبية، وسرطان النخاع **medulloblastoma**، وقد سجل هذا الفيروس نجاحاً كبيراً في علاج تلك السرطانات في فئران التجارب.

فيروس الحصبة Measles virus

سلالة من فيروس الحصبة تم إضعافها في شكل لقاح لعلاج الخلايا الورمية السرطانية، تلك السلالة من فيروس الحصبة تتضاعف-بصورة إنتقائية-في الأورام السرطانية التي لا تستطيع أن تضاد **antagonize** المضادات الفيروسية، وهي **STAT1 and MDA5**، هذا إضافة إلي أن فيروس الحصبة المعدل به جينات تدعيم يوديد الصوديوم البشري **human sodium iodide (NIS)**، كما انه وأثناء العلاج بهذا الفيروس، يمكن عن طريق أشعة جاما التي تصدر من النظائر المستخدمة، أن تكون رؤية وتتبع تضاعف الفيروس خلال الورم السرطاني، من الوضوح بحيث تساعد في العلاج، كما أنه عند حقن نظائر مشعة، فإنه يصدر منها أشعة بيتا التي لها تأثير إشعاعي سام.

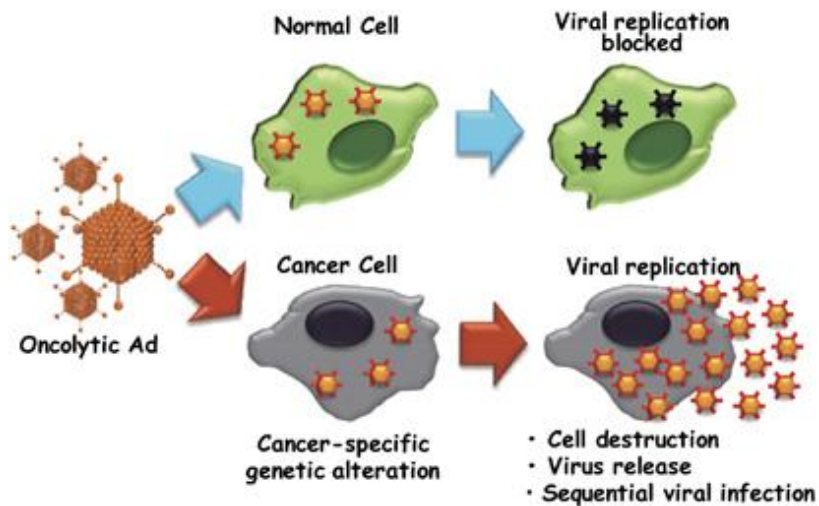
فيروس الهربس Herpes virus

يحتوي فيروس هربس علي جين **GM-CSF**، يعمل علي تحفيز إنتاج الخلايا الحبيبية **granulocytes**، وكذلك الخلايا الأكولة «الماكروفاج» وهي مناعة تكيفية **adaptive**، تستهدف وتهاجم أنتيجينات الخلايا الورمية السرطانية، هذا إضافة حذف **deletion** لجينات هي **ICP34.5 and USH**، وهذ جينات مسئولة عن وتحفز إنقسام الخلايا الورمية السرطانية، أيضاً حذف جين **ICP47**، بحيث لا يحدث تثبيط في خاصية مناعية لمقاومة الفيروس وهي إستحضار الخلايا المناعية عند وجود جسم غريب-فيروس-وتسمى **antigen presentation**، الصورة أو النسخة الثالثة **Phase III** من فيروس الهربس المعدل والمستخدم في

العلاج المناعي، فتم إستخدامها لمهاجمة خلايا سرطان الجلد **melanoma**، بحيث يخترق الفيروس خلايا الورم السرطاني، وقد أسفر العلاج بفيروس هريس عن إستجابة بنسبة ١٦٪ مقابل ٢٪ عند إستخدام **GM-CSF** بمفرده.

فيروس أدينو Adeno virus-CG0070 ومرتبطة به GM-CSF

هذا الفيروس المعدل يتضاعف فقط في خلايا الورم السرطانية، والتي ينقصها جين **Rb-deficient**، ومن ثم تستخدم اطواره **II. III** بنجاح في علاج سرطان المثانة عن طريق ما يسمى التسرب **intravesical infusion**، شكل (١٤٦).

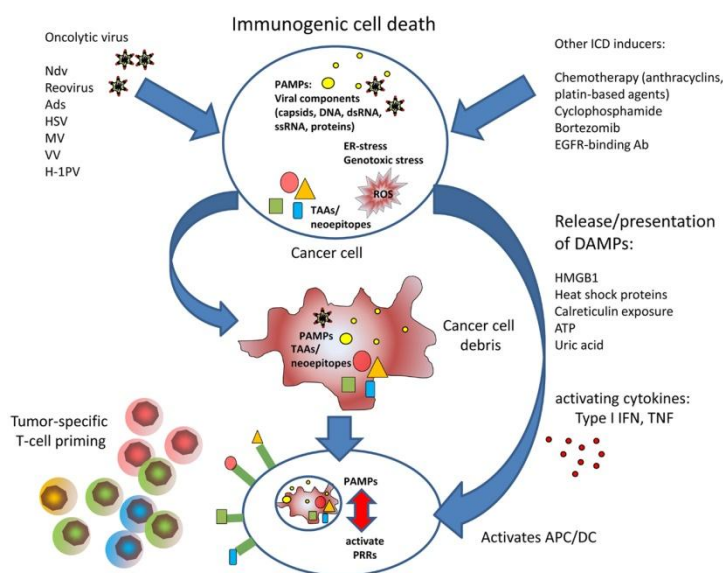


شكل (١٤٦) دور فيروس أدينو في إستهداف الخلايا السرطانية

فيروس فاكسينيا Vaccinia virus JX-594

هذه السلالة من فيروس فاكسينيا مزود به **GM-CSF**، والذي يقوم بحذف أو إزالة جين موجود بوفرة في الأورام السرطانية ويشفر لبروتين **Thymidine kinase**، تم إختبار قدرة هذا الفيروس علي التغلغل وإختراق الأورام السرطانية

المنتشرة، فبعد حقنه في الوريد ومن ثم إنتشاره في الدم بما يسمى «فيروسيا viremia». إستخدم فيروس فاكسينيا هذا في علاج ٢٣ مريض بأورام سرطانية من النوع الصلب solid في مراحل متأخرة مثل سرطان القولون، وسرطان المبيض، وسرطان البنكرياس، وسرطان المعدة. يتضاعف هذا الفيروس في نصف خلايا المريض الورمية تقريباً، هذا وقد تم رصد نشاط ضد سرطاني antitumor activity لهذا الفيروس في حوالي نصف المرضى الذين تم حقنهم بالفيروس شكل (١٤٧).



شكل (١٤٧) العلاج الجيني للسرطان بإستخدام الفيروسات

العلاج الجيني لسرطان البروستاتا:

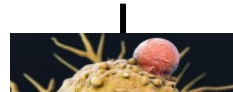
يُعد سرطان البروستاتا سبب رئيسي في وفاة الرجال (حوالي ٣٠ ألف في العام) بعد سرطان الرئة، من اجل ذلك فكر العلماء في إستخدام العلاج الجيني لزيادة فعالية وكفاءة العلاجات الأخرى الشائعة الإِستخدام في علاج هذا النوع من

السرطان، مثل العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي.

يستخدم الأطباء والباحثون أحد الفيروسات (فيروس البرد المعدل) كناقل، والذي يحمل جينات جديدة لتوصيلها للخلايا الورمية في غدة البروستاتا، وبعد إصابة الفيروس لخلايا البروستاتا، يترك فيها الجينات الجديدة، والتي بدورها تقوم بإصلاح الجزء المسبب للسرطان، وتغييره، وبعد ذلك يتم تطبيق العلاج الإشعاعي على البروستاتا في المريض المعالج جينياً، وقد أثبت هذا الأسلوب العلاجي نجاحاً كبيراً في علاج الكثير من مرضي سرطان البروستاتا، حيث حينما يتم اختبار هؤلاء المرضى الذين تم علاجهم، للكشف عن بروتينات أنتيجينات سرطان البروستاتا والتي تسمى «بي إس إيه PSA» والذي يستخدم بصورة شائعة «دلالات أورام البروستاتا» تبين إنخفاض كبير في مستويات هذا البروتين، بما يعني أنهم في طريقهم للشفاء من سرطان البروستاتا.

■ الفصل الثاني والحشرو

تشيط وقتل الفيروسات التي تصيب الإنسان



أولاً: تثبيط الفيروسات التي تصيب الإنسان داخل الجسم (داخل الخلية الحية):

١- باستخدام المضادات الفيروسية:

تم إنتاج عدد من العقاقير المضادة للفيروسات، ففي عام ١٩٦٦ تم إنتاج عقار «أمانتادين **Amantadine**» ضد فيروس الانفلونزا حيث يمنع هذا العقار ارتباط الفيروس بسطح خلايا العائل حيث يعمل علي تغيير أماكن استقبال الفيروس وبذلك لا تتم عملية الإصابة.

في العام ١٩٧٧ تم إنتاج عقار فيداربين (فيرا **Vira**) **Vidarbine** ضد فيروس هرpes زoster (الحزام الناري) ومرض التهاب المخ (انسيفاليتس) نتيجة للإصابة بفيروس هرpes سمبليكس.

في العام ١٩٨٥ تم إنتاج عقار اسيكلوفير **Acyclovir** وهو شبيه القواعد النيتروجينية لعلاج الهرpes التناسلي والجديري في صورة مرهم .

في العام ١٩٩٢ تم إنتاج عقار أزيدوسايميدين **Azidothymidine** وهو مماثل أو شبيه القواعد النيتروجينية **nucleotide analogue** وذلك لعلاج فيروس الايدز.

بعد ذلك تم إنتاج عقار ريبافيرين **Rbiavirin** وهو شبيه القواعد النيتروجينية حيث تدخل تلك القواعد الشبيهة في تركيب حمض الفيروس النووي (قواعد خادعة) بدلا من القواعد النيتروجينية الخاصة بالفيروس فتوقف نشاطه.

مجموعة المضادات الفيروسية لمجموعة الفيروسات المتراجعة (مثل فيروس
اتش أي في HIV المسبب للإيدز):

١- النيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات المثبطة لأنزيم النسخ العكسي
Reverse transcriptase والذي يعمل علي منع تكوين DNA من RNA
الفيروس وبذلك يعطل ارتباطه بجينوم الخلية ليكن فيها وقت طويل (حوالي ١٠
سنوات حتي تبدو الاعراض) موقفاً بذلك نشاط الفيروس وبالتالي التخلص منه.

٢- المضاد الفيروسي الخاص بتثبيط انزيم البروتيز **Protease inhibitors** ذلك
الانزيم الهام لإتمام تضاعف الفيروس والذي يقوم بشطر البروتين الفيروسي الخام
nascent protein تلك العملية الهامة في دورة تضاعف الفيروس.

٣- المضاد الفيروسي الخاص بتثبيط انزيم إنتيجراز **Integrase inhibitors**
والضروري في عملية التحام الحمض النووي الفيروسي بجينوم الخلية المصابة.

خلال عام ٢٠١٤ تم الاعلان عن انتاج عقار سوفالدي **Sovaldi** (اسم
تجاري) والاسم العلمي هو «سوفوسبوفير» للقضاء علي فيروس التهاب
الكبدى «س» **HCV** عن طريق بروفيسور ريموند شينازى وهو مصري المولد
(العلاج لمدة ١٢ اسبوع في صورة كبسولات إذا تم إعطاء سوفالدي بمفرده) ،
ويمكن إعطائه مع الانترفيرون أو الريبافيرين (حسب الجرعة وفترة العلاج) مع
نسبة شفاء اكثر من ٩٠-٩٥ ٪. وهو يعمل علي تثبيط انزيم البوليميراز
polymerase الضروري لمساعدة الحمض النووي الفيروسي في التضاعف.

- بعض الآثار الجانبية للسوفالدي وهي نادرة عبارة عن صداع بسيط او أرق.

كبسولات جديدة مركبة لعلاج فيروس سي جديدة تسمى «هارفوني» تؤخذ
لمدة ١٢ إسبوع بدون انترفيرون أو ريبافيرين. وهو عبارة عن سوفالدي بالاضافة
الي «الليديسبوفير» **Sofosbuvir + Ledipasvir** بحيث يعمل كل صنف
بمفرده علي انزيم محدد يعرقل تضاعف الفيروس (اي ان التأثير مزدوج) في

مراحله الثلاث مما يؤدي الى القضاء التام علي الفيروس سواء في الدم أو في الكبد أو في خلايا الدم البيضاء ونسبة الشفاء تتجاوز ٩٦٪ (٩٩٪). الآثار الجانبية لهارفوني تتمثل في صداع وبعض الإعياء.

-أحدث علاج لفيروس «سي» ٢٠١٥ يسمى «فيكيرباك» مكون من ٣ مضادات فيروسية هي «أوميتاسفير» و«باريتابفير» و«ريتونافير» في صورة ثلاث كبسولات تتميز بقدرتها علي تثبيط تضاعف الفيروس في المراحل الثلاث من التضاعف الأساسية وذلك خلافا لسوفالدي أو هارفوني والذين يشبطوا المرحلة الثانية من التضاعف فقط. هذا العلاج يعطي نسبة شفاء أكثر من ٩٥٪ في فترة من ٨-١٢ اسبوعا دون أية أعراض جانبية وبدون الحاجة الي انتريرون أو ريبافيرين، هذا بالإضافة الي أنه فعال لكل سلالات الفيروس.

-خلال شهر أغسطس ٢٠١٤ ومع ظهور وباء فيروس إيبولا **Ebola virus** في بعض البلدان الافريقية ابتكر العلماء علاج جديد عبارة عن مصل مكون عبارة عن مزيج (كوكتيل) «ZMapp» مكون من أجسام مضادة **antibodies**

تم تحضيرها في الفئران ونبات الدخان *Nicotiana benthiana*، ويقوم هذا المزيج بتثبيط **inhibition** عملية تضاعف الفيروس بواسطة غلق وتغطية أماكن علي الفيروس (أماكن ارتباط **binding sites**) والتي من المفترض أن تلتصق بمواقع استقبال **receptor sites** علي سطح الخلية الحساسة للاصابة بفيروس إيبولا فتوقف بذلك عملية الاصابة من بدايتها.

مقاومة فيروس إيبولا الوبائي بنوع من الأجسام المضادة بإستراتيجية حصان طروادة:

أول ظهور لفيروس إيبولا **Ebola virus** كان بقرية علي طول نهر إيبولا بإفريقيا في العام ١٩٧٦ وتتوالي الوبائيات الناجمة عنه بشكل متقطع، مثلاً في الجابون ظهر الوباء ١٩٩٦-١٩٩٧ وتسبب في وفاة ٦٠ حالة أكبر وباء سببه لهذا

الفيروس علي مدار التاريخ ظهر في غرب إفريقيا (غينيا، سيراليون ونيجيريا) ٢٠١٤-٢٠١٥ وتسبب في إصابة أكثر من ٢٨ ألف حالة من البشر توفي منها حوال ١٢ ألف من البشر خلال ثلاثة شهور.

تكمّن المشكلة في الإصابة بفيروس إيبولا أنها مميتة وللأسف وحتى الآن فإن مشكلة الفيروس أنه لا يوجد علاج فعال يقضي عليه أو لقاح يقي من الإصابة به، لذا ومنذ أول ظهر للفيروس والعلماء يحاولون جاهدين في إيجاد حلول للقضاء عليه. ظهرت الاجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» والتي أثبتت قدرة علي معادلة والتخلص-بصورة متخصصة-من المسببات المرضية وكذلك السموم كعلاج فعال وواعد في مقاومة وعلاج فيروس إيبولا.

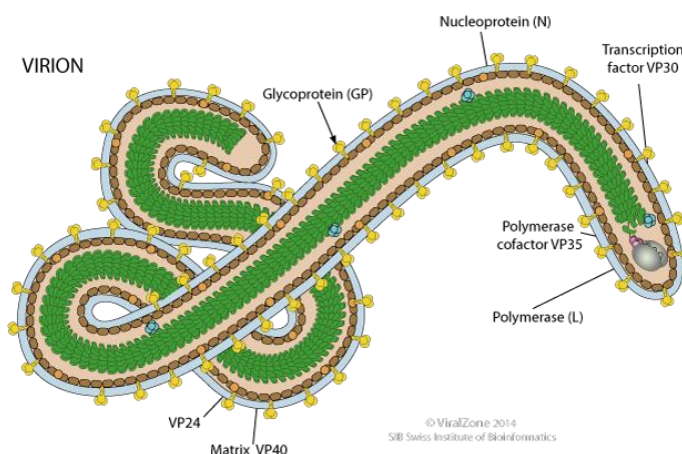
كانت المشكلة التي واجهت العلماء أن أغلب الأجسام المضادة العادية تستهدف-فقط-سلالة واحدة من سلالات الفيروس الخمس ولا تستطيع معادلة أو القضاء علي باقي السلالات الاخرى، علي سبيل المثال فإن العلاج الذي ظهر وأثبت فاعلية بصورة كبيرة في مقاومة فقط سلالة زائير لفيروس إيبولا هو «ZMapp™» وهو عبارة عن خليط-كوكتيل-من ثلاثة أنواع من الأجسام المضادة مونوكلونال، ولا يمكنها مقاومة السلالتين الأكثر خطورة أيضاً وهما السلالة السودانية والسلالة Bundibugyo» والتي كانت سبباً في أكبر الوبائيات حدوثاً للفيروس.

نشرت مجلة العلوم Science بحث في سبتمبر ٢٠١٦ قام به فريق من أكثر من جهة بحثية متخصصة في أمريكا، استطاع خلالها الفريق البحثي إستحداث نوع من الأجسام المضادة أحادية النسيلة مونوكلونال متخصصة حيوية biospecific واسعة المفعول وتستخدم حيلة ما يسمى «حصان طروادة Trojan Horse» عن طريق إستغلال أضعف نقطة «كعب أخيل Achilles heel» في فيروس إيبولا.

خلال تلك الإستراتيجية تم تطوير نوعين من الأجسام المضادة والتي إستخدما بنجاح في مقاومة خمسة سلالات من فيروس إيبولا من ضمنهم إثنين الأكثر خطورة علي الإطلاق هما سلالة زائير وسلالة السودان. وتتمثل خطورة

فيروسات إيبولا المميتة في أنه وحتى الآن لم يتم التوصل الي مضاد لعلاجها فعال أو لقاح ضد تلك السلالات من الفيروس، شكل (١٤٨).

قام فريق البحث بإستغلال كعب أخيل بالفيروس «نقطة الضعف» وكذلك في كل عائلة الفيروس «فيللو **Filoviruses**» والتي تشمل بالإضافة الي فيروسات إيبولا أيضاً فيروسات ماربورج **Marburg** تتمثل نقطة الضعف تلك بروتين ناقل للكوليسترول بالخلية يسمى «نيمان-بيك **Niemann-Pick C1** إختصاره **NPC1**» وله اهمية في دخول الفيروس للخلايا وكذلك في تضاعف الفيروس بها، وعند إزالة الجين المسئول عن هذا البروتين من الخلايا في الفئران، كان ذلك سببا في مضاعفة نسبة الشفاء ومقاومة الإصابة بفيروسات إيبولا بنسبة ٨٠٪ عنها عند الإبقاء عليه بالخلايا.



شكل (١٤٨) رسم تخطيطي يبين تركيب فيروس إيبولا

تعتمد الإستراتيجية الجديدة في مقاومة تلك الفيروسات علي نقطة تلك وأيضاً علي أن فيروس إيبولا والعديد من الفيروسات الأخرى تدخل خلايا العائل وهي محاطة بغشاء من الخلية في تركيب يسمى الليسوزومات **lysosomes** مما يحميها ويجعلها بأمان وفي خفاء من خلايا الجهاز المناعي في أن يتعامل معها كجسم غريب ومن ثم يقتلها و يطردها خارج الخلية بالإضافة الي خفاء نقطة الضعف

بالفيروس من أن يتعامل معها الباحثون مستغلين إياها في الحرب عليها.

المعروف أن عائلة فيروسات فيللو تدخل الخلايا عن طريق إرتباط يتم بين أجزاء علي سطح الخلايا تسمى أماكن إستقبال وهي تشبه الأشواك بارزة لها رؤوس مكونة من جليكوبروتينات تلك الرؤوس ترتبط بأجزاء علي سطح الفيروسات-أماكن إرتباط-ومنذ لحظة الإرتباط بينهما يبدأ جزء من غشاء الخلية بإحتواء وإحاطة الفيروس في الليسوزوم ومن ثم إدخاله الخلية، المعروف أن الليسوزوم مملوء بالإنزيمات وتقوم تلك الإنزيمات في حالة الوضع الطبيعي للخلية بلعب دور في هضم الاجسام الغريبة وبعض المكونات الخلوية للتخلص منها.

