

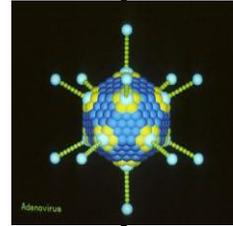
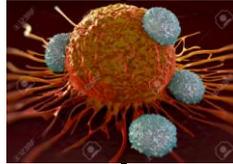
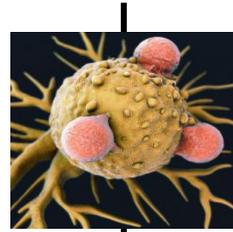
## ■ ■ الفصل التاسع

# استراتيجيات متنوعة في علاج السرطان

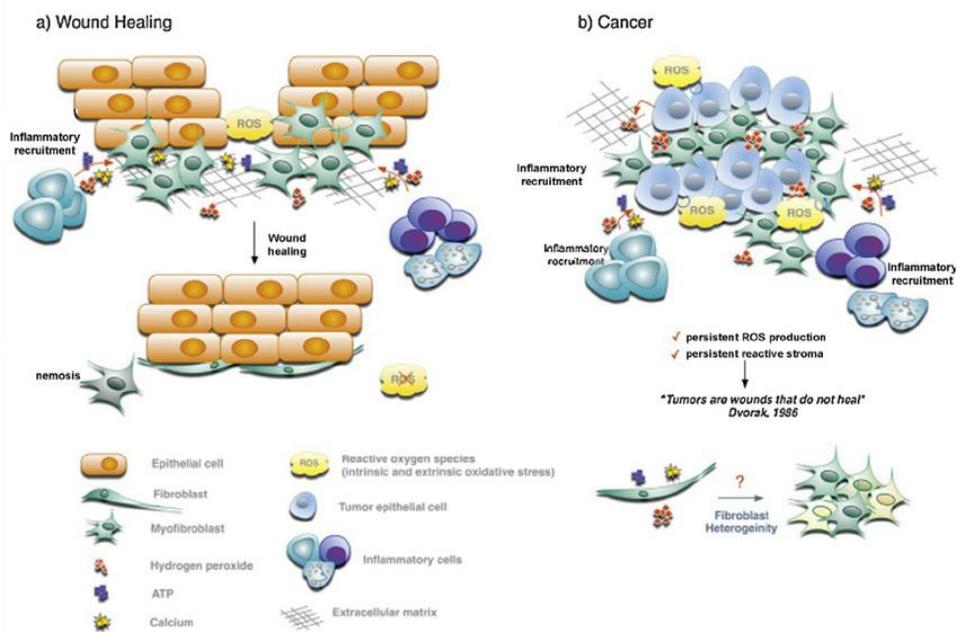
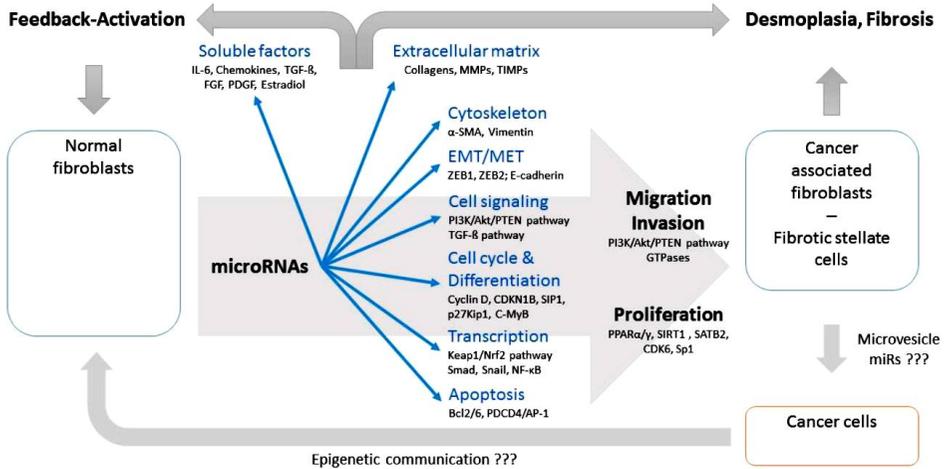
### ١- علاج جديد يقلل من حجم الورم السرطاني:

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

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



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



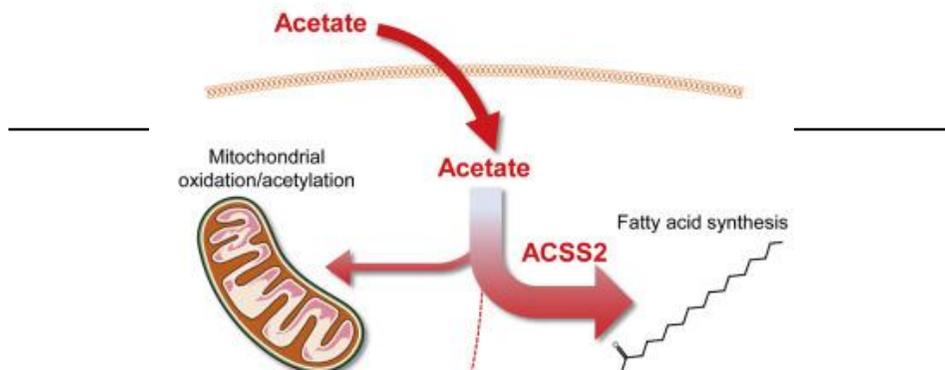
شكل (٦٧) التغيير الذي يحدث في خلايا الفيبروبلاست وعلاقتها بالسرطان  
٢- علاج سرطان المخ «جليوبلاستوما Glioblastoma عن طريق تثبيط

## بعض الإنزيمات:

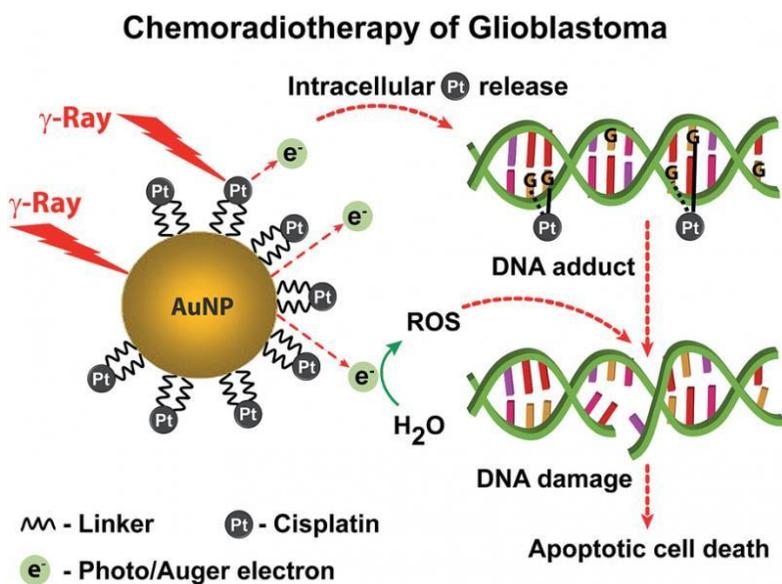
سرطان المخ «جليوبلاستوما GBM» **glioblastoma** « هو سرطان عنيف يكون ورمًا بالمخ، ويؤدي للموت سريعاً، يرتبط هذا النوع من السرطان بطفرات في جينوم خلايا المخ، والتي تعمل تلك الطفرات علي زيادة وسرعة الإشارات المسئول عنها معقد إنزيم وهو **PI3K-AKT-mTOR kinase**، لذا فكر العلماء في علاج لهذا السرطان عن طريق مثبطات تستهدف مسار **pathway** تثبيط **mTOR**، وفي تلك الدراسة حصل العالم فان وزملاءه (Fan et al (2017) علي مثبط قوي وفعال ل**mTOR kinase**، وهو **RapaLink-1**، والذي أثبت كفاءة شديدة في تراجع ورم المخ الناتج من سرطان جليوبلاستوما في فئران التجارب، هذا إضافة إلي أن هذا العلاج أيضاً يستمر ولا يتغير في الجسم  **durable**، خلاف العلاجات المثبطة الشبيهة السابقة، تلك الدراسة تم نشرها في مجلة « **Cancer Cell**» العدد 31، في إبريل 2017.

في دراسة أخرى نشرت في مجلة «**Molecular Cell**» خلال يونية 2017، والتي من خلالها قام باحثون من جامعة تكساس **University of Texas MD** **Anderson Cancer Center in Houston**، بإكتشاف إنزيم يقوم بدعم ومساعدتها لتغذية الخلايا الورمية في سرطان المخ، هذا الإنزيم هو **acetyl-CoA synthetase 2 (ACSS2)**، لذا فكر الباحثون في انه يمكن علاج سرطان المخ عن طريق تثبيط أو إيقاف عمل هذا الإنزيم. يذكر ان خلايا الورم السرطاني بالمخ تعيش وتتغذي في بيئة فقيرة ومحدودة العناصر والاكسجين، إلا أن إنزيم **ACSS2** يقوم بتحفيز الخلايا الورمية بالمخ علي الاستفادة من الكربون الموجود بأحد الأملاح بالخلية يسمى أسيتات **acetate**، إستعاضة عن الجلوكوز والذي يكون من الصعوبة وصوله لخلايا السرطان التي تصارع من اجل الحياة خاصة الخلايا البعيدة والموجودة في لب **core** الورم السرطاني بالمخ (الجذر)، لذا فريق البحث في قطع مسار أو الطريق لمنع تلك الخلايا من مصدر الغذاء، ومن ثم موتها عن

