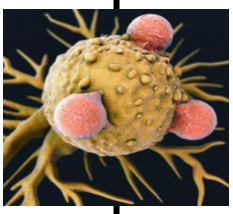
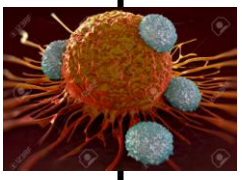
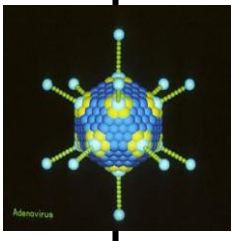
■■ الفصل السادس

علاج السرطان







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

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

الطرق المختلفة لعلاج السرطان:

أولاً: إستئصال الورم بالجراحة

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

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

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

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

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

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

وموجـودة في ٩٥٪ مـن حـالات سـرطان **CRC**، تلـك الأجسـام المضـادة مونوكلونـال مُعلمـة بصـبغة فلورسـينية ومـادة مشـعة **a near-infrared fluorescent dye and radioactive label «Indium-111»** ، وعـن طريـق استخدام الأشعة والصور الفلوريسينتية، تمكن الباحثون من مشاهدة ومتابعة نمـو الورم السرطاني من بداية أسبوعه الأول، هذا إضافة إلي أن تلك الدراسة أوضحت أيضاً أن استخدام مزيج من طريقتي العلاج معاً تعتبر دليل ومرشـد جيـد للتعـرف علي البؤر السرطانية بسهولة والتفريق بينها وبين الأنسجة السليمة.

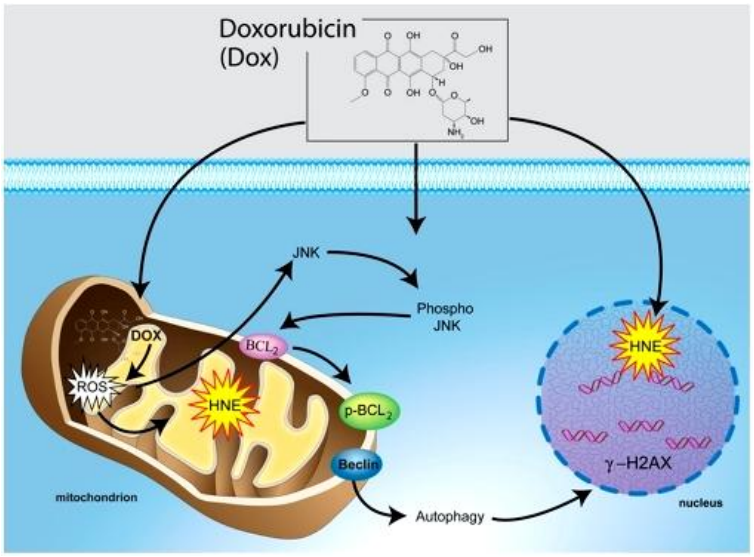
ثانياً: العلاج الكيماوي Chemotherapy

لعلاج السرطان عن طريق الأدويـة أو المـواد الكيميائيـة التـي تقتـل الخلايـا السرطانية أو حتي تقلل من نموها تعتبر طريقة مناسبة لـبعض حـالات السـرطان، حيث أنها كذلك نعطل عملية الإنقسام الخلوي، وتعمـل عـلي تحطـيم الجزيئـات الهامة باخلية مثل البروتينات والأحماض النوويـة، لـذا في النهايـة تـتحطم الخليـة السرطانية وتنفجر. تلك المواد تسـتهدف بالأسـاس الخلايـا التـي يكـون معـدل الإنقسام بها سريع، بينما تترك الخلايا السـليمة دون أي تـأثير عليهـا لأن الخلايـا العادية سرعان ما تعود لحاتلها الطبيعية بعد زوال المؤثر، بينما الخلايا السـرطانية لا يمكنها العودة لحالتها حتي بعد زوال المؤثر. بعض تلـك الأدويـة يؤخـذ عـن طريق الوريد، وبعضها في صورة أقـراص تؤخـذ عـن طريـق الفـم، ولأن الأدويـة الكيميائية تسير تقريباً مع الدم إلي كافة أجزاء الجسم، لذا فإن تلك الطريقة تصـلح وبصورة جيدة لعلاج أنواع السرطانات التي تنتشر، حيث تنتشـر المـادة العلاجيـة بكل أجزاء الجسم، لكن يصاحبها بعض الأعراض الجانبية، منـه تسـاقط الشـعر، وغممان، وتعب وإرهاق، وقـيء، هـذا ويمكـن أن يسـتخدم العـلاج الكيميـائي متزامناً مع أنواع أخري لعلاج السرطان لزيادة التأكيد علي الشفاء.

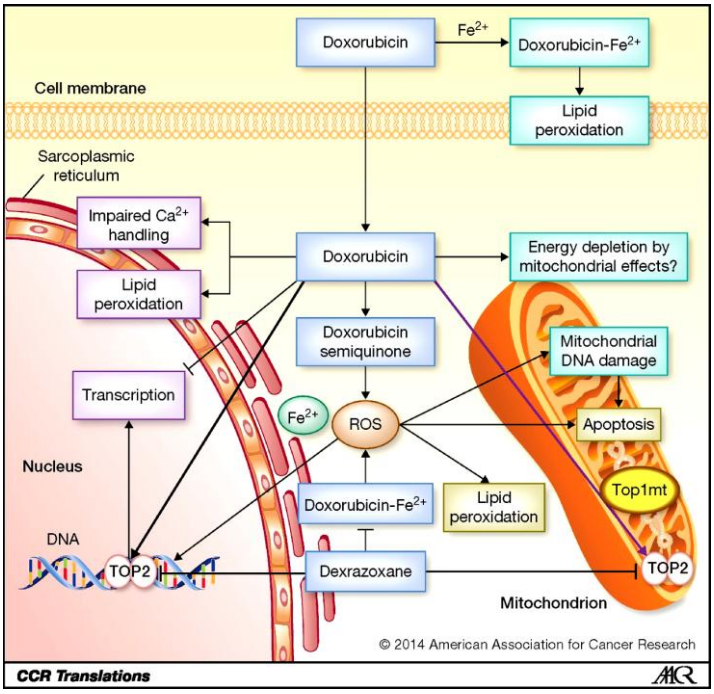
دواء جديد لزيادة فعالية والتقليل من سمية العلاج الكيميائي:

باحثون من جامعة تكساس فرع الطب في جلافستون **University of Texas**

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



شكل (٢٨) يوضح آلية عمل عقار **doxorubicin**



شكل (٢٩) يوضح تحول عقار **doxorubicin** إلي مركبات أخري بالخلايا

إستهداف جزيء بخلايا سرطان المخ لزيادة فعالية العلاج الكيماوي:

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

المشاركة والتعاطف الإجتماعي تحسن من كفاءة العلاج الكيماوي:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من المعهد القومي لأبحاث جينوم الإنسان **NHGRI** بالتعاون مع جامعة أوكسفورد بإنجلترا، ونشرت نتائجها في مجلة **Network Science** في ٢٤/ ٧ يوليو ٢١٠٧، تناولت دور العلاقات الإجتماعية والمشاركة بين مرضي السرطان في تحفيز كفاءة العلاج الكيماوي لعلاج السرطان، حيث تبين للباحثون أن المرضي الذين يعالجون من السرطان ومعهم شركاء لهم في العلاج يتفاعلون معاً ويتشاركون الفضفضة عن همومهم، يزيد ذلك من تحملهم للضغوط، ومن ثم فرصة بقائهم أحياء لمدة خمس سنوات أكثر من نظرائهم الذين لا يتشاركون مع احد، بما يعادل ٢٪ زيادة في أعمارهم، وذلك لزيادة كفاءة العلاج الكيماوي، وتحمل الضغوط بصورة جماعية أفضل وتصب في صالح المريض، بدليل أن القلق والخوف وزيادة هورمون الأدرينالين الذي يتعرض له المرضي المنعزلون يؤدي لزيادة سوء الحالة .

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

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

ثالثاً: العلاج بالإشعاعRadiation

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

دراسة جديدة عن تحسين نتائج العلاج الإشعاعي:

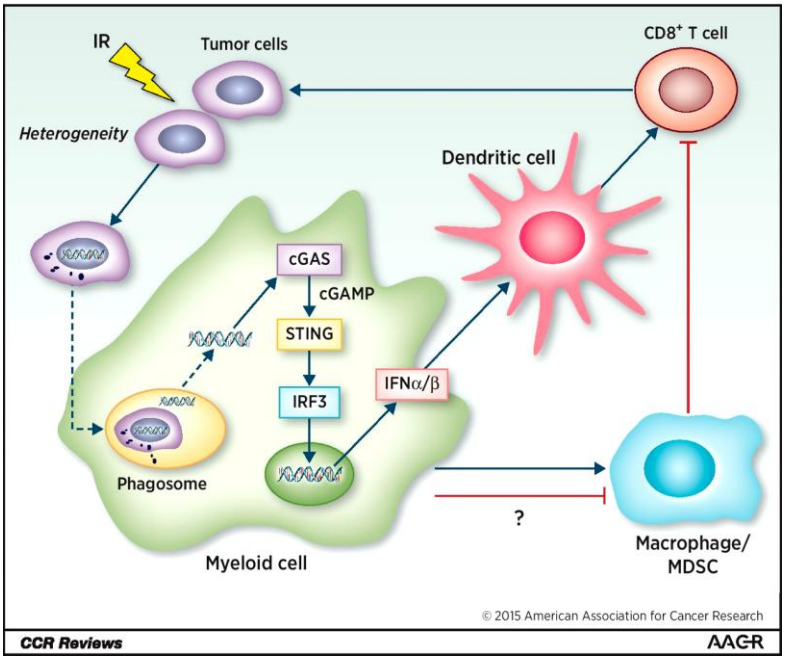
إكتشف باحثون من كلية الطب والأسنان بجامعة ألبرتا، أنه عند استخدام العلاج الإشعاعي للخلايا الدهنية الموجودة بالثدي، ينتج عنها إستجابة عبارة عن إلتهاب **inflammation**، والتي تشجع عملية الشفاء في الحالات الطبيعية، لكن في حالة السرطان، فإن الإستجابة الإلتهابية تساعد خلايا السرطان علي البقاء والصمود ضد العوامل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

