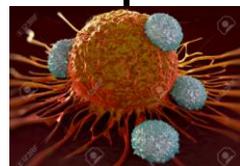


■ ■ الفصل الحشروء

الفيروسات المسببة للسرطان

ترتبط العديد من الفيروسات بالسرطان الذي يصيب الإنسان، لذا كان الإهتمام الكبير من قبل العلماء وذلك من أجل إيجاد لقاحات متطورة لمقاومة الإصابة بتلك الفيروسات، وبالتالي التقليل من خطورة حدوث



السرطان والفيروسات...

السرطان، وسوف تتناول العديد من تلك الفيروسات
المسببة للسرطان وهي:

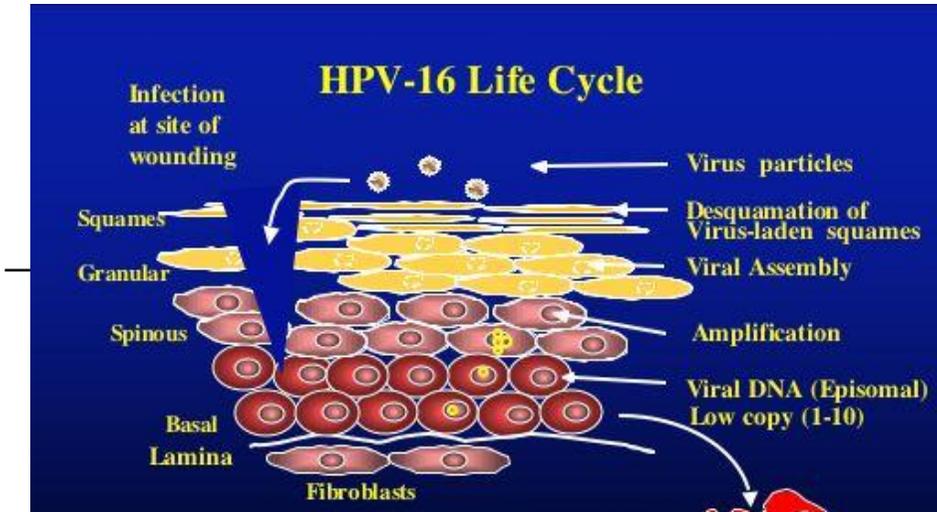
أولاً: فيروسات الورم الحليمية التي تصيب الإنسان

Human papilloma viruses HPV

نال العالم «هارالد هاوزن» جائزة نوبل عام ٢٠٠٨،
حيث إكتشف أن ١٠٠٪ من سرطان عنق الرحم يحدث
نتيجة HPV، وتعتبر الفيروسات الحليمية human
papilloma viruses مجموعة تضم أكثر من ١٥٠
فيروس، وهي الأكثر إنتشاراً عبر الإتصالات الجنسية
(يصاب حوالي ٨٠٪ من النشطين جنسياً)، كما أن غالبية
تلك الأنواع الفيروسية متقاربة ومتشابهة، حيث سنوياً
يتم تشخيص تقريباً ١٤ مليون حالة مصابة بالفيروس من
الرجال والنساء، بما يصل لعدد ٧٩ مليون مصاب يمكن

حسابها في أي وقت، وهناك نوعين من الفيروس، هما فقط المسئولان عن ٧٠٪
من حالات سرطان عنق الرحم علي مستوي العالم، هما النوعين ١٦ & ١٨.

أطلقت عليها تلك التسمية «الحليمية papilloma» لأن بعضها يسبب تآليل
warts والتي تُعرف عامة ب «بايلوماس papillomas»، بعض تلك الفيروسات
«HPV» يتضاعف وينشط في الجلد، والبعض الآخر في الأغشية المخاطية بالفم
أو الزور، أو في المهبل (شكل ١١٦).



شكل (١١٦) مراحل تكوين السرطان بفيروس الورم الحليمي

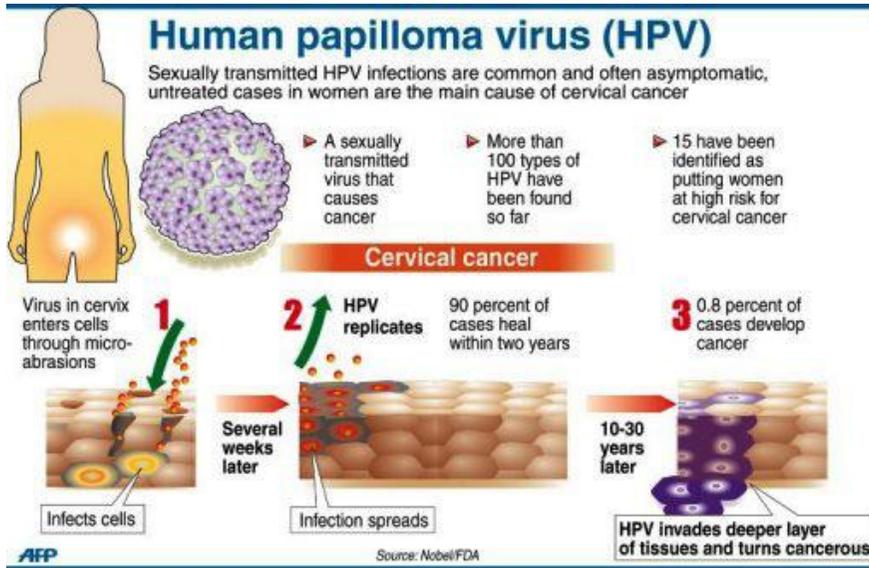
إنتشار الفيروس:

الإصابة بهذا الفيروس لا تنتشر خلال سوائل الجسم، وإنما كافة أنواع تلك الفيروسات تنتشر عن طريق اللمس أو الاحتكاك، كما أن أكثر من ٤٠ نوع منها ينتقلوا عبر الإتصال الجنسي، سواء عبر المهبل أو الشرج أو الفم من خلال الإتصال بأحد المصابون بالفيروس خاصة الأعمار النشطة جنسياً، حيث يصاب أولئك بنوع أو أكثر من الفيروسات الحلمية **HPV**، حتي لو مرة واحدة في العمر، والمعروف أن العديد من تلك الفيروسات تسبب السرطان، وبالرغم من إنتشار الإصابة بتلك الفيروسات فإن الغالبية من الناس الذين إصیبوا بها لا تؤدي تلك الإصابة لحدوث السرطان، حيث أنه ليس بالضرورة أن يتلازم السرطان مع الإصابة الفيروسية بها.

