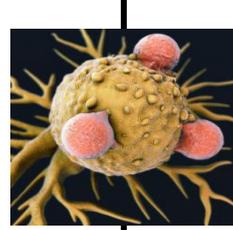


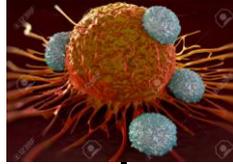
## ■ ■ الفصل الثاني

# 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:

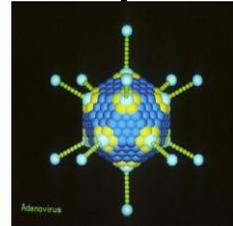


١- جينات السرطان «إنكوجين **Oncogenes**» وهي التي تعطي الأمر للخلية وتدفعها للإنقسام.



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.



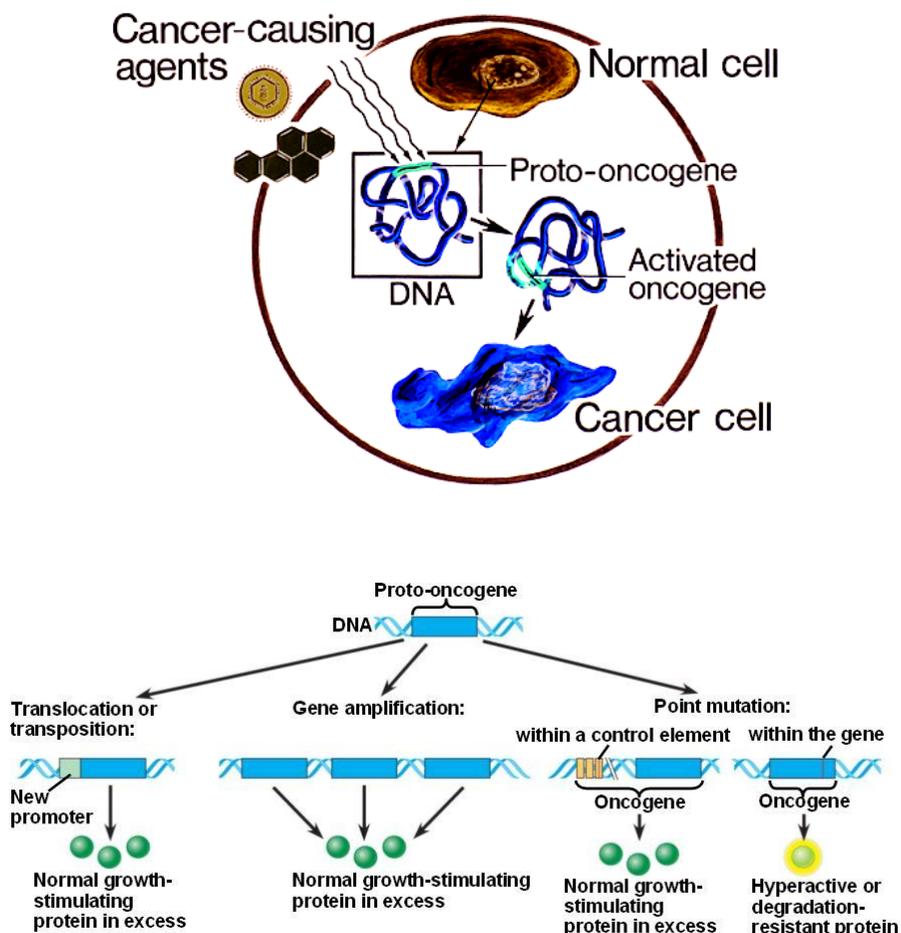
٤- جينات إصلاح ما يفسد أو يتلف من DNA وتسمى «جينات الإصلاح  
DNA-repair genes»

يحدث السرطان أو تحول الخلايا إلي 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 او 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 إلي 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 وعلو 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 دواسة البنزين، بحيث إذا حدث بتلك الجينات طفرة، فإنها تماثل الضغط المستمر علي الدواسة، ولأقصى حد، ومن ثم ترسل للخلايا إشارات كي تستمر في الإنقسام والنمو، ودون توقف، في المقابل فإن الجينات الكابحة للسرطان، تماثل الفرامل، حيث تعمل علي الحد من نمو الخلايا المستمر، وإذا حدث بتلك الجينات الكابحة للسرطان طفرة، فإنها كما لو أن الفرامل تعطلت-سابت-ومن ثم تستمر الخلايا في الإنقسام والنمو دون توقف،مكونة ورمماً سرطانياً.

