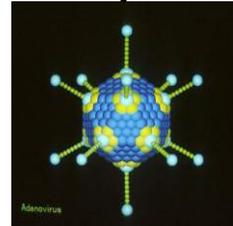
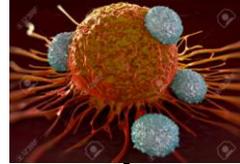
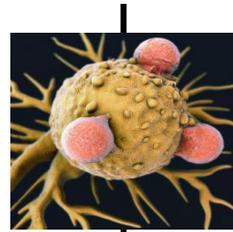


■ ■ الفصل الرابع

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 الاعراض 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 علي الآخرين ملاحظتها بسهولة، علي 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، علي سبيل المثال، فإن ظهور طفح جلدي عند الأطفال، قد يكون علامة علي 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 حمي 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 بإنبعاثات 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، و DNA علي المستوي

الجزئي لتحليل عينات الدم الماخوذة 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 «بيوسي biopsy» لفحصها ميكروسكوبياً، أو استخدام الإندوسكوب (مجوف) وهو آلة إنبوية مرنة تستخدم لفحص الأعضاء المجوفة مثل المريء أو المعدة أو البلعوم أو المثانة ومثلتها من الأعضاء المجوفة الأخرى.

بعد تشخيص المرض، ولكي يحدد الطبيب مدى 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 «1-4» حيث تشير إلى الدرجة التي عليها حجم السرطان الأولي، و N تشير إلى درجة إنتشار السرطان قريباً من الغدد الليمفاوية، وهي من صفر-3، 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-1، 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 4، بحيث الأعداد الأقل تشير إلى أن السرطان قد إنتشر قليلاً، ومن ثم يمكن علاجه والشفاء منه، بينما المرحلة 4، 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**، ففقد 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 تادية 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، كالتي 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 يمهد 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 تشفي، 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 تشفي، 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 انها قد تتشابه في الأعراض التي تسببها، إلا انها في الواقع قد تكون مختلفة فيما بينها بشكل كبير، لذلك إستطاع «تود جولب» الباحث في معهد ماساتسوستس للتكنولوجيا بتصميم مشروع شامل لجينوم السرطان، وذلك من خلال فحص آلاف العينات من الاورام السرطانية المختلفة من أجل تصنيفها بإسلوب علمي صحيح، حيث إعتد من أجل تحقيق ذلك على تكنولوجيا المصفوفات الميكرو، أو ما يسمى برفائق **DNA**، تلك الرفائق عبارة عن رقائق زجاجية في حجم طابع البريد، عليها شبكة نقط متقاطعة، يصل عددها إلى ١٦ ألف نقطة، وذلك من اجل 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 بالرقيقة 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 رقائق **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 أنجيلوس 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 الأخرى المستخدمة في التشخيص.

ج- خرطنة الجينات تحسن من تشخيص السرطان:

التغيرات التي تحدث في تركيب الجينوم تبدو أكثر وضوحاً خاصة في الخلايا السرطانية، فقد إكتشف علماء من معهد بابرام **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 التغييرات في كل الجينوم، ومن ثم أثبتت تلك الطريقة **Hi-C** أنها وسيلة هامة وضرورية لفهم أوسع لما حدث من تعقيدات صاحبت التغييرات 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** علي إكتشاف طريقة فائقة الحساسية لتحديد كمية ضئيلة من **DNA** السرطان بالدم، وتم تسمية تلك التقنية **target error correction** (TEC-Seq) **sequencing**، 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، و٥٩٪ مرضي سرطان الثدي، و٥٩٪ 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 والمرتبط بحدوث إنتكاس وإرتداد للمرض بعد العلاج، تلك التحاليل تعطي رؤية تطبيقية لتشخيص السرطان المبكر والدقيق، دون الحاجة لأخذ عينات خزعات -بيوسبي- 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 «ماسسبيك 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 وتميز 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 ملليمتر-٦. ملليمتر، 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، وتتبعبت الدراسة في جميع الحالات التابع الجيني في **DNA** الخلايا ومن ثم حصلوا علي معلومات شديدة الأهمية وتعتبر ثروة للإستفادة منها ومعرفة التابع الجيني الذي يمهد 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 إلي أنه تم تحديد وإثبات حدوث تغييرات جينية جديدة، مما أعطي أدلة قوية وكافية علي 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 ماساتشوتس 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 والفول السوداني وبعض المحاصيل الأخرى بفطر «الأسبرجيلس فلافس Aspergillus flavus» ومن ثم عندما يتناول الإنسان تلك المحاصيل الملوثة يصاب بسرطان الكبد بنسبة تصل إلي 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 لدي 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 تغير في القواعد