قد تحدث الإصابة بالفيروس، ولا تظهر أية أعراض علي الشخص المصابين بما يمثل خطورة حيث قد تنتقل من خلاله الإصابة، ومن ثم لا يعلم الإنسان متي وممن إنتقلت إليه الإصابة بالفيروس. أيضاً يمكن للفيروس ان ينتقل خلال عملية

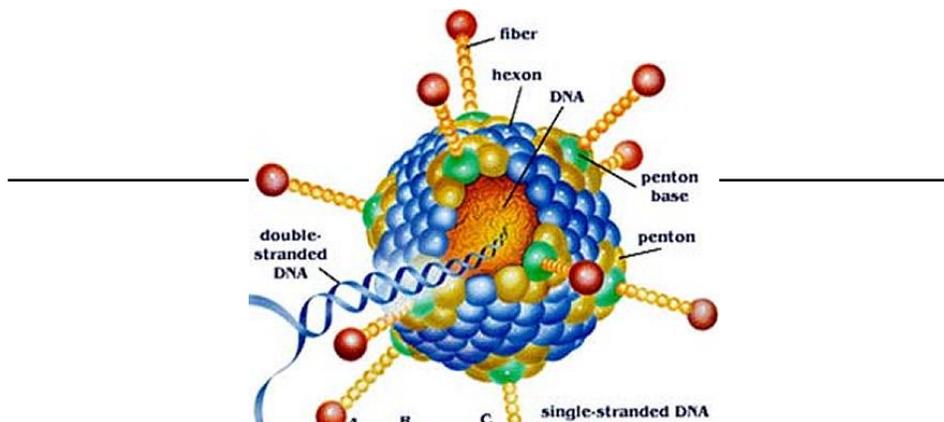
السرطان والفيروسات...

الولادة للطفل من الأم المصابة بالفيروس، مسببة له إصابات في الأعضاء الجنسية أو التنفسية (شكل ١١٧).



شكل (١١٧) يبين كيف يسبب فيروس الورم الحليمي سرطان عنق الرحم وصف وتركيب الفيروس:

فيروس الورم الحليمي HPV يتبع العائلة البابيلومية *Papillomaviridae*، والتي تتميز بان فيروساتها كروية الشكل وتحتوي حامض نووي DNA به تقريباً ٨٠٠٠ آلاف قاعدة نيتروجينية مزدوجة **base pair**. فيروس بابيلوما كروي الشكل، غير مغلف، قطره حوالي ٥٥-٦٠ نانومتر، ويحتوي كل جزيء فيروسي علي ٧٢ كابسوميرة **capsomeres** نجمية الشكل، تكون في مجملها الكابسيد التي تحيط خارجياً بالحامض النووي لحمايته (شكل ١١٨).



شكل (١١٨) رسم تخطيطي يبين تركيب فيروس الورم الحليمي

الأعراض:

تظهر التآليل التناسلية بالأغشية المخاطية في الأماكن المصابة بالفيروس، تتمثل في ظهور تآليل **warts** تكون غالباً عبارة عن تجمعات من الفقاقيع في المناطق الجنسية، قد تكون صغيرة أو كبيرة، مرتفعة أو مستوية، او تشبه القرنبيط، والتي يمكن بسهولة للطبيب أن يُشخصها بمجرد النظر عليها، لكن أغلب الحالات لا يصاحبها أعراض.

تشخيص الإصابة وتحديد الفيروس:

حتى الآن لا يوجد إختبار مباشر للتعرف علي وتحديد الفيروس، لذا تعد طرق الفحص لمظاهر الإصابة والأعراض هي البداية للتعرف، ولأن القليل من الفيروسات الحليمية، تُعد السبب الرئيسي في سرطان عنق الرحم **cervical cancer**، والذي ينتشر بين النساء في جميع أنحاء العالم- يعتبر ثاني أكثر السرطانات شيوعاً في السيدات بعد سرطان الثدي، وقد أظهرت الإحصائيات أنه يصاب حوالي نصف مليون إصابة جديدة بهذا السرطان سنوياً، يموت منهم ما يقرب من ٢٧٠ ألف وفاة كل عام، علي مستوي العالم. وبسبب إستخدام بعض بلدان العالم مثل الولايات المتحدة الأمريكية التحليل المعروف بأسم المسحة الخلوية **Pap**

السرطان والفيروسات...

smear بحيث يتم جمع خلايا من عنق الرحم أو المهبل ومن ثم سوف تعكس التغيرات الشاذة أو الغير طبيعية في الخلايا **cellular abnormalities**، ومن خلال هذا الإختبار يتم الكشف عن الإصابات الحديثة، ومن ثم قللت من حدوث هذا النوع من السرطان، حيث يوضح هذا الإختبار التغيرات التي تسبق حدوث سرطان عنق الرحم، بمعنى أنه إكتشاف وإنذار مبكر عن الإصابة بفيروس **HPV**، بحيث يمكن للطبيب المعالج أن يمحو ويتخلص من تلك الخلايا المصابة، إذا تطلب العلاج ذلك، ومن ثم تمنع تطور السرطان، إضافة إلى أن الأطباء يمكنهم الكشف عن وجود الفيروس في النساء المصابون، بحيث يتم وضعهم وتصنيفهم كحالات عالية الخطورة من ناحية إحتمال حدوث السرطان لهم. كما يمكن إختبار **DNA**، والذي حالياً يمكن إستخدامه فقط للتعرف وتشخيص الفيروس المسبب للورم الحليمي، دون الإستعانة بإختبار مسحة عنق الرحم **Pap** خلال عمر ٢٥ سنة، يسبب الفيروس الورم الحليمي **HPV** سرطانات أخرى، وقد يكون للفيروس دور في زيادة نسبة سرطانات مثل سرطان القضيب، وسرطان الشرج، وسرطان المهبل، وسرطان الفرج، وسرطان الفم والزور، وقاعدة اللسان واللوزتين، قد يزيد التدخين بين المصابين بالفيروس من زيادة مخاطر حدوث السرطان. قد يبقى السرطان فترة طويلة-سنين عديدة-كي يظهر السرطان جراء الإصابة بالفيروس، كما أن الأنواع-السلالات-من الفيروسات الحليمية التي تسبب سرطان والتي تاخذ أرقام حسب تصنيف العلماء (**HPV16. 18. 31. 33. 45. 52 and 58**)، تختلف عن الانواع التي تسبب الثآليل التناسلية الأقل خطراً (**HPV6 and 11**) (شكل ١١٩)، النوع ١٦ والنوع ١٨ مسئولان عن ٧٠٪ من كل حالات سرطان عنق الرحم، اما النوع ٦ والنوع ١١ فمسئولان عن ٩٠٪ من كل حالات الثآليل التناسلية.