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



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



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

٣- علاج جديد لسرطان المخ جليوبلاستوما:

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

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

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

### ٣- تجويع الخلايا السرطانية لعلاج سرطان الكبد:

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

### ٤- أدوية شخصية- تفصيل - لكل مريض سرطان:

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

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

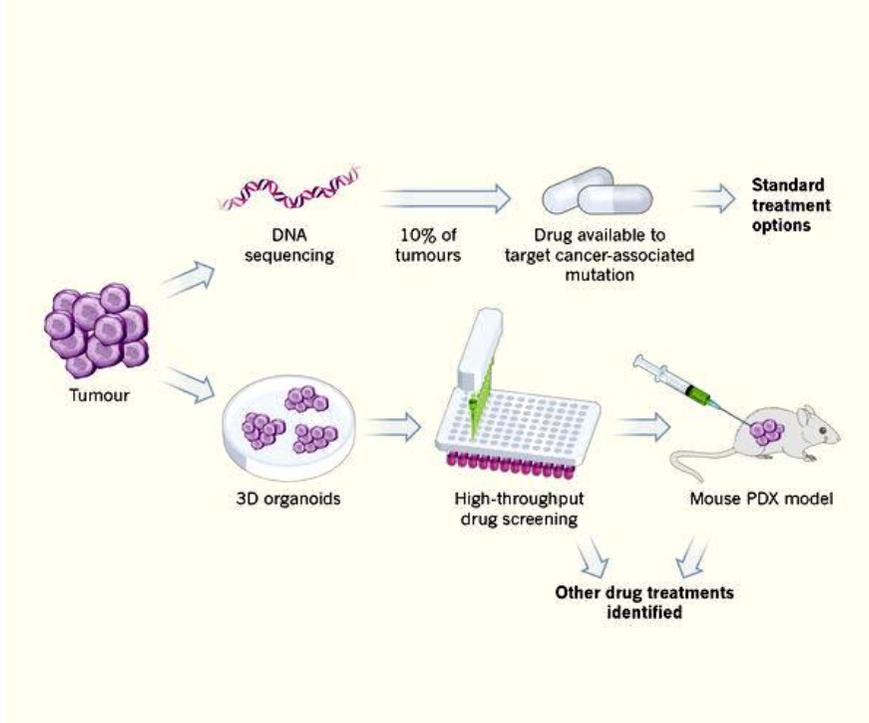
من خلال فحص وتحليل عينة DNA مأخوذة من مريض سرطان، يمكن للطبيب إختيار العلاج المناسب له حسب خصائص ورم المريض، هذا ما أوضحته البروفيسور Dame Sally وهي England Chief medical officer، خلال تقريرها السنوي، والتي أوصت من خلاله NSH علي الإقرار بخريطة جينوم المريض كاملاً بما يسمى Whole genome sequencing (WGS)،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

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

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

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

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



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

##### ٥- علاج سرطان المبيض عن طريق تحفيز الخلايا المناعية:

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

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

#### ٦- طريقة جديدة لعلاج سرطان البنكرياس:

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

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

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

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

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

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

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

في مجلة العلوم Science في عددها فبراير ٢٠١٧.

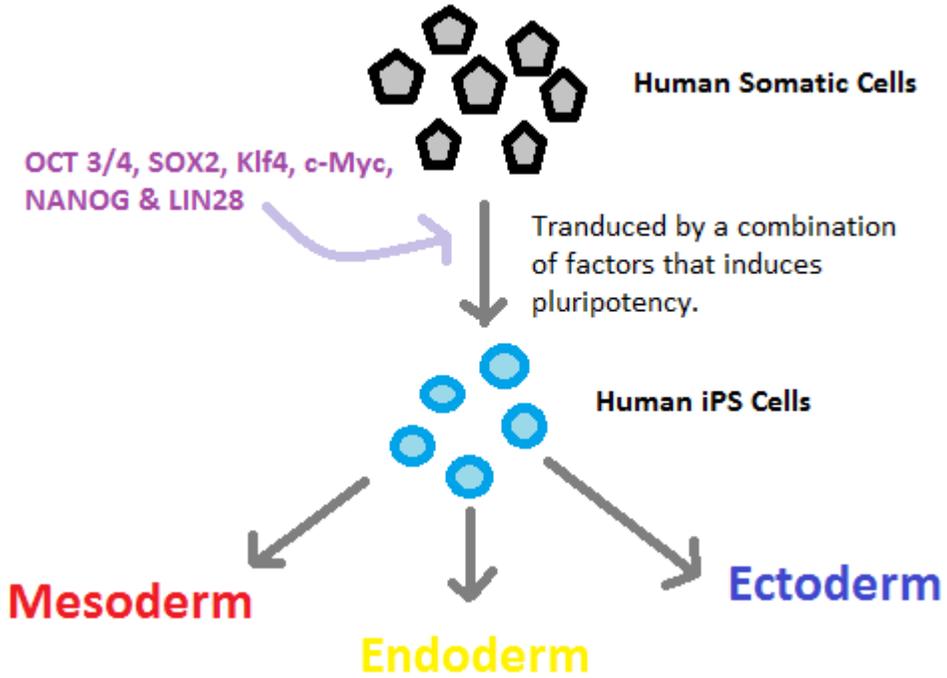
## ٨- دمج ثلاثة أنواع من العلاجات لعلاج سرطان المخ:

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

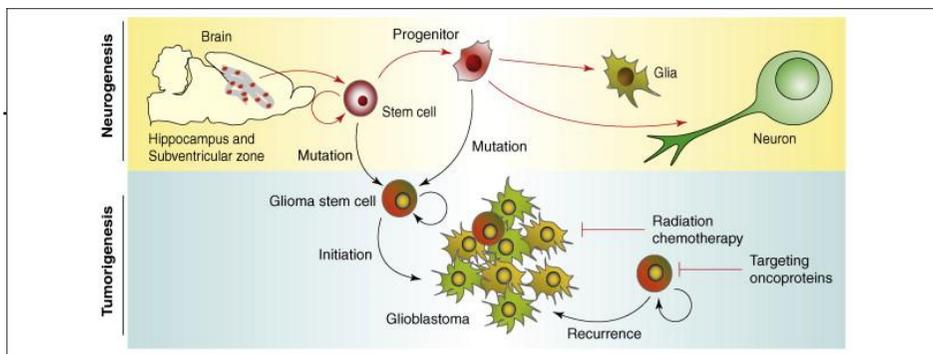
## ٩- علاج سرطان المخ عن طريق إعادة برمجة خلايا الجلد الناضجة:

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

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



شكل (٧١) إعادة برمجة خلايا الجلد لعلاج السرطان



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

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

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

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

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

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

#### ١٢- علاج غير تقليدي للسرطان:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

أوضح فريق البحث أن أحد العقاقير المثبطة لجين **CHK2** ويسمي **CHK2iIII**، وهو عبارة عن جزيء صغير كان قد تم إختباره كمضاد للسرطان من قبل، حيث يعمل علي تحفيز وإستهداف-ضرب **knockout** جين **CHK2** في

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

### ١٥- البكتريا وعلاج السرطان:

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

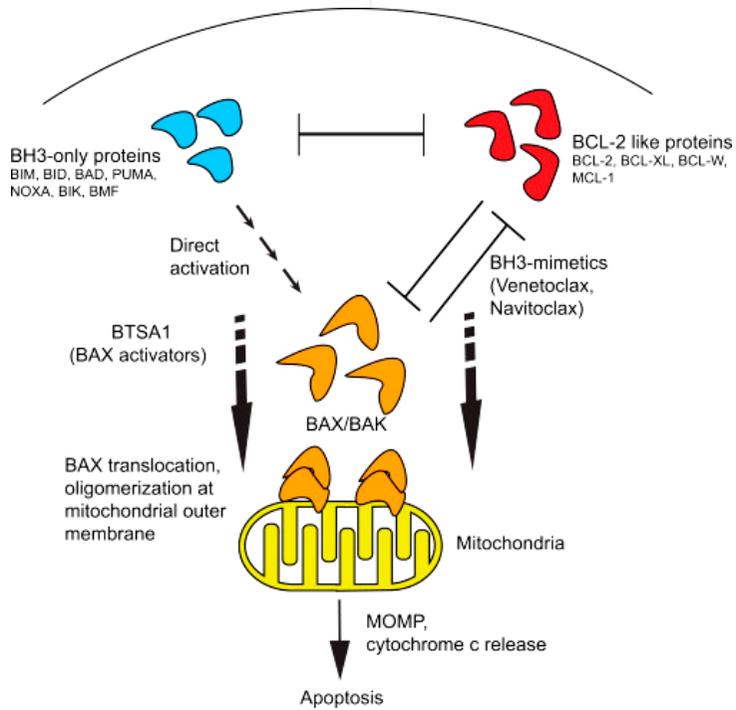
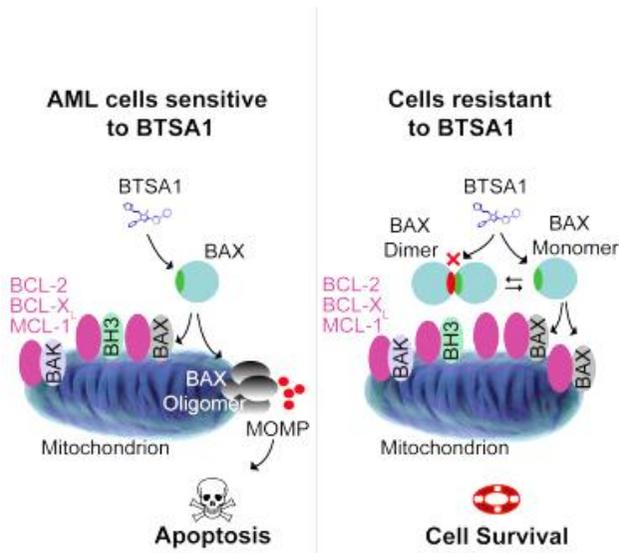
ما سبق ضمن أسباب إستخدام بكتريا السالمونيلا في علاج السرطان، وذلك لأنها تفرز سم-توكسين-يقوم بتحفيز عملية الموت المبرمج لخلايا السرطان، كما أنه قد تم إستغلال أن تلك البكتريا مزدة بأسواط تساعد علي الحركة، من ثم أستخدمت بكتريا السالمونيلا في توصيل عقاقير قاتلة لخلايا الورم السرطانية، والتي تتعمق في الورم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