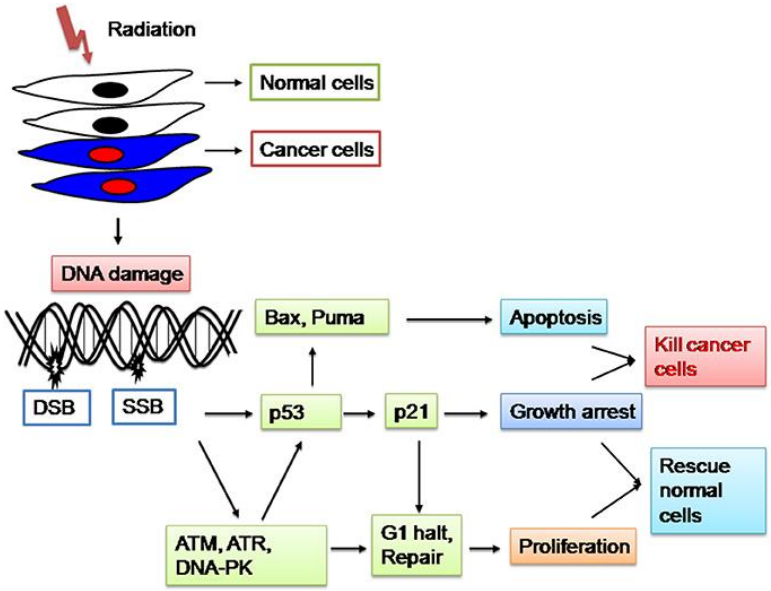
كاملاً في مرضي سرطان الثدي، والذين إجريت لهم جراحة إزالة الورم السرطاني بالثدي، لجرعات إشعاعية يومياً ولمدة ٢٥ يوماً، وذلك للتأكد من تدمير جميع خلايا السرطان بعد العلاج الإشعاعي، هذا وقد إكتشف الباحثون، أن إنزيم يسمي «أوتوتاكسين **autotaxin**» يتحرر من النسيج الدهني في الثدي أثناء التشعيع، هذا الإنزيم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

تحطيم DNA بعد العلاج الإشعاعي يحول الخلايا المناعية لمهاجمة السرطان:

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

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


IR
Tumor cells
CD8+ T cell
Heterogeneity
Dendritic cell
cGAS
cGAMP
STING
IRF3
IFNα/β
Phagosome
Myeloid cell
?
Macrophage/
MDSC
© 2015 American Association for Cancer Research
CCR Reviews
AACR


Radiation
Normal cells
Cancer cells
DNA damage
Bax, Puma
Apoptosis
Kill cancer cells
DSB
SSB
p53
p21
Growth arrest
Rescue normal cells
ATM, ATR, DNA-PK
G1 halt, Repair
Proliferation

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

رابعاً: العلاج بأشعة الليزر

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

خامساً: العلاج الهرموني Hormone therapy

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

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

السـرطانية في مرضـي البروسـتاتا، ومـن ثـم تقلـل مـن إسـتجابتهم لهرمـون الإندروجين، هذا الهرمون الـذكري هـو الـذي يحفـز ويشـجع حـدوث سـرطان البروستاتا، من أجل ذلك فإن مرضي هذا النوع من السرطان يتم علاجهـم بمـواد تعمل علي تثبيط والتقليل مـن هـذا الهرمـون **anti-androgene medications**، لكن وللأسف معظم الحالات المرضية التي تعالج بهذا الأسلوب العلاجي غالبـاً يفشل فيها العلاج، ليس هذا فحسب، وإنمـا ينقلـب السـرطان إلي النـوع العنيـف **aggressive form of prostate cancer (Castarian-resistant prostate CRPC)**

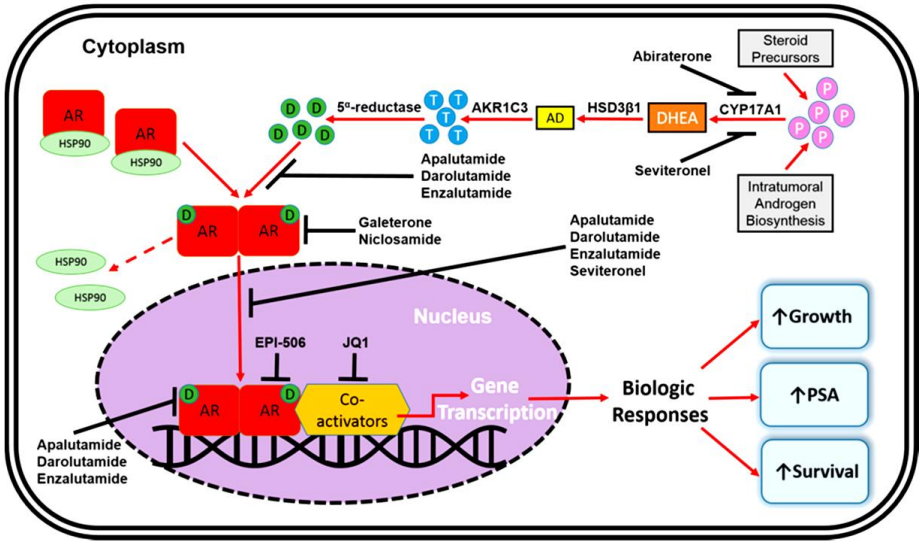
في تلك الدراسة، إستطاع فريق البحث تربية سلالة من الفئـران تفتقـد لجينـين مثبطين للسرطان وهما **Trp53 & Pten**» هذان الجينان قد حدث فيهما طفرات بنسبة ٢٥٪ في مرضي سرطان البروستاتا المتقدم، وعند تطبيق نظـام العـلاج عـلي الفئران باستخدام مثبطا لهرمـون الإنـدروجين هـو **abirateron**، فـإن الفئـران لم تستجيب لهذا العلاج، وتقدم فيها وإنتشر السـرطان بصـورة كبيـرة، ذلـك –كمـا يقول الباحثون–هو ما يحدث للمرضي من الرجال بسرطان البروستاتا– اللذين لا يستجيبون للعلاج بمثبطات الأندروجين . إكتشف الباحثون أن في الورم السرطاني للبروستاتا، توجد خلايا طلائية متمركزة في الورم ويوجد علي سطحها العديد مـن مستقبلات هرمون الأندروجين، وتلك المستقبلات هـي سـبب زيـادة القابليـة أو الحساسـية **susceptibility** لمثبطـات هرمـون الأنـدروجين، أمـا في سـرطان البروستاتا العنيف، والذي يفشل فيه العلاج بمثبطات الأندروجين، فقـد وجـد أن به نوع من الخلايا يسـمي **neuroendocrine-like cells** ، تلـك الخلايـا تفتقـر لمستقبلات هرمون الأندروجين، وكانت أقل إستجابة لمثبطات الأندروجين، لذا فكـر البـاحثون في إعـادة برمجـة الخلايـا الطلائيـة الغنيـة بمسـتقبلات هرمـون الأندروجين وتتحول إلي**neuroendocrine-like cells** ، كما إكتشـفوا أن جـين **SOX11**» هو الموجه الحقيقـي والأول في عمليـة إعـادة البرمجـة، وهـو أيضـا يعمل بـنفس الطريقـة في مرضـي سـرطان البروسـتاتا في الإنسـان. قـام البـاحثون

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

دراسة لتقييم العقاقير المضادة لهرمون الأندروجين:

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

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



شكل (٣١) آلية عمل بعض العقارات المضادة للأندروجين

سادساً: العلاج الجيني Gene therapy

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

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

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

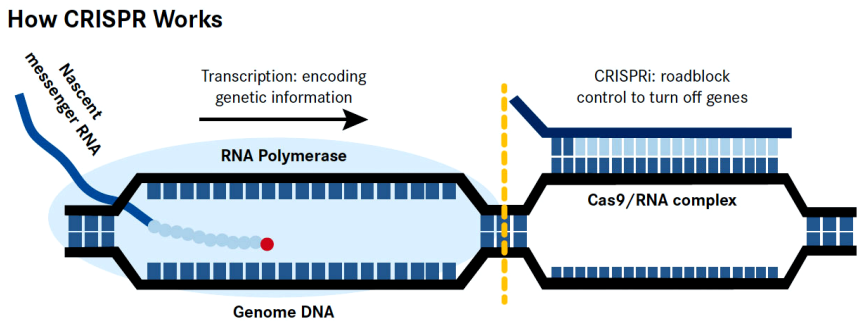
١-الإستبدال والتعديل الجيني gene replacement