النيتروجينية (طفرة 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 الأفلاتوكسن 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 «أولتيراز **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** للأفلاتوكسن **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 الفائت 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 receptor 2 «HER2»**، مسؤل 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 الإنقسام، 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 إلي أعراض أخرى تمثل في تغير في شكل الثدي، إفرازات من الحلمة، ألم بالثدي، إحمرار 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

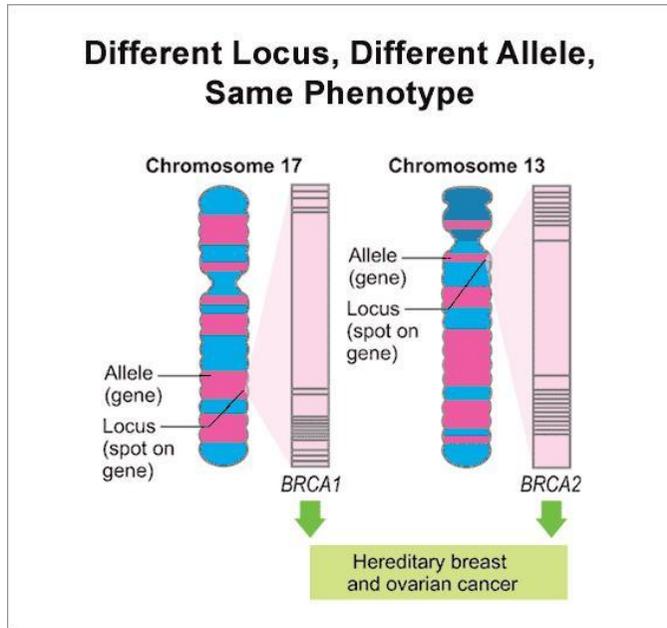
أ-الكشف المبكر عن سرطان الثدي وسرطان المبيض من خلال الجينات:

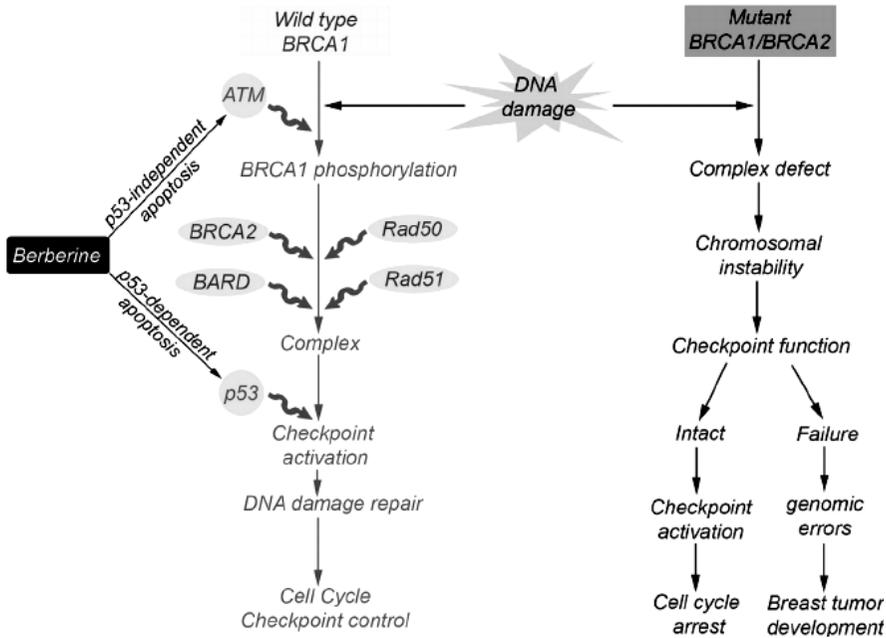
في دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من قسم الصحة العامة بجامعة

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 اكثر 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 إلي فقدان السيطرة علي 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، و ١٧٪ للتي تحمل الجين المعطوب **BRCA2**، وبالعموم 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 تترث جين **BRCA1** المعطوب، تكون لديهم فرصة حدوث سرطان كبيرة تصل النسبة إلى ٦٥٪ حتى سن ٧٠ سنة. قام الباحثون خلال تلك الدراسة بفحص خلايا في نسيج الثدي مأخوذة من مرضي سرطان الثدي، حيث إكتشفوا أن خلايا الثدي الداخلية الحرفشية **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 للنتنبؤ 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 بركا **BRCA** «السليمة، حيث تبين للباحثين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، أن المئات من عينات الأورام التي ظهرت فيها، ١٤٪ منها حالات سرطان الثدي، و١٧٪ 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. وسُلط 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 نازين 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 تساعدها 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** ، وإستخدموه 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 اعلن عنها معهد **Wyss** بانها 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 اجل 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 بجزئي **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 علق بها ناحية المغناطيسز