بعد دخولها الخلايا ولكي تتم باقي الخطوات حتي تتضاعف فيروسات عائلة فيللو-من ضمنها إيبولا-يجب أن تكسر غشاء الليسوزومات الذي يحيط بها كما لو انها محبوسة داخل جدار «سجن» ، لذا ففي شفرة جينوم تلك الفيروسات ما يجعلها تستغل إنزيمات في الخلية بالليسوزومات لتكسر لها هذا الغشاء وتخرجها منه كي يخرج حمضها النووي آر إن إيه RNA ويبدأ رحلته في التضاعف. وتبدأ الإنزيمات الموجودة بالليسوزومات بفصل الجزء العلوي لأشواك الفيروس-جليكوبروتينات-ومن ثم تكشف عن نقطة الضعف بالفيروس-كي يستغلها الباحثين-وهو البروتين الموجود الذي يسمى NPC1 والمغروز في غشاء الليسوزوم، ويمثل ذلك السبيل الوحيد كي يتحرر الفيروس من غشاء الليسوزومات وتبدأ رحلتها في التضاعف.

قام الفريق البحثي بإختراق العباءة cloak الخفية عن طريق إستحداث بروتين «مفتاح Key proten» في البروتين الخلوي NPC1 والذي يمثل «القفل lock» والذي يربط الفيروس نفسه بغشاء الليسوزوم بالخلية من خلاله، فقد أدرك الباحثين أن الأجسام المضادة مونوكلونال يمكنها إحباط جميع فيروسات عائلة «فيللو والتي من ضمنها فيروس إيبولا» من خلال معادلة-إغلاق نشاطه عن

طريق غلق الجزء الفعال فيه في دورة تضاعف الفيروس-الجزء من الفيروس والذي يرتبط ببروتين **NPC1** أو بالإرتباط به نفسه. لكن المشكلة التي واجهت فريق البحث هي وجود الفيروس بالخلية محاطاً بغشاء الليسوزوم مما يجعله متخفي أو بعيداً عن مرمي نيران الأجسام المضادة بالجهاز المناعي. لذا فكر فريق البحث ومن لديهم خبرة في هندسة الأجسام المضادة بصورة تجعل عملها كحصان طروادة-الذي ملأ بالجنود الإغريق ودخل طروادة المحاصرة، وعندما نام مواطنو طروادة خرج الجنود من الحصان وأصبحوا داخل المدينة وإستطاعوا إحتلالها بتلك لخدعة-أي يتم خداع الفيروسات عن طريق حملها معها عند دخولها الخلايا وسائل تدميرهم-أسلحة-ذاتية.

لكي تنجح فكرة هؤلاء الباحثين، إستطاعوا تخليق نوعين من الأجسام المضادة مونوكلونال المتخصصة الحيوية **monoclonal antibodies** ، واحدة منها ترتبط وتغلق الجزء من الفيروس الذي يمسك ببروتين **NPC1** والأخري تستهدف هذا الأخير وترتبط به نفسه، كلا النوعين من الأجسام المضادة يشتركا في نوع آخر مونوكلونال يسمى **FVM09** والذي له خاصية الإرتباط بأشواك الجليكوبروتينات التي توجد علي سطح جميع فيروسات إيبولا وهي خارج خلايا العائل، متخطية بذلك عقبة الإرتباط-الصعوبة-أثناء وجود الفيروس داخل أغشية الليسوزومات، لذا حينما يدخل الفيروس مرتبطاً بالأجسام المضادة **FVM09** داخل الليسوزومات تبدأ في التحرر من سطح الفيروس عقب نشاط إنزيمات الليسوزومات والتي تكسر رأس أشواك الجليكوبروتينات عن السيقان، ومن ثم بعد أن تتحرر، تبدأ تلك الأجسام المضادة مونوكلونال **FVM09** في الإرتباط بأجسام مضادة من نوع آخر تسمى **MR72**-تم إستخراجها من دماء أناس قد إصيبوا ثم تم شفاءهم من فيروس ماربوج **Marburg**، والنوع **FVM09** ترتبط به نوع من الأجسام المضادة الحيادية بالنسبة لبروتين **NPC1** تسمى **mAb-548**.

الأجسام المضادة MR72 تستد بالأساس بروتين NPC1 «القفل» والنوع الآخر من الأجسام المضادة يستهدف المفتاح «key» وهو الجزء من جليكوبروتين سطح الفيروس، وكليهما لديه القدرة علي منع أو تثبيط فيروس إيبولا وذلك عن طريق سد الطريق ومنعه من التفاعل مع بروتين NPC1 كي لا يهرب من الليسوزوم الي سيتوبلازم الخلايا لإستكمال دورة تضاعفه.

قام الفريق البحثي بإجراء التجارب لإثبات كفاءة الأجسام المضادة مونوكلونال والمتخصصة حيويًا في مقاومة فيروس إيبولا في المعمل، وقد أستخدموا في البداية فيروس غير ضار يسمى **vesicular stomatitis virus** تم تعديله عن طريق الهندسة الوراثية كي يماثل أو يحاكي سطحه ما هو موجود من جليكوبروتينات علي سطح خمس سلالات من فيروس إيبولا، بعد ذلك تم تحضين الأجسام المضادة مع الفيروس المعدل-شبيه فيروسات إيبولا-ثم أضيف الخليط الي خلايا الإنسان بمزارع أنسجة، وكانت النتيجة نجاح كلا النوعين من الأجسام المضادة في الارتباط ومن ثم معادلة والتخلص من سلالات فيروس إيبولا الخمس.

بعد ذلك إختبر الباحثين قدرة تلك الأجسام المضادة علي الفئران بعد يومين من إصابتها بأكثر سلالات الفيروس خطورة-سلالة زائير وسلالة السودان-أوضحت النتائج قدرة تلك الأجسام المضادة علي الوقاية من الفيروس بصورة جيدة، لكن وكما كان متوقعًا فإنها لم تستطع حماية الفئران من الإصابة لأنها مصممة بالأساس كي ترتبط ببروتين NPC1 الموجود بشكل متخصص للإنسان، والخطوة القادمة والهدف الجوهري-كما يراها فريق البحث-هي إنتاج أجسام مضادة مونوكلونال تقاوم وتعالج فيروس إيبولا في الرئيسيات الأخرى غير الإنسان.

٢- تثبيط الفيروسات باستخدام الانترفرون:

في العام ١٩٥٧ لاحظ «ايزاكس ولينديمان» مادة بروتينية تمنع وتقاوم

تضاعفة فيروس آخر (الانترفيرون) وهي ليست مادة واحدة ولكنها مكونة من أكثر من عشرون مادة تعرف بثلاث أنواع وهي الفا انترفيرون وبيتا انترفيرون وجاما انترفيرون وهي مكونة من بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض تتكون نتيجة لغزو الجسم بالفيروسات وكذلك بغض الميكروبات الاخرى عن طريق خلايا مختلفة في الجسم وتعمل داخل الخلية على إيقاف بعض الخطوات الحيوية في تضاعف الفيروس ويعتقد أن حمض «رنا» المنتج من جينوم الفيروس كمرحلة وسطية أثناء عملية التضاعف هو الذي يستحث الخلية لتخليق وافراز الانترفيرون.

العوامل المؤثرة على انتاج الانترفيرون:

١- درجة الحرارة:

حيث أن لكل فيروس حرارة مثلي للتضاعف وشدة الإصابة ودرجة مثلي لانتاج الانترفيرون والثانية أعلى قليلاً.

٢- درجة نضج وتطور الخلية (أنتوجيني antogeny):

حيث أن الخلايا البالغة تنتج انترفيرون أكثر من الخلايا الجينية.

٣- تركيز الاكسجين:

حيث لوحظ أن زيادة تركيز الاكسجين يزيد من تضاعف الفيروس وتحطيم الخلية مما يقلل من إنتاج الانترفيرون.

يختلف الانترفيرون عن الأجسام المضادة حيث أن الأجسام المضادة تتفاعل مع جزيئات الفيروس مباشرة بينما الانترفيرون تنتقل للخلية المجاورة تقوم بالارتباط بأمكان استقبال في الخلية المجاورة مستحثة اياها على انتاج بروتينات عديدة والتي تعمل على تثبيط تضاعف الفيروس بطريقة ليست معروفة بشكل كامل (يعتقد العلماء ان هذه البروتينات ترتبط بحمض الفيروس النووي الرسول موقفة نشاطه). الانترفيرون ليست متخصصة للفيروس اي انها تثبط عدد كبير

مختلف من فيروسات اخري لكنها متخصصة للعائل اي الانتريرون الذي يكونه الانسان لا يصلح الا لعلاج الانسان فقط والذي يكونه الفار يصلح لعلاج القيروسات التي تصيب الفار فقط.

ولتنشيط تكوين الانتريرون ليس من الضروري استعمال فيروس كامل النشاط (فيرونات) ولكن الفيروسات الغير كاملة يمكنها ايضا تحفيز تكوين الانتريرون واداء المهمة في التحفيز.

يضاف أيضا ان الانتريرون ينشط الخلايا القاتلة الطبيعية والماكروفاج والتي تقوم بمهاجمة الخلايا السرطانية وتحفز علي نشاط الفيروس.

يوجد ثلاثة أنواع من الانتريرون وهما:

١- انتريرون ألفا **Alpha IFN** والذي يستحث الخلايا علي افراز بروتينات مثبطة للفيروسات تقاوم تضاعف الفيروسات.

٢- انتريرون بيتا **Beta IFN** والذي يستحث الخلايا علي افراز بروتينات مثبطة للفيروسات تقاوم تضاعف الفيروسات. يتم انتاج النوعين (الفا وبيتا انتريرون) عن طريق خلايا عديدة بجسم الانسان والحيوان من ضمنها الخلايا الليمفاوية والماكروفاج والفيروبلستس.

٣- انتريرون جاما **Gamma IFN** والذي يجعل الخلايا المتعادلة (نيوتروفيل) والمكروفاج تلتهم البكتريا والفيروسات. يتم انتاجها عن طريق خلايا في الجهاز المناعي تسمى الخلايا القاتلة الطبيعية.

يوجد ثلاثة تفسيرات لألية عمل الانتريرون:

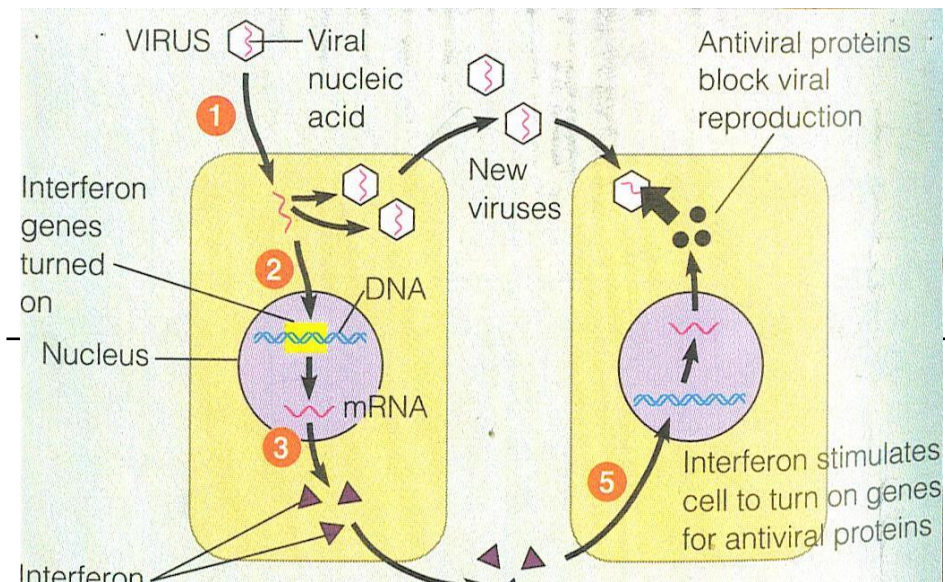
- ١- تثبيط ترجمة المعلومات التي يحملها الحمض النووي الرسول الفيروسي.
- ٢- ايقاف عملية نسخ الحمض النووي الفيروسي.
- ٣- احداث تغيير في سطح الغشاء البلازمي للخلية كي لا تتم عملية خروج أو

تحرر جزيئات الفيروس.

في العام ١٩٨٠ استطاع العلماء اليابانيون والسويسريون أن يكشفوا النقاب عن شفرة الجين المسؤول عن تكوين الانترفيرون ثم عزله وادخله في بلازميد بكتريا ايشريشيا كولاي وبالتالي انتاج الانترفيرون عن طريق البكتريا، بعد ذلك ومع تطور البيوتكنولوجيا تم انتاج انترفيرون ألفا (انترن) بالاستعانة بخلايا من الانسان والذي استخدم اولا لعلاج فيروس الكبد الوبائي «بي».

توصل العلماء من تطوير طرق جديدة لانتاج الانترفيرون ممتد المفعول بنسبة شفاء تصل الي ٤٠٪، شكل (١٤٩).

تم الجمع بين الأنترفيرون (مضافا اليها مادة البولي ايثيلين جليكول والتي تعمل علي اطالة فاعلية الانترفيرون) في صورة حقن (علي جرعات محددة) مع عقار ريبافيرين لعلاج فيروس الكبد سي حيث تزيد نسبة الشفاء الي ٧٠٪.



شكل (١٤٩) يبين آلية عمل الإنترفيرون

تثبيط الفيروسات خارجيا (خارج جسم الانسان) أو الخلايا الحية :

أولا: باستخدام الطرق الفيزيائية:

١- الحرارة:

تعمل الحرارة العالية علي تثبيط او تكسير البروتين والحمض النووي الفيروسي حيث تتأثر الفيروسات عند درجة حرارة ٥٦ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وعند ١٠٠ درجة مئوية لعدة ثوان حسب درجة الحرارة المثبطة للفيروس اي تختلف من فيروس لآخر.

٢- التبريد:

تستقر الفيروسات عند درجة حرارة منخفضة أي تحتفظ بقدرتها علي الاصابة ومعظم الفيروسات يمكن حفظها عند -٤٠ درجة مئوية أو -٧٠ درجة مئوية. بعض الفيروسات يحدث لها تثبيط عند التجميد والتسييح.

٣-التجفيف:

تختلف حسب الفيروسات حيث أن بعض الفيروسات تحتفظ بقدرتها علي الاصابة اذا تعرضت للجفاف والبعض الآخر يتم تثبيطة اذا تعرض للجفاف.

٤-الأشعة فوق البنفسجية:

تقوم هذه الأشعة بعمل ارتباط قواعد الثايمين بالسيتوسين المجاورة في شريط حمض الفيروس النووي وبالتالي يعطل قدرة الحمض النووي الفيروسي علي التضاعف وذلك لحدوث اختلاف في التركيب.

٥-أشعة اكس:

حيث تقوم هذه الاشعة بكسر رابطة الفوسفات والسكر بالحمض النووي الفيروسي مؤدية الي تحطيمه وفقدته القدرة علي التضاعف.

ثانيا: باستخدام الطرق الكيميائية:

يجب أولا أن نعلم أن المضادات الحيوية لا تعالج الفيروسات لأن المضادات الحيوية تعمل علي أيض وتركيب الخلية البكتيرية من انزيمات ومكونات خلوية علي سبيل المثال البنسلين يعمل علي اذابة الجدار الخلوى للبكتريا والفيروس لا يحتوي علي هذا الجدار الخلوي لذلك لا يؤثر البنسلين (أو اي مضاد حيوي) علي الفيروسات.

تم استنباط مواد كيميائية مضادة للفيروسات وقاتلة لها تستخدم لمقاومة الفيروسات خارجيا لما لها من سمية شديدة علي الخلايا اذا استخدمت داخل الخلايا أي انها لا تستخدم في علاج الانسان او الحيوان من الامراض الفيروسية ومن ضمن هذه المواد ما يلي:

١-مركبات الهالوجين:

مثل الكلورين، الأيودين وهي مواد مؤكسدة تعمل علي تثبيط الفيروسات

٢-المعادن الثقيلة heavy metals:

مثل مشتقات الزئبق والفضة والتي تتفاعل بشدة مع البروتين الفيروسي محدثة تغيير في شكل الكابسيد.

٣- الفورمالدهيد:

يتفاعل مع مجموعة الأمينو في الأدنين والجوانين والسيتوزين محدثة تغيير في الحمض النووي الفيروسي وبالتالي تثبط تضاعفه، ومن هنا جاءت فكرة إنتاج لقاح سلك (نسبة لاسم العالم سلك مخترع اللقاح) ضد شلل الأطفال حيث يتاثر الحمض النووي الفيروسي ويبقى الغلاف البروتيني كما هو والذي يعمل علي تحفيز الخلايا المناعية لتكوين اجسام مضادة.

٤- الاثير والكلوروفورم (مذيبات الدهون):

والتي تذيب الدهون الموجودة ضمن مكونات غلاف الفيروسات المغلفة مثل فيروس الانفلونزا فتؤدي الي تحطيم الجزيئات الفيروسية.

٥- الفينول:

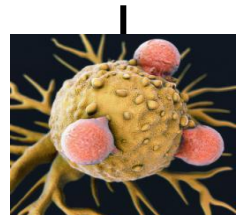
يؤثر علي بروتين الكابسيد ويتفاعل معه و معظم الفيروسات تقاوم تأثير الفينول

٦- بعض الانزيمات:

حيث يتم توجيهها ضد الحمض النووي او البروتين الفيروسي فتقوم بتكسيرها مؤدية الي تثبيط الفيروسات.

■ ■ الفصل الثالث والعشرون

مضادات الفيروسات Antiviral



نبذة عن إكتشاف مضادات الفيروسات:

لما كانت اللقاحات ليست ذات تأثير في حالة الإصابة الفيروسية التي تمت بالفعل، أي ليس لها تأثير علاجي **therapeutic effect**، لذا كانت المضادات الفيروسية هي القوة الثانية في الدفاع ومقاومة الفيروسات، حيث أنه بإمكانها وقف الإصابة والتخلص منها، متي بدأت.

في البداية وحتى يكون الدواء الذي يقضي علي الفيروس-المضاد الفيروسي-فعالاً يجب أن تتوفر فيه بعض الصفات، اولها أن يكون أقل سُمية علي الخلايا، وأن يكون فعال وقوي التأثير وأيضاً واسع المفعول **broad-spectrum** كمعظم المضادات الحيوية.

المشكلة التي واجهت العلماء وعرقلت ظهور مضادات فيروسية حتي بداية ستينات القرن الماضي هي أن مكونات الفيروس-غالباً حمض نووي وبروتين-تشابه تقريباً مع نظيراتها من مكونات الخلية لذلك يُعد إستهداف تلك المكونات الفيروسية وتدميرها تدميراً

للخلية يصاحبها مشاكل صحية جديدة، لذا فكر العلماء في أنه لتدمير والقضاء علي الفيروسات يجب إستهداف مكونات تخصصها أو عرقلة أي من الخطوات التي يمر بها أثناء تضاعفها لنسخ اعداد كبيرة منها في الخلايا المُصابة بها، هذا بالإضافة إلي أن مقاومة تلك الأدوية المضادة للفيروسات من قبل الفيروسات نفسها، نظراً لأن الفيروسات تتضاعف بشكل قوي ومن ثم تتغلب الأعداد الكبيرة منها التي تخرج من الخلايا علي إستئصالها كاملة، كما أنها -وبالذات الفيروسات التي تحتوي علي

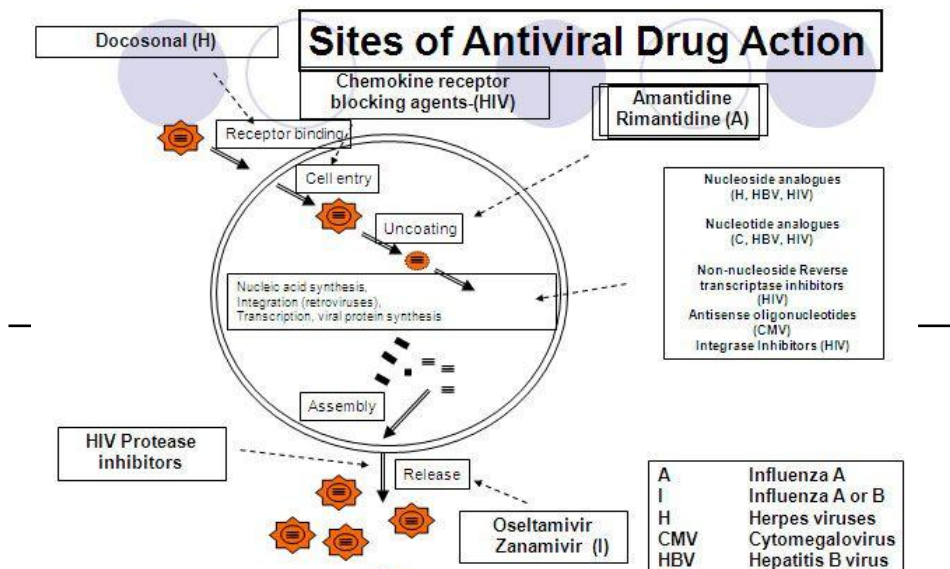
RNA- تحدث بها طفرات بصورة سريعة، وذلك لغياب إنزيمات الإصلاح **proof-reading enzymes** والموجودة في حالة فيروسات **DNA**، لذا فإن الأخطاء الناجمة عن عمل إنزيم بوليميراز **polymerase** لا يوجد من يصححها، بما يعادل أن طفرة أو خطأ يحدث من بين كل عشرة آلاف إلى مائة ألف نيوكليوتيدة تتكون في الحمض النووي **RNA** للفيروسات الجديدة، بما يعادل مليون مرة خطأ أكثر مما يحدث في **DNA genomes**، وللتبسيط فإن من بين ١-١٠ من جينومات فيروسات **RNA** يحدث بها طفرة خاصة تلك التي يحتوي جينوماتها على عشرة آلاف قاعدة نيتروجينية **10Kb**.