### أهم أنواع جينات السرطان:

١- إرب «erb» =تشفر لعائلة من البروتينات، منها «erbB2» وتسمي 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 يسمي 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 الكايناز **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 تشكلها 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 تنتحر 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 يسمي **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 مسؤولة 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 الجزيئي 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 ب **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- للإنزيم الكايناز، ومن ثم فإن تلك الطفرات حساسة للتغذية الإسترجاعية التوسطية في **ERK**، كما أن الإشارات التي تنشؤها لا تعتمد علي جين راس **RAS**. كما ترتبط الطفرات بصورة كبيرة بمعد **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 Molecular Biology and 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

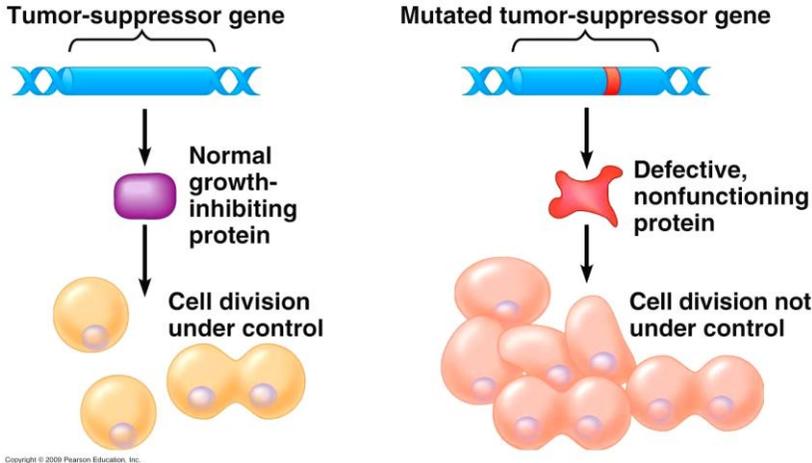
الأنسجة المختلفة. في تلك الدراسة، ركز الباحثون علي جين **GT198** موجود ويعبر طبيعياً بمستويات منخفضة في جسم الإنسان، ويعمل هذا الجين علي إصلاح ما يتم تحطيمه من **DNA** وكذلك تنظيم الخلايا الجذعية، إلا ان هذا الجين إذا حدثت به طفرة، يتحول إلي جين سرطاني **oncogene**. إكتشف العلماء وجود مستويات مرتفعة 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 بتحطيمها مثلما يحدث عند تثبيط أو تحطيم 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).