في تلك الدراسة، ومن أجل إستهداف والإمسك 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 جزئي **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 التغييرات 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 سمكه 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 الإنخفاضات 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 الإنخفاضات، 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 (**GC**) **gastric cancer**—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 إلي متابعة آلية حركة تلك الخلايا السرطانية وإنتشارها، كذلك الإشارات التي تستخدمها الخلايا السرطانية. كما أوضح الباحثون أن الاختلافات الجينية المرتبطة بسرطان المعدة والتي غيرت من البادئات **promotors** وتسببت في فقدان **N-terminal-lacking peptides** في التركيب الأنثيغيني 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 الأنتيجينات 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 اخري، 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 أخري 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 وراثه 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 ماخوذة 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 تغييرات جينية في الخلايا السرطانية لهؤلاء الذين يقاومون العلاج، تلك التغييرات 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

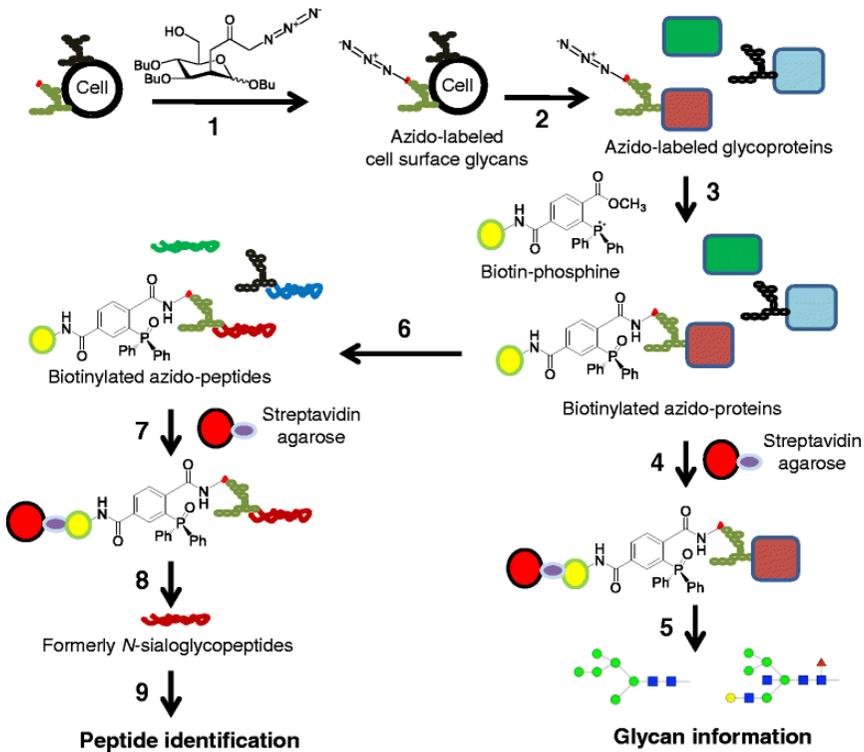
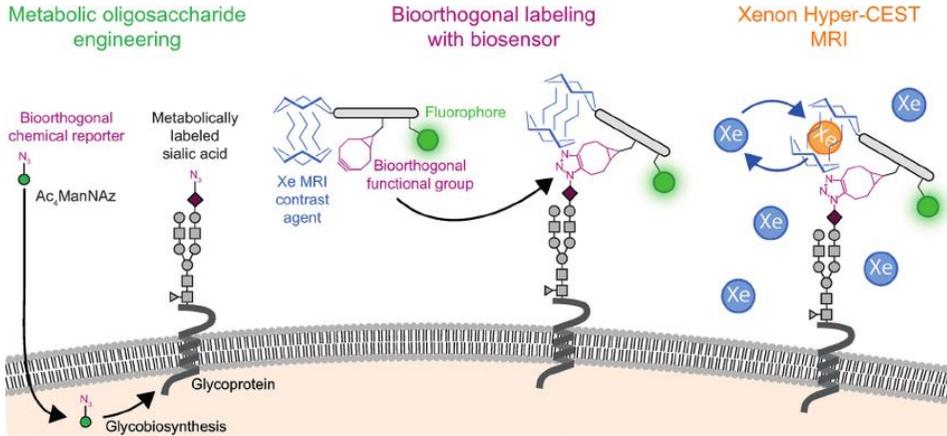
مدي زمني طويل، هذا بالإضافة إلي أن هذا الإختبار لديه الإمكانية لتحسين- بصورة كبيرة- فرص بقاء المرضى الذين يعالجون علي قيد الحياة، من خلال ضمان حصول المرضى علي العلاج المناسب لهم في الوقت المناسب. تلك النتائج التي نحصل عليها من خلال فحص عينة دم واحدة من مريض سرطان البروستاتا المتقدم، سوف تمهد الطريق لحقبة جديدة وظهور انواع من العقاقير المضبوطة والدقيقة علي مقياس 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 السيلاليك **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 فلورستتية في عملية التعليم تلك **bioorthogonal labelling** حيث ترتبط معقد المادة الفلورستتية 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 اجل 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 الفلورستتية سوف ترتبط كيميائياً بمجموعة **azide**، وبعد الإرتباط، 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 السيلاليك