في هذا النوع من العلاج، يتم وضع النسخ الصحيحة للجينات في الخلايا السرطانية بدلاً من الطافرة، والتي تقوم بوقف تسرطنها، وقد ظهرت حديثاً إستراتيجية للتعديل الجيني **gene editing** ويتم استخدامها بتوسع الآن ومنذ ٢٠١٢،،حيث اكتشف العلماء قدرة هذه الإستراتيجية أو التقنية الخارقة فى قص وقطع الجينات بالحمض النووى في أماكن تم تحديدها مسبقاً، وتسمي تلك التقنية أو الطريقة «كريسبر **CRISPR**» وهي إختصار للمصطلحات «**Clustered regularly intraspaced short palindromic repeats**» والتي من خلالها يستخدم إنزيمات كمقصات منمنمة دقيقة-صغيرة جداً- تقطع ثم تلصق أو إستبدال، او إصلاح الجينات. يوجد منها الأحدث والأكثر استخداماً وشيوعاً طريقة تسمي «كريسبر-كاس٩ **CRISPR-Cas9**» والتي تعتمد علي استخدام بروتين-إنزيم-كاس٩، والذي يهاجم حمض الفيروس النووي،

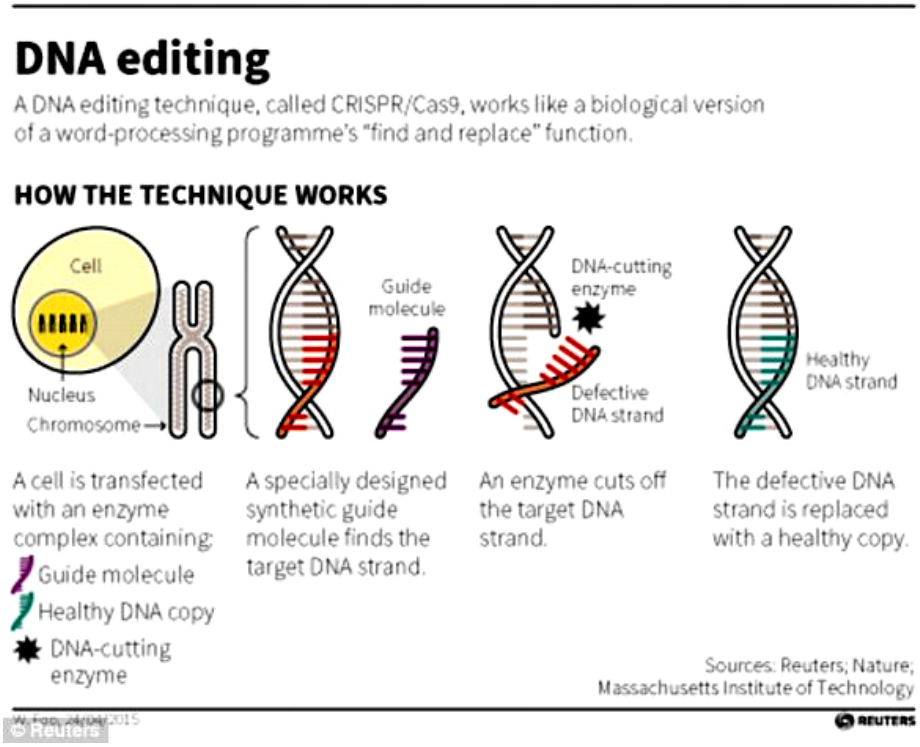
بالإضافة إلي إعتمادها أيضاً علي جزيئين بسيطين من أجل العثور موضعين محددين من الحمض النووي بهدف التدخل لإصلاحه. وقد بدات بعض الجهات المتخصصة باستخدام تقنية «كريسبر-كاس٩» في أغراض علاجية، حيث أثبتت تكلفة أقل من الطرق الإخري في التعدي الجيني، هذا إضافة أيضاً إلي سهولة استخدامها. وتطبيقاً لأحد استخدامات هذه التقنية في علاج السرطان، خاصة مرضي سرطان الرئة النقيلي ذي الخلايا غير الصغيرة، والذين فشلت معهم الطرق العلاجية الأخري، مثل العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي، قام علماء صينيون من جامعة سيتشوان في تشنجدو، بالحصول علي الخلايا المناعية التائية **T cells** عن طريق سحب عينات دم من المرضي، ومن ثم قاموا بتطبيق تقنية كريسبر-كاس٩، علي الخلايا التائية، وإستطاعوا دمج دليل جزيئي **molecular label** قادر علي تحديد التسلسل الجيني-التتابع النيوكليوتيدي-النوعي علي كروموسوم مع إنزيم يمكنه قص هذا الكروموسوم في ذلك المكان من اجل تعطيل جين يقوم بالتشفير لبروتين يسمي **PD-1** يعمل في العادة علي تعطيل أو تثبيط قدرة الخلايا علي إطلاق إستجابة مناعية **immune response** تتصدي لهجوم من الخلايا الأخري، وبذلك تتم مضاعفة الخلايا محررة الجين في المعمل ومن ثم إعادة حقنه في دم المريض ثانية، حيث يأمل هؤلاء العلماء في أن تستهدف الخلايا المحررة جينياً الخلايا الورمية السرطانية وتثبطها ومقاومتها (شكل ٣٢)، وشكل (٣٣).

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

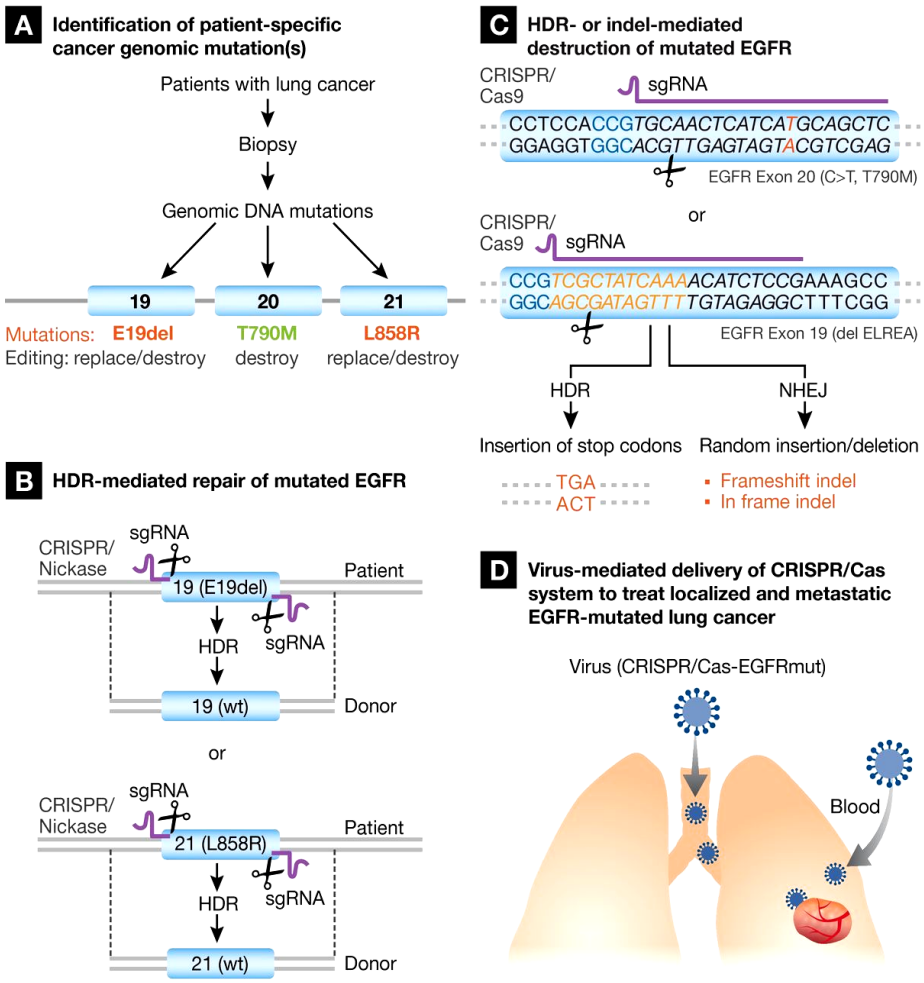
التائية +**CD8**.



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



شكل (٣٢) كيفية عمل طريقة التعديل الجيني كريسبر



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

٢-العلاج الجيني المناعي immunotherapy

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

٣-العلاج الجيني الإنتحاري suicide gene therapy

في هذا النوع من العلاج، يتم حث الخلية السرطانية علي الإنتحار، عن طريق وضع الجينات بقليل من الخلايا بمكان وجود السرطان، تلك الجينات تُشفر **encode** لبعض البروتينات تقوم بتحفيز ودفع لتوصيل الأدوية إلي أماكن أوأعضاء مختلفة بالجسم مهمة كالكبد أو الكلي، ومن ثم يتم إمتصاصها، وتقوم بعد ذلك إنزيمات الجسم بتكسير تلك الأدوية إلي أجزاء فعالة (مركبات ثانوية)، والتي تُمتص بدورها مرة أخري حيث تقوم بدورها في قتل الخلايا السرطانية، ثم تغادر الجسم بعد قيامها بمهمتها.

سابعاً: العلاج المناعي للسرطان Immunotherapy

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

أجسام مضادة متخصصة للخلايا السرطانية. والعلاج المناعي **immunotherapy** هو أي معالجة يُستخدم فيها الجهاز المناعي لمواجهة ومحاربة الأمراض والتي منها مرض السرطان، وبخلاف ما يحدث في العلاج الكيميائي والذي يستخدم لقتل خلايا السرطان، فإن العلاج المناعي يقوم بإستحثاث أو تحفيز خلايا الجهاز المناعي لمواجهة وقتل الخلايا السرطانية. أيضاً يمكن القول بأن هذا الإتجاه في العلاج شبيه بالعلاج عن طريق اللقاح، حيث من خلاله يمكن دفع **boots** الجهاز المناعي للتعرف علي الخلايا السرطانية بذاتها، من ضمن الأدوية المستخدمة لهذا الغرض إنترليوكين-٢ **interleukin-2 (IL-2)**، والإنترفيرونات، مثل «ألفا إنترفيرون» التي تعمل علي تحجيم وتقليص الورم السرطاني، تلك العلاجات قد أعطت نجاحات في العلاج بنسب مختلفة.