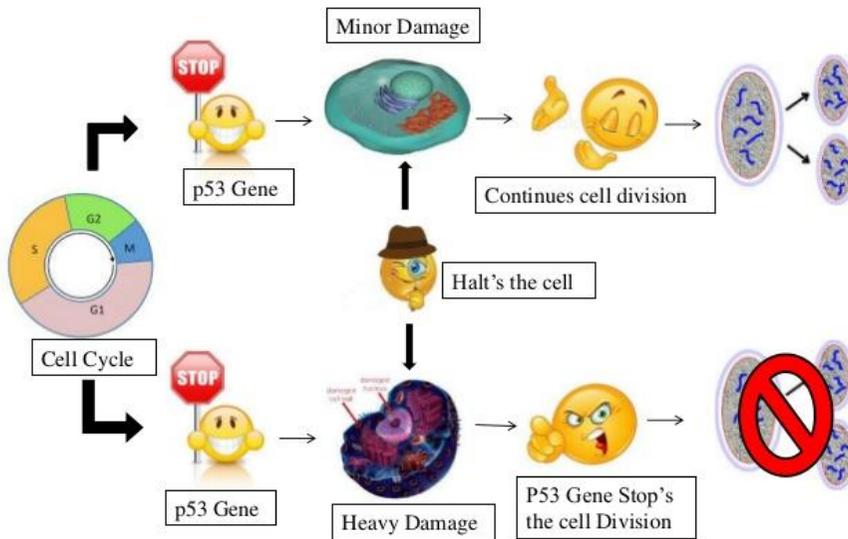


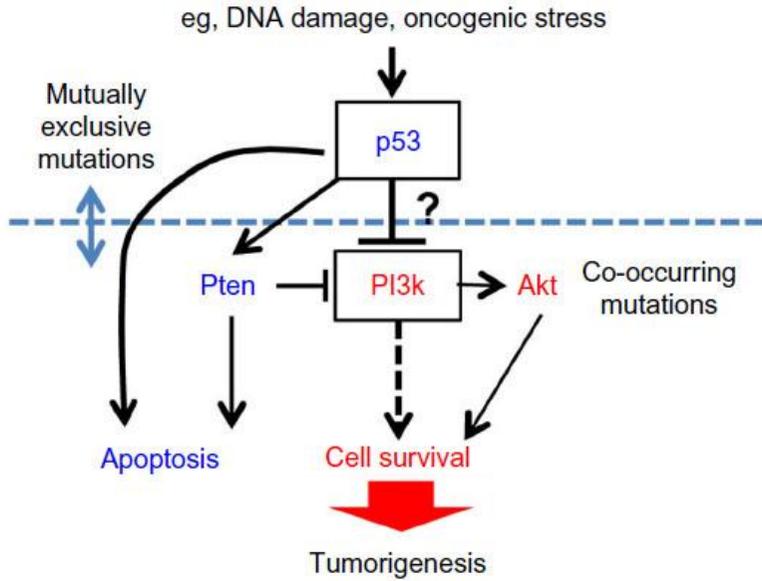
شكل (٥) يوضح الجينات المثبطة للسرطان

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 الإنقسام الخلوي ومن ثم حدوث السرطان، مثال علي ذلك جين «p53» هو جين مثبط للسرطان، وقد قام العديد من الباحثين بالعمل علي هذا الجين، وكان آخرها بحث ركز فيه الباحثون علي ديناميكيات بروتين p53، المثبط للسرطان والذي ينظم دورة الخلية في التوقف عن الإنقسام 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 أخري

يحدث 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 ستيوارت وجيليت لاف، وتم نشره في مجلة Sci. Signal، وذلك في ٢٥ إبريل ٢٠١٧.

## p53 helps in cell repair mechanism





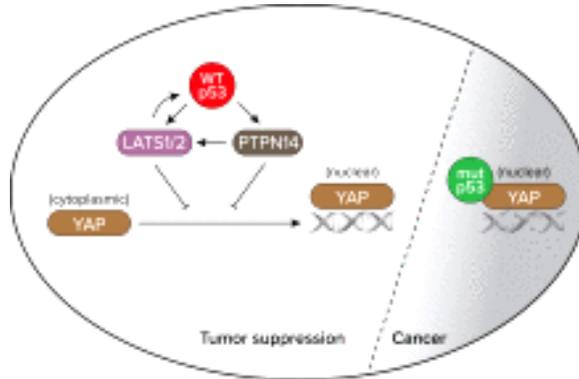
شكل (٦) يبين آلية قيام جين p53 بإصلاح الخلية