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

#### ١٦- مركب جديد يقتل فقط خلايا السرطان:

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

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



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

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

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

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

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

إختبر الباحثون في تلك الدراسة ولتطبيق الإستراتيجية الجديدة في العلاج عقارين معتمدين من FDA، هما Celecoxib ويستخدم في تخفيف الألم، والعقار الثاني هو Digoxin ويستخدم في علاج تليف الشريان وفشل القلب، وكلا العقارين يمكنهما تغيير كثافة تحزم الكروماتين، لذلك قام الباحثون بدمج العقارين، تحت مسمى (CPTs) **chromatin protection therapeutics**، وإستخدامه الباحثون مع العلاج الكيماوي في الإختبار العلاجي في المعمل، حيث كانت المفجأة انه وبعد 2-3 ايام ماتت كل خلية سرطانية، لأنها فقدت الإستجابة، حيث ان مركبات CPTs لم تقتل الخلايا، لكنها عملت علي تفكيك-تشتيت-الكروماتين، ومن ثم تعطيل قدرة الخلايا السرطانية علي التطور والتكيف لمقاومة العلاج، وهو ما يشبه «كعب أخيل خلايا السرطان»، والتي سوف تجعل تلك الطريقة الجديدة واعدة في علاج السرطان. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Nature Biomedical Engineering** في نوفمبر 2017.

## ١٨- تعطيل عملية إصلاح DNA خلايا السرطان:

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

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

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

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

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

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

#### ١- سرطان الثدي:

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

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

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

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

### إنتكاس سرطان الثدي حتي بعد ٢٠ عاماً من العلاج:

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

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

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

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

### الأستروجين يحفز خلايا سرطان الثدي على النمو والانقسا

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

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

## ٢- سرطان القولون:

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

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

### ٣- سرطان الدم لوكيميا:

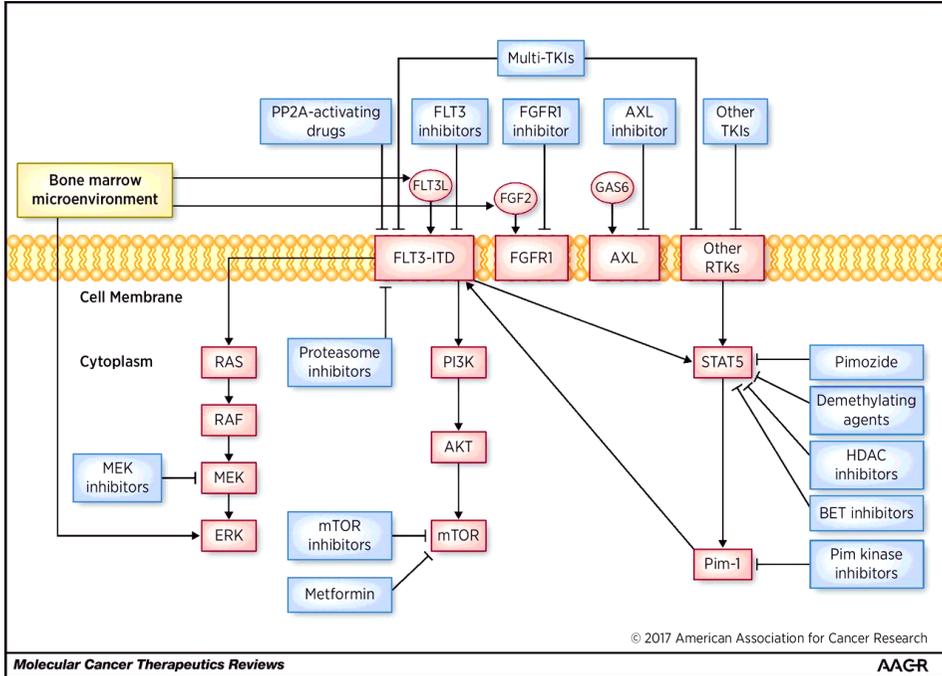
سرطان الدم الميلودودي الحاد AML، هو نوع من السرطان في الخلايا الميلودية myeloid cells، تلك الخلايا هي عبارة عن كرات دم بيضاء غير ناضجة (ما عدا الخلايا الليمفاوية)، وكرات الدم الحمراء، والصفائح الدموية.