أنواع العلاج المناعي:

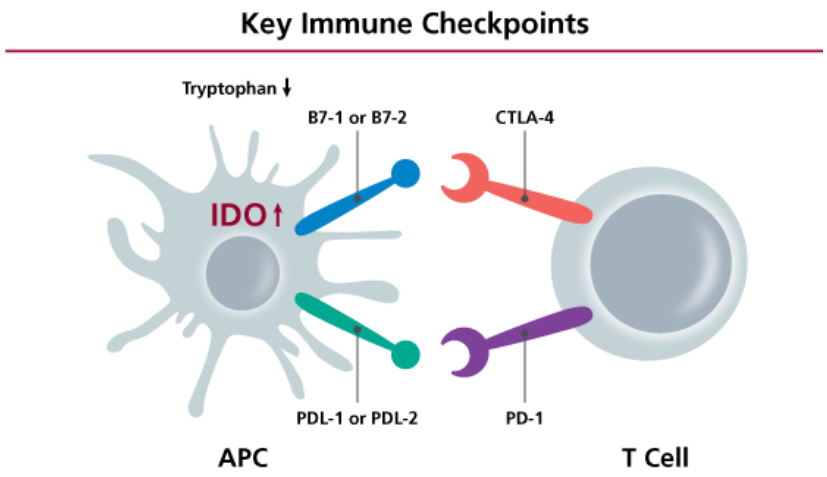
١-مثبطات عمل حاجز المناعة-نقاط التفتيش- Checkpoint inhibitors

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

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

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

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



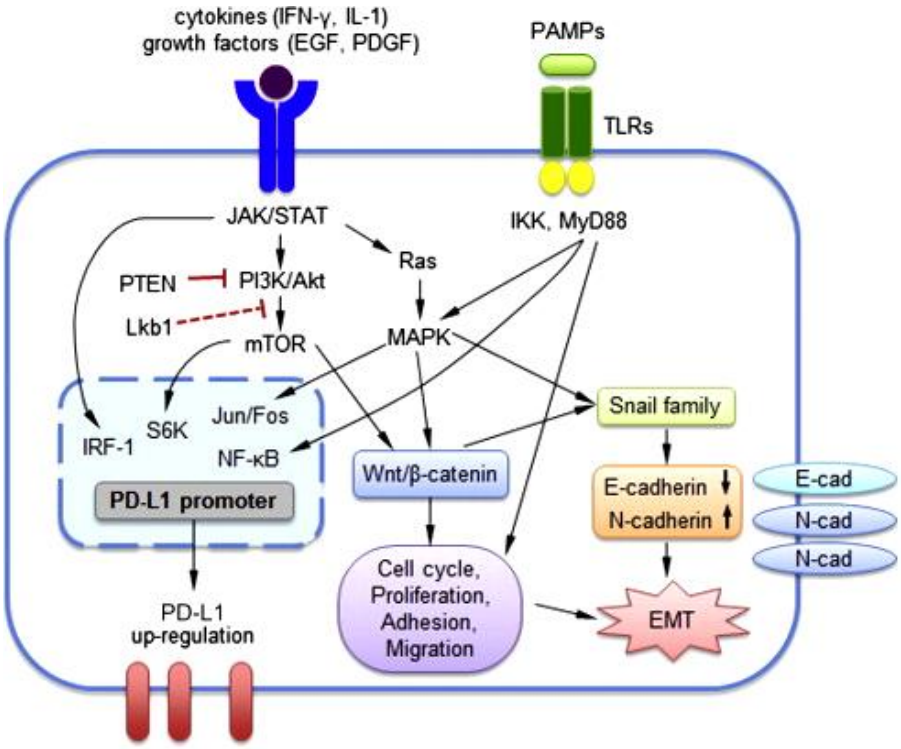
شكل (٣٤) علاج السرطان عن طريق تثبيط الحاجز المناعي

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

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

دراسة جديدة تهدف للعلاج المناعي مع التعديل الجيني:

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



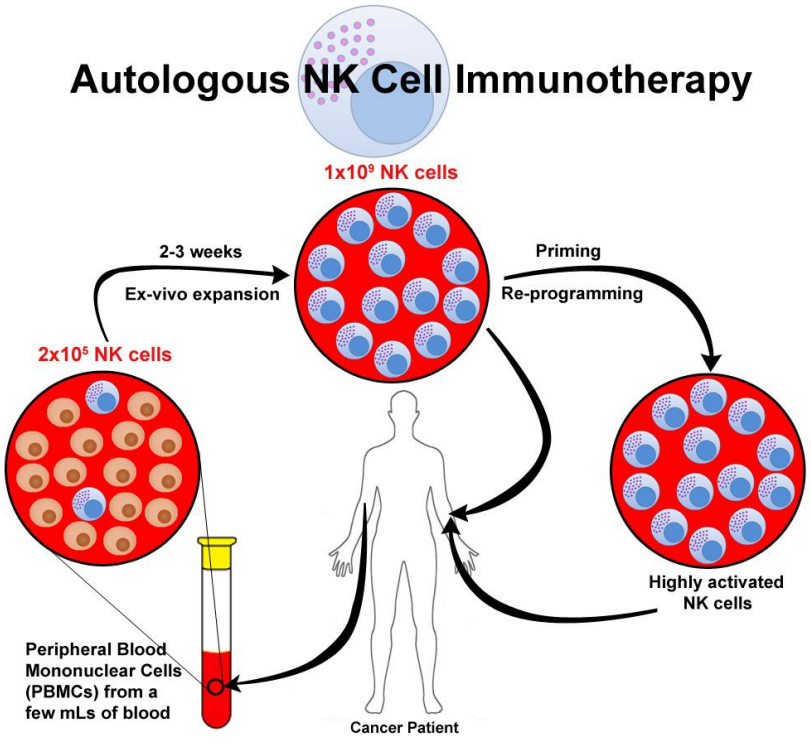
شكل (٣٥) علاج السرطان المناعي بمثبطات الحاجز المناعي وكريسبر

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

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

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

أما عن الآثار الجانبية **side effects** التي تظهر علي المرضي الـذين يعـالجون بالعلاج الخلوي، فيتمثل في تفاعلات شديدة الوطأة علي المـريض، وذلـك نتيجـة لإسـتنفارمبالغ فيـه **overstimulation**-تحفيـز-للجهـاز المنـاعي، وتلـك التفاعلات يمكن التغلب عليها، لكن في تلك الحالة يمكن للمريض دخول وحدة الرعاية المركزة. ويوجد طرق مختلفة لهندسة الخلايا المناعية، بعـد سـحبها مـن المرضي، ثم إعادة حقنها بعد تعديلها للقيام بإسـتهداف الخلايـا السـرطانية، مـن ضمن تلك الإتجاهات الحديثةن ما يلي:



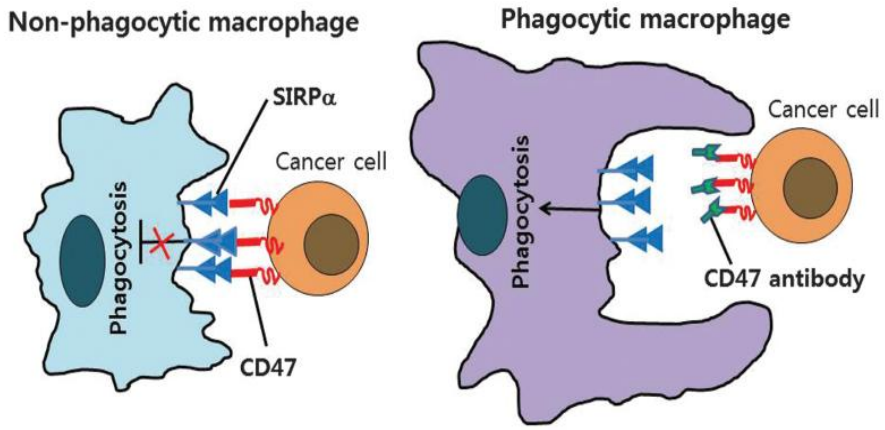
شكل (٣٦) يوضح كيفية سحب خلايا مناعية من المريض لتعديلها ثم إعادة حقنها

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

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

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

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



شكل (٣٧) استخدام الماكروفاج المعدلة وراثياً في علاج السرطان

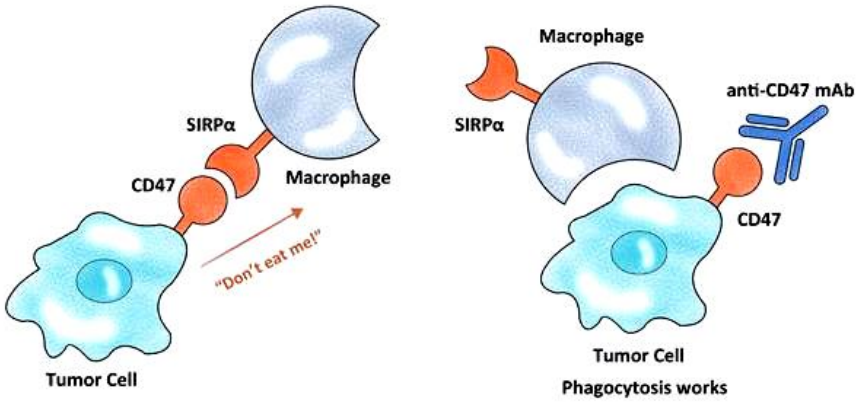
(ب)-جزيئات ذكية تحفز الماكروفاج لقتل خلايا السرطان:

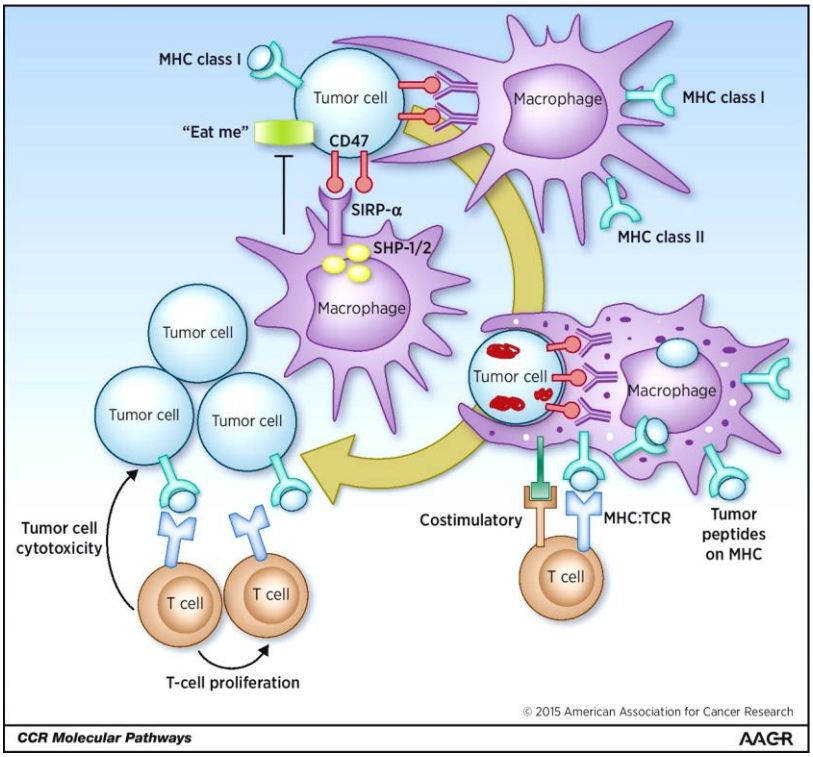
في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة كاليفورنيا-سانديجو، ونشرت

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

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

الميكروسكوب، هذا الجزء النشط في جزيئات**iSNAPS** تعمل أيضاً عندما تنشط فتعمل علي تحرر إنزيم يقوم ببدأ سلسلة من الأحداث والتي تـتمكن مـن خلالهـا الماكروفاج علي إلتهام خلايا السرطان.





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

(ج)-الخلايا التائية المعدلة لعلاج سرطان الدم:

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

(د)-علاج جيني مناعي لسرطان الدم:

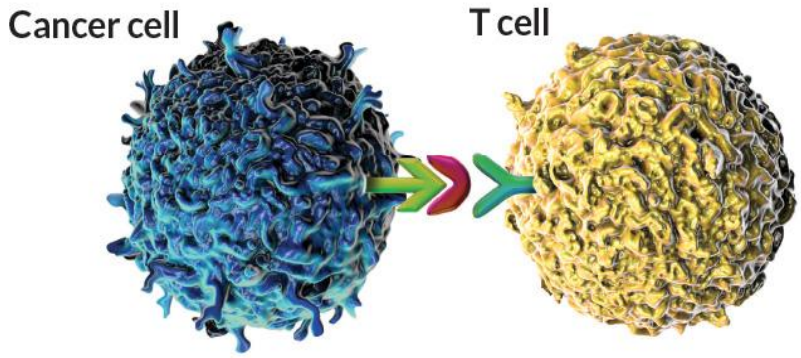
في حالة فشل العلاجات التقليدية في حالات سرطان الدم «لوكيميا والليمفوما» فإن الحل يكون في استخدام العلاج الجيني، فقد نشرت مجلة **Nature Medicine** بحث في ٢٠ نوفمبر ٢٠١٧عن طريقة جديدة لعلاج سرطان الدم، إستخدم فيه باحثون من المعهد القومي للسرطان بأمريكا مزيجاً-كوكتيل-

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

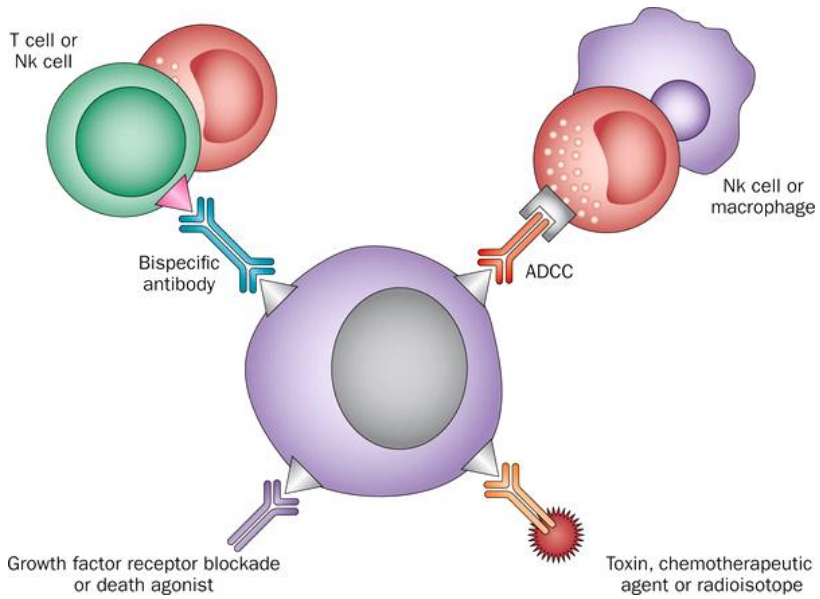
٣-العلاج المناعي عن طريق الأجسام المضادة ثنائية التخصص Bi-specific antibodies

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

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



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



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

٤-العلاج المناعي عن طريق اللقاحات وتحفيز الجهاز المناعي:

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

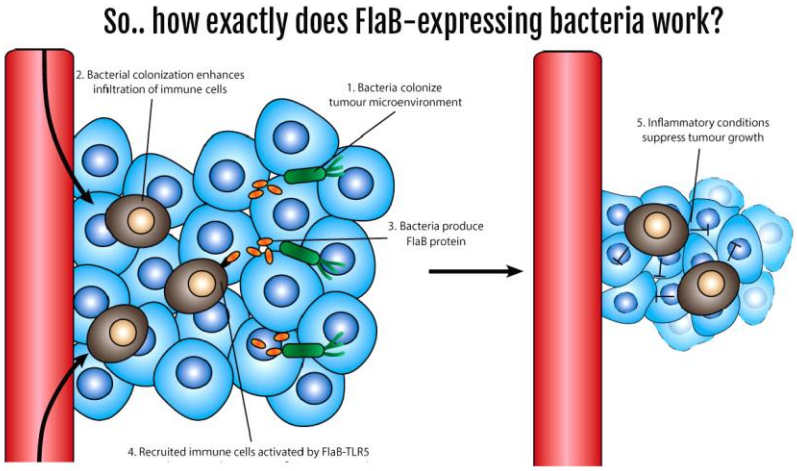
الآثار الجانبية للعلاج المناعي:

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

بروتين من بكتريا يحفز الجهاز المناعي ضد السرطان:

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

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



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

آلية عمل العلاج المناعي:

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

بالأنتيجينات، كل ببتيدة مرتبطة في معقد مع مستقبل خاص، يسمي معقد نسيج التوافق الاعظم **Majorhistocompatability complex (MHC)**، في الإنسان يسمي **HLA class1**، تقوم الخلايا التائية السامة **cytotoxic T cells** بدور الشرطي، الذي يبحث عن الخلايا المصابة أو الخلايا السرطانية بالجسم، وإذا تعرفت مستقبلات الخلايا التائية **TCR** علي أي من تلك الخلايا سواء المصابة او السرطانية، فغالباً ما تطلق العنان للهجوم عليها، وتخليص الجسم منها في النهاية. تعتبر مستقبلات الخلايا التائية **TCRs** فائقة التغيير، حيث ان بها مناطق إرتباط مختلفة قليلاً، ومن ثم تجعل الجهاز المناعي قادر علي التعرف علي ملايين الأنتيجينات التي ترتبط مع **MHC** و**TCR** وهما المفتاح الرئيسي الذي يحدد إستجابة الجسم المناعية للأنتيجينات الغير طبيعية بالجسم. تعمل الخلايا السرطانية علي خداع الجهاز المناعي والتهرب من ملاحقته، عن طريق تعطيل بروتينات بالخلايا التائية وتسمي نقاط التفتيش **PD-1** وهي آلية التعرف التي تمتلكها الخلايا التائية، حيث توجد بروتينات بالخلايا السرطانية تسمي **PD-L1** هي سلاح الخلايا التائية في ذلك، لذلك قام العلماء بإكتشاف علاجات تقوم بتعطيل بروتينات نقاط التفتيش**PD-L1** بالخلايا التائية.

