

■ ■ الفصل السابع

علاج السرطان باستخدام الفيروسات

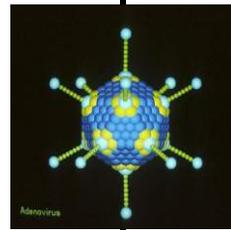
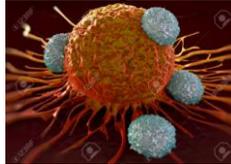
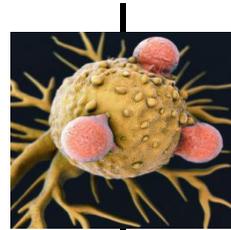
تعتمد طريقة العلاج الفيروسي للسرطان
Viral Oncotherapy علي إستراتيجيات ثلاث وهي:

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

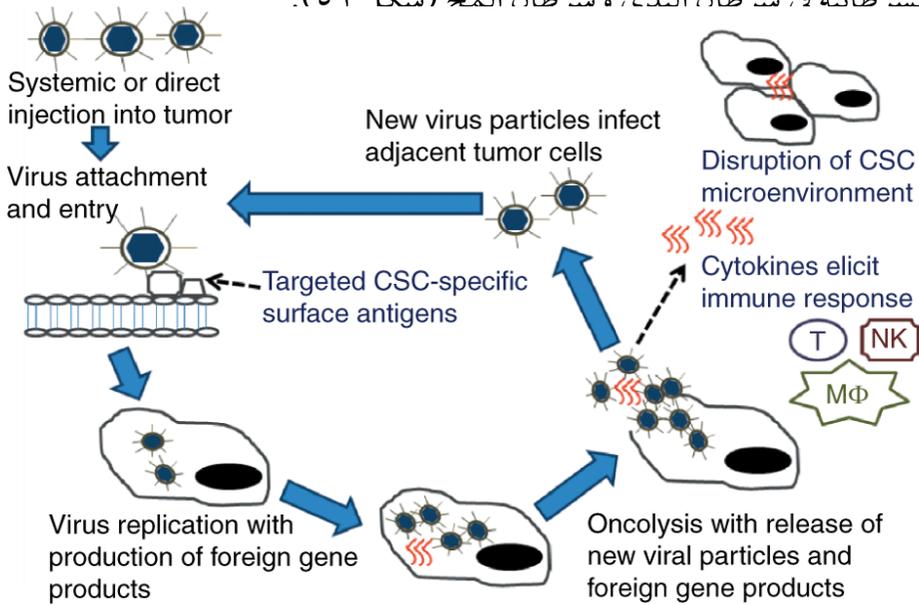
إستهداف الخلايا السرطانية **Tumor targeting**
يحدث من خلال تعديل أسطح الفيروسات كي ترتبط
بخصوصية مع أماكن إستقبال علي الخلايا السرطانية

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

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



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



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

أمثلة علي استخدام الفيروسات المعدلة في قتل الخلايا السرطانية منها:

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

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

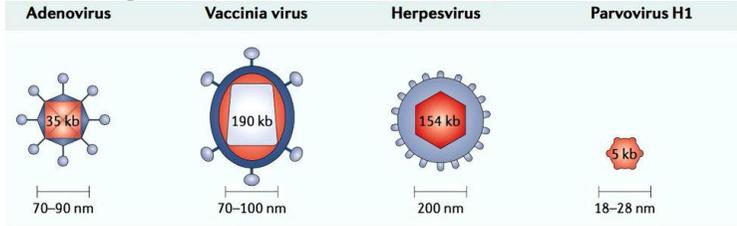
جين «GM-CSF» وهي إختصار **granulocyte-macrophage colony-stimulating factor** يشفر لنوع من سيتوكينات **cytokine** أو عامل بروتينى يحفز الخلايا الحبيبية والماكروفاج معاً بالجهاز المناعي في الجسم، ولكي يساعد الفيروس في التعرف علي أنتيجين ألياف **fiber** الخلايا السرطانية، من أجل ذلك فإن دمج الفيروس مع **GM-CSF**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