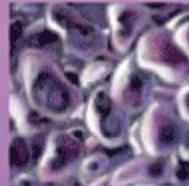
HPV can cause changes in cervical cells over time



Normal cells



Pre-cancer cells



Cancer cells

شكل (١١٩) مراحل تطور السرطان جراء الإصابة بفيروس الورم الحليمي

الجنس الفموي والتدخين وحدوث السرطان:

في دراسة جديدة إكتشف من خلالها باحثون من جون هوبكنز للصحة العامة في بالتيمور، أن التدخين وممارسة الجنس عن طريق الفم-الجنس الفموي **oral sex**- ترتبطان بمخاطر الإصابة بنوع السرطان **oropharyngeal**، وهو أحد أشكال سرطان الرأس والعنق، والمرتبطة بالتعرض للإصابة بفيروس **HPV**، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Annals of Oncology** في أكتوبر ٢٠١٧، المعروف أن أكثر من ١٠٠ نوع من فيروس **HPV** منهم النوع **HPV16** والنوع **HPV18** هما الأكثر تحفيزاً لحدوث سرطان عنق الرحم، هذا ويعتبر **HPV16** هو الذي يسبب أغلب سرطانات **oropharyngeal**، شملت الدراسة ٥٨٩، ١٣ فرد تتراوح أعمارهم بين ٢٠-٦٩ عام، وتبين من خلال فحصهم وتبع أحوالهم، وجود علاقة أكيدة بين ممارسة الجنس الفموي والتدخين والإصابة بفيروس **HPV** وحدوث سرطان **oropharyngeal**.

طرق الفحص للكشف عن الفيروس:

في دراسة نشرت مجلة **JAMA Oncology** خلال يونيو ٢٠١٧، للكشف عن فيروس **HPV** قام بها باحثون من **Queen Mary** في جامعة لندن ومن **Comperhensive Cancer Center** في جامعة نيوميكسيكو، شمل الفحص

٤٥٠ ألف امرأة، تم فحصهم أيضاً عن طريق مسحة لعنق الرحم «باب Pap smear» وذلك من أجل إكتشاف سرطان عنق الرحم المبكر **precancerous or cancerous cells**، حيث تبين ان الكشف عن الفيروس، إضافة إلى فحص **Pap smear** يمثل تشخيص كامل وسريع للتعرف علي احتمالية وجود سرطان اولي في عنق الرحم (شكل ١٢٠).

شكل (١٢٠) يوضح إختبار مسحة باب للكشف عن فيروس الورم الحليمي

التطورات الحديثة في طرق تشخيص فيروس **HPV** والتي نشرتها مجلة **Journal Gynecologic Oncology** اوضحت أن المسح عن فيروس **HPV** الذي يصيب الإنسان خلال المصابون بمفرده يمدنا بمعلومات ونتائج دقيقة عن وجود الفيروس وكذلك الإصابة بسرطان عنق الرحم، بصورة أفضل من البدائل والتي تعتمد علي الطرق التي تم ذكرها من قبل. الإختبارات التي تُجري علي دم ولعاب المصابون، والتي تتنبأ بالسرطان المصاحب للإصابة بالفيروس، تلك الإختبارات تطورت عن طريق باحثون بطب جون هوبكنز في بالتيمور **Johns Hopkins Medicine MD**، هذا ويحذر العلماء بالحاجة لأخذ وقت كاف وعمل أكثر حتي يتم إعتقاد ذلك الإختبار طبيياً.

علاج الإصابة بفيروس الورم الحليمي HPV

العلاج: حتي الآن لا يوجد علاج محدد أو ثابت لفيروس HPV، بإستثناء بعض العلاجات التي تحطيم أو إحداث بعض الضرر بالخلايا المصابة بالفيروس. هذا وللعلم فإن أغلب حالات الإصابة بهذا الفيروس، يستطيع الجهاز المناعي في جسم المصابون بمقاومة ومجابهة الفيروس، ومن ثم قد تمحوها بمرور الوقت. لكن حينما يظل الفيروس كامناً في الإنسان فترة طويلة، قد يؤدي لحدوث السرطان. هذا إضافة إلي أن الناس لديهم جهاز مناعي ضعيف (مثل مرضي الإيدز) يكونون أكثر حساسية للإصابة بالفيروس. لا يوجد علاج للفيروس نفسه، علماً بأنه مع مرور الوقت فإن الثآليل سوف تشفي من نفسها، بالرغم من انه يوجد علاجات للمشاكل الصحية الناجمة التي يسببها الفيروس، منها الثآليل التناسلية والتي يتم إستخدام حمض الساليسيليك **over-the-counter salicylic acid**، كما أن الحالة التي تسبق بداية فترة الإصابة بسرطان عنق الرحم يمكن علاجها. يستخدم بعض العلاجات الكيميائية مثل «بودوفيلين Podophyllin، وإيميكويمود (Imiquimod (Aldara. Zyclara، وثلاثي كلورحمض الخليك **Trichloroacetic acid**.

إستخدام الكريوثيرابي Cryotherapy

والتي تعتبر طريقة تستخدم النيتروجين السائل لتجميد المناطق المصابة الغير طبيعية، ومن ثم التخلص منها.

إستخدام تيار كهربائي Electrocautery

تلك طريقة يستخدم فيها تيار كهربائي **electrical current** لحرق المناطق المصابة.

إستخدام أشعة الليزر Laser therapy

حيث تستخدم أشعة الليزر لتسخين وتبخير الورم بالمناطق المصابة الغير

abnormal areas طبيعية

الحقن بالإنترفيرون Interferon injection

تلك الطريقة نادراً ما يتم إستخدامها، وذلك لما لها من تأثيرات جانبية سلبية علي المريض، إضافة إلي أنها باهظة التكاليف.

التدخل الجراحي Surgical remove

تلك الطريقة في العلاج تعتمد علي رؤية الطبيب المعالج، حيث يرتبط إجرائها وكذلك نجاحها بمكان ونوع الثآليل، إضافة إلي التخلص من الثآليل أو ذوبانها، ليس معناه التخلص من الفيروس، إذ يبقى الفيروس في الجسم ومن ثم يمكنه المرور أو الإنتقال لآخرين، حيث لا يوجد علاج للتخلص من الفيروس.