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

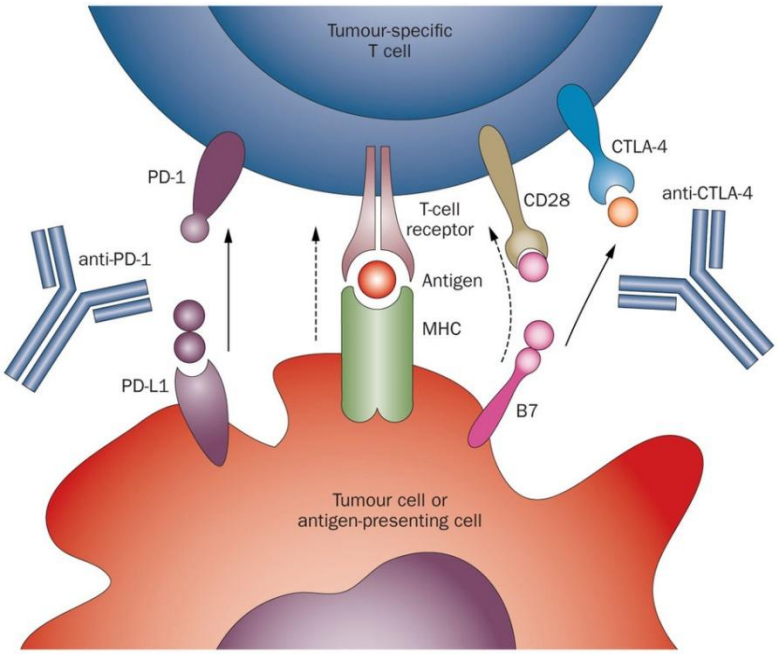
الليوكيميا، معتمداً علي نوع السرطان، في حالات أخري، فإن الشفاء يظل سنوات، لكن في بعض الحالات قد يحدث للمرضي إنتكاسات **relapses**.

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

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

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

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



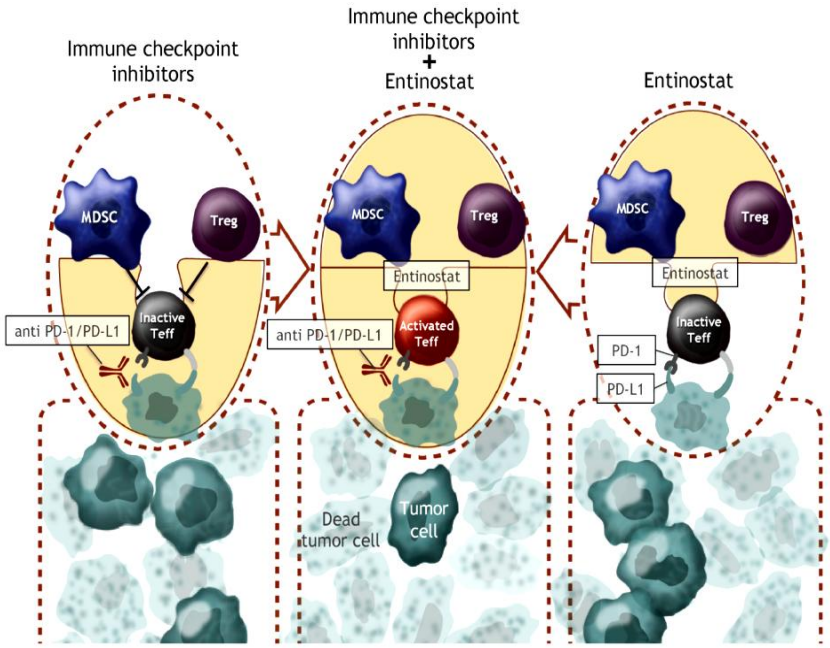
شكل (٤٢) يوضح بروتينات علي سطح الخلايا التائية ودورها في علاج السرطان

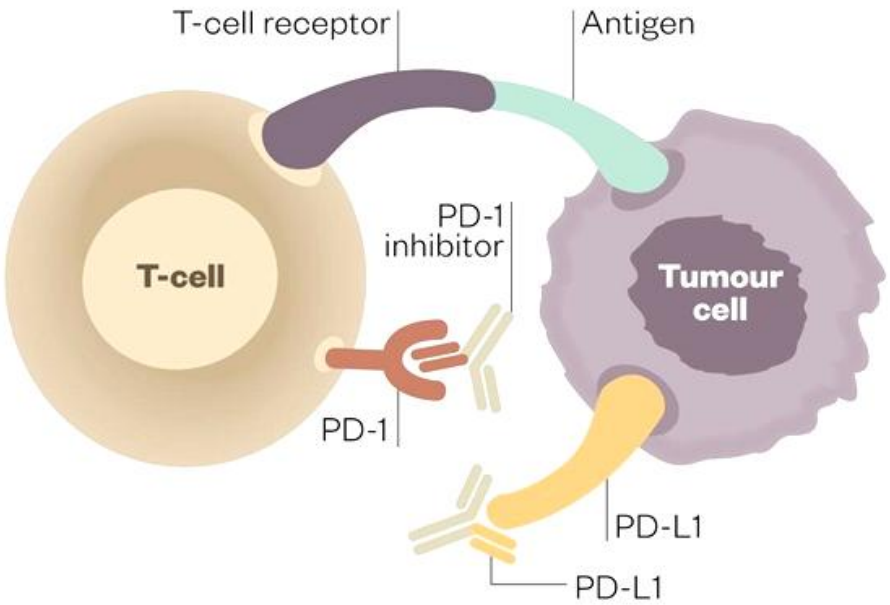
الجيل القادم من العقاقير الخاصة بالسرطان تحفز الإستجابات للعلاج المناعي:

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

مجموعة-طائفة-من تلك العقاقيرعبارة عن مثبطات بروتين **PD-1** (شكل٤٣)، تلك العقاقير لها أهمية كبيرة، خاصة للمرضي الذين يقاوم السرطان عندهم العلاجات الأخري المتاحة والتي لا تجدي معهم، لكن هذه العقاقير المثبطة لبروتين **PD-1** قد يلزم استخدام أحد العلاجات الأخري معها، وذلك للإستفادة الكاملة من نشاطه الضد سرطاني، من خلال تحطيمه الخلايا الورمية في ٤٧٪ من المرضي، ومن ثم تقليص وتحجيم الاورام السرطانية.

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



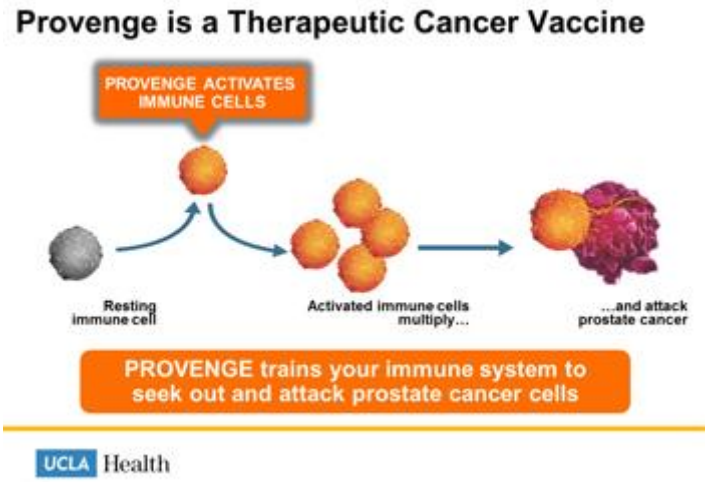


شكل (٤٣) بروتينات PD-1 علي سطح الخلايا السرطانية، ودور المثبطات في العلاج

العلاج المناعي لسرطان البروستاتا:

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

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



شكل (٤٤) يبين دور عقار provenge في علاج السرطان

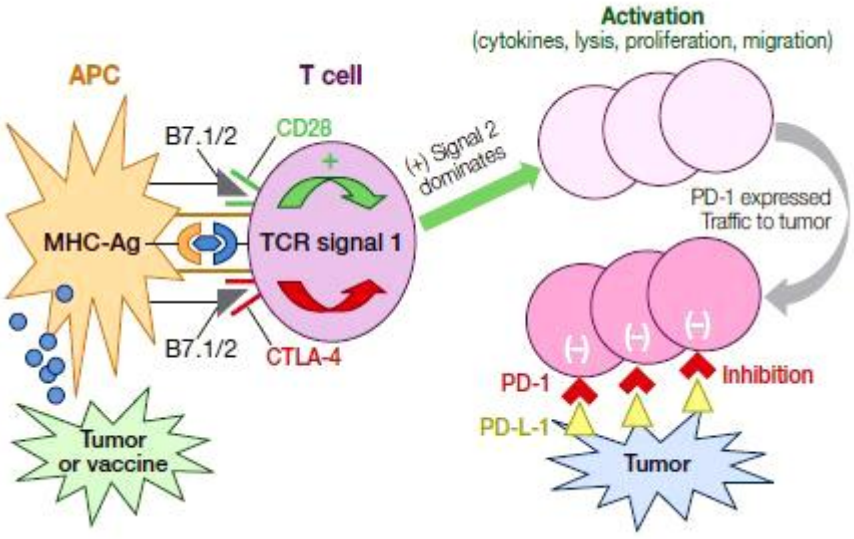
٥-علاج السرطان عن طريق الأجسام المضادة:

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

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

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

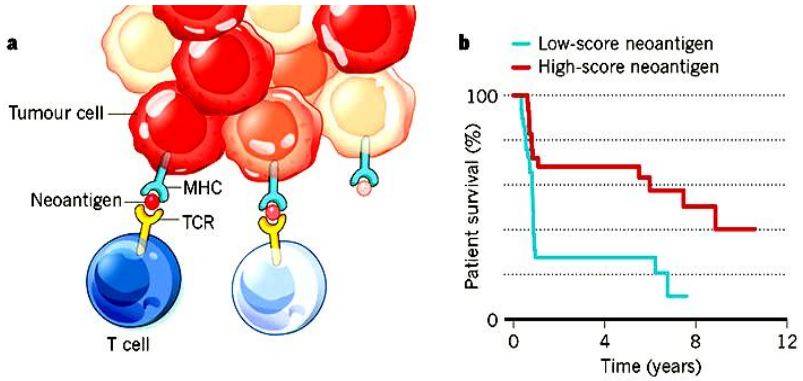
وهو **PDL-1**، وكذلك اجسام مضادة لبروتينات هي مستقبلات علي سطح الخلايا وهو **PD-1**، هذا المستقبل البروتيني يقوم بدور هام في حماية الجسم من النشاط الزائد **overactive** لجهاز المناعة عندما يزيد عن حدوده الطبيعية، حيث أنه في تلك الحالة تقوم الخلايا التائية **T cells** في الجهاز المناعي تقوم بالخطأ- نظراً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



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

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

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



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

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

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

تسمي «أنتيجينات خبيثة **neoantigens**» وتلك البروتينات تظل تتراكم بسبب توارث بعض السرطانات لجينومات غير مستقرة، لذا قام الباحثون بتحديد تلك البروتينات «الأنتيجينات الخبيثة» من خلال عينات من المرضي أي خزعة بيوبسي **biopsy** الذين إستجابوا للتاكد أو إثبات أن السرطانات التي لا يوجد بها أو تفتقر إلي **MMR** تحتوي خلايا مناعية، تلك الخلايا المناعية تنساب وتتغلغل خلال الأورام السرطانية لتقوم بدورها في قتل ومهاجمة الخلايا الورمية. وباستخدام حصار أو حظر **PD-1 blockade**، قام العلماء بتحديد العلاج المناعي المناسب، ولاذي قد يكون هام لأكثر من ٦٠ ألف حالات سرطان بها **MMR mutant cancers**، تحدث في الولايات المتحدة الامريكية سنويا في كل عام، وذلك علي أساس تحليل التتابع الجينومي، من خلال ٠١٩ , ١٢ حالة سرطان، تمثل ٣٢ نوع سرطاني، تلك الطفرات الوراثية التي تحدث في الجينوم.

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

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

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

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

د-دراسة جديدة عن بروتين يحافظ علي وجود بروتين1-PD :

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

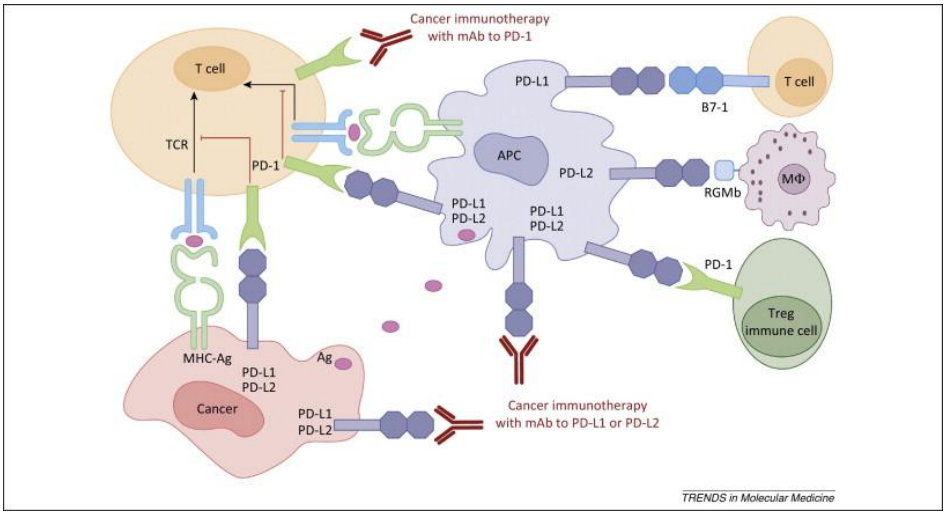
(PD-1)، والتي تعمل علي تجنيد أحد البروتينات **ligand1** وترتبط بها وتسمي **PD-L1**، من اجل تعطيل عمل الخلايا المناعية التائية عن القيام بدورها في التخلص من الخلايا السرطانية، بما يؤكد نجاح العلاجات التي تعمل علي تعطيل وتحدث خللاً في**PD-L1** . في تلك الدراسة تعرف الباحثون علي بروتين يسمي **CMTM6**، ينظم بصورة حساسة وجود بروتين**PD-L1** في مدي واسع من الخلايا السرطانية، وذلك باستخدام تقنية التعديل الجيني «كريسبر كاس٩ **CRISPR-Cas9**» . يرتبط بروتين**CMTM6** ببروتين**PD-L1** بصورة دائمة كما يحافظ علي استمرارية التعبير عنه علي سطح الخلايا السرطانية، ولا يتطلب بروتين**CMTM6** نضج **PD-L1**، لكن يتواجدا معاً في صورة تعاون وذلك علي أغشية الخلايا، كما يلعب دور في إعادة تدوير الإندوسومات بالخلية، حيث تمنع الإندوسومات**PD-L1** من أن يتم إستهدافه من قبل الليسوزومات والتي تعمل علي تحطيمه والتخلص منه. إستخدم الباحثون في تلك الدراسة، صورة تقدر فيها كمياً وبروتيومياً للغشاء البلازمي كاملاً، ومن ثم أظهرت النتائج، ان بروتين **CMTM6** يقوم بدور خاص لخدمة بروتين**PD-L1** ، حيث أنه عند حذف بروتين**CMTM6** يؤدي ذلك إلي حدوث نقص في بروتين **PD-L1** من غير إشتراك بروتينات مناعية في الخلية تسمي **MHC clas1**، كما يؤدي تقليص بروتين**CMTM6** عن طريق إختزال**PD-L1** يعمل علي رفع مستوي تثبيط الخلية للسرطان، وأيضاً زيادة في نشاط الخلايا المناعية التائية سواء في المعمل أو داخل الخلايا.

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

هـ-دور الجهاز المناعي في توقف إرتداد السرطان:

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

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



شكل (٤٦) يبين دور الخلايا المناعية في علاج السرطان

ثانياً:استخدام الأجسام المضادة لتوصيل العقاقير الكيميائية القاتلة للسرطان:

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

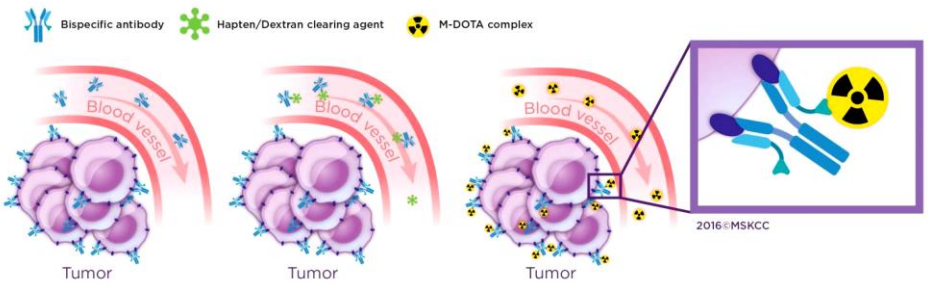
تمكن باحثون من أن يدمجوا أحد أنو اع العقاقير الكيميائية القاتلة للخلايا السرطانية وهو **Azonafide** مع أجسام مضادة ليكونا ثنائي **conjugate**، هو **«ADCs Azonafide Antibody-Drug Conjugate»**، ذلك المزيج عمل علي زيادة كفاءة العلاج الكيميائي في قتل الخلايا السرطانية دون الخلايا السليمة،

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

أجسام مضادة مع العلاج النووي يشفي تماماً من سرطان القولون:

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

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

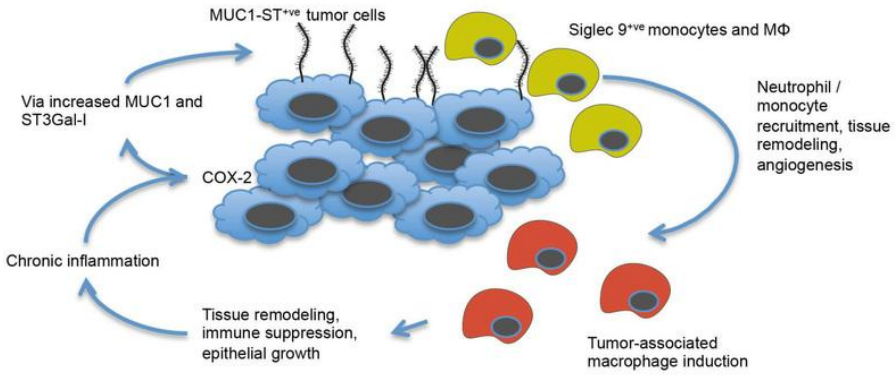


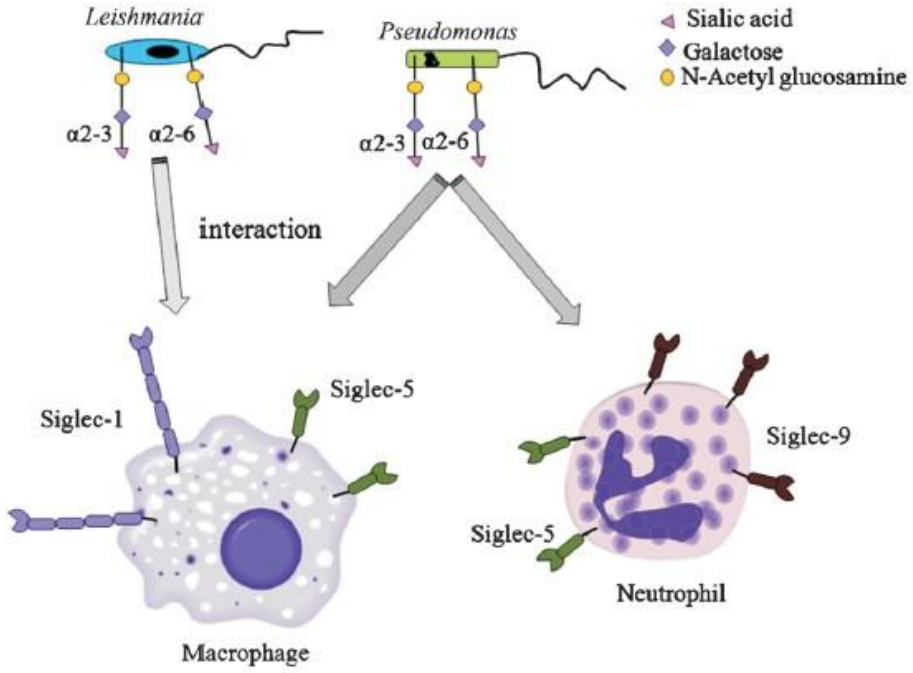
شكل (٤٧) يبين علاج سرطان القولون بالأجسام المضادة والعلاج النووي