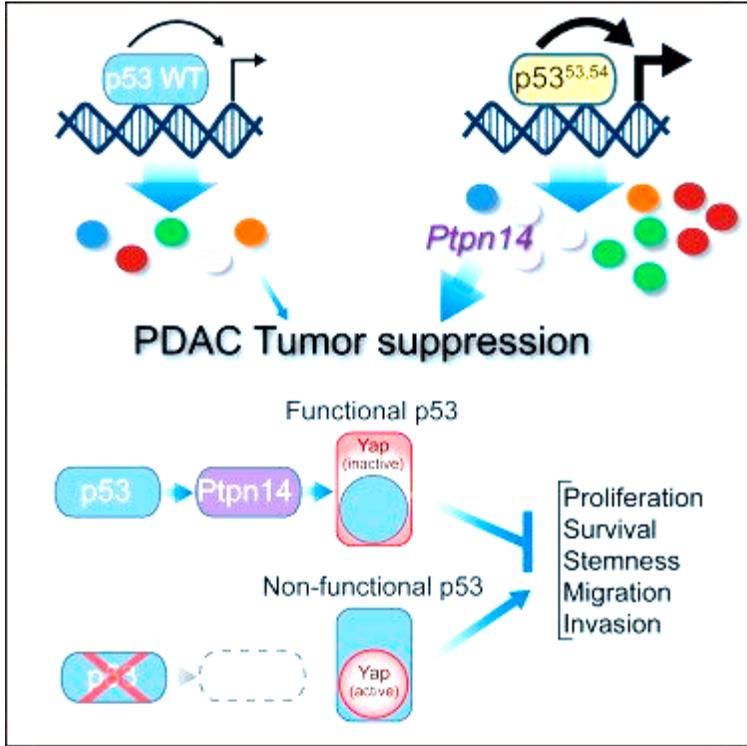
### إكتشاف مثبط للسرطان هائل-سوبر-يعمل مع جين p53 :

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

## السرطان والفيروسات...

**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 ويسمي **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 يسمي **Ptpn14**، وهذا البروتين يقوم بدوره بتثبيط بروتين آخر يسمي **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 فرانسيس كريك بالمملكة المتحدة ٢٧ جين جديد مثبطة للسرطان، وذلك من خلال فحص وتصوير ٢١٨, ٢ 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 اجل ذلك قام العلماء بعمل نموذج إحصائي لتحليل نتائج للصور المختلفة لنيوكلو تيدة 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 مارجريت كنوليز، 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 مقياس 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 مثببات **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. إفتراض الباحثون أن إشتراك العلاجات مع مثببات **BET** قد يكون وسيلة أو طريقة جديدة للمساعدة في علاج السرطانات المرتبطة ببروتين **BRD4**، حيث أن العديد من **BET** ومثببات إنزيم الكايناز تستهدف **BRD4**، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine** في أغسطس ٢٠١٧.

### القواعد الحسائية 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 التسابع الجيني في الجينوم **DNA** من أقوى الوسائل دقة في علم التكنولوجيا الجزيئية الحديثة والتي تستخدم فيها برامج كمبيوتر قوية، حيث يتم من خلالها التعرف علي التسابع النيوكليوتيدي في أطوال محددة علي الجينوم. وقد أتاحت البيانات التي حصل عليها العلماء خلال العقد الماضي عن التسابع 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 «اللوغاريتيمات» 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 بلوغاريتيم 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 إلي هيسيتيدين **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 الفيرو بلاست فتحولها إلي سرطانية، ويفترض الباحثون حدوث نقص في العملية البروتونية **protonation** في الهيسيتيدين، وذلك عندما يرتفع **pHi**، مما يسبب تغييرات في الشكل البنائي في تركيب وطى البروتين خاصة  **$\alpha$  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 إلي التقليل من العملية التي تضعف أو تقلل من حدوث تحطم في **DNA** خلايا الفيرو بلاست 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، وتسمي 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 تجميع للعديد من الطفرات بالحامض النووي بها **DNA**، وبسبب غياب بعض المبررات المنطقية لتلك الفرضية، إضطر مؤيديها إلي إدخال بعض التعديلات الكبيرة عليها بما يتوافق ويتماشي مع النتائج السريرية أو الإكلينيكية والتجريبية الواقعية، وبرغم ذلك تظل المقدمات المنطقية لتك 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-الحرجة **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 الحرجة **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.

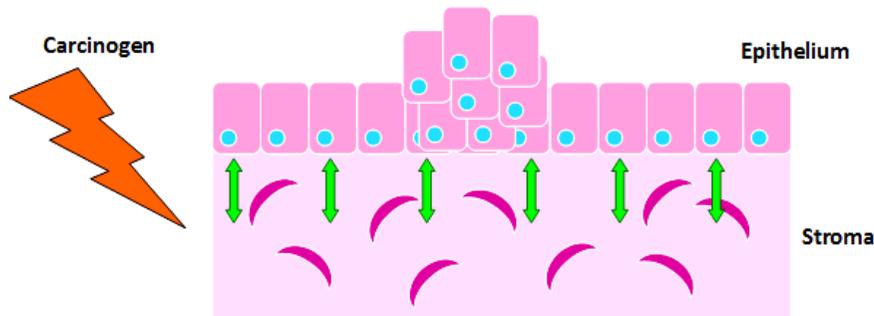
### طفرات بعدد أصابع اليد تكفي لنشأة السرطان:

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 الهيرسبتين 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.