كشف غموض الآلية التي تساعد السرطان الناتج عن الإصابة بالفيروس:

كشف باحثون من المركز الطبي في واشنطن بجامعة جورج تاون عن آلية هامة ومحورية تساعد علي بقاء خلايا السرطان الناتج عن الإصابة بفيروس الورم الحليمي في الإنسان HPV فقد ذكر الدكتور Xuefeng Liu الذي رأس فريق البحث عن وجود جهاز جزيئي يقوم بتحويل خلايا السرطان إلي خلايا تعيش بلا نهاية-أي لا تموت-وتلك الآلية سوف يتمكن من خلال فهمها ودراستها بصورة كافية من أن يستهدفوا نقاط ضعف أو ثغرات بها ومن ثم تعطيلها وإيقاف عملها وبذلك يتوقف السرطان عن النمو وتموت الخلايا السرطانية. وقد أوضحت نتائج تلك الدراسة عن وجود بروتين خاص بالفيروس يسمى إنكوبروتين HPV oncoprotein يشفر لهذا البروتين أنكوجين، وهو جين يسبب السرطان ويسمي E6، يقوم هذا البروتين HPV E6 بإيقاف عمل والتعارض مع البروتينات المثبطة للورم السرطاني وهو بروتين p53، ومن ثم يزيد من نشاط إنزيم يسمى «تيلوميراز teleomerase» في الخلايا السرطانية، هذا الإنزيم يقوم بدور هام في بقاء أو موت الخلية، حيث أنه في الخلايا العادية يكون هذا الإنزيم في صورة غير نشطة، بما

يعني أن الخلايا العادية سوف تموت في نهاية حياتها، بينما في المقابل فإن هذا الإنزيم يتواجد في الخلايا السرطانية بكميات كبيرة، ولذلك عندما يكون في حالة الفعل **switched on**، فيكون نشطاً، مما يتسبب في إطالة عمر خلايا السرطان المصابة بالفيروس، ولا تموت (سرطانية).

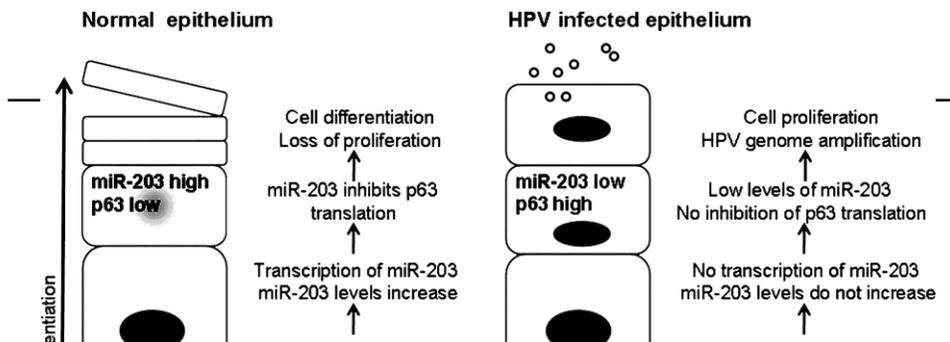
إكتشف الباحثون أن إنزيم التيلوميراز يزداد بشكل كبير وسريع عندما يرتبط بروتين الفيروس **E6** مع جزيئات بروتين يسمى ميك **myc** الذي يشفر له جين ميك **Myc**، والذي يلعب دوراً هاماً في موت الخلايا المبرمج وكذلك في تنظيم إنقسام الخلية، لذلك فإن إبتكار وتصنيع جزيء جديد في صورة عقار يستهدف الإرتباط ببروتين **E6** بدلاً من بروتين ميك **myc**، أو العكس، سوف يساعد في تعطيل التفاعل بينهما ومن ثم إيقاف السرطان عن النمو وتكون نهاية الخلايا السرطانية الموت. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة أونكوتارجيت **Oncotarget** في أكتوبر ٢٠١٧.

فيروس HPV وسرطان الجلد:

أوضح باحثون مسار جزيئي جديد **molecular pathway**، والذي من خلاله تزداد مخاطر حدوث سرطان الجلد في المرضى المصابون ببعض أنواع فيروس **HPV**، وبالأخص أولئك الناس المصابون بنوع من الإضطرابات النادرة التي تسمى **(EV) epidermodysplasia verruciformis**، ذلك المسار الجديد، تم شرحه في مجلة **PLOS Pathogens** في عددها يونيو ٢٠١٧. المعروف أن بعض انواع فيروس **HPV** من جنس يسمى **beta-HPV**، تصيب خلايا الجلد، ومن ثم تزداد خطورة تحولها إلى سرطانية بدون صبغة الميلانين **non-melanoma skin cancer**، خاصة في المصابون بضعف المناعة، أو أولئك الذين لديهم إضطرابات **EV**، في دراسة سابقة، أرجعت زيادة مخاطر السرطان، لوجود بروتين يسمى **E6**، هو السبب في زيادة مخاطر حدوث سرطان الجلد، لكن الآلية الجزيئية التي تفسر ذلك كانت غير واضحة. ومن اجل فهم الدور الذي يقوم به بروتين **E6** في سرطان