أول مضاد فيروسي كان لمقاومة فيروسات «الهربس **Herpes**» ظهر في العام ١٩٦٠ وكانت التجارب على كفاءته تجري في مزارع الأنسجة نظراً لعدم وجود حيوانات تجارب وقتها، ولأن النتائج التي تشير إلى كفاءة هذا المضاد الفيروسي ليست بالدقة المطلوبة هذا بالإضافة إلى أن تلك التجارب كانت تستلزم وقتاً أطول ناهيك عن أن الآلية التي يعمل بها المضاد الفيروسي ليست واضحة، لذا كان من الصعب التغلب على الأعراض الجانبية التي صاحبت استخدام هذا الدواء.

إستفاد الباحثون بعد ذلك من التطور في التقنيات البحثية المتطورة وأهمها التعرف على ترتيب القواعد النيتروجينية **sequence** لجينوم الفيروسات المختلفة- جينات الحامض النووي- حيث

بدأت بعض مضادات الفيروسات بالظهور تبعاً والتي تعمل بالأساس على إيقاف تضاعف الفيروس، على سبيل المثال ظهر عقار «تاميفلو» لمقاومة فيروس الإنفلونزا حيث يرتبط هذا الدواء بمادة موجودة على غشاء الخلية- حمض سياليك **sialic acid**- وهي التي تستقبل جزيئات الفيروس وترتبط به ومن ثم تفتح له الطريق لدخول الخلية، لذا فكر العلماء في قطع الطريق على فيروس الإنفلونزا حتي لا يدخلها من الأساس فكان «التاميفلو» والذي يحطم مادة بروتينية على سطح الفيروس هي إنزيم «النيورامينيداز **neuraminidase**» الذي يقوم بدوره في

الإرتباط بحمض السيالك ويحلله ويمنع بالتالي دخول الفيروس للخلية. ظهرت أيضاً مضادات فيروسية تتشابه-أو تُقلد-مستقبلات للفيروسات علي أغشية الخلايا ومن ثم يتم حجز الأماكن الخاصة بإستقبال الفيروس بالخلية ولا تعطيه الفرصة في الإرتباط بالخلايا من الأساس وبالتالي فشله في إصابة الخلية. وإذا حث وإرتبط الفيروس بسطح الخلايا تمهيداً لدخولها، فإن العلماء لم يبتكروا مضادات تحول دون دخوله الخلية، منها «فوزيون **Fuzeon**» والتي وافقت عليه هيئة الغذاء والدواء الأمريكية وهو مضاد فيروسي بالأخص لفيروس «الإيدز **HIV**» حيث يمنع هذا الدواء إندماج جزيئات الفيروس بخلايا سي دي ٤ **CD4** المناعية والتي يستهدفها الفيروس عند إصابته الإنسان، شكل (١٥٠).



شكل (١٥٠) يبين اماكن إستهداف مضادات الفيروسات بالخلية

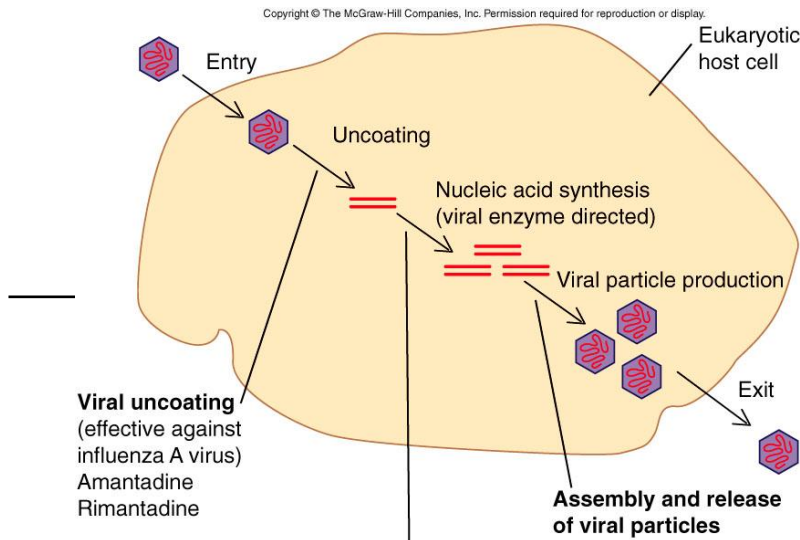
إستراتيجيات نحو مضادات فيروسية موجهة لإيقاف خطوات تضاعف
الفيروس:

حتى وإن نجح الفيروس في دخول الخلايا، فإن العلماء قد إكتشفوا مضادات فيروسية كي تقاوم الفيروس -عند هذه المرحلة- داخل الخلية وذلك بمنعه من ان يتخلص من غطاءه، لأن ذلك سيمنعه من أن يحرر حمضه النووي كي يبدأ في مهامه وهي السيطرة علي وقيادة العمليات لصالحه بما يحمله من معلومات وراثية لذلك. من أمثلة هذا النوع من المضادات الفيروسية «أمانتادين **amantadine**» لعلاج فيروس الإنفلونزا، و«بليكوناريل **pleconaril**» للفيروسات المسببة للبرد العام **common cold**.

بعض الإصابات الفيروسية لا يمكن منع الفيروس وهو داخل الخلية من نزع غطاءه، لذا فكر العلماء في إبتكار مضادات فيروسية تمنعه من تكملة خطوات التضاعف وتخليق ملايين النسخ منه-نسل جديد- وتكرار الإصابة في خلايا أخرى. هذه المضادات تعمل كشيبهات القواعد النيتروجينية **nucleotide analogue**-اللبات التي تكون حامضه النووي- وتُستبدل القواعد الأساسية

السرطان والفيروسات...

بالمزيفة-خدعة-فيتكون الحامض النووي سواء دي إن إيه أو آر إن إيه، لكنه يصبح «فنكوش»-ليست له قدرة علي إحداث الضرر. بعض تلك المضادات موجهة بالأساس كي تُثبّط أو توقف نشاطات بعض الإنزيمات التي تلعب دوراً أساسياً في تخليق الحامض النووي كأنزيم البوليميراز. أول ظهور لمثل هذه الأدوية المضادة للفيروسات هو «أسيكلوفير **acyclovir** » وكان موجهاً لمقاومة فيروسات الهربس، أيضاً ظهور دواء «الزيدوفودين **Zidovudine**» والمعروف اختصاراً بإسم **AZT**، وهو شبيه النيوكليوسايد، ويستهدف فيروس الإيدز، ويمنع تضاعفه وذلك عن طريق تعطيل تكوين الفيروس لإنزيم النسخ العكسي **reverse transcriptase**، تلك العقاقير المضادة للفيروسات عند إستخدامها منفردة تطيل عمر المريض لمدة عام أو إثنين، معتمدة علي طبيعة الفيروس في التحور، وهو بالتراكم لعدد من التحورات، تجعل الفيروس مقاوماً لتلك العقارات التي تستخدم منفردة، شكل (١٥١).



شكل (١٥١) يبين آلية عمل مضادات الفيروس التي تستهدف فيروس الإيدز

نجح العلماء في تكوين مضادات فيروسية تستهدف-بشكل إنتقائي-إنزيمات فيروسية خاصة، مثلاً إنزيم الناسخ العكسي **reverse transcriptase** تحتاجه بعض الفيروسات-فيروس الإيدز-كي يحول جينوم الفيروس «آر إن إيه RNA» عند دخوله الخلية الي «دي إن إيه DNA» وهي خطوة هامة في دورة حياة الفيروس، لذا إذا وجد مضاد فيروسي يحطم هذا الإنزيم فيقطع الطريق علي الفيروس كي لا يُكمل مراحل، من هذه المضادات «لاميفودين Lamivudine» والذي ابتكره العلماء بالأساس لمقاومة فيروس الكبد ب **HBV**. إستطاع العلماء إبتكار مضاد فيروسي يحطم الإنزيم الهام في إدماج جينوم فيروس الإيدز مع جينوم الخلية وهو إنزيم «إنتيجراز integrase».

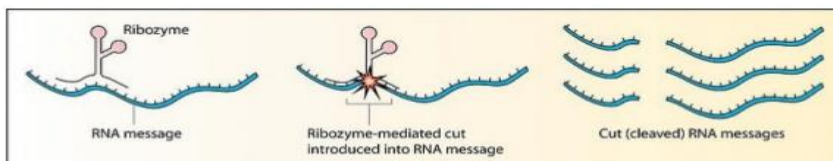
أيضاً نجح العلماء خلال أغسطس ٢٠١١ من إستنباط وتخليق مضاد فيروسي يعمل بشكل إنتقائي لمقاومة الفيروسات التي تحمل الحمض النووي «آر إن إيه» عموماً مما يجعله «واسع المفعول». وفي هذا الإتجاه تم حديثاً الموافقة-من قبل هيئة الدواء والغذاء ومنظمة الصحة العالمية علي علاج-مضاد فيروسي-واسع

المفعول سُمي «Lj1001» لكنه يستهدف بالذات الفيروسات «المغلقة» وتحتوي في غلافها علي طبقة من الدهون.

أستحدثت مضادات فيروسية جديدة سُميت «ريبوزيم **ribozyme**» قادرة علي قطع الحمض النووي الفيروسي الي شطرين حاملين وليست لأي منهما خطورة، شكل (١٥٢)، كانت تلك الفكرة تهدف بالأساس مقاومة والتغلب علي فيروس الكبد سي وكذلك فيروس الإيدز، من أهم مميزات هذا النوع من المضادات الفيروسية هي أنه يمكن للعلماء تصميمها-تفصيلياً **custom-tailored ribozyme**- عن طريق هندسة بعض الخلايا وراثياً ومن ثم حقنها في المريض كي تقاوم-بنا لديها من ريبوزيمات-أي من مراحل أطوار الميكروب داخل الخلايا في جسم المريض.

Ribozyme

- An RNA molecule capable of acting as an enzyme
Eg: Leadzyme, Hammerhead ribozyme and Twister ribozyme



Robinson R PLoS Biology Vol. 2, No. 1, e28 doi:10.1371/journal.pbio.0020028

شكل (١٥٢) يبين عمل مضادات الفيروس ريبوزيم

إستراتيجيات لإيقاف الفيروس بمضادات فيروسية في مراحل متقدمة من تضاعفه:

خلال مراحل متقدمة من تضاعف الفيروسات بالخلايا، ففي مرحلة الترجمة إستطاع العلماء وقفها عن طريق إستهداف إنزيم هام «البروتيز» وهو هام للفيروس حيث يساعده في كسر سلسلة البروتين الكبيرة التي تتجت من ترجمة

المعلومات-لجزئين يقوموا بدور هام في تكوين الجزيئات الفيروسية الجديدة من نفس الفيروس، وبذلك يفسد علي الفيروس خطته، هذا النوع من المضادات تم تطبيقه بنجاح في مقاومة فيروس الكبد سي وفيروس الإيدز.

نظراً للزيادة السريعة في حدوث طفرات وظهور سلالات فيروسية جديدة، بعضها قد يقاوم تلك المضادات الفيروسية، وتلك معضلة تواجه العلماء باستمرار. علي سبيل المثال، في دراسة حديثة نشرتها مجلة «نيتشر للبيوتكنولوجي» أفادت تلك الدراسة بأنه عند علاج فيروس الإنفلونزا السلالة المعروفة إختصاراً إتش ١ إن ١ H1N1 بعقار «تاميفلو Tamiflu» ومعه المضاد الفيروسي «زاناميفير Zanamivir» فقد ظهرت نتيجة لذلك سلالة جديدة مقاومة للتاميفلو ولا يجدي معها هذا العلاج.

خلال ٢٠١٣ ظهر علاج جديد لفيروس الكبد سي «سوفالدي Sovaldi» والذي يعمل بالأساس لإيقاف عمل إنزيم هام للفيروس في بناء حامضه النووي هو «بوليميراز polymerase». حديثاً ولكي يضمن العلماء القضاء علي الفيروس بشكل كامل، فكروا في علاج-مضاد فيروسي-يحطم إنزيمين معاً، إبتكروا مضاد آخر يحطم إنزيم هام لفيروس سي هو إنزيم «البروتيز protease» لذلك يأخذ المريض نوعين من الأقراص في وقت واحد، لذا يفكر العلماء في جعل مفعولهما في قرص واحد. أصبح «العلاج المشترك combination therapy» هو الفكرة التي تسيطر علي عقول العلماء الآن، مما جعلهم يبتكروا في علاج «ثلاثة في واحد» أي قرص واحد به ثلاث آليات لتحطيم مكونات الفيروس، ذلك العلاج إعتمدته هيئة الغذاء والدواء FDA في عام ١٩٩٥. مثل «أتريپلا Atripla» وهو أحدث مضاد فيروسي لفيروس الإيدز ويسمي «HAAR» إختصاراً لمعني التأثير العلاجي الأكثر فعالية ضد الفيروسات المتراجعة highly active anti-retroviruses therapy وفي هذه الطريقة في العلاج يتناول المريض بالإيدز قرص واحد به مفعول ثلاث أدوية لضمان القضاء التام علي الفيروس. في ١٩٩٦

إعتمدت هيئة الغذاء والدواء FDA الأمريكية، فئة أخرى من أدوية الإيدز، وهي مثبطات ترانسكريبيناز غير شبيهة القواعد **non-nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)**، والتي تعمل على منع فيروس الإيدز من التضاعف، كما أن هذا العقار يتميز بأنه يحافظ على مستوى الفيروس بالجسم منخفضة، وبذلك يقلل من احتمال حدوث تحول في الفيروس.

عموماً، فإن البلدان التي طبقت نظم العلاجات المضادة للفيروس الأحدث السابقة في القضاء على ومقاومة فيروس الإيدز، كانت النتيجة حدوث إنخفاض في عدد الوفيات عندها بحوالي ٨٠٪، كما أطالت أعمار المرضى ١٣ سنة في المتوسط.

الصعوبات التي تواجه العلماء في إكتشاف المزيد من المضادات الفيروسية:

لماذا لا يوجد سوى أنواع قليلة من المضادات الفيروسية حتي الآن؟

للإجابة عن هذا السؤال، يجب أن نعلم أن المضادات الفيروسية تتصف بالآتي:

١- المضادات الفيروسية التي تتداخل وتوقف تضاعف الفيروس، يمكنها أيضاً أن تؤثر بصورة عكسية وسلبية على الخلية في أن لها آثار جانبية على الإنسان، وبعضها شديد التأثير، أيضاً بعض الفيروسات-صعبة المراس- لا يمكن تنميتها أو إستزاعها في المعمل داخل الخلايا الحية، أو حتي لا يوجد حيوان تجارب كموديل **model** يمكن تجريب كفاءة المضاد الفيروسي عليه بعد إصابته بالفيروس، وهذا ما يفسر عدم موافقة المنظمات الدولية الخاصة بالموافقة على الأدوية مثل منظمة الدواء والغذاء على بعض المضادات الفيروسية حتي الآن، حيث لم يتم تجريبيها بشكل يسمح بالموافقة على إستخدامها للإنسان، من أمثلة تلك الفيروسات: **HPV. HBV. Ebola. Lassa virus. Smallpox virus**، هذا بالإضافة إلى الطبيعة التطورية السريعة للفيروسات، ومن ثم فإن المضادات

الفيروسية تقل كفاءتها تبعاً مع سرعة التطفر للفيروسات، وأخيراً التكلفة العالية في إنتاج المضادات الفيروسية لا تعطي الفرصة الكافية لظهور العديد من أنواعها.

٢- لا تتأثر الفيروسات بكافة المضادات الحيوية، حيث أن آلية عمل المضادات الحيوية في الأساس تستهدف مكونات في الكائن الحي-مثل البكتيريا- غير موجودة بالفيروس مثل الجدار الخلوي والريبوسومات وغيرها. لذلك وعند إصابتنا بالانفلونزا فإن تناول المضاد الحيوي لا يقصد به التخلص من الفيروس بقصد القضاء على العدوي الثانوية-بكتريا-التي تنتهز الظروف وتصيب الجسم نتيجة ضعف في مناعة.

٣- معظم الفيروسات تعتبر حساسة وضعيفة جداً عندما تكون خارج خلايا العائل، فنجدتها تتأثر بالمواد المطهرة مثل الكلوروفورم والفورمالدهيد والفينول ومساحيق التنظيف وغيرها لذلك تستخدم بعض تلك المواد في تطهير الحوائط والأرضيات وبعض الأدوات في المستشفيات. أيضاً تتأثر الفيروسات بالحرارة حيث كلما زادت درجة الحرارة فإن غالبية الفيروسات تتحلل وتموت، كذلك تتأثر بالأشعة فوق بنفسجية وكذلك الجفاف وعوامل فيزيائية أخرى طالما كانت خارج الجسم.

٤- بعض الفيروسات عندما تصيب الكائن الحي تبقى كامنة في الكائن دون ظهور أعراض-إصابة كامنة-أو حتي لا تؤثر سلباً في الكائن ويكون الكائن كمستودع للفيروس، لكن تلك الكائنات المصابة بالفيروس تظل قادرة علي نقله لكائنات أخرى، وهنا مكن الخطر حيث يتعامل الناس مع تلك الكائنات-بما فيهم بعض البشر المصابين-بدون حذر، مثل القرد الأخضر عند إصابته بفيروس الأيدز لا تبدو عليه أعراض لكن يظل قادر علي أن ينقله للناس.

التضحية بالنفس من أجل الآخرين تعتبر من أسمى صفات الإنسان، إلا أن العلماء رصدوا تلك الظاهرة في بعض الخلايا المصابة بالفيروس، حيث تقوم الخلية التي بها جزيئات الفيروس بقتل نفسها-بصورة مبرمجة-بما فيها من

فيروسات كي تحمي الخلايا المجاورة حيث تمنع انتشار تلك الفيروسات لجيرانها من الخلايا وبذلك يتخلص الكائن من الفيروس بعد خسارة بسيطة لبعض الخلايا. فسبحان الله الذي خلق فأبدع وسوي.

المضادات الفيروسية الذكية:

العلاجات الحديثة للفيروسات (مضادات الفيروس) تتمثل في صور عديدة كل صورة لها آلية في العمل للقضاء علي الفيروس. بعض هذه الصور يعمل أساسا علي تعطيل أول خطوة في مشوار حياة الفيروس وهي التصاقه بغشاء الخلية، حيث يعمل المضاد الفيروسي علي غلق أو تغيير في شكل مستقبلات الفيروس علي سطح الخلية، فيفشل الفيروس في الالتصاق أي لا تتم عملية الالتصاق وبالتالي يفشل الفيروس في دخول الخلية مثال لها «أمانتادين» والذي كان يستخدم لعلاج فيروس الانفلونزا. البعض الآخر من صور المضادات الفيروسية يعمل علي تحطيم أو تعطيل بعض محفزات-انزيمات-عملية تضاعف الفيروس، وهذا ما يحدث في العلاج الجديد لفيروس الكبد سي «سوفالدي» حيث يقوم بوقف عمل انزيم «بوليميراز» الهام في تكوين الحمض النووي للوحدات الجديدة من الفيروس. والجديد في هذا الاتجاه هو نجاح العلماء في انتاج مضاد لفيروس سي يعمل علي تعطيل ووقف نشاط أكثر من انزيم (ثلاثة انزيمات بالنسبة لفيروس سي) لضمان نسبة نجاح أكبر في القضاء علي الفيروس.

ظهرت منذ سنوات بعض المضادات الفيروسية الخاصة بفيروس «الايدز»، وهي تعمل علي تعطيل عمل انزيم مهم جدا في حياة الفيروس وهو انزيم «الناسخ العكسي» والذي يقوم بتحويل الحمض النووي الفيروسي «أر ان ايه» الي «دي ان ايه» وهي عكس ما يحدث في طبيعة الأحياء حيث الثاني (مزدوج الخيط) يتكون منه الأول (أحادي الخيط)، لذلك سميت تلك الفيروسات «مجموعة الفيروسات المتراجعة» أي تراجع عن المألوف والتطوري. عندما يتحول حمض فيروس الايدز «أر ان ايه» الي «دي ان ايه» يتكامل ويتحد مع جينوم الخلية (دي ان

اياه) في العائل ويكمن فترة-قد تطول الي ١٠ سنوات-الي أن يتمكن من التعبير عن نفسه والاجهاز علي الخلية والقضاء عليها وبالتتابع علي المصاب في النهاية.