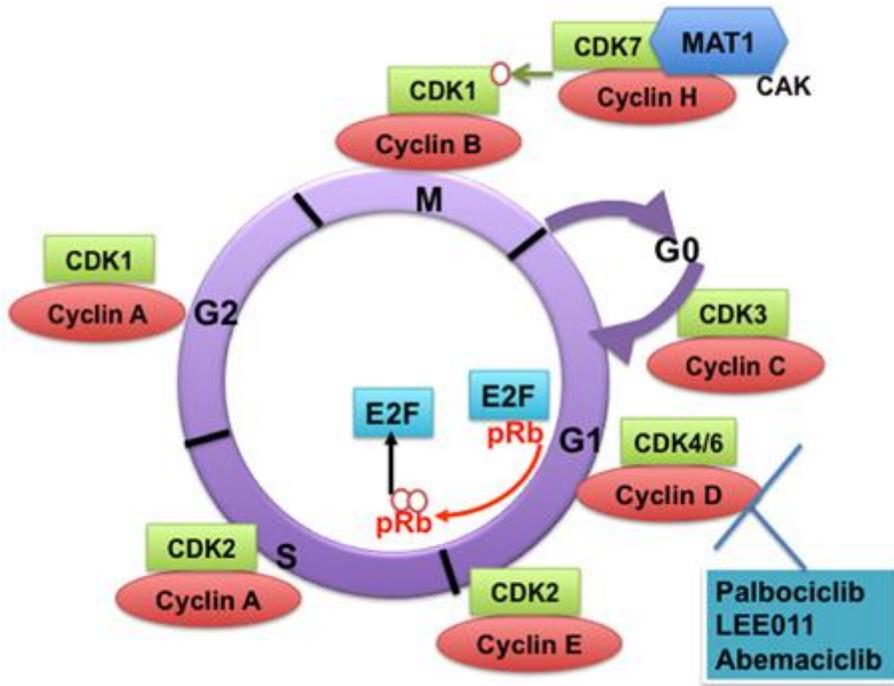
**النظرية الثانية:** علي العكس من النظرية الأولى، فإن النظرية الثانية والتي تُسمى **Tissue Organization Field Theory** نظرية مجال التنظيم النسيجي «TOFT» وهي تفسر حدوث السرطان علي مستوي التنظيم البيولوجي للأنسجة، والتي تقول إن السرطان ينشأ من اضطراب التفاعلات بين الأنسجة المتجاورة، والتي تتوسطها **mediated** 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 الاولي، والتي تبرهن علي أن حدوث السرطان ما هو إلا ظاهرة فوق خلوية **Supracellular** بمعنى أن السرطان يحدث عند مستوي التنظيم البيولوجي للأنسجة، بغض النظر إلي أسبابه المتعددة (شكل ٨).



شكل (٨) يبين دور المسرطنات في اضطراب الأنسجة

كلا النظرية تترتبان بالمقدمات المنطقية الخاصة بالتحكم في إنقسام الخلايا بالكائنات العديدة الخلايا والتي تفترض وجود الوحدات البنائية بوفرة في الخلايا واللازمة لتكوين خلايا جديدة، البعض ممن يؤيدون النظرية الاولي، 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.