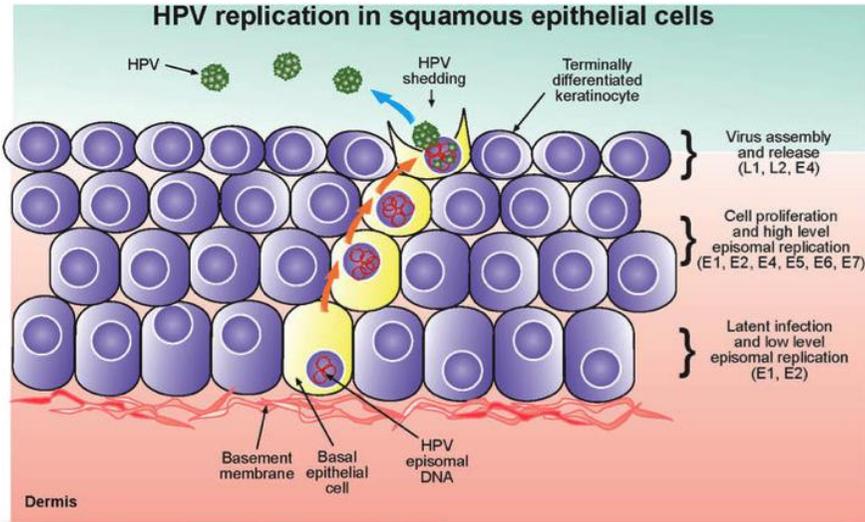
الجلد، قام فريق البحث في تلك الدراسة بقيادة البروفيسور **Sigrun Smala**، وهو أستاذ كرسي بمعهد الفيروسولوجي في جامعة **Saarland** في ألمانيا، والذي قام بالتركيز علي دور بروتين **E6** في المرضي المصابون بفيروس **HPV**، والذين يجعلهم بروتين **E6** أكثر عرضة للإصابة بسلاطات الفيروس **beta-HPV**، مما جعل هؤلاء المرضي هم الأنسب بالنسبة للباحثين كي يفهموا عن طريقهم آليات الإصابة بفيروس **beta-HPV**، لذا قام الباحثون بالحصول علي عينات من جروح **lesions** من مرضي **EV**، بعض تلك الجروح التي تم فحصها، أعطت نتيجة إيجابية لفيروس **HPV8**، وهو نوع من فيروس **beta-HPV**، وعن طريق التحليل الجزيئي، ثبت أن عينات الجروح الماخوذة من مصابون بفيروس **HPV8** أعطت مستويات قليلة من **microRNA-203** والذي معروف عنه انه يقوم بتنظيم عملية نمو وتشكل خلايا الجلد، كما أوضحت التحاليل، أن العينات الماخوذة من مصابون بفيروس **HPV8** بها مستويات مرتفعة من بروتين **p63**، وهو بروتين ينظمه ويتحكم فيه **microRNA-203** والذي يرتبط بحدوث السرطان.

ومن خلال دراسات أكثر توسعاً، أوضحت أن عينات الجروح الماخوذة من مرضي **EV** مصابون بفيروس **HPV8**، أعطت مستويات منخفضة في **microRNA-203** مما في عينات خلايا الجلد التي ليس بها تلك الجروح **non-lesional skin cells**، أكثر من ذلك، إفترضت تلك النتائج وجود مسار جزيئي غير معروف يشمل **p300**، و **C/EPP**، و **microRNA-203** وتلك التي تساعد الجلد وتحافظ علي نموه وتشكل خلاياه بصورة طبيعية وسليمة، وقد أبانت الدراسة، عن قيام بروتين **E6** **HPV8.s** بتثيت أو لخبطة وتداخل تلك المسارات الطبيعية في مرضي **EV** مما يمهد الطريق -بشدة- لحدوث سرطان الجلد (شكل ١٢١)، وشكل (١٢٢)، وجدول (٥).



شكل (١٢١)

التغيرات التي تحدث في خلايا الجلد نتيجة للإصابة بفيروس الورم الحليمي



شكل (١٢٢) التغيرات التي تحدث للخلايا نتيجة تضاعف فيروس الورم الحليمي

HPV-Oncoproteins are able to regulate the expression of miRNAs

HPV Proteins	MiRNAs	Up/Downregulated	Target Gene
E5	mir-146a	Up-regulated	ZNF813
E5	mir-324-5p	Down-regulated	CDH2, CTNNB1
E5	mir-203	Down-regulated	p63
E6	mir-34a	Down-regulated	p18Ink4c, CDK4, CDK6, Cyclin E2
E6	mir-218	Down-regulated	LAMB3
E6	mir-23b	Down-regulated	uPA
E6/E7	mir-29	Down-regulated	YY1 and CDK6
E7	mir-15b	Down-regulated	CCNA2, CCNB1, CCNB2 MSH6
E7	miR-15a/ miR-16-1 and miR-203	Down-regulated	c-Myc, c-Myb, PPAR

جدول (٥) يبين تأثير بروتينات فيروس HPV في تنظيم miRNAs

الوقاية ولقاح فيروس الورم الحليمي HPV vaccine

الوقاية تعتبر من اهم الوسائل لتجنب الإصابة بالفيروس، وذلك عن طريق تجنب العلاقات الجنسية سواء الطبيعية او الشاذة، كما انه يجب الإمتناع عن الإتصالات الجنسية مع الذين يظهر عليهم تآليل جنسية، كما يتم أخذ اللقاح الفيروسي. في ٢٠١٥ طور علماء من **Queen Mary** بجامعة لندن لقاح يقى من ٩ أنواع من فيروس **HPV**، سبعة من تلك الأنواع تسبب أغلب حالات سرطان عنق الرحم **cervical cancer** والذي يمثل السرطان رقم ٤ إنتشاراً في أغلب السرطانات التي تصيب المرأة، بمعدل حوالي ٥٠٠ ألف حالة سنوياً، يموت منهم ٢٥٠ ألف حالة في جميع أنحاء العالم، هذا اللقاح يسمى «جارداسيل **gardasil 9**» ويمنح حماية ضد سرطان عنق الرحم بنسبة اكثر من ٩٧٪ في للمرأة، وكذلك من سرطان المهبل جراء الإصابة بفيروس **HPV 31. 33. 45. 52 and 58** وأنواع

سرطانية أخرى، ويقلل من ظهور التآليل التناسلية، علماً بأن هذا التطعيم vaccine، هو مجهز بالهندسة الوراثية. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **New England Journal of Medicine**، خلال ٢٠١٥.