الصورة الثالثة للمضادات الفيروسية تعتمد علي ذكاء الانسان في خداع الفيروس، حيث يتم امداد الخلية بجزيئات تشبه القواعد النيتروجينية أي ما يحتاجه الفيروس عند بناء وحداته الجديدة للتضاعف وتسمي تلك الجزيئات «شبيهة القواعد النيتروجينية»، وتشبه تماما القواعد النيتروجينية التي ياخذها من الخلية، فيأخذ الفيروس الجزيئات الشبيهة عن طريق الخطأ وتنطلي عليه الخدعة مؤدية في النهاية الي فيروس غير فعال «فكوش» مثال لذلك المضاد الفيروسي «ريبافيرين» والذي يستخدم للمساعدة مع سوفالدي والانترفيرون لعلاج فيروس سي.

علماء يكتشفون بروتينا هيرا - يمكنه وقف تضاعف الفيروسات:

اكتشف باحثون من جامعة غرب اسكتلندا بروتينا يسمي هيرا Hira يمكنه وقف نمو الفيروسات، وهو البروتين نفسه الذي يمكنه الحد من انتشار مرض السرطان. ويسعى الباحثون جاهدين حاليا للتعرف بشكل كامل على كيفية عمل هذا البروتين على أمل التوصل لعلاج من خلال الأبحاث المخبرية. هذا البروتين «هيرا» هو مركب من بروتينات الهيستون، لكن من السهل فهم وظيفته. وذكر الدكتور تارانجيت سينج راي وزملاؤه في معهد «بيستون» لعلاج السرطان وجامعة جلاسكو قبل ثلاث سنوات أن (بروتين) هيرا يمكنه منع انقسام الخلايا التي تسبب السرطان. وحتى الآن فإن هذه النتائج المتعلقة بوظيفة البروتين مثيرة جدا، لكن الدكتور راي اكتشف شيئا مذهلا خلال هذا البحث.

وقال: «إذا أردت دراسة (مرض) السرطان فإنك تستخدم فيروسات تؤدي إلى التحورات في الخلايا». وأضاف: «لكن في كل مرة تعودت فيها على استخدام الفيروسات فإن هذا البروتين هيرا كان ينتقل إلى مكان جديد، وهو ما جعلني أفكر في أنه قد يكون له دور في علاج الفيروسات. ولكن لأنني كنت أنفذ مشروعا عن

السرطان، فإن ذلك الأمر (فاعلية البروتين مع الفيروسات) لم يحتل أولوية في تفكيري.» لكن هذا الأمر لم يعد كذلك.

البرد الشائع common cold

وتوصل الآن الدكتور «راي» وزملاؤه الذين يعملون حالياً في جامعة غرب اسكتلندا إلى نتيجة مفادها أن نفس البروتين هيرا يكافح الفيروسات أيضاً. فهناك ملايين الفيروسات في الجسم وهدفها الوحيد هو التضاعف وإكثار عددها من خلال الدخول إلى خلايا الكائنات الحية مثلنا لأنها إجباراً التطفل. والذي يُعرف بالبرد الشائع **common cold** هو ليس شائعا كما يوصف إذ أنه قد يكون أي واحد (فيروس) من بين أكثر من ٢٠٠ فيروس مختلف، ولهذا السبب لم يتوصل العلم حتى الآن إلى علاج للبرد أو للقاح ثابت، وذلك لكثرة عدد انواعه. لكن الباحثين توصلوا من خلال الأبحاث المخبرية إلى أن بروتين «هيرا» يقوم بدور في جهود مكافحة الفيروسات. وأوضح الدكتور «راي» أنهم توصلوا لهذه النتائج من خلال استخدام فئران قادرة على «تعطيل» بروتين «هيرا» في جيناتها. وقال الدكتور «راي»: «كان لدينا كائن حي بيولوجي يمكننا من خلاله بالفعل تعطيل هذا البروتين حيثما أردنا.» وقد أضاف أيضاً قائلاً: «ولذا فقد عطلنا عمل **block** هذه البروتينات.... وكانت هذه الكائنات الحية عرضة بشكل كبير جداً للإصابة بفيروسات الهربس.» ولذا فإن بروتين «هيرا» قد يكون له دور رئيسي في مكافحة كل من الفيروسات وكذلك السرطان. كما أشار «راي» إلى أن النبأ السار هو أن هذا البروتين موجود بالفعل مرتبط بقوة مع **DNA** في كل خلية من خلايا أجسامنا بكميات كبيرة وقليلة. وقد تتعلق حيلة استخدام بروتين «هيرا» في مكافحة المرض بزيادة مستويات هذا البروتين في خلايا أجسامنا، لكن من أجل القيام بذلك فإنه يجب التوصل إلى طريقة لاستخدام بروتين يمكنه الدخول بإحكام شديد إلى الحمض النووي لأجسامنا. وقال الدكتور «راي»: «أعتقد أن ما قد تهتم به شركات الأدوية هو كيف يمكننا زيادة مستويات هذا البروتين.» كما أضاف: «لأنه إذا كان

لديك كمية كبيرة من هذا البروتين، يمكنك بالفعل علاج الفيروسات بطريقة أفضل.»

توخي الحذر:

وأشرف الدكتور راي على دراسة دولية شاركت فيها جامعة غرب اسكتلندا ومعهد بيتسون للسرطان وجامعة غلاسكو ومشاركين في كارديف وكاليفو، وحصل البحث على دعم من مؤسسة أبحاث السرطان الخيرية في بريطانيا ونُشرت النتائج في دورية «بحوث الأحماض النووية.» لكن هناك نقطة رئيسية تتطلب توخي الحذر وهي أن هذا هو بحث رئيسي لكن نتائجه تقتصر بشدة على المختبر، ولم يجر التأكد منها بالتجربة. وأضاف: «أعتقد أننا بالفعل نحتاج لفهم كيفية عمل هذه الفيروسات (المُسببة للبرد على سبيل المثال) وكيف أنها تخطف ماكينة الخلايا في أجسامنا كي تجعلها تعمل لحسابها. وتابع: «ما اكتشفناه هو مكون واحد كبير من هذه الماكينة الخلوية يمكنه بالفعل منع الفيروس من الدخول إلى الجينات.» وأوضح أن الأمر سيستغرق بعض الوقت ربما سنوات قبل أن ينتقل هذا البحث من مرحلة المختبر إلى التجربة العملية في العيادات والمستشفيات.

■ ■ الفصل الرابع والعشرون

المناعة المضادة للفيروسات



أولاً: المقاومة الطبيعية للفيروسات:

ترتبط المقاومة الطبيعية للأمراض الفيروسية بعوامل عديدة مثل النوع، السن، الجنس، الحالة الغذائية، التركيب الوراثي، الجو والعوامل البيئية ووجود اصابات بأمراض اخري.

١- السن:

حيث أن بعض الاصابات الفيروسية تكون بصورة أكثر في السن الصغير عنه في السن المتقدم وهذا الاخير يكون جهاز انتاج الأجسام المضادة أكثر استجابة في إتجاه المقاومة، بالإضافة الي أنه بازدياد السن تزداد طرق المقاومة للإصابات الفيروسية تتمثل في أن يقاوم الجسم في مرور الفيروس من مكان الدخول الي الأنسجة الأخرى القابلة للاصابة عن طريق وجود بروتينات تسد الطريق وتمنع مرور الفيروسات.

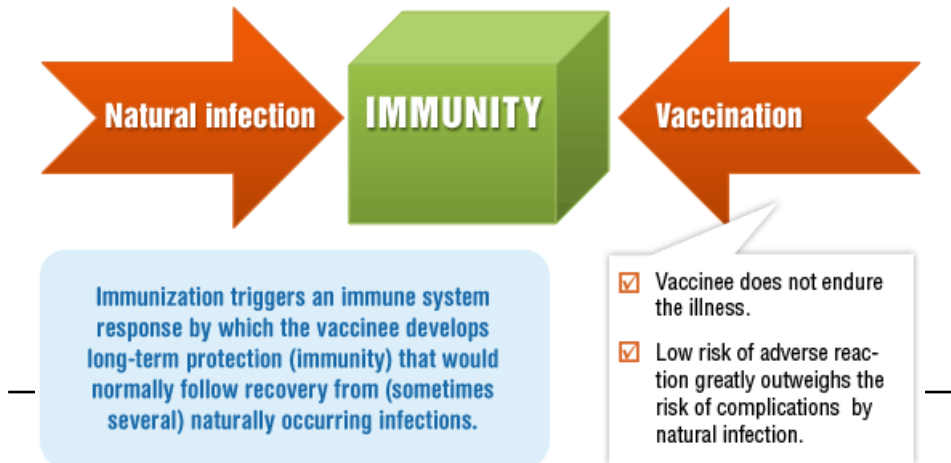
٢- التغذية:

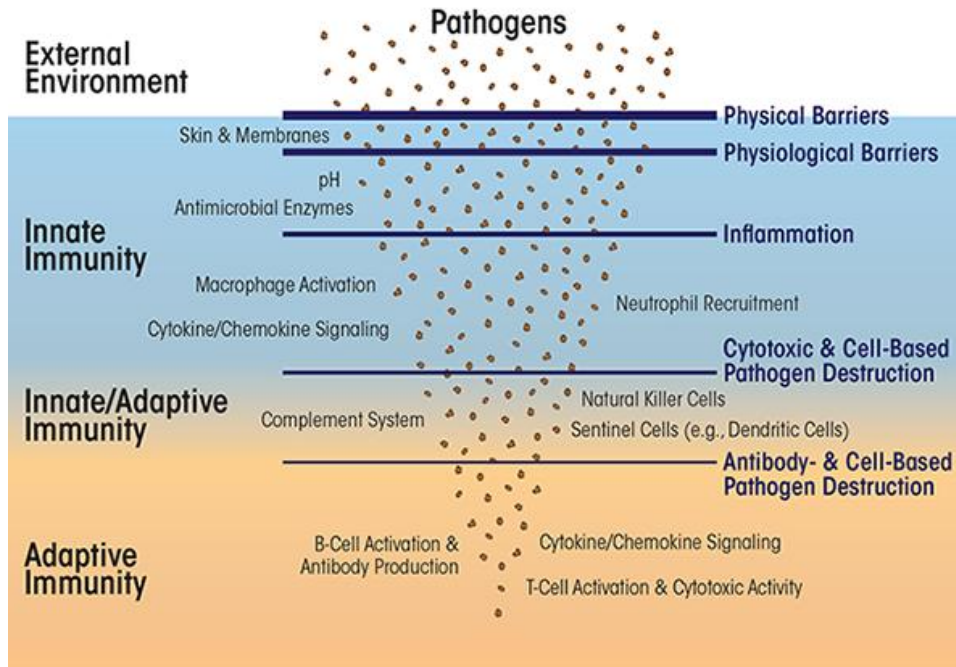
يرتبط تضاعف الفيروس بالحالة الغذائية لخلايا العائل حيث يزداد تركيز الفيروس مع زيادة العناصر الغذائية، فقد وجد مثلاً أن الأفراد الناقصي التغذية أو الذين يتعرضون لسوء التغذية أقل قابلية للاصابة ببعض الفيروسات من الأفراد الطبيعي التغذية-الشبعي- مثل الإصابة بفيروس التهاب المخ في المقابل فإن الحالة الغذائية قد لا تؤثر علي الاصابة ببعض الفيروسات مثل الاصابة بفيروس

الانفلونزا والحصبة والجذري. وعموما فان الفيروسات تتضاعف أكثر في حالة الخلايا السليمة عنه في الخلايا التي تأثرت نتيجة نقص التغذية أو بعوامل أخرى.

٣- تأثير عوامل أخرى:

الاصابة ببعض الفيروسات قد تمنع الاصابة ببعض الفيروسات الاخرى، فقد وجد هذا في الفيروسات التي تصيب النبات والحيوان والبكتريا، فمثلا أحد سلالات فيروس الحمى الصفراء الذي يصيب الخلايا العصبية (نيوتروبيك **neurotropic**) فإذا حدث وأصاب الجسم فانها تمنع تضاعف أي تحول دون الاصابة بسلالة أخرى والتي تصيب الخلايا الأحشائية (فيروتروبيك **viscerotropic**) وهي إصابة قاتلة وتسمى هذه الظاهرة بالتداخل (أي التداخل بين سلالات من نفس الفيروس وكذلك الفيروسات المختلفة، وبالمثل فان فيروس حمى الوادي المتصدع اذا أصاب القروء فانه يحميها من الاصابة بفيروس الحمى الصفراء وهذه الفيروسات ليست ذات قرابة سيولوجية وعليه فان الأجسام المضادة المتخصصة ليس لها دخل في هذه العملية. ولتفسير هذه الظاهرة يعتقد أن عملية التداخل هذه ترجع الي تنافس الفيروسين علي المحتويات الخلوية أو الأماكن القابلة للاصابة في الخلية (شكل ١٥٣).





شكل (١٥٣) يبين أشكال المناعة المختلفة

ثانياً: المناعة المكتسبة النشطة ضد الفيروس:

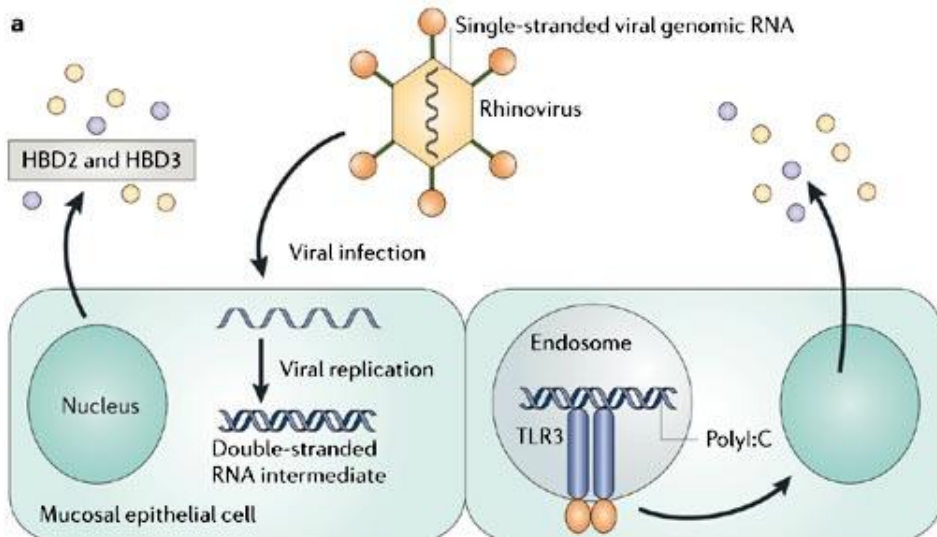
المناعة الناتجة عن التعرض للمرض الفيروسي ربما تؤدي الى مقاومة مستمرة نسبياً وذلك كما في حالات الحمى الصفراء والجذري ولكن بعض الأمراض الفيروسية الأخرى مثل الانفلونزا قد تؤدي الى مناعة مؤقتة لذلك اقترح العالم برننت أنه لكي تطول مدة المناعة وتكون أكثر فاعلية يجب أن يتحقق شرطان هما:

١- يجب أن ينتشر الفيروس عن طريق مجري الدم وبذلك يعطي فرصة أكثر

لكل الأعضاء الأخرى في الجسم المسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة أن تتعرض له.

٢- عند حدوث الإصابة الثانية **Secondary infection** يجب أن يكون الفيروس معرضاً لفعل الأجسام المضادة قبل أن يصل إلى الخلايا القابلة للإصابة، أي ضرورة بقاء بعض من جزيئات الفيروس من الإصابة الأولى كي تستحث باستمرار الخلايا المناعية.

يوجد تفسير آخر يقول بأن وجود كمية باقية من الفيروس في الجسم نتيجة للإصابة الأولى هي المسؤولة عن استمرار تكوين الأجسام المضادة وبالتالي إطالة فترة المناعة، وتعرف هذه بالمناعة الباقية (للفيروسات الكامنة)، وقد يكون الفشل في رصد الفيروس داخل الجسم ليس بدليل على عدم وجوده (شكل ١٥٤).



شكل (١٥٤) تكوين مضادات فيروسية لبعض الفيروسات

ثالثاً: المناعة الصناعية النشطة:

استطاع الإنجليزي ادواود جينر (١٧٩٦) لاحظ أن العاملات التي يقمن بحلب الأبقار المصابة بجذري البقر - فاكسينيا **Vaccinia virus** - لديهم حصانة أو مناعة للإصابة بجذري الإنسان **Pox virus** الشديد في إصابته، لذلك إستخدم سلالة خفيفة من فيروس جذري البقر (حيث ان هذا الفيروس خفيف التأثير علي الانسان ولا يسبب أعراض ملحوظة) لعمل لقاح في بعض الناس ضد فيروس

جدري الانسان- سلالة شديدة وتسبب مشاكل صحية كبيرة وأعراض خطيرة- وكانت هذه اول فكرة لانتاجلقاح يستخدم لتحصين الناس ضد الأمراض الفيروسية.

يمكن تحقيق هذا النوع من المناعة بثلاث طرق مختلفة:

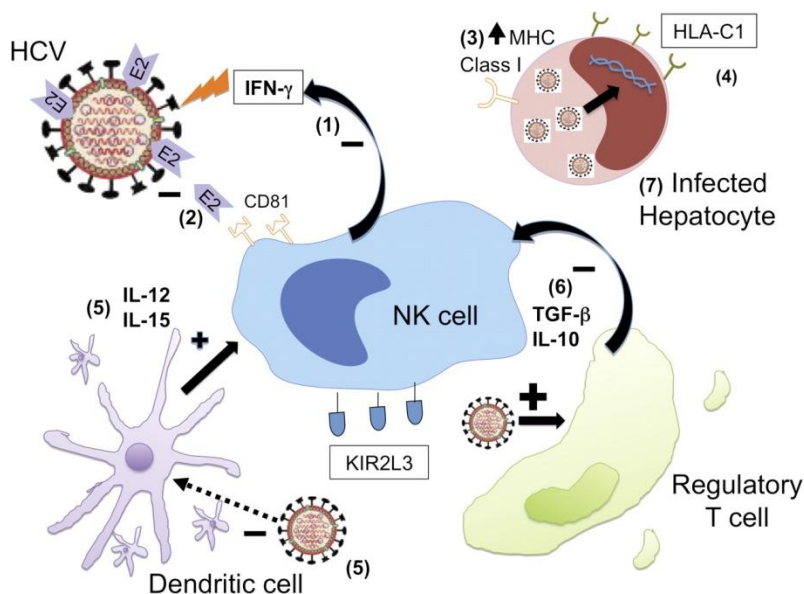
١- حقن الفيروس الطبيعي الشديد (المُمرض) في غير الطريق الطبيعي للاصابة:

وهي من أقدم الطرق حيث كان يستخدمها قداما الصينيون في الوقاية من الجدري وذلك بحقن الجلد بمادة البثرات الناتجة من مريض بحالة معتدلة ولكن هذه الطريقة خطيرة لأنها ربما تؤدي الي ظهور حالات مميتة.

٢- الحقن بفيروس حي معدل (تم اضعافه):

وتستعمل هذه الطريقة في احداث المناعة ضد فيروس مرض الكلب (السعار)، الحمي الصفراء، حمي دنجي، طاعون الماشية وأمراض أخرى. ففي حالة مرض الكلب فان الفيروس يتكاثر في الجهاز العصبي المركزي وفي الغدد اللعابية للكلب، وقد وجد أن عدة تمريرات للفيروس في النخاع الشوكي للأرنب تساعد علي زيادة سرعة تضاعف الفيروس في المخ ولكن تقلل من قدرته علي اختراق الخلايا والتضاعف في الغدد اللعابية ، وبعد عدة تمريرات من نوع خلايا في مزارع خلوية إلي نوع آخر من الخلايا من حيوان غير النوع الأول، وجد أن فترة الحضانة للفيروس تصبح قصيرة وثابتة ويفقد الفيروس بعد ذلك قدرته علي التضاعف في أية أنسجة أخرى غير العصبية ويعرف هذا الفيروس المعدل بالفيروس المثبت، هذا وقد ثبت أن حقن الانسان بالفيروس المعدل (الفاقد القدرة علي احداث العدوي) تحت الجلد عدة مرات (٢١ مرة) يعطيه درجة عالية من المناعة ضد فيروس مرض الكلب، وبالنسبة لفيروسات أخرى يتم إضعافها عن طريق نقلها من خلايا في المزرعة إلي نوع آخر من الخلايا لحيوان آخر، مثل نقل الفيروس من مزرعة خلايا القروود ونقلها علي خلايا إنسان، مما يتسبب في إضعاف

الفيروس والحصول على سلالة فيروسية تفتقد قوتها الإمبراضية، لكنها في المقابل محتفظة بقوتها «الأنثجينية» أي بقدرته على إستحثاث الجهاز المناعي لإنتاج أجسام مضادة (شكل ١٥٥).