### إنبساط وإنقباض-تقليص- في جينوم خلايا السرطان:

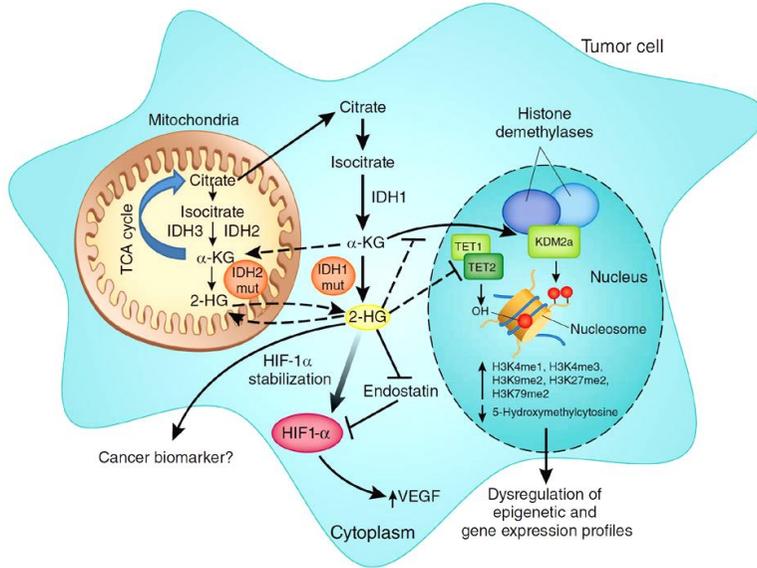
في دراسة نشرت بمجلة **PLOS Genetics** في ٢٢ يونيو ٢٠١٧، اوضح فيها باحثون من معهد **Stowers Institute for Medical Research**، بالأدلة حدوث إنبساط **streamline** في جينومات وهو **DNA** خلايا السرطان وذلك بغرض تسهيل عملية الإنقسام والنمو فيها، ولكي يتم ذلك فإن تلك الجينومات، تفقد نسخ من تتابعات تكرارية **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 علي النتائج، وعن طريق البرامج الإحصائية في عدد النسخ من DNA الريبوزومي في الخلايا السليمة والخلايا السرطانية لعدد ١٦٢ مريض سرطان، خلص الباحثون إلي ان DNA الريبوزومي، يتحطم بانتظام، ومن ثم يخضع سواء للإنبساط 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 علي نشاط الجينات بالجينوم DNA، ذلك يجعلها إما في وضع تشغيل On أو في وضع توقف off، علي سبيل المثال، الجينات المعنونة tagged بمجموعات الميثيل methyl groups، أو تلك التي تقع بالقرب من جزء من الكروموزوم شرخ أو تجويف، قد تون 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 إلي 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، علي 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 تحث فيهما طفرات، يجعلها تسبب مثيلة شديدة **hypermethylation** في **DNA** وبروتين الهيستون، فتغير من تعبير الجينات في خلايا الدم، الأمر الذي يؤدي إلي حدوث السرطان بها (لوكيميا)، وللتغلب علي 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 بالإشتراك مع عقاقير لسرطان الدم أخري، 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 الليوكيميا **Gosep Carreas Leukemia Research Institute (IJC)**، ومعهد **IGTP**، نشرت في مجلة **Science Advances** في ١٦ من أغسطس ٢٠١٧.

المعروف انه وتحت ضغط الإنقسام الخلوي المتسارع، سواء في الخلايا السرطانية أو في المرحلة الجنينية، يحدث أخطاء في النسخ، والذي نتيجته تغييرات 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 التغييرات 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 التابع 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 أكبر مستفيد من رسم خريطة الجينوم البشري، حيث وعلي أساس التتابعات الجينية بالجينوم، يتم تحديد العلاجات المناسبة، حسب المواصفات، وحسب حالة كل فرد علي حدة، بمعني 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 الليوكميا 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 علي 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**، و٣- الحفاظ علي الجينوم **genome maintenance**، لذا فإن معرفة خريطة جينوم الخلايا السرطانية تعد مرشد للعلماء لتطوير وإبتكار طرق وأفكار جديدة تخدم المحاولات المبذولة للقضاء علي 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 يحدث 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 المسئولة عن شفرات التوقف **stop codons** أو شفرات البدء في النسخ **start codons**.