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

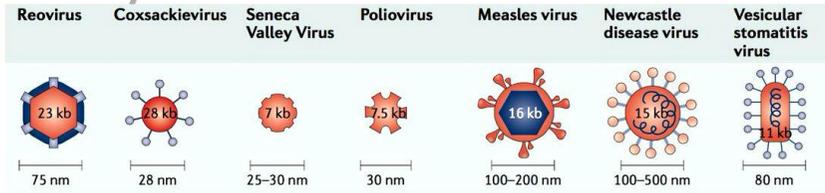
سلالة من فيروس الحصبة **measles** تم إضعافها حتي تصبح غير ممرضة، وهي التي تستخدم في إنتاج اللقاح للفيروس، تلك السلالة من فيروس الحصبة تفضل التضاعف في الخلايا السرطانية، لذا إستغل العلماء تلك الصفة وإستثمروها في قتل الخلايا السرطانية (شكل ٥٢)، حيث حقنت تلك السلالة الفيروسية في الوريد بتركيز كبير لعلاج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

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

Oncolytic DNA Viruses



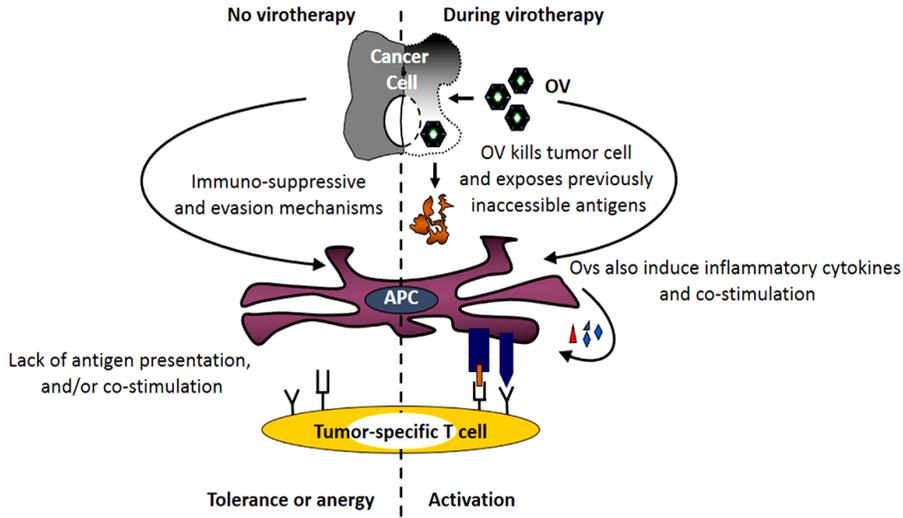
Oncolytic RNA Viruses



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

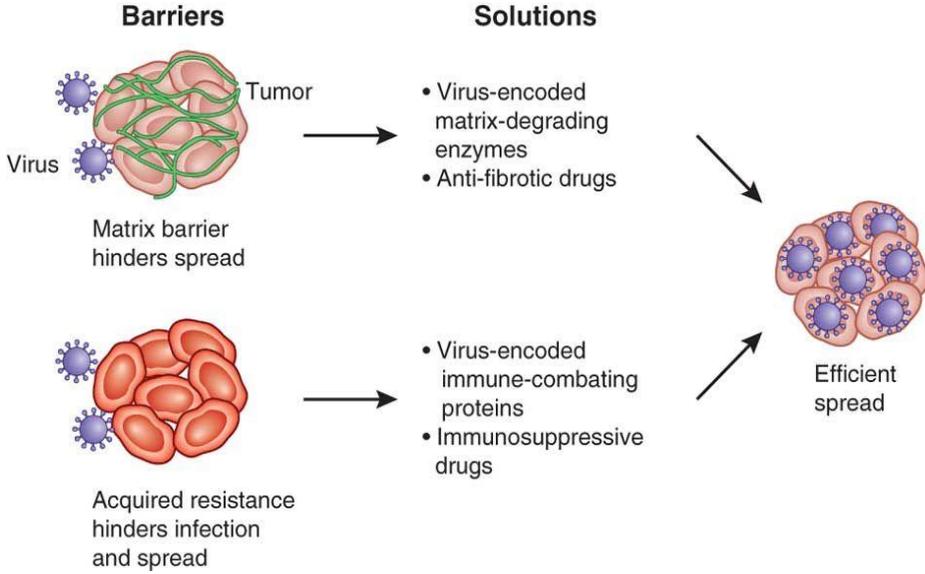
الفيروسات الصديقة:

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



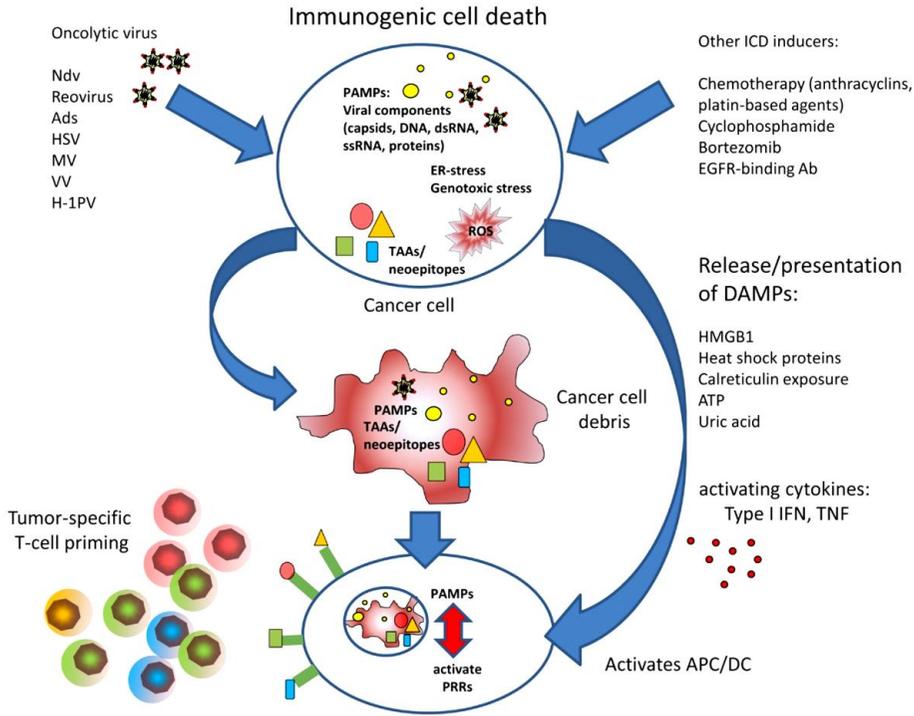
شكل (٥٣) يبين دور بعض الفيروسات في علاج السرطان

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



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

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



شكل (٥٥) يوضح دور الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

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

الأبحاث الطبية الحيوية «IDIBAPS Biomedical Research Institute» بالتعاون مع معهد الأبحاث الطبية الحيوية في برشلونة IRB» في بحث نشرته مجلة «الإتصالات الطبيعية Nature Communications» في ١٦ مارس ٢٠١٧م العدد ٨. استخدم الباحثين مجموعة من أربعة بروتينات تُسمى CPEB1-4، مرتبطة بالتتابع الجيني للحامض النووي آر إن إيه RNA والذي يحمل الشفرة الجينية لتخليق البروتينات والتي تتحكم في التعبير عن عدد كبير من الجينات والتي تحافظ علي وظيفة وقدرة الأنسجة العادية في الإصلاح الذاتي تحت الظروف العادية، وعندما تدخل بروتينات CPEB الأربعة في خلل وظيفي وعدم توازن بينها، أي أن يزيد نشاط احدهما علي حساب الآخر، مما يتبعها إختلال وتغيير في التعبير الجيني والذي كان يتم بشكل طبيعي بالخلايا العادية، مما يتبعه دخول الخلايا في أطوار أخرى وحالات مرضية كالسرطان.