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

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

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

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



شكل (٧٤) يبين بعض مثبطات السرطان

#### ٤- سرطان الرئة:

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

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

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

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

### أدوية جديد توقف إنتشار السرطان :

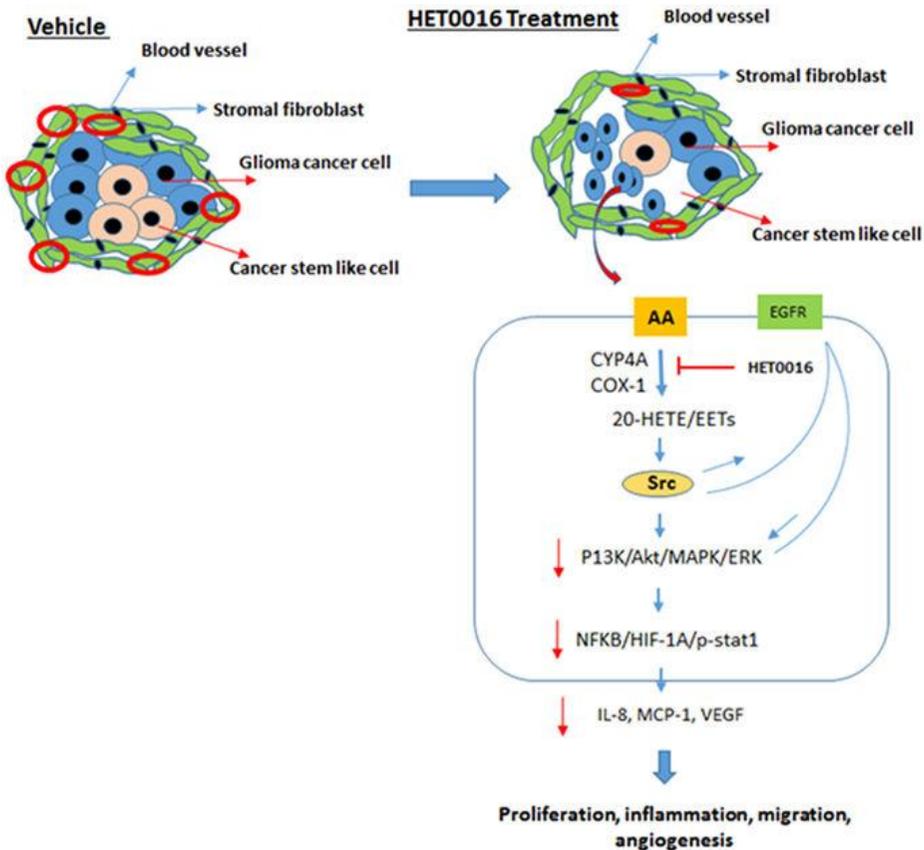
منذ ٢٠٠٣ وعندما أعلنت شركة «جينتك» عن إكتشاف دواء جديد لعلاج

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

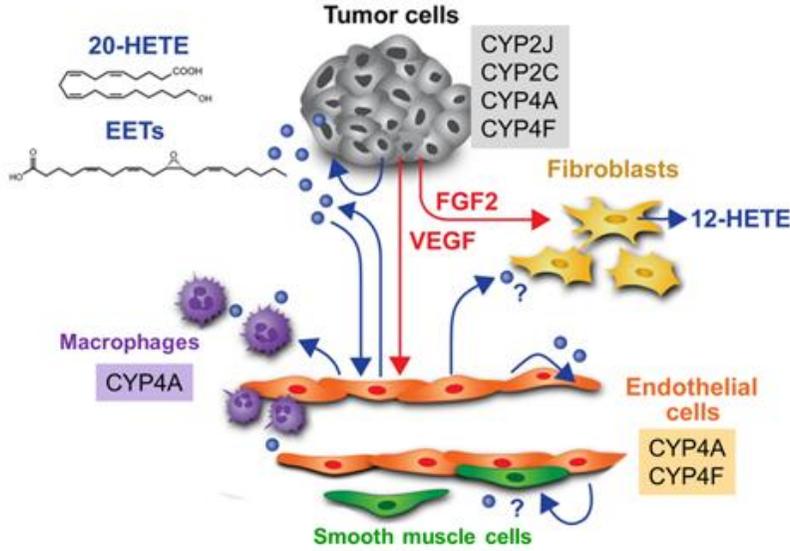
#### ١- دواء يوقف تكوين الاوعية الدموية:

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

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



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



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

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

٢- دواء جديد لوقف إنتشار سرطان العظام:

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

السرطان عن طريق عقار **BMTP-11** ، والذي يعطي نتائج عظيمة في وقف إنتشار السرطان خاصة عندما يستخدم مع العلاج الكيماوي المؤلف إستخدامه في سرطان العظام، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Proceedings of the National Academy of Science**، في ١١ يوليو ٢٠١٧.

### ٣- دواء جديد يستهدف نقطة الضعف (كعب أخيل) في خلايا سرطان الثدي:

إكتشف باحثون من معهد والتر وإيزا للأبحاث في ملبورن بأستراليا، دواء جديد مضاد للسرطان، يعالج سرطان الثدي من الأنواع العنيفة وهما «ثلاثي السالب **triple negative**» وسرطان الثدي موجب **HER2**، تلك النوعين بهما عطب في جين «بركا **BRCA1**». قاد فريق البحث الدكتور ديفلين ميرنو، ونشرت نتائج الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine**، في أغسطس ٢٠١٧.

الدواء الجديد يسمى **S63845**، والذي تم إستخدامه مع أدوية أو علاجات أخرى، هذا الدواء الجديد يستهدف بروتين يسمى **MCL-1**، والذي يعتبر المفتاح لحياة وبقاء خلايا السرطان، ومن ثم يسمى «كعب أخيل» (أضعف نقطة يمكن من خلالها القضاء علي السرطان) خلايا السرطان، لأن بروتين **MCL-1** يجعل خلايا السرطان أكثر مقاومة للعلاج الكيماوي، أو أي علاجات أخرى مضادة للسرطان، لذلك يعد إستهداف أو إيقاف عمل هذا البروتين بمثابة القضاء علي السرطان.

يقوم العلاج الجديد **S63845** بوقف تكوين-تعطيل-أحد نواتج أيض الخلية وهو **20-HETE**، ومن ثم يوقف إنتشار السرطان، أيضاً يشترك **S63845** مع ادوية أخرى مثل **docetaxel** لعلاج سرطان الثدي ثلاثي السالب **triple negative** ، كما يشترك مع ادوية أخرى مثل **trastuzumab** أو **lapatinib** لتثبيط والقضاء علي سرطان الثدي موجب **HER2**، هذا ويمكن إستخدام الدواء الجديد

مع العلاجات القياسية المعروفة مثل العلاج الكيماوي أو مع الأدوية الاخرى الموجهة مثل **Herceptin (trastuzumab)**، والتي تزيد من كفاءة العلاج وفعاليتها في القضاء علي الأورام السرطانية الأنواع العنيفة من سرطان الثدي.

#### ٤- تعطيل إنزيم يوقف إنتشار سرطان البنكرياس:

تكمن صعوبة علاج سرطان البنكرياس وشراسته، في أن خلايا هذا السرطان تتخفي عمقاً داخل الجسم، دون إبداء أية أعراض تذكر، حتي فترة متأخرة من المرض، إلا حينما ينتشر السرطان إلي أماكن وأعضاء اخري بالجسم. قام فريق من الباحثون من جامعة بنسلفانيا باكتشاف علاج واعد يستطيع التعمق والوصول إلي جذور سرطان البنكرياس المنتشرة والعميقة، وذلك عن طريق تعطيل إنزيم في الخلايا الطبيعية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Journal of Clinical Investigation Insight** في أكتوبر ٢٠١٧. الإنزيم-بروتين- الذي ركز الباحثون عليه ومن ثم تعطيله يسمى **fibroblast activation protein (FAP)**، يعمل هذا الإنزيم علي تحفيز الوسط الذي ينمو ويتغذي فيه الورم السرطاني أو التربة وتسمى «نخاع أو ستروما **stroma**»، وفي دراسات سابقة عندما قام الباحثون بتثبيط إنزيم **FAP** في الفئران المصابة بسرطان الرئة أو سرطان القولون، أدي ذلك إلي حدوث تجميع-تخثر-لمواد النخاع بالوسط الذي ينمو فيه السرطان، مما جعل الوسط غير مناسب أو صالح لنمو الورم السرطاني، حيث عمل تجميع الكولاجين الغير مهضوم علي إعاقه وصول الإمداد الغذائي من مصدر الدم والذي يعتمد عليه السرطان في نموه وإنتشاره. في تلك الدراسة، فحص الباحثون مستويات **FAP** بأنسجة مرضي سرطان البنكرياس المنتشر، حيث إكتشفوا وجود علاقة بين إرتفاع مستويات **FAP** في خلايا النخاع «ستروما» وإنتشار السرطان وشدته وكذلك فرصة بقاء هؤلاء المرضي أحياء قليلة، مقارنة بالمرضي الذين لديهم مستويات منخفضة من **FAP**، لذلك قام الباحثون بحذف الجين الذي يشفر لبروتين إنزيم **FAP** في فئران التجارب