### ٣- إكتشاف بروتينات جديدة متغيرة الشكل:

بعد إكمال تحديد التتابعات الجينية في الجينوم البشري، قام العلماء بتتبع البروتينات التي تشفر لها الجينات حسب خريطة هذا الجينوم، أحد هذه البروتينات، ويسمي «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 وراثه الجينات الطافرة والمُمهدة 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 مراحلها الأولى، 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 والأخري 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 الأولي 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 الأولي، 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 **microenviroment** 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 القروود، 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-بيوسي- 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 الإفتراضات. 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

شخصانية:

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 ماخوذة 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 يسمي **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 لاكتشاف 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 إلي إستسقاء وتليف سرطان الكبد. يعتبر تراكم الدهون في خلايا الكبد يؤدي إلي مرض **hepatic steatosis**، وهي مفتاح خصائص مرض **NAFLD**، بينما المرض الناتج من السمنة أو السكر أو إدمان شرب الكحول بصورة كبيرة، فيؤدي إلي حدوث مرض **non-alcoholic steatohepatitis (NASH)**، وإستسقاء وكذلك سرطان الكبد، واحياناً 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 لإكتشافات 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 حتى 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، حتى 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 يتماشي ما حدث من بطأ في تدفق النيوكليوتيدات، حتى 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 على 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 يبطل **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، أبطاً من الخلايا السليمة في الإنقسام، ومن ثم تفقد قدرتها علي نسخ جينوماتها بالسرعة لا مطلوبة، 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 ميشيغان، 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 جدا. 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

كشفت 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 التغييرات الضئيلة في مواقع -مناطق- من **DNA** لا تخضع للتغيير **intolerant**، والتي تفسر ما يحدث من خلال الطفرات في تلك المناطق والتي تكون مسؤولة 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 التغييرات 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 اكتوبر

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» إستطاع 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-كاس9 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-كاس9 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:

كشفت 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 البكتريا- ويتشابه مع نظيره في جميع الكائنات الراقية من النباتات والحيوانات، وكذلك يتشابه مع نظيره في الإنسان ويسمي **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 العبير 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.

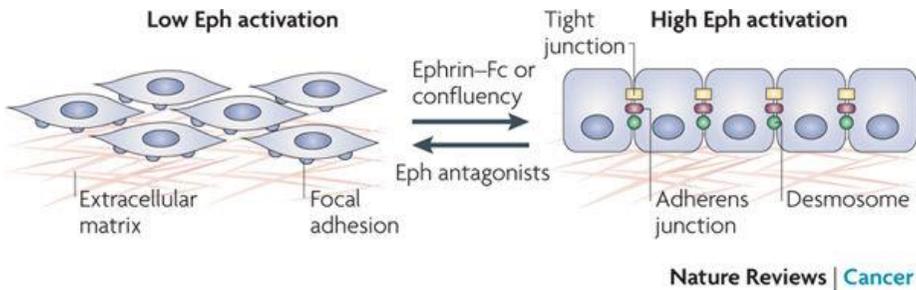
كان العلماء قد إهتموا بدراسة الدور الهام الذي يقوم به عامل النسخ «**FOXO**» والذي يعمل كسويتش جيني **genetic switch**، بحيث ان تنشيط عامل النسخ هذا يؤدي إلي تقوية ضغط المقاومة الخلوية لإنتشار السرطان في كائنات عديدة، وكان عامل النسخ **FOXO** قد اطال من عمر أحد انواع الديدان الحلقيه **C.elegans** «**roundworm**»، 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 تحث علي تحويل الخلايا الجذعية إلي سرطانية، إكتشف الباحثون ان تلك الإشارات لا توجد في خلايا السرطان نفسها، لكنها تأتي من الانسجة المجاورة، ومن ثم تصل للخلايا الجذعية محولة إياها إلي 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 مسؤولة 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 يعمل 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.