ثالثا: قليل من الأجسام المضادة قد يحفز نمو السرطان:

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

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





شكل (٤٧) يبين دور بعض مستقبلات علي الخلايا المناعية في علاج السرطان

رابعاً: علاج السرطان بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال»:

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

١-إستراتيجيات العلاج بالمونوكلونال التي تعتمد علي مستقبلات الخلايا:

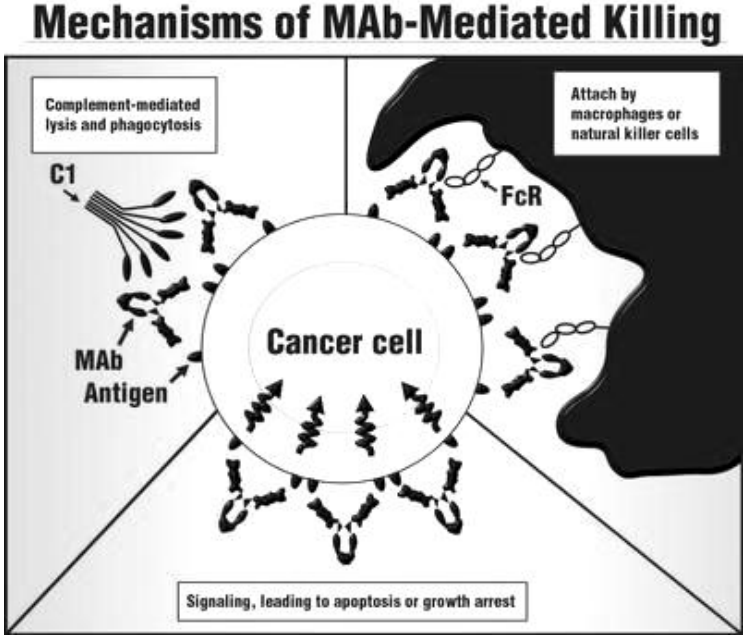
ولأن المستقبلات علي سطح خلايا السرطان، تقوم بوظيفة هامة في الخللايا،

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

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

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

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

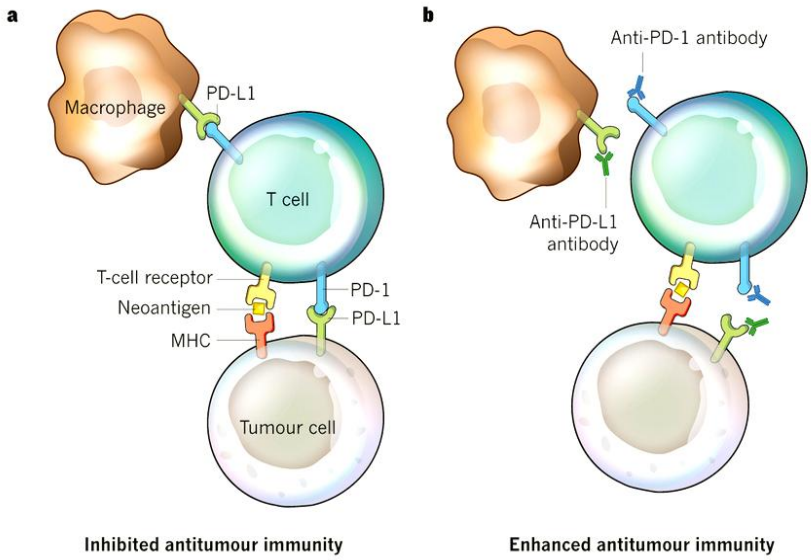


شكل (٤٨) يوضح آلية عمل الأجسام المضادة مونوكلونال في علاج السرطان

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

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

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



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

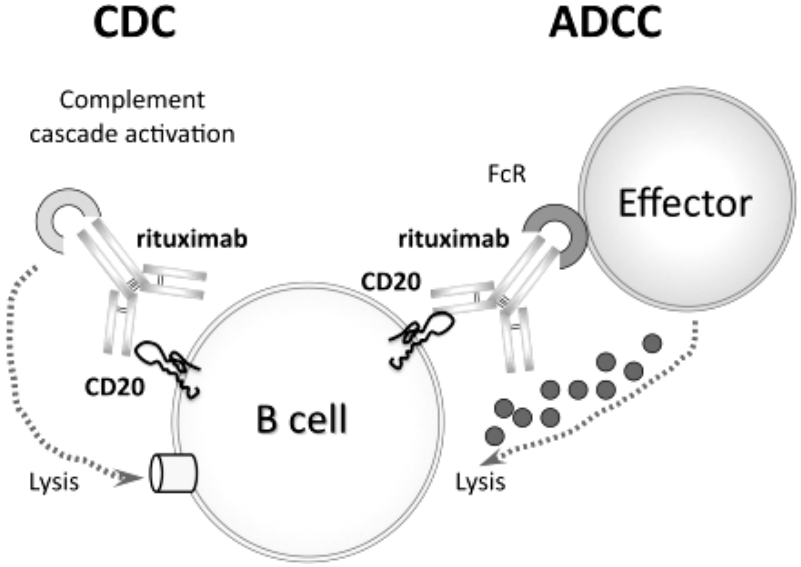
٣-عقار جديد يتغلب علي مقاومة علاج السرطان بالأجسام المضادة مونوكلونال:

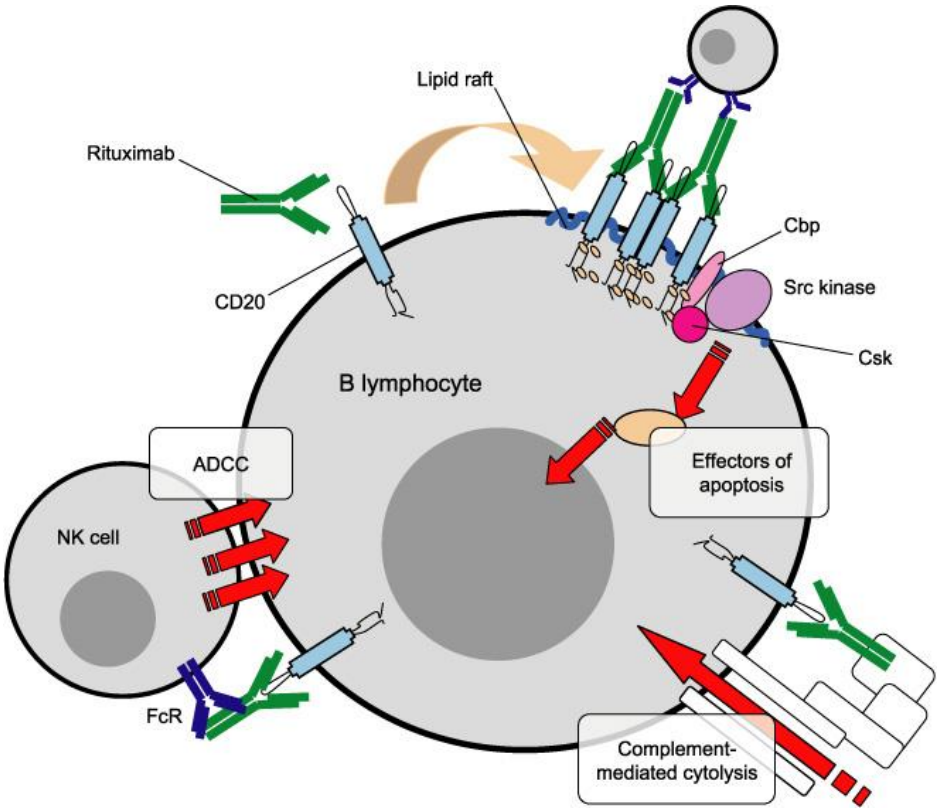
نظراً لأن العقار المناعي بالأحسام المضادة مونوكلونال هو **ritumximab** وأسمه التجاري **Rituxan**، والذي يستخدم في علاج بعض أمراض المناعة الذاتية وعلاج بعض أنواع السرطان، لا يستخدم لجميع الأفراد من مرضي السرطان، حيث انه قد أوضح مقاومة **resistance**،له من بعض المرضي. يستخدم هذا العقار في علاج السرطان،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

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

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

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





شكل (٥٠) يبين دور عقار rituximab في علاج السرطان

خامساً: تحفيز العلاج المناعي لتشجيع قتل خلايا السرطان

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

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

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

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

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

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