المصابة بسرطان البنكرياس، ساعد ذلك في فرصة بقائهم أحياء لمدة ٣٦ يوماً، وكذلك قتل من إنتشار السرطان لأماكن أخرى بالجسم.

#### ٥- أدوية تعالج سرطان الثدي وتقلص حجم الورم فيه:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد دانا فاربر للسرطان ومستشفى المرأة في برجهام، والتي رأس فريق البحث فيها **Shom Goel**، تناولت الدراسة تأثير مجموعة الأدوية لعلاج السرطان والتي تسمى مثبطات **CDK4/6**، والتي تستخدم في علاج السرطان، لكنها في الوقت نفسه تعمل علي تقليص حجم سرطان الثدي وسرطانات صلبة أخرى. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «**Nature**» في ١٨ أغسطس ٢٠١٧.

المعروف ان مثبطات **CDK4/6** تعمل عن طريق تعطيل او غلق بروتينات تسمى **cycline-dependent kinases (CDKs) 4 and 6**، وتعمل تلك البروتينات علي دفع او حث خلايا السرطان علي النمو والانقسام، وأحد مسار عمل أدوية مثبطات **CDK4/6** هي أنها تقوم بمساعدة جهاز المناعة في الجسم علي مهاجمة الورم السرطاني، فتقتل خلايا السرطان وتقلص عدد خلايا تسمى الخلايا التائية المنظمة (**T regulatory cells (T regs)**، تلك الخلايا تقوم في العادة بتثبيط الجهاز المناعي، ومن ثم تقلل من دوره الوظيفي في مقاومة السرطان، تلك الملاحظات حصل عليها الباحثون، خلال تجاربهم علي الفئران، حيث قاموا بعلاج الفئران المصابة بأورام سرطان الثدي بأحد مثبطات **CDK4/6** وهو **abemaciclib**، والذي أثبت كفاءة في علاج سرطان الثدي وسرطانات صلبة أخرى، ومن ثم أجاز من منظمة الغذاء والدواء الأمريكية **FDA**، وعندما قام الباحثون بتطبيق ذلك الدواء علي نساء مصابة بسرطان الثدي، وبعد حصول فريق البحث علي عينات بيوسي من امرأة تم علاجها بمثبطات **CDK4/6**، تبين من خلال نتائج الفحص، أنها تعطي نفس النتيجة التي حصلوا عليها علي الفئران، حيث إستجاب للعلاج ٢٠٪ من المرضى بسرطان الثدي. وعندما قام الباحثون بدمج ادوية مثبطات **CDK4/6** مع

علاجات مناعية معروفة بأسم مثبطات الحاجز المناعي **checkpoint inhibitors**، حصل الباحثون علي نتائج جيدة في علاج سرطان الثدي، بالإضافة إلي تقليص حجم الورم السرطاني فيه.

## ■ ■ الفصل الحاشر

### اقتلاع السرطان من جذوره

تواجه العلماء والباحثون مشكلة كبيرة بعد تطبيق العلاجات المناسبة لبعض أنواع السرطانات، بعد التأكد بصورة كبيرة من الشفاء، وهي إرتداد السرطان- إنتكاسه- ونشاطه مرة أخرى، وقد يعود في صورة أكثر عدوانية وشراسة عن الصورة التي كان عليها قبل العلاج، لذلك يعمل الباحثون ليس فقط لعلاج السرطان، بل للتأكد من إقتلاعه من الجذور، حتي لا يرتد مرة أخرى، ومن أجل ذلك الهدف، نشرت أبحاث جديدة في هذا الإتجاه، من تلك الأبحاث ما يلي:

١- إكتشاف عامل بخلايا CSCs يساعد العقاقير علي قتل السرطان

كشفت باحثون من جامعة **McMaster University**، عن طريقة جديدة يمكن من خلالها قتل خلايا CSCs، والتي يعتقد أنها السبب في إرتداد