شكل (١٥٥) مواجهة بعض خلايا الجهاز المناعي لفيروس الكبد «سي»

وفي حالة فيروس الحمي الصفراء فان التمرير المتتابع للفيروس في مزارع الأنسجة يقلل بدرجة ملحوظة من قدرة الفيروس على إحداث المرض وبذا يمكن استخدام هذا الفيروس المعدل في إحداث المناعة الطويلة المفعول في الانسان.

خلال سبتمبر ٢٠١٤ تم انتاج لقاح للوقاية من الاصابة بفيروس ايولا (الذي احدث وباء في غرب افريقيا) ويتكون هذا اللقاح من جزء من الجين الخاص بالبروتين السطحي للفيروس يتم ادخاله في فيروس من سلالة ضعيفة لفيروس

أدينو الذي يصيب الشمبانزي (عند إصابته للأنسان لا يؤثر عليه) والذي يمثل ناقلاً بحيث اذا حقن في الانسان يحفز الخلايا المناعية علي تكوين اجسام مضادة خاصة بفيروس ايولا تقي الجسم من الاصابة بفيروس الايولا.

في نفس التوقيت تم انتاج نوع من اللقاح آخر بنفس الكيفية لكن يستخدم فيروس آخر يصيب حيوانات المزارع وهو «فيسيكيولار ستوماتيتيس **Vesicular Stomatitis**»

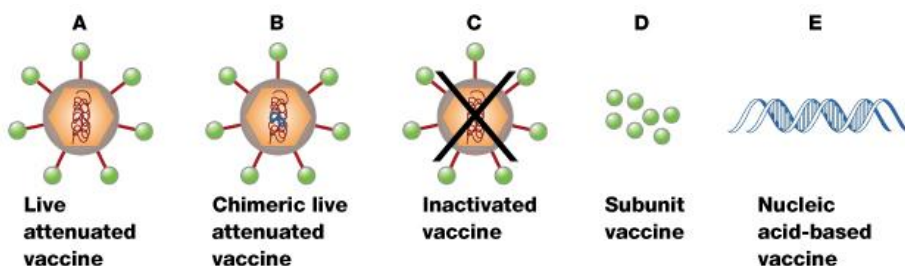
من عيوب هذه الطريقة (استخدام فيروس معدل حي) أن الفيروس المعدل قد ينقلب عند ظروف خاصة الي فيروس قادر علي احداث الاصابة.

٣- حقن بالفيروس المقتول **inactivated vaccines**

أ- حقن الفيروس كاملاً: ويتم قتل الفيروس بطرق عديدة، إما باستخدام بعض المواد الكيميائية، مثل الفورمالين، وبيتا برويولاكتون، أو المنظفات الغير أيونية وغيرها، ثم يتم حقن الفيروس الفاقد للقدرة علي التضاعف **non-ionic detergents** بالخلايا، وهذا احد عيوب هذا النوع من اللقاح، حيث أن هذا النوع من اللقاحات يحتاج دائماً لجرعات تعزيزية **booster**، علي فترات حتي يستمر تركيز الأجسام المضادة في المستوي الوقائي.

ب- حقن أجزاء من الفيروس: وفي هذه الحالة يسمى **subunit vaccines**

حيث يمكن تحطيم الفيروس إلي أجزاء، وبعد ذلك يتم التحصين **immunize**، بالأجزاء الفيروسية بعد تنقيتها **purified components**، او عن طريق عمل إيلاج أو إستنساخ **clone** للجين المسئول عن جزء بروتيني فيروسي، وذلك بغرسه في البكتريا أو الخميرة أو خلايا حشرات، أو في مزارع أنسجة، ثم يتم تنمية تلك الكائنات او الخلايا، يتم معها إستنساخ وإكثار البروتين الفيروسي، والذي يتم تنقيته ثم إستخدامه في اللقاح (شكل ١٥٦).



شكل (١٥٦) يبين صور اللقاحات المختلفة

٣-الحقن بالفيروس المقتول (أو بعض مكوناته):

يتم معالجة بعض الفيروسات بالفورمالين أو الفينول أو الأشعة فوق البنفسجية أو معاملات أخرى والتي تؤدي إلى قتل الفيروس وبالرغم من ذلك فإن بروتينات هذه الفيروسات المقتولة -تظل محتفظة بكيانها- قادرة على إكساب أو تزويد الحيوانات المحقونة بها درجة عالية من المقاومة حيث تحفز تكوين الأجسام المضادة بتركيز كبير. وقد استخدمت هذه الطريقة في التطعيم ضد فيروس شلل الأطفال (تطعيم سولك وهو عالم أمريكي) في بداية العقد الخامس من القرن الماضي، ثم طوره سابين إلى جرعات من الفيروس الذي تم إضعافه، ويؤخذ عن طريق الفم بدلاً من الحقن.

من مميزات هذه الطريقة أن الفيروس المقتول يكون غير قادر على إحداث الإصابة. لكن من عيوبها أنها تحتاج إلى جرعات إضافية باستمرار لعدم قدرة الفيروس على التضاعف والاستمرار داخل الجسم مما يجعل التحصينات بهذا النوع من الفيروسات قصيرة المدي كما يقل تركيز الأجسام المضادة إلى المستوي الغير وافي في غضون شهور قليلة. بعض الفيروسات مثل الإنفلونزا (النوع «أ») يحدث له تحول باستمرار (تغيير في الطبيعة الأنتيجينية) لذلك يتم إعطاء اللقاح

الخاص بفيروس الإيتلوزا كل عام.

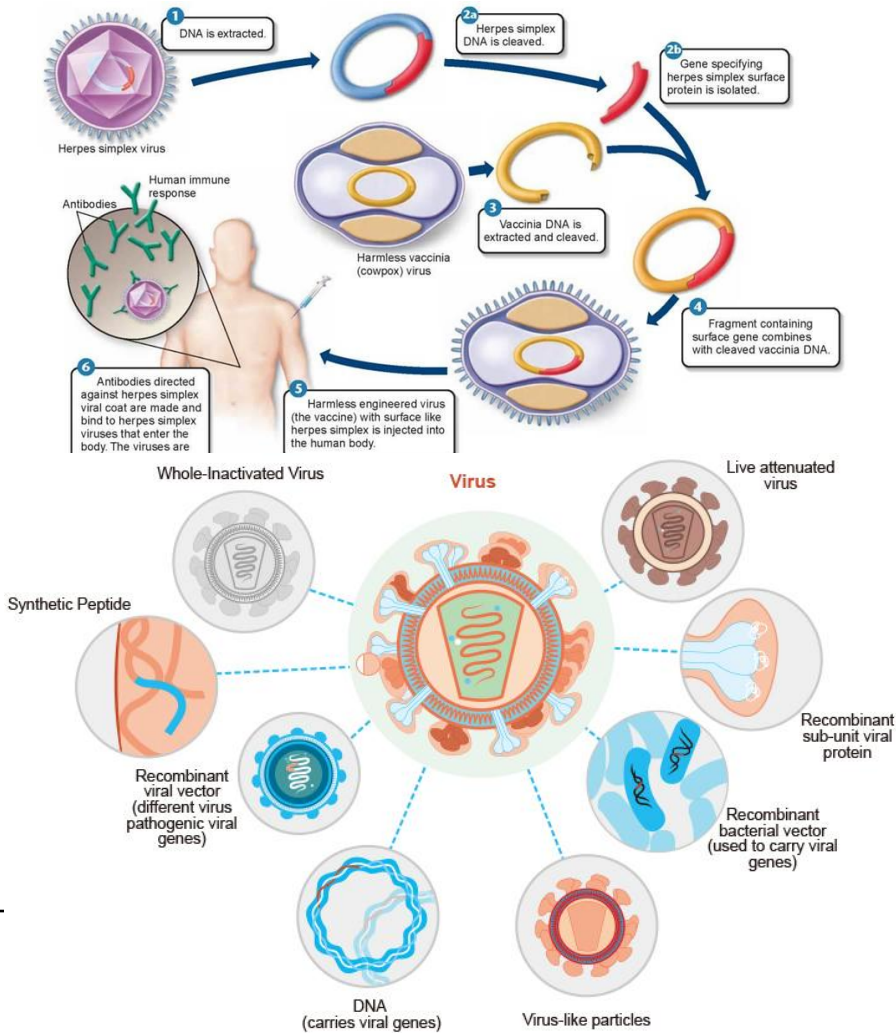
بعض الأمثلة علي لقاحات تم إنتاجها بنجاح بهذه الطريقة:

-لقاح لفيروس الكبد الوبائي بي **HBV-HBsAg protein**، ويتم إنتاجه في الحميرةز

-لقاح فيروس الورم الحليمي **HPV**، ومنه الانواع التالية:

-لقاح **Gardasil (Merck): types 6. 11. 16. 18** ويتم إنتاجه في الخميرة

-لقاح **Cervarix (GlaxoSmithKline): types 16. 18**، والذي يتم إنتاجه في خلايا الحشرات، شكل (١٥٧).



شكل (١٥٧) يبين طرق مختلفة لإنتاج لقاحات فيروسية

رابعاً: المناعة السالبة ضد الفيروسات:

تعتمد كفاءة المناعة السالبة للفيروسات علي اعطاء الجرعات الكافية من المصل (الأجسام المضادة الجاهزة المتكونة عن طريق الانسان بعد اصابه سابقة أو إنتاجها عن طريق إستخدام بعض الحيوانات أو عن طريق الهندسة الوراثية بالتعرف علي جين الفيروس المسئول عن تكوين بروتينات السطح عنده، ثم غرسه في بلازميد بكتيري، وبعد ذلك يتم حقنه في خلية خميرة او بكتريا والتي عندما تنمو وتتكاثر تنتج بروتينات هذا الفيروس) وذلك أما قبل التعرض للإصابة بالفيروس أو بعد فترة وجيزة من الإصابة أو الحقن الصناعي، وقد تبين أن اعطاء السيرم المضاد بعد الإصابة عديم الجدوي وعليه فان الدور الذي يلعبه الجسم المضاد في هذه الحالة هو تحديد أماكن الإصابة وذلك قد يساعد في عدم انتشارها، لكن هذا النوع من المناعة-السلبية-ينجح في حالة الإصابة ببعض الفيروسات-مثل فيروس السعار **rabbies virus**، لأن فترة حضانة الفيروس كبيرة مقارنة بفيروسات أخرى.

إستخدمت مثل هذه الطريقة في علاج تفشي وباء فيروس ايولا غرب افريقيا حيث صعوبة إنتاج لقاح ضد هذا الفيروس، فقد تم انتاج خليط من ثلاثة انواع من الاجسام المضادة وحيدة النسيلة (مونوكلونال) ينتج جزء منها في الفئران والجزء الآخر في احد اصناف نباتات الدخان (تستغرق هذه العملية حوالي أشهر قليلة في عملية الانتاج) وتقوم هذه الاجسام المضادة المنتجة بالطريقة السابقة بالارتباط

وغلق اماكن الارتباط الموجودة علي سطح غلاف الفيروس داخل جسم المريض وبذلك تمنعه من الالتصاق بالخلايا التي يصيبها ، حيث يتناول المصاب عدد من الجرعات تكفي للتخلص من الفيروس.

آلية عمل الأجسام المضادة:

تعمل الأجسام المضادة للفيروسات عن طريق عدة آليات منها ما يلي:

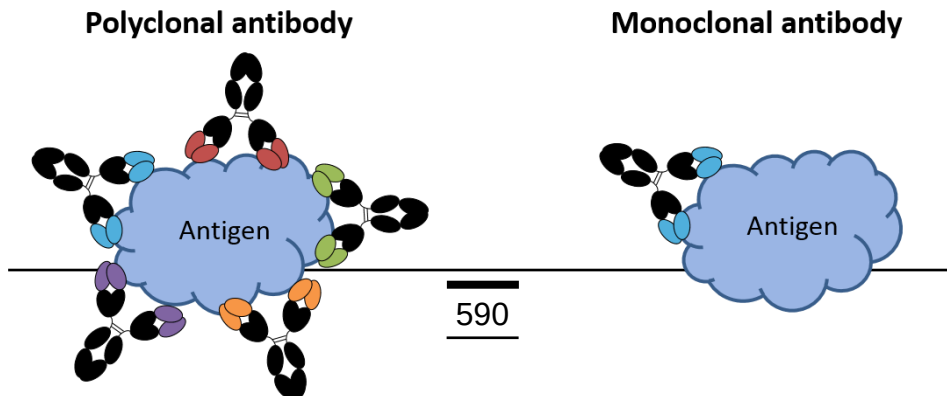
١- حماية الخلية ضد دخول الفيروس اما بتثبيطه أو بقتله أو ربما بتعجيل عملية الالتهام.

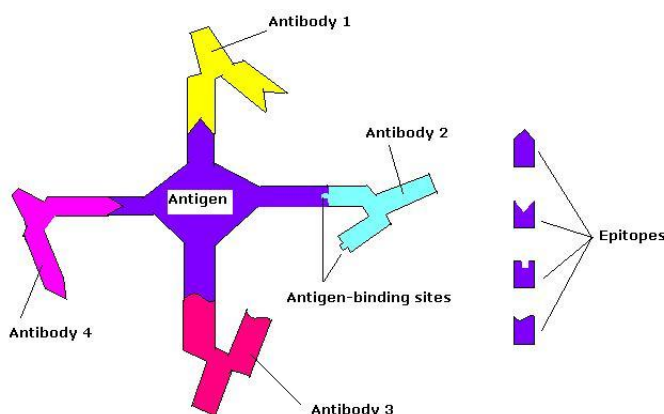
٢- العمل علي عدم انتقال الفيروس من خلية الي أخرى، أي تحديد انتشار الفيروس.

٣- قد تمنع وصول الفيروس الي الأماكن القابلة للإصابة.

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» Monoclonal antibodies «mab

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» هي أجسام مضادة متخصصة فقط لجزء بروتيني واحد علي الأنتيجين يسمى «إيبيتوب epitope» ينشأ من مصدر خلوي واحد فقط يسمى «كلون clone» من الخلايا المناعية البائية، بالمقابل فإن الأجسام المناعية العادية العديدة المصدر «بولي كلونال polyclonal» تنشأ من مصادر مختلفة من الكلونات وبالتالي ترتبط بالعديد من الأجزاء البروتينية علي الأنتيجين antigen» (شكل ١٥٨).

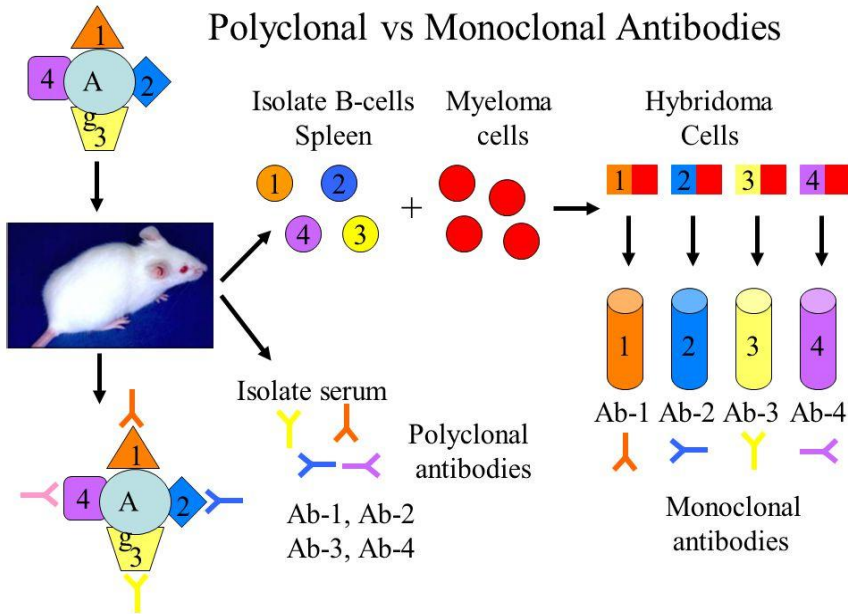




شكل (١٥٨)

يبين إرتباط الأجسام المضادة باماكن علي الأنتيجين تسمي إبيتوب

أصبح ذلك النوع من الأجسام المضادة أحد الوسائل الهامة في الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية وكذلك في الطب. تتويجاً لجهود علماء سابقون تم إكتشافها بواسطة العالم جورج كوهلر وسيزار ميلستينونيلز كاج جيرن وذلك بعد دمج خلايا «ميلوما myelomas» وهي خلايا سرطانية مع الخلايا المناعية البائية B cells الناتجة من حقن أنتيجين في فأر فكان الناتج بعد الدمج هجين سُمي «هبريدوما hybridomas» وهذه الأخيرة هي التي تُنتج الأجسام المضادة المونوكلونال بإستمرار ومن ثم حصل علي جائزة نوبل في الطب والفسولوجي عام ١٩٨٤ لإكتشافهم هذا (شكل ١٥٩).



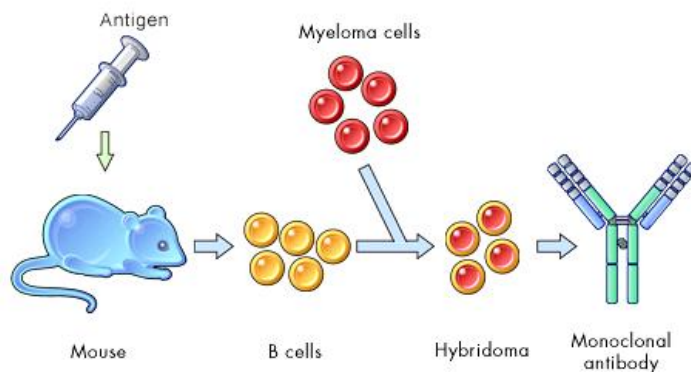
شكل (١٥٩) خطوات إنتاج الأجسام المضادة مونوكلونال

في العام ١٩٨٨ استطاع جريج ويتنر وفريقه إنتاج مونوكلونال بشرية عن طريق الهندسة الوراثية وذلك للتخلص من الآثار الجانبية الناتجة من استخدام الإنسان للمونوكلونال المُنتجة من خلال بعض الحيوانات الأخرى.

إنتاج الهيريدوما:

تُنتج الهيريدوما عن طريق دمج خلايا ميلوما مع خلايا من طحال فأر سبق وتم حقنه بأنتيجين محدد، وتستخدم مادة بولي إيثيلين جليكول **polyethylene glycol** للمساعدة في عملية الإدماج، ويستخدم وسط إنتقائي يُسمى «هيبوزانثين أمينوترين ثايميدين HAT» يسمح فقط لنمو الهيريدوما الناتجة دون الميلوما أو خلايا الطحال كل بمفرده حيث عدم قدرتهم علي النمو في ذلك الوسط. كما أن وجود خلايا الميلوما في الهجين تعطي إستمرارية دائمة في الإنقسام وتجعل خلايا

الطحال التي تحمل شفرة تكوين المونوكلونال حية وباقية علي الدوام لإنتاجها. يتم إختبار وإنتقاء الشق المناعي في المونوكلونال المطلوب علي حسب الجزء الأنتيجيني المراد إنتاج مونوكلونال متخصص له وذلك بإستخدام تقنية الإليزا **ELISA** ومن ثم إكثاره، ثم يتم إختيار المصدر ذات الإنتاجية والقدرة علي الثبات الأعلى كي تكون مصدر لإنتاج المونوكلونال في المستقبل. تنمو الهيريدوما في الوسط المناسب بلا نهاية كي تنتج المونوكلونال، أو يمكن حقنها في التجويف البريتوني المحيط بالمعدة للفئران مكونة أورام وهذه الأخيرة تفرز سائل يسمى **ascites fluid** غني بالمونوكلونال بحيث يمكن استخلاصها منه (شكل ١٦٠).



شكل (١٦٠) عملية إنتاج الهيريدوما

تنقية المونوكلونال:

بعد الحصول علي المحلول الذي يحتوي علي المونوكلونال الذي تكون خارجياً في الوسط يتم فصل المونوكلونال من المحلول المحتوي علي مكونات الوسط - **in vitro** - للتخلص من مكونات الوسط وهي عوامل نمو وهورمونات وبعض الإنزيمات . أما تلك التي تكونت داخلياً **in vivo** فيجب التخلص من الأجسام المضادة للعائل نفسه (الفأر) التي تكونت منه ضد المونوكلونال نفسه وكذلك إنزيم البروتيز والنيوكلياز والاحماض النووية وبعض الفيروسات الملوثة

لها. في كلا النوعين فإنه قد توجد بعض الإفرازات من الهيبريدوما التي يجب التخلص منها مثل السيتوكينز **cytokines**. قد يحدث تلوث بكتيري للمحاليل الناتجة من إنتاج المونوكлонаل وبالتالي قد يصاحبها سموم بكتيرية لذلك كان من الضروري إختيار الطريقة الأنسب في إنتاج المونوكлонаل والتي تخلو قدر الإمكان من المواد الضارة بالإنسان الذي يستخدمها. يمكن التخلص من البقايا الخلوية والدهون وكذلك المواد المتخثرة بالطرد المركزي **centrifugation** يعقبه عملية فلتر **filtration** بفلاتر قطر ثقبها حوالي ٤٥. ميكرومتر.