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 ميشيغان، 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 اجل 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 «موراند بيرت **Morand Piert**» الباحث الرئيسي، وهو أستاذ الإشعاع بقسم الطب النووي في جامعة ميشيغان.

أوضحت النتائج من خلال الصور الماخوذة باستخدام المجسات الجديدة **11C-sarcosine**، زيادة في **11C-sarcosine PET** 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 الأمينية 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 اعشبة رقيقة 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-Bellvitage 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 **EPICUP® epigenetic test** 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 تسمي «الخزعة أوالبيوسبي 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 للقدره 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 يسمي (**MIBC muscle-invasive bladder cancer**)، من خلال تحليل لعينة **DNA** يسمي (**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، أوآخرين 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٪، ومدى من ٩, ٣-٦, ٧٢٪، وذلك في ٢٦ مريض قد تم تقدير كمي في **ct-DNA** ، قد حدث فيهم ٢٨١ طفرة جسدية، 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، و٧٣٪ من المرضي حدث فيهم تغييرات في مسار جينات **PI3K-mTOR** والتي شملت جينات **PIK3CA. PTEN. TSC1and TSC2**، و٥٨٪ 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 عينتين 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 التغييرات وتوزيعها في الجينات، تلك النتائج اوضحت حقيقة أن تصور البيوسبي 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 على 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**)، 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 على 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 بالبيوسبي 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 بدأ-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 **cytology**، 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 إلي 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 واكل 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 إلي 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 إلي 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:

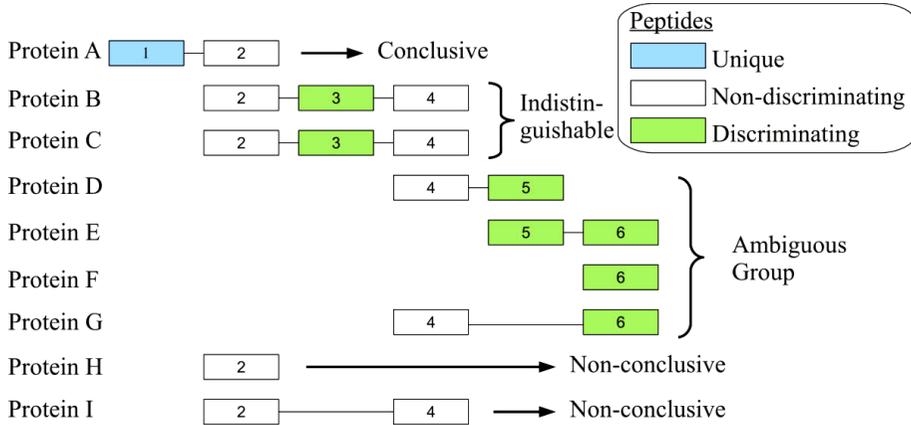
قام باحثون من معهد الفيزياء والتكنولوجيا في موسكو في روسيا باستخدام «البروتيوميكس **Proteomics**» والتي هي عبارة عن دراسة واسعة ومفصلة عن بروتينات الخلايا وكذلك جميع الكائنات دون إستثناء، والتي من خلالها يمكن دراسة البروتينات، والبيبتيدات، وكذلك مكوناتهما عن طريق الإستعانة بقياس طيف الكتلة **mass spectrometry**، والذي يعطي معلومات وافية عن التسابع **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 بمدى 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 وتتناسب 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 ببتيدي 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 يثبط 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