أحدث صور لقاح فيروس HPV:

أصبح من المتاح والسهل الحصول علي لقاح ضد فيروس الورم الحليمي HPV، والذي يساعد للوقاية من الإصابة بالفيروس، وبخاصة الأنواع المُسببة للسرطان، ويعتبر صالحاً للإستعمال سواء للنساء أو الرجال، بحيث يتم أخذ ثلاث حقن علي مدار ستة شهور لمن هم في سن تسع سنوات وحتى منتصف العشرينيات، أو توصيات مركز مقاومة الأمراض **CDC** بوجوب أخذ اللقاح من سن ١١-١٢ سنة بحيث يؤخذ اللقاح في جرعتين، او في سلسلة من عدة جرعات، لكن بالرغم من دور اللقاح في الحماية من الإصابة، إلا أنه لا يوقف أو يعالج إصابة بالفيروس قد حدثت أو موجودة بالفعل، لذا ينصح الأطباء بأخذ اللقاح قبل أن يدخل الإنسان في سن النشاط الجنسي له. أكدت دراسة حديثة -مايو ٢٠١٧- علي صحة التوصيات التي أوصي بها مركز مقاومة ووقاية الأمراض **Center for Disease Control and Prevention** بأن يحصل الفتيات علي جدول لقاح للفيروس ويتمثل في جرعتين بدلاً من ثلاثة جرعات، وذلك للوقاية من التآليل الجنسية **genital warts**، حيث أوضح الباحثون خلال تلك الدراسة أن نظام اللقاح الجرعتين تعطي نفس مستوي الوقاية من التآليل التناسلية مثل التي يتم الحصول عليها من نظام الثلاث جرعات. شملت تلك الدراسة التي قام بها باحثون من المركز الطبي بجامعة بوسطن الأمريكية **Boston University Medical Center** ما يقرب من ٤٠٠ ألف فتاة، وكانت الدراسات السابقة قد أيدت توصيات كل من **WHO and CDC**، في جدول الجرعتين أو الثلاث جرعات للبنات والأولاد من عمر ٩-١٤ سنة، جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة «الأمراض المنتشرة جنسياً **Sexually Transmitted**

Diseases، وذلك في مايو ٢٠١٧.

لقاح علاجي مناعي لسرطان العنق والرقبة باستخدام لقاح من DNA لفيروس HPV:

إستطاع باحثون من مركز أبرامسون للسرطان بجامعة بنسلفانيا أن يكتشفوا لقاح جديد من DNA، يستخدم لخلق إستجابة مناعية دائمة بالجسم ضد فيروس HPV، وكذلك في علاج ما ينتج عنه من سرطان في الرقبة والرأس **head and neck squamous cell carcinoma** «HNSCCa»، هذا السرطان ينمو في الغشاء المخاطي للفم والزور، وكذلك يفعل تأثير التدخين في المدخنين، يصل اللقاح في صورة أنتيجين إلى المريض عن طريق الحقن، مما يحفز الجهاز المناعي علي تكوين أجسام مضادة ومن ثم تنشيط الجهاز المناعي، في نفس الوقت يستخدم الطبيب وسيلة لتوصيل نبضة **pulse** من تيار كهربى إلى المنطقة التي تستحث العضلات للإسراع من إدخال الأنتيجين. في تلك الدراسة تم علاج ٢٢ مريض سرطان باللقاح الجديد، علماً بأن كل المرضى قد تلقوا العلاج سواء الجراحي أو الكيماوي أو الإشعاعي، وبعد ١٦ شهر، كانت قد إرتفع نشاط الخلايا التائية **T cell** خاصة ضد فيروس في ١٨ مريض ممن أخذوا اللقاح وظلوا أحياء ولم يتم تسجيل أي أعراض جانبية جراء تناولهم اللقاح الجديد، لذا يعمل الباحثون علي ربط اللقاح الجديد بمشط **PD-L1**، والذي يستهدف البروتين الذي يقوم بإضعاف الإستجابة المناعية للجسم في وجود الفيروس، عن طريق تدعيم تكوين الخلايا التائية، كانت تلك النتائج علي طاولة النقاش في شيكاغو بالإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية للأورام الإكلينيكية ٢٠١٧.

لقاح جديد أكثر كفاءة للوقاية من ٩ أنواع من فيروس الورم الحليمي:

باحثون من مراكز طبية مركز موفيت للسرطان **Moffitt Cancer Center**، أعلنوا عن لقاح جديد مُحسن يقي من ٩ أنواع من فيروس الورم الحليمي **HPV**

ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **The Lancet** وذلك في ٦ سبتمبر ٢٠١٧. المعروف أنه يوجد أكثر من ١٠٠ نوع من فيروس الورم الحليمي، لكن ١٣ نوع منها ترتبط بحدوث السرطان، ويتسبب النوعين **HPV16** و **HPV18** في ما يقرب من ٧٠٪ من حالات سرطان عنق الرحم، واللقاحات الموجودة حالياً لفيروس الورم الحليمي هي **Cervarix®** و **Gardasil®** حيث تعتبر تلك اللقاحات فعالة لمنع المرض الذي تسببه انواع ١٦ و ١٨ من الفيروس، بينما **Gardasil** يحمي أيضاً من الثآليل التناسلية والتي تسببها أنواع ٦ و ١١ من الفيروس. عموماً تلك اللقاحات لا تحمي من كل انواع الفيروس والتي ترتبط بالسرطان.

قام العلماء في تلك الدراسة بتطوير لقاح **Gardasil** وتم تسميته **9vHPV**، والذي يستهدف أنواع ١٦، ١٨، ٦، ١١، إضافة إلى ٥ أنواع إضافية والتي سوف ترتبط مستقبلاً بسرطان عنق الرحم بالعموم، وهي **HPV 31. 33. 45. 52 and 58**. ومن خلال نتائج مقارنة كفاءة اللقاحات الحالية مع اللقاح الجديد، تبين ان اللقاح الجديد «**9vHPV**» يستمر مفعوله فترة أطول من اللقاحات الأخرى، كما انه يقلل من مخاطر حدوث أمراض عنق الرحم وامراض المهبل والنموات الشاذة به والمرتبطة بالفيروس للأنواع ٣١، ٣٣، ٤٥، ٥٢، و ٥٨ بنسبة أكثر من ٩٧٪ مقارنة باللقاح **Gardasil®**، هذا ويسمي اللقاح الجديد **9vHPV** ب **Gardasil9** والذي أصبح متاحاً منذ ٢٠١٥، ومسموح به في أكثر من ٤٠ دولة ويستخدم لوقاية النساء والرجال بدءاً من عمر ٩-٢٦ عاماً للوقاية من السرطان والثآليل التناسلية المرتبطة بفيروس الورم الحليمي، ومن ثم يتوقع العلماء أن هذا اللقاح الجديد سوف يقلل من نسب الوفيات الناجمة عن الإصابة بهذا الفيروس.