إنتاج مونوكلونال بتكنولوجيا الهندسة الوراثية :

يتم إنتاج مونوكلونال «مُعاد الإتحاد **recombinant**» بإستخدام إحدي فيروسات البكتريا «الفاج» أو فطر الخميرة بدلاً من إستخدام الفئران. تعتمد هذه التكنولوجيا علي سرعة التعرف وتحديد أجزاء الجينوم المختلفة المسؤولة عن إنتاج المونوكلونال حسب الهدف منه وذلك حسب الاختلاف في ترتيب الأحماض الأمينية بين أنواعها المختلفة وبالتالي إختيار المونوكلونال المطلوب حسب الغرض منه والوظيفة المنوط بها سواء في العلاج أو التشخيص.

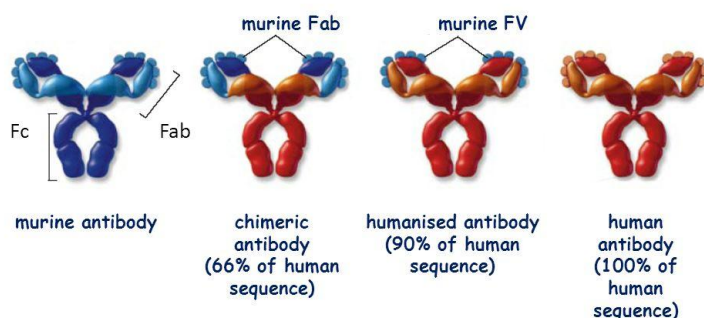
عن طريق الهندسة الوراثية أيضاً، يتم إنتاج مونوكلونال «هجين **Chimeric**» جزء من الإنسان والجزء الآخر من الفئران لتجنب الآثار الجانبية من جراء إستخدام مونوكلونال منتجة في الفئران فقط. في هذه الطريقة يتم دمج جزء دي إن إيه **DNA** من خلايا إنسان مسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة مع دي إن إيه من الفأر مسئول عن إنتاج المونوكلونال وبذلك تسمى «كيمييري **Chimeric DNA**» ثم يعقب تلك الخطوة إكثار الهجين من تلك الخلايا الناتجة في مزارع أنسجة لتنتج مونوكلونال جزء منه ذات أصل بشري والآخر من الفأر.

مونوكلونال بشري ١٠٠٪:

نظراً للآثار الجانبية من جراء إستخدام مونوكلونال من مصادر غير بشرية تم إستحداث طريقتين لإنتاج مونوكلونال بشرية ١٠٠٪. الطريقة الأولى تعتمد علي أنتاج

فئران مُهندسة وراثياً **transgenic mice** وتلك الطريقة هي الأكثر نجاحاً وتستخدم المونوكلونال التي يتم إنتاجها بهذه الطريقة بشكل أساسي في العلاج. أما الطريقة الثانية لإنتاج المونوكلونال البشري تتم عن طريق إدخال الجين المسئول عن الجزء المتغير للمونوكلونال في جينوم بعض الفاجات العسوية حتي يتم ترجمة هذا الجزء الخاص بالمونوكلونال في بروتينات الغلاف البروتيني (الكابسيد) للفاج، وتستخدم المونوكلونال المُنتج بهذه الطريقة أساساً في الأبحاث (شكل ١٦١).

Types of monoclonal antibodies



شكل (١٦١) أنواع الأجسام المصادة مونوكلونال

تطبيقات واستخدامات المونوكلونال:

أولاً: في مجال التشخيص

تستخدم المونوكلونال في الإختبارات الخاصة بالكشف عن وفصل البروتينات التي تتم بالفصل الكهربائي خلال الجل **gel electrophoresis** حيث يعقب فصل البروتينات في الجل نقله علي أغشية معينة بطرق مختلفة منها **Western blot & dot-blot** ويكون دور المونوكلونال هو تحديد والتعرف علي الحزم من البروتين

التي نتجت من الفصل ونقلت علي الغشاء أو البروتين الذي نبحث عنه في تلك الحزم. تستخدم المونوكلونال أيضاً في الكشف عن أجزاء من الأنتيجين الذي يرتبط conjugate مع بعض الأنسجة وتسمي هذا المجال immunohistochemistry وأيضاً تستخدم في الإختبار المناعي الومضي immunofluorescence والتي يمكن الكشف بها عن المواد التي تكون في أجزاء نسيجية مجمدة أو في الخلايا الحية.

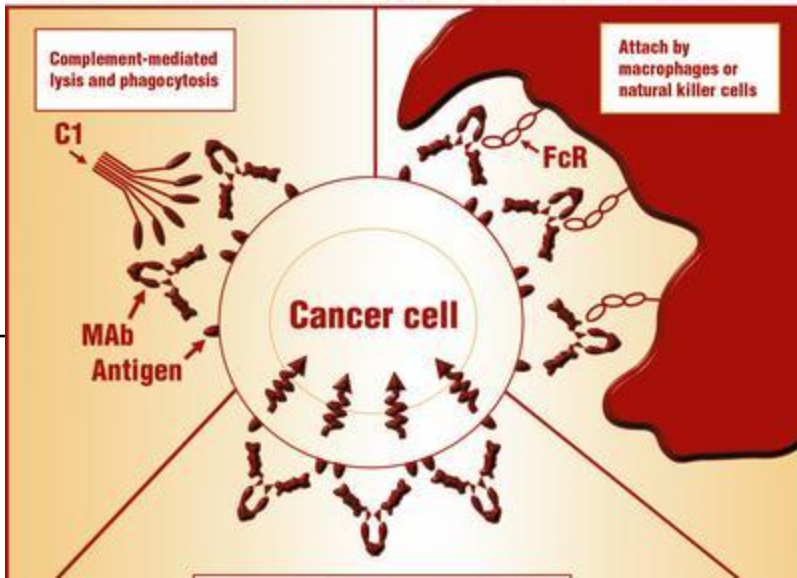
ثانياً: التطبيقات العلاجية للمونوكلونال:

تستخدم المونوكلونال في العلاج في صور عدة، منها أنه يمكن إستخدامها في غلق block بعض الجزيئات لتثبيط نشاطها ووقف عملها أو تحفيز عملية الموت الخلوي الذاتي apoptosis أو لتعديل مسار بعض الإشارات signals داخل الخلايا حسب الهدف منه.

ثالثاً: علاج السرطان:

يتم استخدام المونوكلونال في علاج السرطان وذلك لقدرتها علي الإرتباط بالبروتينات الموجودة فقط علي الخلايا السرطانية بشكل إنتقائي دون الخلايا العادية. وبذلك يمكن إستغلال تلك الخاصية في تحميل المونوكلونال بعض السموم toxin أو نظائر مشعة radioisotope أو سيتوكينات cytokine أو أي أجسام نشطة وقاتلة أخرى لتوصيلها للخلايا السرطانية فقط (شكل ١٦٢).

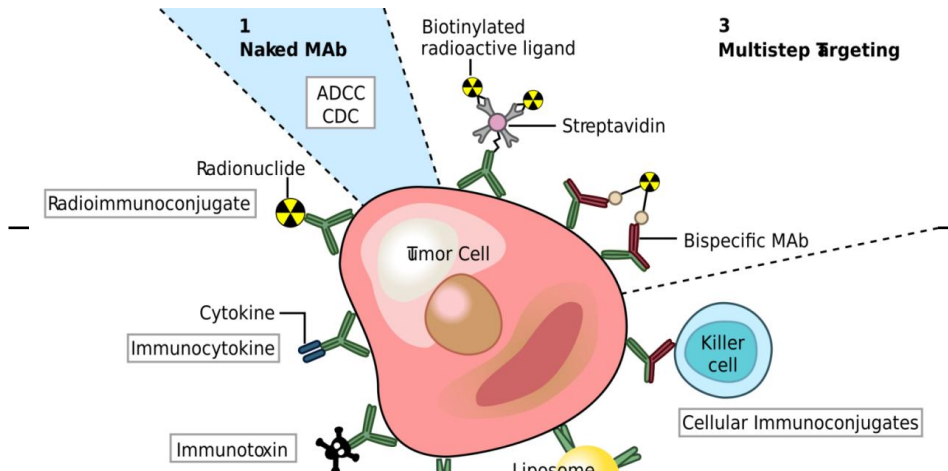
Mechanisms of MAb-Mediated Killing



شكل (١٦٢) آلية عمل الأجسام المضادة مونوكلونال في قتل الخلية السرطانية

رابعاً: علاج أمراض المناعة الذاتية Autoimmune disease

تُستخدم المونوكلونال من النوع **infliximab** والنوع **adalimumab** كعلاج فعال ضد التهابات المفاصل الروماتيزمية **rheumatoid arthritis** وعلاج مرض كرون **Crohn's** وكذلك القرحة القولونية حيث قدرتها على الارتباط ون ثم تثبيط مادة **TNF- α** . تستخدم المونوكلونال من النوع **Basiliximab** والنوع **daclizumab** لتثبيط **IL-2** الموجودة على سطح الخلايا التائية **activated T cells** ومن ثم المساعدة في منع رفض الجسم الشديد للكلية المنزرعة المنقولة من شخص آخر. أما المونوكلونال من النوع **Omalizumab** فيستخدم لتثبيط الأجسام المناعية النوع الخاص بالحساسية **IgE** من أجل تقليل أمراض الحساسية في الإنسان **allergic asthma**، شكل (١٦٣)



شكل (١٦٣) يبين دور المونوكلونال في تنشيط الأدوات المناعية بالجسم لقتل
الخلية السرطانية

المراجع

المراجع العربية :

- ١- تفسيرات وراثية-المعقول واللامعقول: شيلدون كريمسكي وجيرمي غروبر-ترجمة دكتورة ليلى الموسوي - يناير ٢٠١٦، سلسلة عالم المعرفة-المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب-الكويت.
- ٢- السرطان دليل لفهم الأسباب والوقاية والعلاج:الدكتور جيفري كوبر، ترجمة الأستاذ الدكتور رفعت شلبي ٢٠٠٤، المكتبة الأكاديمية.
- ٣- فيرولوجي: عصمت خالد علام ١٩٩٢ مكتبة الأنجلو المصرية.
- ٤- أمراض النباتات البكتيرية والفيروسية: سعد زكي وعصمت خالد علام ١٩٩٦ مكتبة الانجلو المصرية.
- ٥- المبيدات الحيوية للآفات: رفعت غريب أبو العلا ومحمد السيد الموجي وأسامة محمد سرحان ٢٠١٦. الناشر استاذ دكتور محمد السيد الموجي ودكتور أسامة محمد سرحان.
- ٧- الجديد في الانتخاب الطبيعي: تشارلس دوكنز ٢٠٠٢ ترجمة الدكتور مصطفى إبراهيم فهمي، هيئة الكتاب.
- ٨- عصر ما بعد الجينوم-كيف تحول تكنولوجيا علوم دنا طريقة حياتنا وكيف تحول كينونتنا: جينا سميث، ترجمة مصطفى إبراهيم فهمي، ٢٠١٠. المركز القومي للترجمة.
- ٩- مسارات التطور في الطبيعة من منظور التصنيف التطوري الجيني: جون س. أفيس، ترجمة محمود خيال، ٢٠١٤. المركز القومي للترجمة.
- ١٠- الحقيقة والاكاذيب في قضايا الصحة العامة: ماديلون كوين فينكل. ترجمة أحمد زكي أحمد، ٢٠١٥. المركز القومي للترجمة.

المراجع الأجنبية:

1-Abid Ameen. Lisa P. Hackett. Sujin Seo. Faiza Khawar Dar. Manas R. Gartia. Lynford L. Goddard. Gang Logan Liu. Plasmonic Sensing of Oncoproteins without Resonance Shift Using 3D Periodic Nanocavity in Nanocup Arrays. *Advanced Optical Materials*. 2017; 1601051 DOI: 10.1002/adom.201601051.

2-Aditi Qamra. et al. (2017) Epigenomic Promoter Alterations Amplify Gene Isoform and Immunogenic Diversity in Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Discovery*; CD-16-1022 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1022.

3-Aileen R Helsel. Melissa J. Oatley. and Jon M. Oatley (2017) Glycolysis-Optimized Conditions Enhance Maintenance of Regeneration Integrity in Mouse Spermatogonial Stem Cells during Long-Term Culture. *Stem Cell Reports* 10: 1016.

4-Albert Lo. Chung-Pin Li. Elizabeth L. Buza. Rachel Blomberg. Priya Govindaraju. Diana Avery. James Monslow. Michael Hsiao. Ellen Pur&#2013265929;. Fibroblast activation protein augments progression and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight*. 2017; 2 (19) DOI: 10.1172/jci.insight.92232.

5-Alexander Rialdi. et al (2017). The RNA Exosome Syncs IAV-RNAPII Transcription to Promote Viral Ribogenesis and Infectivity. *Cell*. 2017; 169 (4): 679 DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.021.

6-Alexander J. Pak. John M. A. Grime. Prabuddha Sengupta. Antony K. Chen. Aleksander E. P. Durumeric. Anand Srivastava. Mark Yeager. John A. G. Briggs. Jennifer Lippincott-Schwartz. Gregory A. Voth. Immature HIV-1 lattice assembly dynamics are regulated by scaffolding from nucleic acid and the plasma membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 201706600 DOI: 10.1073/pnas.1706600114.

6-Alexander E Perl. et al. (2017) Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre. first-in-human. open-label. phase 1–2

study. *The Lancet Oncology*. 2017; DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3.

7- Amy E. Baek. Yen-Rei A. Yu. Sisi He. Suzanne E. Wardell. Ching-Yi Chang. Sanghoon Kwon. Ruchita V. Pillai. Hannah B. McDowell. J. Will Thompson. Laura G. Dubois. Patrick M. Sullivan. Jongsook K. Kemper. Michael D. Gunn. Donald P. McDonnell. Erik R. Nelson. The cholesterol metabolite 27 hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells. *Nature Communications*. 2017; 8 (1) DOI: [10.1038/s41467-017-00910-z](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00910-z).

8-Ana M. Soto and Carlos Sonnenschein (2004) The Somatic Mutation Theory of Cancer: Growing problems with the paradigm?. *BioEssay* 26: 1994-1105.

8- Anatoliy Shumilov. Ming-Han Tsai. Yvonne T. Schlosser. Anne-Sophie Kratz. Katharina Bernhardt. Susanne Fink. Tuba Mizani. Xiaochen Lin. Anna Jauch. Josef Mautner. Annette Kopp-Schneider. Regina Feederle. Ingrid Hoffmann. Henri-Jacques Delecluse. Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability. *Nature Communications*. 2017; 8: 14257 DOI: [10.1038/ncomms14257](https://doi.org/10.1038/ncomms14257)

9-Anna A. Lobas. Dmitry S. Karpov. Arthur T. Kopylov. Elizaveta M. Solovyeva. Mark V. Ivanov. Irina Y. Ilina. Vassily N. Lazarev. Ksenia G. Kuznetsova. Ekaterina V. Ilgisonis. Victor G. Zgoda. Mikhail V. Gorshkov. Sergei A. Moshkovskii. Exome-based proteogenomics of HEK-293 human cell line: Coding genomic variants identified at the level of shotgun proteome. *PROTEOMICS*. 2016; 16 (14): 1980 DOI: [10.1002/pmic.201500349](https://doi.org/10.1002/pmic.201500349)

10-Anna M. Marthaler. Marta Podgorska. Pascal Feld. Alina Fingerle. Katrin Knerr-Rupp. Friedrich Grässer. Hans Smola. Klaus Roemer. Elke Ebert. Yoo-Jin Kim. Rainer M. Bohle. Cornelia S. L. Müller. Jörg Reichrath. Thomas Vogt. Magdalena Malejczyk. Sławomir Majewski. Sigrun Smola. Identification of C/EBPα as a novel target of the HPV8 E6 protein regulating miR-203 in human keratinocytes. *PLOS Pathogens*. 2017; 13 (6): e1006406 DOI: [10.1371/journal.ppat.1006406](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006406).

11-Anwesha Sanyal. Robbie B Mailliard. Charles R Rinaldo. Deena Ratner. Ming Ding. Yue Chen. Jennifer M Zerbato. Nicholas S Giacobbi. Narasimhan J Venkatachari. Bruce K Patterson. Amanda Chargin. Nicolas Sluis-Cremer. Phalguni Gupta. Novel assay reveals a large, inducible, replication-competent HIV-1 reservoir in resting CD4 T cells. *Nature Medicine*. 2017; DOI: 10.1038/nm.4347.

12-Araz Marachelian. et al (2017. Expression of Five Neuroblastoma Genes in Bone Marrow or Blood of Patients with Relapsed/Refractory Neuroblastoma Provides a New Biomarker for Disease and Prognosis. *Clinical Cancer Research*. 2017; clincanres.2647.2016 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2647.

13-Ashley Orillion. Ayumi Hashimoto. Nur P Damayanti. Li Shen. Remi Adelaiye-Ogala. Sreevani Arisa. Sreenivasulu Chintala. Peter Ordentlich. Chinghai Kao. Bennett Elzey. Dmitry Gabrilovich. Roberto Pili. Entinostat neutralizes myeloid derived suppressor cells and enhances the antitumor effect of PD-1 inhibition in murine models of lung and renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2017; clincanres.0741.2017 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0741.

14-Ayal B. Gussow. Brett R. Copeland. Ryan S. Dhindsa. Quanli Wang. Slavé Petrovski. William H. Majoros. Andrew S. Allen. David B. Goldstein. Orion: Detecting regions of the human non-coding genome that are intolerant to variation using population genetics. *PLOS ONE*. 2017; 12 (8): e0181604 DOI: [10.1371/journal.pone.0181604](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181604).

15-Baoshan Xu. Hua Li. John M. Perry. Vijay Pratap Singh. Jay Unruh. Zulin Yu. Musinu Zakari. William McDowell. Linheng Li. Jennifer L. Gerton. Ribosomal DNA copy number loss and sequence variation in cancer. *PLOS Genetics*. 2017; 13 (6): e1006771 DOI: [10.1371/journal.pgen.1006771](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006771).

16-Bar-Peled. L. & Sabatini. D. M. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol*. 24. 400–406 (2014).

17-Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942–1956.

18-Bert Vogelstein. et al. (2013) Cancer Genome Landscapes. *Science*. 339:1126.

19-Bowie AG. Unterholzner L. (2008). Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 8:911–922.

20- Beatrice S Melin. et al. (2017) Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nature Genetics*. DOI: 10.1038/ng.3823.

21-Bubman D. Guasparri I. Cesarman E. (2007). Deregulation of c-Myc in primary effusion lymphoma by Kaposi's sarcoma herpesvirus latency-associated nuclear antigen. *Oncogene* 26: 4979–4986. | Article | PubMed | ChemPort|

22-Burkitt D. (1962). A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature* 194: 232–234. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

23-Buynak EB. Roehm RR. Tytell AA. Bertland II AU. Lampson GP. Hilleman MR. (1976). Vaccine against human hepatitis B. *JAMA* 235: 2832–2834. | Article | PubMed | ChemPort.

24-Carlos Sonnenschein and Ana M. Soto (2008) Theories of Carcinogenesis: An Emerging Prespective. «Seminars in Cancer Biology» 18: 372-373.

25-Cory M. Alvey. Kyle R. Spinler. Jerome Irianto. Charlotte R. Pfeifer. Brandon Hayes. Yuntao Xia. Sangkyun Cho. P.C.P. Dave Dingal. Jake Hsu. Lucas Smith. Manu Tewari. Dennis E. Discher. SIRPA-Inhibited. Marrow-Derived Macrophages Engorge. Accumulate. and Differentiate in Antibody-Targeted Regression of Solid Tumors. *Current*

Biology. 2017; DOI: 10.1016/j.cub.2017.06.005.

26-Cristian T., Lu L., and Bert V. (2017) Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 335: 1330-

Cai X, Lu S, Zhang Z, Gonzalez CM, Damania B, Cullen BR. (2005). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus expresses an array of viral microRNAs in latently infected cells. Proc Natl Acad Sci USA 102: 5570–5575. | Article | PubMed | ChemPort|

28-Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. (1995). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. N Engl J Med 332: 1186–1191. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

29-Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM et al. (1994). Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 266: 1865–1869. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

30-Chao DT, Korsmeyer SJ. (1998). BCL-2 family: regulators of cell death. Annu Rev Immunol 16: 395–419. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

31-Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, Chang Y, Moore PS. (2002). Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. Science 298: 1432–1435. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

32-Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. (2008). Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol 26: 612–619. | Article | PubMed.

33-Chiou CJ, Poole LJ, Kim PS, Ciuffo DM, Cannon JS, ap Rhys CM et al. (2002). Patterns of gene expression and a transactivation function exhibited by the vGCR (ORF74) chemokine receptor protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. J Virol 76: 3421–

3439. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

34-Choi YB. Nicholas J. (2008). Autocrine and paracrine promotion of cell survival and virus replication by human herpesvirus 8 chemokines. J Virol 82: 6501–6513. | Article | PubMed | ChemPort.