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

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

حقن الفيروس مباشرة لتحطيم الورم السرطاني:

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

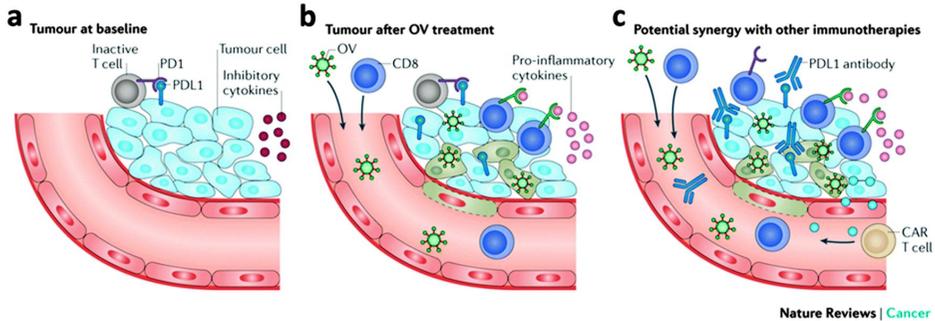
بالخلايا المناعية يسمى **CTLA-4**، وذلك الجزيء يعمل كحاجز أو فرامل **brake** للإستجابة المناعية، لذا يتم يحرر تلك الإستجابة المناعية وإطلاقها لتقوم بدورها في مهاجمة والتخلص من الخلايا السرطانية. هذا ووضح الباحثون ان الإصابة بفيروس **NDV**، يعمل علي تغيير الخلايا التائية في الجهاز المناعي في المصابون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

استخدام نوعين من العلاج أحدهما علاج السرطان الفيروسي

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

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

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



Nature Reviews | Cancer

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

فيروس زيكا المعدل لعلاج سرطان المخ جليوبلاستوما:

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

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

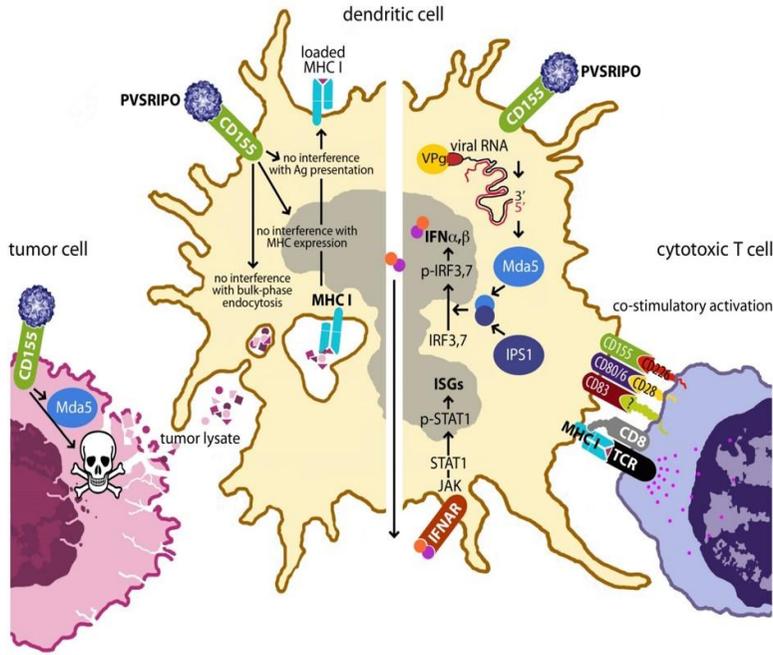
خلايا المخ الجذعية لديهم، في المقابل بالنسبة للبالغين، فإنه يقل عندهم تلك الخلايا الجذعية في خلايا المخ، بما يعني أنه عند تطبيق العلاج بفيروس زيكا فإن الفيروس سوف يستهدف فقط خلايا المخ الجذعية السرطانية ومن ثم يدمرها، دون تأثير علي الخلايا السليمة الاخري بالمخ. وقد بدا فريق البحث في تلك الدراسة، بتعديل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

فيروس شلل الأطفال يقتل خلايا السرطان :

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

السرطان والفيروسات...

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



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