ثانياً: فيروس إِبشتاين بار Epstein-Barr virus

فيروس إِبشتاين بار يعتبر أحد أنواع فيروسات «هربس ٤ **Herpes virus4**» وهو ضمن عائلة فيروسات الهربس وهو من أكثر الفيروسات الشائعة الإصابة

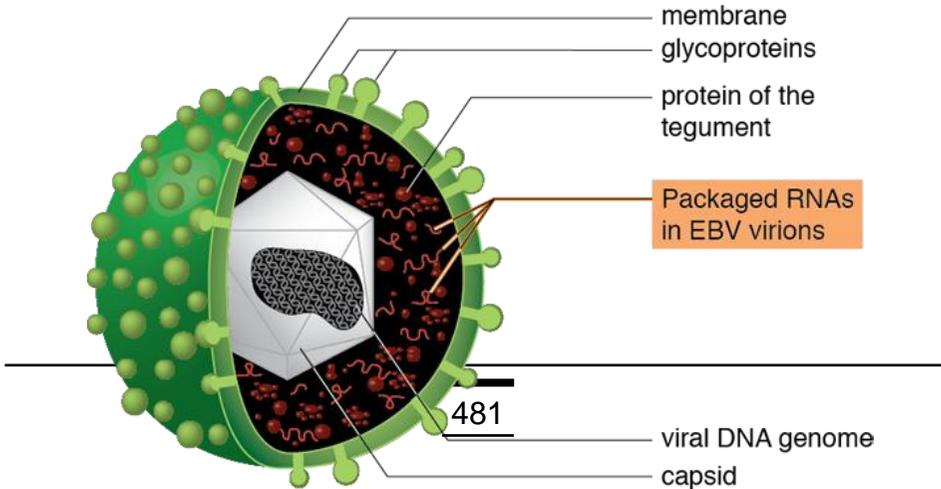
للإنسان في شتى بقاع العالم، مسبباً مرض «الأحادي أو مونو **mononucleosis**، والتي تختصر «مونو **mono**» أو مرض «القبلات» وذلك لإنتقال عن طريق القبلات.

إنتشار الفيروس:

ينتقل الفيروس خلال سوائل الجسم خاصة اللعاب، ولذا فهو ينتقل خلال تبادل القبلات من احد المصابين إلي السليم، كما ينتقل من خلال الكحة والعطس **sneezing**، أو من خلال المشاركة في أدوات المأكل مثل الملاعق أو الشرب، وفرش الأسنان، لعب الأطفال التي قد يتم سقوط لعاب من الأطفال الصغار عليها. يمكن للفيروس الإنتقال خلال السائل المنوي او الدم خلال الإتصال الجنسي، أو خلال نقل الدم أو نقل الأعضاء.

وصف وتركيب الفيروس:

الفيروس كروي قطره يتراوح بين ١٢٢-١٨٠ نانوميتر، يحتوي حامض نووي دي إن إيه **DNA** مزدوج الخيط به حوالي ١٧٢ ألف قاعدة مزدوجة **base pairs** و ٨٥ جين، يُحاط الحامض النووي بمحفظة بروتينية ويسمي بذلك «نيوكليوكابسيد **nucleocapsid**» والتي تحاط هي الأخرى من الخارج بتركيب مكون بروتين والذي بدوره يحاط بغلاف يحتوي علي دهون مغموس فيها أشواك من الجليكوبروتينات والتي تلعب دور في إتمام الإصابة الفيروسية (شكل ١٢٣).



شكل (١٢٣) يوضح تركيب فيروس إبشتاين بار

أعراض الإصابة:

يصيب الفيروس خلايا كرات الدم البيضاء والتي تسمى «الخلايا الليمفاوية البائية B-lymphocytes» وكغيره من فيروسات الهربس، فإن فيروس إبشتاين بار يظل أو يكمن بالإنسان المصاب طيلة حياته، بحيث لا تظهر عليه أية أعراض إلا بعد الأسابيع الأولى من الإصابة، والتي تظهر في صورة تعب وإهاق، وحمي، وإحتقان بالزور، تضخم بالطحال والكبد، مع طفح جلدي، وتضخم بالعقد الليمفاوية بمنطقة الرقبة. الكثير من الناس يصابوا في طفولتهم بهذا الفيروس، لكن غالباً تلك الإصابة في تلك المرحلة-الطفولة-لا تظهر فيها اعراض، أو أعراض خفيفة وغير ملحوظة، المصابون بالفيروس والذين تبدو عليهم الاعراض عادة المراهقون أو البالغين، ومن ثم يتم شفائهم بعد ٢-٤ أسابيع. بعد الإصابة، يكمن الفيروس بالجسم بدون نشاط، وفي بعض الحالات يستعيد الفيروس نشاطه وغالباً دون أعراض، لكن مع الناس ذوي المناعة الضعيفة فإن الفيروس تصاحبه الأعراض المعروفة للفيروس (شكل ١٢٤).

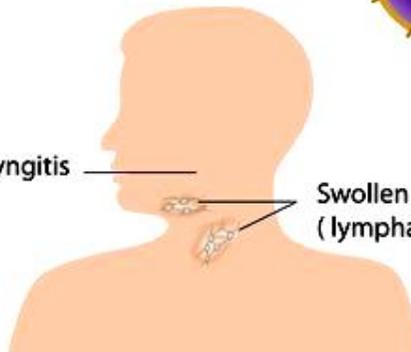
Infectious Mononucleosis



EBV



Pharyngitis



Swollen lymph nodes
(lymphadenopathy)

شكل (١٢٤) يوضح أعراض بعض امراض فيروس إبشتاين بار

تشخيص الفيروس:

تعد صعوبة تشخيص الفيروس حتي في وجود أعراض، وذلك بسبب أن تلك الأعراض التي تنجم عن الإصابة بالفيروس تتشابه مع أعراض أمراض كثيرة أخرى، لذا فإن تشخيص الإصابة وإثباتها عن طرق إختبار للدم **blood test** للكشف عن الأجسام المضادة للفيروس، علماً بأن تسعة من كل عشرة بالغين يكون إختبار الأجسام المضادة هذا إيجابياً، بما يعني أنهم أصيبوا حديثاً أو في الماضي.