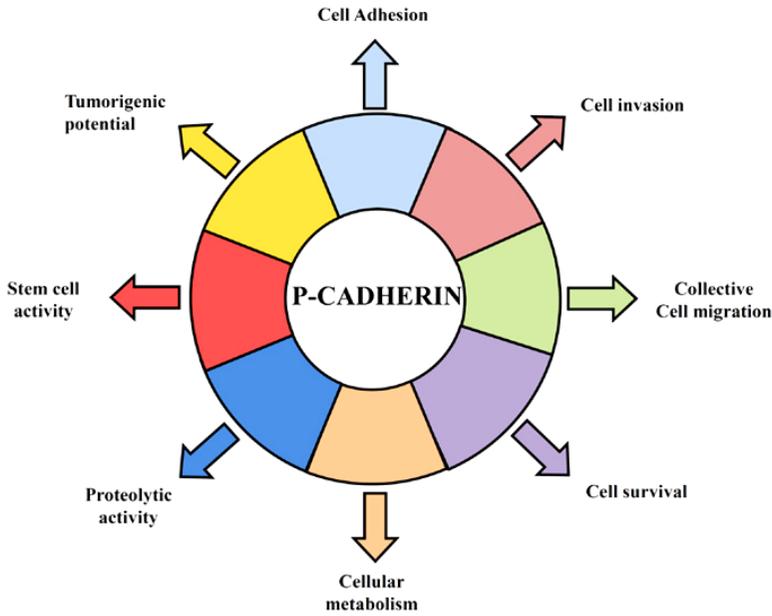
شكل (١١) يبين دور إبيرين في تماسك الخلايا

٣- قام باحثون من جامعة كاليفورنيا ومعهد أبحاث السرطان بجامعة نوتر 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 إعاقة وتشتيت عملية إنتشار السرطان، عن طريق إيقاف عمل وتعطيل وغلق **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 مستوي 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 واهمية 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؟

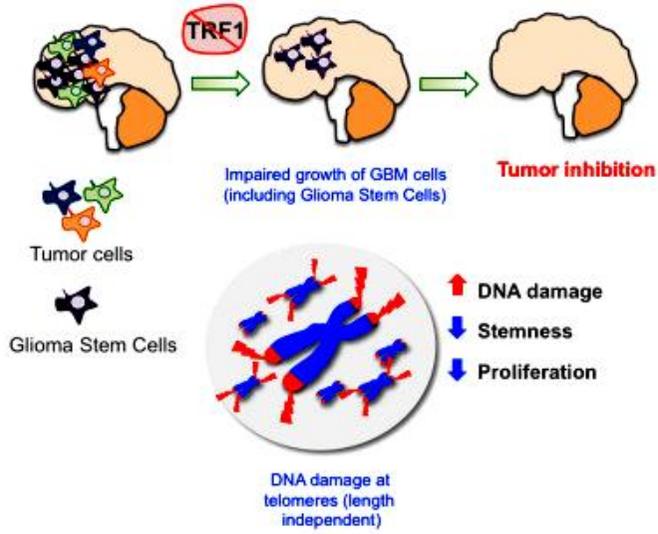
لأن السرطان المنتشر مسئول عن معظم (٩٠٪) من حالات الوفيات جراء أمراض السرطان، ومن ثم فإنه الكشف عن وتسلط الضوء كيفية بدء الخلايا السرطانية في الانتشار، يُعد وسيلة أو للتوصل إلى طرق أو علاجات لإيقاف انتشار السرطان وبالتالي التقليل من حالات الوفيات. في تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من جامعة كاليفورنيا 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 بالكيمائي أو بالإشعاع. قام فريق البحث ببناء نخاع كولاجيني ثلاثي الأبعاد **3-D collagen matrix** محاكاة للواقع، حيث تساعدهم في الإبحار وتتبع حركة وكذلك هجرة - إنتشار **metastasis** - 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 اطلق 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 **CINP** في انواع عديدة من السرطانات المختلفة، وتبين من خلال النتائج ان بإمكانهم استخدام **CINP** 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 **CINP** أن يساعد العلماء في إيجاد طرق أو عقاقير توقف إنتشار السرطان، ومن ثم تجنب المرضي الآثار الجانبية العنيفة جراء استخدام العلاج الكيماي 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 الأسباني 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 إلي إيقاف نمو وإنتشار السرطان بالمخ، وعندما قام فريق البحث بتطبيق ذلك علي 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 علي كروموسومات الخلايا السليمة، الامر الذي جعل الباحثون يقومون بتطبيق العقار الذي يقوم بتعطيل بروتين **TRF1** عن طريق نزع خلايا سرطان المخ الجذعية **GSCs** من المرضي البشريين بسرطان المخ جليوبلاستوما وذلك قبل نقلها للفئران، ثم قام الباحثون بعلاجها بمركبات تم إعدادها في **CNIO** والتي تعمل علي 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 إستخدمت «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