35-Chun-Yu Chen. Pin-Yi Wang. Brian Hutzen. Les Sprague. Hayley M. Swain. Julia K. Love. Joseph R. Stanek. Louis Boon. Joe Conner. Timothy P. Cripe. Cooperation of Oncolytic Herpes Virotherapy and PD-1 Blockade in Murine Rhabdomyosarcoma Models. Scientific Reports. 2017; 7 (1) DOI: 10.1038/s41598-017-02503-8.

36-Christina Wood-Bouwens. Billy T. Lau. Christine M. Handy. HoJoon Lee. Hanlee P. Ji. (2017) Single-Color Digital PCR Provides High-Performance Detection of Cancer Mutations from Circulating DNA. The Journal of Molecular Diagnostics. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.003.

37-Ciuffo G. (1907). Innesto positivo con filtrato di verruca volgare. G Ital d mal ven ed pelle 48: 12.

38-Coffin JM. Hughes SH. Varmus H. (1997). Retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Plainview. NY

39-Colombo M. Kuo G. Choo QL. Donato MF. Del Ninno E. Tommasini MA et al. (1989). Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 2: 1006–1008. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

40-Cotter II MA. Robertson ES. (1999). The latency-associated nuclear antigen tethers the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome to host chromosomes in body cavity-based lymphoma cells. Virology 264: 254–264. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

41-Cullen BR. (2006). Is RNA interference involved in intrinsic antiviral immunity in mammals?. *Nat. Immunol.* 7:563–567.

42-Dan R. Robinson. et al. (2017) Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature.* 2017; DOI: 10.1038/nature23306.

43- Daniel Hasche. Sonja Stephan. Ilona Braspenning-Wesch. Julita Mikulec. Martina Niebler. Hermann-Josef Gröne. Christa Flechtenmacher. Baki Akgül. Frank Rösl. Sabrina E. Vinzón. The interplay of UV and cutaneous papillomavirus infection in skin cancer development. *PLOS Pathogens.* 2017; 13 (11): e1006723
DOI: [10.1371/journal.ppat.1006723](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006723).

43-David. G.A. Walkey (1985). *Applied Plant Virology.* Heinemann.

Defeng Chu. Xi nyue Dong. Qizhao. Jingkai Gu and Zhejia Wand (2017) Photosensetation Priming of Tumor Microenviroments Improves Delivery of Nanotherapeutics Via Neutrophil infiltration. *Advanced Materials.* 1701021 DOI: 10.1002/adma.

44-David R. Spiciarich. Rosalie Nolley. Sophia L. Maund. Sean C. Purcell. Jason Herschel. Anthony T. Iavarone. Donna M. Peehl. Carolyn R. Bertozzi. Bioorthogonal Labeling of Human Prostate Cancer Tissue Slice Cultures for Glycoproteomics. *Angewandte Chemie International Edition.* 2017; DOI: 10.1002/anie.201701424.

45-D Chakraborty. V Benham. B Bullard. T Kearney. H C Hsia. D Gibbon. E Y Demireva. S Y Lunt. J J Bernard. Fibroblast growth factor receptor is a mechanistic link between visceral adiposity and cancer. *Oncogene.* 2017; DOI: 10.1038/onc.2017.278.

46-Deepanjan Paul. Ashis Narayan Sinha. Arjun Ray. Megha Lal. Subhashree Nayak. Anchal Sharma. Bharati Mehani. Debasish Mukherjee. Saurabh V. Laddha. Ashish Suri. Chitra Sarkar. Arijit Mukhopadhyay. A-to-I editing in

human miRNAs is enriched in seed sequence, influenced by sequence contexts and significantly hypoedited in glioblastoma multiforme. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1) DOI: 10.1038/s41598-017-02397-6

47-Dienstag JL. Purcell HR. Alter HJ. Feinstone SM. Wong DC. Holland PV. (1977). Non-A. non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1: 560–562. | Article | PubMed | ChemPort|

48-Dittmer D. Kedes DH. (1998). Do viral chemokines modulate Kaposi's sarcoma? *Bioessays* 20: 367–370. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

49-Dittmer D. Lagunoff M. Renne R. Staskus K. Haase A. Ganem D. (1998). A cluster of latently expressed genes in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 72: 8309–8315. | PubMed | ISI | ChemPort|

50-Dorsam RT. Gutkind JS. (2007). G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 7: 79–94. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

51-Duesberg PH. Vogt PK. (1970). Differences between the ribonucleic acids of transforming and non-transforming avian tumor viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 67: 1673–1680. | Article | PubMed | ChemPort|

52-Dung T. Le et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 DOI: 10.1126/science.aan6733.

53-Dyson N. Buchkovich K. Whyte P. Harlow E. (1989a). The cellular 107 K protein that binds to adenovirus E1A also associates with the large T antigens of SV40 and JC virus. *Cell* 58: 249–255. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

54-Dyson N. Howley PM. Munger K. Harlow E. (1989b). The

human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 243: 934–937. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

55-D. Zamarin. R. B. Holmgaard. S. K. Subudhi. J. S. Park. M. Mansour. P. Palese. T. Merghoub. J. D. Wolchok. J. P. Allison. Localized Oncolytic Virotherapy Overcomes Systemic Tumor Resistance to Immune Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Science Translational Medicine*. 2014; 6 (226): 226ra32 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008095.

56-Eduard Porta-Pardo. Atanas Kamburov. David Tamborero. Tirso Pons. Daniela Grases. Alfonso Valencia. Nuria Lopez-Bigas. Gad Getz. Adam Godzik. Comparison of algorithms for the detection of cancer drivers at subgene resolution. *Nature Methods*. 2017; DOI: 10.1038/nmeth.4364.

57-Elmar A. Joura. et al (2015). A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (8): 711 DOI: 10.1056/NEJMoa1405044.

58-Ellermann V. Bang O. (1908). Experimentelle leukämie bei hühnern. *Zentralbl Bakteriöl Parasitenkd Infektionskr Hyg* 46: 595–597.

59-Ellis M. Chew YP. Fallis L. Freddersdorf S. Boshoff C. Weiss RA et al. (1999). Degradation of p27(Kip) cdk inhibitor triggered by Kaposi's sarcoma virus cyclin-cdk6 complex. *EMBO J* 18: 644–653. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

60-Epstein MA. Henle G. Achong BG. Barr YM. (1965). Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Exp Med* 121: 761–770. | Article | PubMed | ISI | ChemPort|

61-Epstein MA. (1971). The possible role of viruses in human cancer. *Lancet* 1: 1344–1347. |

62-Epstein MA. (2001). Historical background. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 413–420. |

63-E. Bernstein and C.D. Allias (2005) RNA Meets Chromatin. *Genes and Development* 19: 1635-1655.

64-Edward I. Alcamo (1997) *Fundamental of Microbiology*. Fifth ed. Addison Wesley Longman.Inc.

65-E. Jablonka and G. Raz (2009) Transgenerational Epigenetic Inheritance: Prevalence, Mechanisms, and Implications for the Study of Heredity and Evolution. *Quarterly Review of Biology* 84: 131-176.

66-Eneko Villanueva, Pilar Navarro, Maria Rovira-Rigau, Annarita Sibilio, Raúl Méndez, Cristina Fillat. Translational reprogramming in tumour cells can generate oncoselectivity in viral therapies. *Nature*

Communications. 2017; 8: 14833 DOI: 10.1038/NCOMMS14833

67-Ende Zhao, et al (2015) Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction. *Nature Immunology*. 2015; DOI: 10.1038/ni.3313.

68-Evripidis Gavathiotis et al. Direct activation of BAX by BTSA1 overcomes apoptosis resistance in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. October 2017 DOI: [10.1016/j.ccell.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.09.001).

69-Fattovich G. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463–472.

| 70- Field N, Low W, Daniels M, Howell S, Daviet L, Boshoff C et al. (2003). KSHV vFLIP binds to IKK-gamma to activate IKK. *J Cell Sci* 116: 3721–3728.

71-Fotini M. Kouri. Lisa A. Hurley. Weston L. Daniel. Emily S. Day. Youjia Hua. Liangliang Hao. Chian-Yu Peng. Timothy J. Merkel. Markus A. Queisser. Carissa Ritner. Hailei Zhang. C. David James. Jacob I. Sznajder. Lynda Chin. David A. Giljohann. John A. Kessler. Marcus E. Peter. Chad A. Mirkin. Alexander H. Stegh. miR-182 integrates apoptosis. growth. and differentiation programs in glioblastoma. *Genes & Development*. 2015; 29 (7): 732 DOI: 10.1101/gad.257394.114.

72-Francis A. Cucinotta. Eliedonna Cacao. Non-Targeted Effects Models Predict Significantly Higher Mars Mission Cancer Risk than Targeted Effects Models. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1) DOI: 10.1038/s41598-017-02087-3

74-Friend SH. Bernards R. Rogelj S. Weinberg RA. Rapaport JM. Albert DM et al. (1986). A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323: 643–646.

1334.

75-Galina Gabriely. et al (2017). Targeting latency-associated peptide promotes antitumor immunity. *Science Immunology*. 2017; 2 (11): eaaj1738 DOI: 10.1126/sciimmunol.aaj1738.

76-Gloria Pascual. et al (2017). Synergistic IL-6 and IL-8 paracrine signalling pathway infers a strategy to inhibit tumour cell migration. *Nature Communications*. 2017; 8: 15584 DOI: 10.1038/NCOMMS15584.

77-Guanmin Meng. Xiaoyun Tang. Zelei Yang. Matthew G. K. Benesch. Alison Marshall. David Murray. Denise G. Hemmings. Frank Wuest. Todd P. W. McMullen. David N. Brindley. Implications for breast cancer treatment from increased autotaxin production in adipose tissue after radiotherapy. *The FASEB Journal*. 2017; fj.201700159R DOI: 10.1096/fj.201700159R..

78-Hannah Wang. et al. (2017). Breast tissue. oral and urinary microbiomes in breast cancer. *Oncotarget*. 2017. DOI: 10.18632/oncotarget 21490.

79-Harriet B. Taylor. Anaïs Khuong. Zhonglin Wu. Qiling Xu. Rosalind Morley. Lauren Gregory. Alexei Poliakov. William R. Taylor. David G. Wilkinson. Cell segregation and border sharpening by Eph receptor–ephrin-mediated heterotypic repulsion. *Journal of The Royal Society Interface*. 2017; 14 (132): 20170338 DOI: [10.1098/rsif.2017.0338](https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0338).

80-Himangshu Sonowal. Pabitra B. Pal. Jian-Jun Wen. Sanjay Awasthi. Kota V. Ramana. Satish K. Srivastava. Aldose reductase inhibitor increases doxorubicin-sensitivity of colon cancer cells and decreases cardiotoxicity. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1) DOI: [10.1038/s41598-017-03284-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-03284-w).

81-Hirotaka Nakatsuji. Kelly Kawabata Galbraith. Junko Kurisu. Hiroshi Imahori. Tatsuya Murakami. Mineko Kengaku. Surface chemistry for cytosolic gene delivery and photothermal transgene expression by gold nanorods. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1) DOI: [10.1038/s41598-017-04912-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04912-1).

82-H. Laubli. O. M. T. Pearce. F. Schwarz. S. S. Siddiqui. L. Deng. M. A. Stanczak. L. Deng. A. Verhagen. P. Secrest. C. Lusk. A. G. Schwartz. N. M. Varki. J. D. Bui. A. Varki. Engagement of myelomonocytic Siglecs by tumor-associated ligands modulates the innate immune response to cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; DOI: [10.1073/pnas.1409580111](https://doi.org/10.1073/pnas.1409580111).

83-Hsuan Chen. et al. (2017) Phosphoproteins in extracellular vesicles as candidate markers for breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Science* 10:1073.

84-Hutson. S. M.. Sweatt. A. J. & Lanoue. K. F. Branched-chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *J. Nutr.* 135 (Suppl). 1557S–1564S (2005).

85-Hu Qiu. Aditya Sarathy. Klaus Schulten. Jean-Pierre Leburton. Detection and mapping of DNA methylation with 2D material nanopores. *npj 2D Materials and Applications*. 2017; 1 (1) DOI: [10.1038/s41699-017-0005-7](https://doi.org/10.1038/s41699-017-0005-7).

86-Irina Kalashnikova. Joseph Mazar. Craig J. Neal. Amy L. Rosado. Soumen Das. Tamarah J. Westmoreland. Sudipta Seal. Nanoparticle delivery of curcumin induces cellular hypoxia and ROS-mediated apoptosis via modulation of Bcl-2/Bax in human neuroblastoma. *Nanoscale*. 2017; 9 (29): 10375 DOI: 10.1039/C7NR02770B.

87-Iwasaki A. Medzhitov R. (2010). Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 327:291–295.

88-Jacob. S. and Galit L. (2017) p53 dynamic in response to DNA damage vary across cell lines and are shaped by efficiency of DNA repair and activity of the kinase ATM. *Sci.Signal*. Vol 10. Issue 479-667.

89-Jessica L. Cooperstone. Kathleen L. Tober. Ken M. Riedl. Matthew D. Teegarden. Morgan J. Cichon. David M. Francis. Steven J. Schwartz. Tatiana M. Oberyszyn. Tomatoes protect against development of UV-induced keratinocyte carcinoma via metabolomic alterations. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1) DOI: [10.1038/s41598-017-05568-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05568-7).

90- Jialing Zhang. John Rector. John Q. Lin. Jonathan H. Young. Marta Sans. Nitesh Katta. Noah Giese. Wendong Yu. Chandandeep Nagi. James Suliburk. Jinsong Liu. Alena Bensussan. Rachel J. DeHoog. Kyana Y. Garza. Benjamin Ludolph. Anna G. Sorace. Anum Syed. Aydin Zahedivash. Thomas E. Milner. Livia S. Eberlin. Nondestructive tissue analysis for ex vivo and in vivo cancer diagnosis using a handheld mass spectrometry system. *Science Translational Medicine*. 2017; 9 (406): ean3968 DOI: [10.1126/scitranslmed.aan3968](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3968).

91-Jie Sun. et al. (2017) Engineering proteins with sensing and activating modules for automated reprogramming of cellular functions. *Nature Communications*. 8 (1) DOI:10.1038/s41497-017-00569-6.

92-Jillian P. et al. (2017) Direct detection of early cancers using circulating tumor DNA. *Science Translational Medicine*. vol.9. Issue403. ean 2415.

93-Jinchuan Hu. Ogun Adebali. Sheera Adar. and Aziz Sancar. Dynamic maps of UV damage formation and repair for the human genome. PNAS. June 2017 DOI: 10.1073/pnas.1706522114.

94-Joo H. Kang. Harry Driscoll. Akiko Mammoto. Alexander L. Watters. Bissrat Melakeberhan. Alexander Diaz. Michael Super. Donald E. Ingber. An Engineered Human Fc-Mannose-Binding-Lectin Captures Circulating Tumor Cells. Advanced Biosystems. 2017; 1700094 DOI: 10.1002/adbi.201700094.

95-Joshua R. Brickner. Jennifer M. Soll. Patrick M. Lombardi. Cathrine B. Vågbø. Miranda C. Mudge. Clement Oyeniran. Renana Rabe. Jessica Jackson. Meagan E. Sullender. Elyse Blazosky. Andrea K. Byrum. Yu Zhao. Mark A. Corbett. Jozef Gécz. Michael Field. Alessandro Vindigni. Geir Slupphaug. Cynthia Wolberger. Nima Mosammaparast. A ubiquitin-dependent signalling axis specific for ALKBH-mediated DNA dealkylation repair. *Nature*. 2017; DOI: 10.1038/nature24484.

95-Justin Goodwin. et al (2017).. The distinct metabolic phenotype of lung squamous cell carcinoma defines selective vulnerability to glycolytic inhibition. *Nature Communications*. 2017; 8: 15503 DOI: 10.1038/NCOMMS15503.

96- Kai Tian. Karl Decker. Aleksei Aksimentiev. Li-Qun Gu. Interference-Free Detection of Genetic Biomarkers Using Synthetic Dipole-Facilitated Nanopore Dielectrophoresis. *ACS Nano*. 2017; 11 (2): 1204 DOI: 10.1021/acsnano.6b07570.

97-Katrin E Wiese. Heidi M Haikala. Björn von Eyss. Elmar Wolf. Cyril Esnault. Andreas Rosenwald. Richard Treisman. Juha Klefström. Martin Eilers. Repression of SRF target genes is critical for Myc-dependent apoptosis of epithelial cells. *EMBO Journal*. April 2015 DOI: 10.15252/embj.201490467.

98-Karoline B. Kuchenbaecker. et al. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017; 317 (23): 2402 DOI: 10.1001/jama.2017.7112.

99-Kenneth S. Zaret et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers. *Science Translational Medicine*. July 2017 DOI: [10.1126/scitranslmed.aah5583](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah5583).

101- Klosin. K. Reis. C. Hidalgo-Carcedo. E. Casas. T. Vavouri. B. Lehner. Impaired DNA replication derepresses chromatin and generates a transgenerational inherited epigenetic memory. *Science Advances*. 2017 DOI: [10.1126/sciadv.1701143](https://doi.org/10.1126/sciadv.1701143).

102-Koonin EV. Senkevich TG. Dolja VV. The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol. Direct*. 2006;1:29. doi:10.1186/1745-6150-1-29. PMID 16984643.

103-Koonin. E. V.; Starokadomskyy. P. (7 March 2016). «Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question.». *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. doi:10.1016/j.shpsc.2016.02.016. PMID 26965225.

104-Kreps. G.L. (2003). The impact of communication on cancer risk incidence. morbidity. mortality. and quality of life. *Health Communication*. 15 161-9.

105-Kristen A. Batich. et al. (2017). Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23 (8): 1898 DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2057](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2057).

106-Kumar Somyajit. Rajat Gupta. Hana Sedlackova. Kai John Neelsen. Fena Ochs. Maj-Britt Rask. Chunaram Choudhary. Jiri Lukas. Redox-sensitive alteration of replisome architecture safeguards genome integrity. *Science*. 2017; 358 (6364): 797 DOI: [10.1126/science.aao3172](https://doi.org/10.1126/science.aao3172).

106- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology. disease burden. treatment. and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):97–107.

107-Liang Peng. et al. (2016) Inhibition of glutathione metabolism attenuates esophageal cancer progression. *Nature*. November 2016.

108-Liyong Zhang. Yan Wang. Mohammad H. Rashid. Min Liu. Kartik Angara. Nahid F. Mivechi. Nita J. Maihle. Ali S. Arbab. Lan Ko. Malignant pericytes expressing GT198 give rise to tumor cells through angiogenesis. *Oncotarget*. 2017; DOI: 10.18632/oncotarget.18196.

109-Longhao Sun. Limei Hu. David Cogdell. Li Lu. Chao Gao. Weijun Tian. Zhixiang Zhang. Ya'an Kang. Jason B. Fleming. Wei Zhang. MIR506 induces autophagy-related cell death in pancreatic cancer cells by targeting the STAT3 pathway. *Autophagy*. 2017; 13 (4): 703 DOI: 10.1080/15548627.2017.1280217

110-Llovet JM. Burroughs A. Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907–1917.

111-Louis Fehrenbacher. et al. (2016).. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre. open-label. phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387 (10030): 1837 DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)

112-Louise Harewood. Kamal Kishore. Matthew D. Eldridge. Steven Wingett. Danita Pearson. Stefan Schoenfelder. V. Peter Collins. Peter Fraser. Hi-C as a tool for precise detection and characterisation of chromosomal rearrangements and copy number variation in human tumours. *Genome Biology*. 2017; 18 (1) DOI: 10.1186/s13059-017-1253-8.

113-Luciano Di Croce. Salvador Aznar Benitah. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature*. 2016; DOI: 10.1038/nature20791

114-Luis Polo-Parada. Gerardo Gutiérrez-Juárez. David Cywiak. Rafael Pérez-Solano. Gary A.

Baker. Spectrophotometric analysis at the single-cell level: elucidating dispersity within melanic immortalized cell populations. *The Analyst*. 2017; 142 (9): 1482 DOI: [10.1039/C6AN02662A](https://doi.org/10.1039/C6AN02662A).

115-Lu Yang. Youyou Zhang. Weiwei Shan. Zhongyi Hu. Jiao Yuan. Jingjiang Pi. Yueying Wang. Lingling Fan. Zhaoqing Tang. Chunsheng Li. Xiaowen Hu. Janos L. Tanyi. Yi Fan. Qihong Huang. Kathleen Montone. Chi V. Dang. Lin Zhang. Repression of BET activity sensitizes homologous recombination-proficient cancers to PARP inhibition. *Science Translational Medicine*. 2017; 9 (400): eaal1645 DOI: [10.1126/scitranslmed.aal1645](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal1645).

116-Maha Almanan. Jana Raynor. Allyson Sholl. Mei Wang. Claire Chougnet. Rhonda D. Cardin. David A. Hildeman. Tissue-specific control of latent CMV reactivation by regulatory T cells. *PLOS Pathogens*. 2017; 13 (8): e1006507. DOI: [10.1371/journal.ppat.1006507](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006507).

117-Marian L. Burr. et al. (2017) CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumor immunity. *Nature*. doi:[10.1038/nature23643](https://doi.org/10.1038/nature23643).

118-Marlen. C. et al. (2017) Micro-metastases Using SPECT/Fluorescence Dual-Modality Imaging in a CEA-Expressing Tumor Model. *Journal of Nuclear Medicine*. 58 (5): 706.

119-Marco Mina. Franck Raynaud. Daniele Tavernari. Elena Battistello. Stephanie Sungalee. Sadegh Saghafinia. Titouan Laessle. Francisco Sanchez-Vega. Nikolaus Schultz. Elisa Oricchio. Giovanni Ciriello. Conditional Selection of Genomic Alterations Dictates Cancer Evolution and Oncogenic Dependencies. *Cancer Cell*. 2017; DOI: [10.1016/j.ccell.2017.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.010).

120-Marscha Hirschi. Zachary Lee Johnson. and Seok-Yong Lee. Visualizing Multistep Elevator-Like Transitions of a Nucleoside Transporter. *Nature*. 2017 DOI: [10.1038/nature22057](https://doi.org/10.1038/nature22057).

121-Mathias Uhlen. et al. (2017). A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*. 2017; 357 (6352): eaan2507 DOI: [10.1126/science.aan2507](https://doi.org/10.1126/science.aan2507).

122-M. D. Anway. A.S. cupp. M. Uzumcu ey al. (2005) Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science* 308: 1466-1469.

123-Mercedeh Movassagh. Prakriti Mudvari. Anelia Horvath. Co-Occurrence of COMT and BRCA1/2 Variants in a Population. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376 (21): 2090 DOI: [10.1056/NEJMc1701592](https://doi.org/10.1056/NEJMc1701592).

124-Mickie Bhatia et al. Sam68 Allows Selective Targeting of Human Cancer Stem Cells. *Cell Chemical Biology*. June 2017 DOI: [10.1016/j.chembiol.2017.05.026](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.05.026).

125-Min Luo. Hua Wang. Zhaohui Wang. Haocheng Cai. Zhigang Lu. Yang Li. Mingjian Du. Gang Huang. Chensu Wang. Xiang Chen. Matthew R. Porembka. Jayanthi Lea. Arthur E. Frankel. Yang-Xin Fu. Zhijian J. Chen. Jinming Gao. A STING-activating nanovaccine for cancer immunotherapy. *Nature Nanotechnology*. 2017; DOI: [10.1038/nnano.2017.52](https://doi.org/10.1038/nnano.2017.52).

126-Min Zou. et al. (2017) Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of Castrin-resistant prostate cancer. *Cancer Discovery*. CD-16-1174.

127-Min-Zu Wu. Wei-Chung Cheng. Su-Feng Chen. Shin Nieh. Carolyn O'Connor. Chia-Lin Liu. Wen-Wei Tsai. Cheng-Jang Wu. Lorena Martin. Yaoh-Shiang Lin. Kou-Juey Wu. Li-Fan Lu. Juan Carlos Izpisua Belmonte. miR-25/93 mediates hypoxia-induced immunosuppression by repressing cGAS. *Nature Cell Biology*. 2017; DOI: [10.1038/ncb3615](https://doi.org/10.1038/ncb3615).

128-Mohammad Alyamani et al. Steroidogenic Metabolism of Galeterone Reveals a Diversity of Biochemical Activities. *Cell Chemical Biology*. June 2017 DOI:

10.1016/j.chembiol.2017.05.020.

128-Mona Ascha. Mustafa S. Ascha. Joseph Tanenbaum. Jeremy S. Bordeaux. Risk Factors for Melanoma in Renal Transplant Recipients. JAMA Dermatology. 2017; DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.2291.

129-Morand Piert. Xia Shao. David Raffel. Mathew S. Davenport. Jeffrey Montgomery. Lakshmi Priya Kunju. Brian G. Hockley. Javed Siddiqui. Peter J.H. Scott. Arul M. Chinnaiyan. Thekkelnaycke Rajendiran. Preclinical Evaluation of 11 C-Sarcosine as a Substrate of Proton-Coupled Amino Acid Transporters and First Human Application in Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2017; 58 (8): 1216 DOI: 10.2967/jnumed.116.173179.

130-Ni YH. et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med. 2001;135(9):796–800.

131-Oliver D. K. Maddocks. Dimitris Athineos. Eric C. Cheung. Pearl Lee. Tong Zhang. Niels J. F. van den Broek. Gillian M. Mackay. Christiaan F. Labuschagne. David Gay. Flore Kruiswijk. Julianna Blagih. David F. Vincent. Kirsteen J. Campbell. Fatih Ceteci. Owen J. Sansom. Karen Blyth. Karen H. Vousden. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. Nature. 2017; 544 (7650): 372 DOI: 10.1038/nature22056

132-Pan Xu. Maaïke H. Oosterveer. Sokrates Stein. Hadrien Demagny. Dongryeol Ryu. Norman Moullan. Xu Wang. Emine Can. Nicola Zamboni. Arnaud Comment. Johan Auwerx. Kristina Schoonjans. LRH-1-dependent programming of mitochondrial glutamine processing drives liver cancer. Genes & Development. 2016; 30 (11): 1255 DOI: 10.1101/gad.277483.116

133-Patrick A. Ott. et al. (2017) An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. Nature. doi:10.1038/nature 22991.

102-Peihong Dai. et al. (2017) Intratumoral delivery of

inactivated modified vaccinia virus Ankara (iMVA) induces systemic antitumor immunity via STING and Batf-dependent dendritic cells. *Science Immunology*: Vol. 2. Issue 11. eal 1713.

134-Pepin. Jacques (2011) *The Origin of AIDS*. Cambridge University Press.

135-Peyton Rous (1959) *Surmise and Facts on the Nature of Cancer*. *Nature* 183: 1357-1361. at 1361. Upon Sinclair. I. *Candidate for Governor: And How I Got Lnked «1935»* (Barkeley: University of California Press. 1994). 109.

136- Samara Brown. Cristiana M. Pineda. Tianchi Xin. Jonathan Boucher. Kathleen C. Suozzi. Sangbum Park. Catherine Matte-Martone. David G. Gonzalez. Julie Rytlewski. Slobodan Beronja. Valentina Greco. *Correction of aberrant growth preserves tissue homeostasis*. *Nature*. 2017; DOI: 10.1038/nature23304.

137-Santosh Kumar. Angela Downie Ruiz Velasco. Gracjan Michlewski. *Oleic Acid Induces MiR-7 Processing through Remodeling of Pri-MiR-7/Protein Complex*. *Journal of Molecular Biology*. 2017; 429 (11): 1638 DOI: 10.1016/j.jmb.2017.05.001.

138-Sarah ER Bailey. Obioha C Ukoumunne. Elizabeth A Shephard. Willie Hamilton. *Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data*. *British Journal of General Practice*. 2017; bjgp17X691109 DOI: 10.3399/bjgp17X691109.

139-Sarah M. Cheal. Edward K. Fung. Mitesh Patel. Hong Xu. Hong-fen Guo. Pat B. Zanzonico. Sébastien Monette. K. Dane Wittrup. Nai-Kong V. Cheung. Steven M. Larson. *Curative Multicycle Radioimmunotherapy Monitored by Quantitative SPECT/CT-Based Theranostics. Using Bispecific Antibody Pretargeting Strategy in Colorectal Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*. .

139-Semir Beyaz et al.(2016) High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. *Nature*. doi:10.1038/nature17173. published online 2 March 2016. abstract.

140-Scott F. Gilbert (2005) Mechanisms for the Enviromental Regulation of Gene Expression: Ecological Aspects of Animal Development. *Journal of Bioessence* 30: 65-74.

141-Shane M. Harding. Joseph L. Benci. Jerome Irianto. Dennis E. Discher. Andy J. Minn. Roger A. Greenberg. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature*. 2017; DOI: [10.1038/nature23470](https://doi.org/10.1038/nature23470).

142-Shuli Kang et al. (2017) Cancer Locator: non-invasive cancer diagnosis and tissue-of-origin prediction using methylation profiles of cell-free DNA. *Genome Biology* 18: (1) DOI: [10.1186/s13059-017-1191-5](https://doi.org/10.1186/s13059-017-1191-5).

143-Simon J. Lawless. Nidhi Kedia-Mehta. Jessica F. Walls. Ryan McGarrigle. Orla Convery. Linda V. Sinclair. Maria N. Navarro. James Murray. David K. Finlay. Glucose represses dendritic cell-induced T cell responses. *Nature Communications*. 2017; 8: 15620 DOI: [10.1038/NCOMMS15620](https://doi.org/10.1038/NCOMMS15620).

144- Skyler B. Johnson. Henry S. Park. Cary P. Gross. James B. Yu. Use of Alternative Medicine for Cancer and Its Impact on Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018; 110 (1) DOI: [10.1093/jnci/djx145](https://doi.org/10.1093/jnci/djx145).

145-Song Shen. et al. (2017) A hybrid Nanomaterial for the controlled Generation of Free-Radicals and Oxidative Destruction of Hypoxic Cancer Cells. *International Edition*. DOI:10. 1002/anie.

146-Sónia Troeira Henriques. Nicole Lawrence. Stephanie Chaousis. Anjaneya S. Ravipati. Olivier Cheneval. Aurélie H.

Benfield. Alysha G. Elliott. Angela Maria Kavanagh. Matthew A. Cooper. Lai Yue Chan. Yen-Hua Huang. David J. Craik. Redesign Spider Peptide with Improved Antimicrobial and Anticancer Properties. *ACS Chemical Biology*. 2017; DOI: [10.1021/acscchembio.7b00459](https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00459).

147-Sтивен Starko F.. et al. (2016) In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. December 2016 DOI: [10.1182/blood-2016-07-723148](https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-723148).

148-Simon J. Lawless. Nidhi Kedia-Mehta. Jessica F. Walls. Ryan McGarrigle. Orla Convery. Linda V. Sinclair. Maria N. Navarro. James Murray. David K. Finlay. Glucose represses dendritic cell-induced T cell responses. *Nature Communications*. 2017; 8: 15620 DOI: [10.1038/NCOMMS15620](https://doi.org/10.1038/NCOMMS15620).

149-Sunjae Lee. et al. Network analyses identify liver-specific targets for treating liver diseases. *Molecular Systems Biology*. 2017; 13 (8): 938 DOI: [10.15252/msb.20177703](https://doi.org/10.15252/msb.20177703).

150-Sydney R. Gordon. Roy L. Maute. Ben W. Dulken. Gregor Hutter. Benson M. George. Melissa N. McCracken. Rohit Gupta. Jonathan M. Tsai. Rahul Sinha. Daniel Corey. Aaron M. Ring. Andrew J. Connolly. Irving L. Weissman. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017; DOI: [10.1038/nature22396](https://doi.org/10.1038/nature22396).

151-Tan. SLW et al. A class of environmental and endogenous toxins induces BRCA2 haploinsufficiency and genome instability. *Cell*. 2017 DOI: [10.1016/j.cell.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.010).

152- Theodore M. Brasky. Emily White. Chi-Ling Chen. Long-Term. Supplemental. One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; JCO.2017.72.773 DOI: [10.1200/JCO.2017.72.7735](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7735).

153-Thomas Kammertoens. et al. (2017) Tumor ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression. *Nature*. 10: 1038.

Tyrel T. Smith. Sirkka B. Stephan. Howell F. Moffett. Laura E. McKnight. Weihang Ji. Diana Reiman. Emmy Bonagofski. Martin E. Wohlfahrt. Smitha P. S. Pillai. Matthias T. Stephan. In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nature Nanotechnology*. 2017; DOI: 10.1038/nnano.2017.57

154-Radich. J. P. *et al.* Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103. 2794–2799 (2006).

155- Radu Tusco. Anne-Claire Jacomin. Ashish Jain. Bridget S. Penman. Kenneth Bowitz Larsen. Terje Johansen. Ioannis P. Nezis. Kenny mediates selective autophagic degradation of the IKK complex to control innate immune responses. *Nature Communications*. 2017; 8 (1) DOI: [10.1038/s41467-017-01287-9](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01287-9).

155-Ramy El-Diwany. et al. (2017) Extra-epitopic hepatitis C virus polymorphisms confer resistance to broadly neutralizing antibodies by modulating binding to scavenger receptor B1. *PLOS Pathogens*. 13 (2): e1006235 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006235.

156- Rachel S. Leibman. et al. (2017).. Supraphysiologic control over HIV-1 replication mediated by CD8 T cells expressing a re-engineered CD4-based chimeric antigen receptor. *PLOS Pathogens*. 2017; 13 (10): e1006613 DOI: [10.1371/journal.ppat.1006613](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006613).

157-Rebecca B. et al. (2017) Impact Number of Human Papiloma virus Vaccine Doses on Genital Warts Diagnosis Among a National Chort of U.S. Adolescents. *Sexually Transmitted Diseases*. 44 (6): 365.

158-Rikki Cannioto. John Lewis Etter. Lauren Beryl Guterman. Janine M. Joseph. Nicholas R. Gulati. Kristina L. Schmitt. Michael J. LaMonte. Ryan Nagy. Albina Minlikeeva. James Brian Szender. Kirsten B. Moysich. The association of lifetime physical inactivity with bladder and renal cancer risk:

A hospital-based case-control analysis. *Cancer Epidemiology*. 2017; 49: 24 DOI: 10.1016/j.canep.2017.04.017.

159-Ritesh Kumar. Jennifer L. Herold. Deborah Schady. Jennifer Davis. Scott Kopetz. Margarita Martinez-Moczygemba. Barbara E. Murray. Fang Han. Yu Li. Evelyn Callaway. Robert S. Chapkin. Wan-Mohaiza Dashwood. Roderick H. Dashwood. Tia Berry. Chris Mackenzie. Yi Xu. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development. *PLOS Pathogens*. 2017; 13 (7): e1006440 DOI: [10.1371/journal.ppat.1006440](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006440).

160-Roberto Alfonso-Dunn. Anne-Marie W. Turner. Pierre M. Jean Beltran. Jesse H. Arbuckle. Hanna G. Budayeva. Ileana M. Cristea. Thomas M. Kristie. Transcriptional Elongation of HSV Immediate Early Genes by the Super Elongation Complex Drives Lytic Infection and

Reactivation from Latency. *Cell Host & Microbe*. 2017; 21 (4): 507 DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.007.

161-Robert T. Manguso. et al. (2017) In vivo CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target. *Nature*. doi: 10.1038/nature 23276.

162-Rodrigo. D. and Josep. T. (2017) A precision approach to tumor treatment. *Nature* doi:10.1038/nature 23101.

163-Roebuck. B.D.. et al. (1991). Protection against aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyranziny)-4-methyl-1,2-dithiole-3-thione (oltipariz): Predictive role for short-term molecular dosimetry. *Cancer Res*.51. 5501-5506.

164-Rohrmann. George F (2011). *Baculovirus Molecular Biology* (2nd ed.). Bethesda: National Center for Biotechnology Information.

165-Ryan D Chow. Christopher D Guzman. Guangchuan Wang. Florian Schmidt. Mark W Youngblood. Lupeng Ye.

Youssef Errami. Matthew B Dong. Michael A Martinez. Sensen Zhang. Paul Renauer. Kaya Bilguvar. Murat Gunel. Phillip A Sharp. Feng Zhang. Randall J Platt. Sidi Chen. AAV-mediated direct in vivo CRISPR screen identifies functional suppressors in glioblastoma. *Nature Neuroscience*. 2017; DOI: [10.1038/nn.4620](https://doi.org/10.1038/nn.4620).

166-Valerae O. Lewis. Eswaran Devarajan. Marina Cardó-Vila. Dafydd G. Thomas. Eugenie S. Kleinerman. Serena Marchiò. Richard L. Sidman. Renata Pasqualini. Wadih Arap. BMTP-11 is active in preclinical models of human osteosarcoma and a candidate targeted drug for clinical translation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 201704173 DOI: [10.1073/pnas.1704173114](https://doi.org/10.1073/pnas.1704173114).

167- Vandekerkhove. G. R. et al. Circulating tumor DNA reveals clinically-actionable somatic genome of metastatic bladder cancer. *Clin. Cancer Res*. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1140> (2017).

168- Vera D. Rinaldi. Kristin Hsieh. Robert Munroe. Ewelina Bolcun-Filas. John C. Schimenti. Pharmacological Inhibition of the DNA Damage Checkpoint Prevents Radiation-Induced Oocyte Death. *Genetics*. 2017; 206 (4): 1823 DOI: [10.1534/genetics.117.203455](https://doi.org/10.1534/genetics.117.203455).

169- Warner K Huh. et al. Final efficacy. immunogenicity. and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised. double-blind trial. *The Lancet*. 2017; DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4).

170-Wei Wang. Honghong Zhang. Sali Liu. Chung Kwon Kim. Yilin Xu. Lisa A. Hurley. Ryo Nishikawa. Motoo Nagane. Bo Hu. Alexander H. Stegh. Shi-Yuan Cheng. Chonghui Cheng. Internalized CD44s splice isoform attenuates EGFR degradation by targeting Rab7A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 201701289 DOI: [10.1073/pnas.1701289114](https://doi.org/10.1073/pnas.1701289114).

171-Wei Rao. Hai Wang. Jianfeng Han. Shuting Zhao. Jenna Dumbleton. Pranay Agarwal. Wujie Zhang. Gang Zhao.

Jianhua Yu, Debra L. Zynger, Xiongbu Lu, Xiaoming He. Chitosan-Decorated Doxorubicin-Encapsulated Nanoparticle Targets and Eliminates Tumor Reinitiating Cancer Stem-like Cells. *ACS Nano*. 2015; 150529083600004 DOI: 10.1021/nn506928p.

172-Wei-Chen Wu, Joseph B. Tracy. Large-Scale Silica Overcoating of Gold Nanorods with Tunable Shell Thicknesses. *Chemistry of Materials*. 2015; 150226183713002 DOI: 10.1021/cm504764v.

173-Wenjing Qi, Yijian Yan, Dietmar Pfeifer, Erika Donner v. Gromoff, Yimin Wang, Wolfgang Maier, Ralf Baumeister. C. elegans DAF-16/FOXO interacts with TGF- β /BMP signaling to induce germline tumor formation via mTORC1 activation. *PLOS Genetics*. 2017; 13 (5): e1006801 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006801.

174-Wikipedia. the free encyclopedia.

175-Wolfson, R. L. *et al.* Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* 351. 43–48 (2016).

176-World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec*. 1997;72(46):341–344.

177-William Bains (2004) *Biotechnology from A to Z*. Third Edition. Oxford Press.

178-Xiang Chen, et al. (2014) Recurrent Somatic Structural Variations Contribute to Tumorigenesis in Pediatric Osteosarcoma. *Cell Reports*. 2014; DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.003.

179-Xiaowen Zhang, et al. Attenuation of RNA polymerase II pausing mitigates BRCA1-associated R-loop accumulation and tumorigenesis. *Nature Communications*. 2017; 8: 15908 DOI: 10.1038/ncomms15908.

Zhan Yao, et al. (2017) Tumors with class3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. doi: 10.1038/nature 23291.

180- Yi-Hsin Fan. Sujayita Roy. Rupkatha Mukhopadhyay. Arun Kapoor. Priya Duggal. Genevieve L. Wojcik. Robert F. Pass. Ravit Arav-Boger. Role of nucleotide-binding oligomerization domain 1 (NOD1) and its variants in human cytomegalovirus control in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113 (48): E7818 DOI: [10.1073/pnas.1611711113](https://doi.org/10.1073/pnas.1611711113).

181-Y Klymenko. O Kim. E Loughran. J Yang. R Lombard. M Alber. M S Stack. Cadherin composition and multicellular aggregate invasion in organotypic models of epithelial ovarian cancer intraperitoneal metastasis. *Oncogene*. 2017; DOI: [10.1038/onc.2017.171](https://doi.org/10.1038/onc.2017.171).

182- Zhe Zhu. Matthew J. Gorman. Lisa D. McKenzie. Jiani N. Chai. Christopher G. Hubert. Briana C. Prager. Estefania Fernandez. Justin M. Richner. Rong Zhang. Chao Shan. Xiuxing Wang. Pei-Yong Shi. Michael S. Diamond. Jeremy N. Rich. Milan G. Chheda. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *The Journal of Experimental Medicine*. Sept. 5. 2017 DOI: [10.1084/jem.20171093](https://doi.org/10.1084/jem.20171093).

183-Zhi Rong Qian. et al. (2017). . Association of Alterations in Main Driver Genes With Outcomes of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Oncology*. 2017;. .

184-zur Hausen H. (1991) Viruses in human cancers. *Science*. 1991;

تم بحمد الله