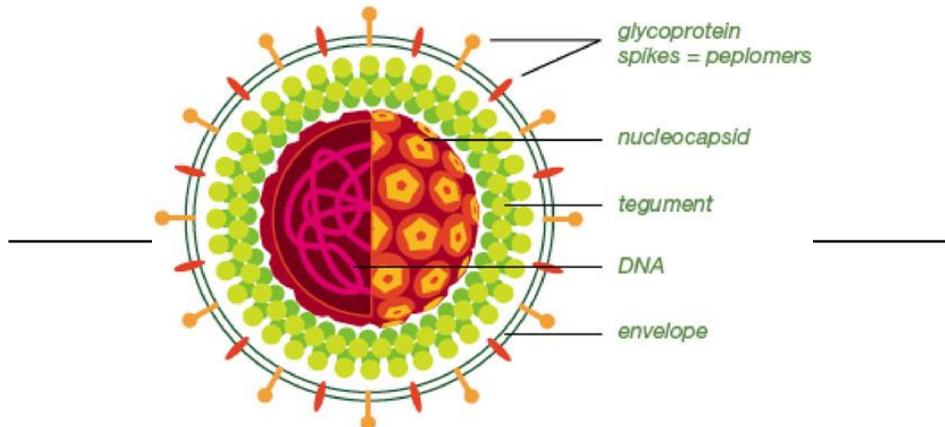
الوقاية والعلاج:

حتي الآن لا يوجد علاج أو أدوية تقاوم الفيروس وتقضي عليه، سوي الوقاية من الإصابة عن طريق تجنب التقييل وتجنب المشاركة في أدوات الماكل أو

المشرب للمصابون بالفيروس، أو أدوات المريض الشخصية، علماً بأنه لا يوجد لقاح يقي من الفيروس، قد يستخدم البعض من المرضى بعض الأدوية التي تخفف من أعراض المرض، منها شرب السوائل، والراحة التامة، مع أخذ العلاجات التي تخفف الحمي والألم. وبالرغم من ان الإصابة بهذا الفيروس لا تمثل خطورة مباشرة او حتي مشاكل لمعظم المصابين، إلا أن الإصابة به تزيد من خطورة إصابة الإنسان بسرطان البلعوم **nasopharyngeal** وفي المكان الموجود خلف الأنف، مع زيادة في نمو الورم السرطاني الليمفاوي مثل «ليمفوما بوركيت **Burkitt lymphoma**، كما إن الإصابة بالفيروس قد ترتبط بسرطان ليمفوما هودجكين **Hodgkin lymphoma**، وكذلك بعض حالات سرطان المعدة، والسرطانات المصاحبة لهذا الفيروس تنتشر بصورة كبيرة في أفريقيا وبعض أماكن من جنوب شرق آسيا.

ثالثاً: فيروسات الهربس التي تسبب السرطان Herpes viruses

تتسبب عدد من فيروسات الهربس التي تصيب الإنسان بحدوث السرطان، كما تصيب الحيوان أيضاً، وفيروسات الهربس تتبع عائلة فيروسات «هربسفيدي **Herpesviridae**» والتي تم تسميتها بهذا الأسم «هربس» المأخوذ من الكلمة اليونانية «هربين **herpein** والتي تعني «to creep» أي الكامن **latent**. كل فيروسات الهربس تحتوي علي جينوم من دي إن إيه **dsDNA**، يحتوي حوالي ١٠٠-٢٠٠ جين، كما ان جزيئاتها كروية مغلقة شكل (١٢٥).



شكل (١٢٥) يوضح تركيب فيروس هرپس

سوف نتناول دراستها تفصيلاً كما يلي:

١- فيروس هرپس الإنسان ٨ «HHV-8» «Human herpes virus 8»

يعرف فيروس هرپس الإنسان ٨ أيضاً بفيروس هرپس الذي يرتبط بالورم الخبيث كابوسي «ساركوما كابوسي **KSKaposi Sarcoma-associated** **herpes virus** «KSHV»، والذي يصاحب-تقريباً- كل انواع السرطانات النادرة الحدوث، والبطيئة في الوصول للسرطان. نسبة الإصابة بهذا الفيروس تختلف حسب المكان، فحسب الإحصائيات خاصة بين البالغين، من خلال تشخيص وتحديد الأجسام المضادة للفيروس **HHV-8 antibodies** فقد قُدرت نسبة الإصابة في جنوب أوربا وأمريكا الجنوبية بأقل من ٥٪، وفي أوربا وأمريكا الشمالية حوالي ١٠٪، وأكثر من ٢٠٪ الأفارقة السود.

الأعراض:

يظهر السرطان في صورة أورام بجدران الأوعية الدموية، وعادة ما يظهر علي شكل بقع بنفسجية-حمراء، وردية أو أورجوانية علي الجلد والفم وتحت الجلد مباشرة، وتكون لونها بني داكن لدي أصحاب البشرة الداكنة، كما يمكن ان يؤثر سرطان ساركوما كابوسي علي الأعضاء الداخلية بما في ذلك الجهاز الهضمي والرئتين، حيث تصاب الخلايا المكونة للدم والأوعية الدموية بهذا الفيروس، والذي يجعل تلك الخلايا سريعة الإنقسام ومن ثم تعيش فترة أطول من الخلايا

العادية السليمة، كل تلك التغيرات تساهم في تحول الخلايا إلى سرطانية. ترتبط الإصابة بالفيروس **HHV-8** بنوع نادر من سرطان الدم مثل «ليمفوما النشع الأولي **primary effusion lymphoma**»، هذا إضافة إلى أن الفيروس يتواجد بين العديد من الناس المصابون بأمراض مثل «**multicentric Casleman**» وهو عبارة عن زيادة في نمو العقد الليمفاوية والتي تنتهي حتماً بسرطان العقد الليمفاوية **lymphoma**. علماً بأن المكان الذي يتخفي فيه الفيروس هو الخلايا البائية **B cells**.

إنتقال وإنتشار الفيروس:

ما زالت طريق إنتشار الفيروس محل جدل بين العلماء، إلا أنه ينتقل الفيروس أساساً عن طريق الإتصال الجنسي وخاصة بين الشواذ من الرجال، بالإضافة لطرق أخرى للإنتقال منها عن طريق دم أولعاب المصابين، وأيضاً خلال نقل الأعضاء. وقد ينتقل من الأم لطفلها خلال الرضاعة حسب بعض ما أكدته دراسات نشرتها مجلات علمية متخصصة وكانت تلك المشاهدات في بعض البلدان الإفريقية (زامبيا) والتي بها نسبة مرتفعة من الإصابة بهذا الفيروس، بما يؤكد الإنتشار الأفقي **horizontal transmission** مثل باقي أنواع فيروسات الهربس الأخرى، تبقي الإصابة موجودة وكامنة طيلة حياة الإنسان، لكنها قد تسبب لهم أمراضاً ليس بالضرورة أن يكون منها سرطان ساركوما كابوسي، بما يؤكد أنه وفي وجود الفيروس فإن ذلك النوع من السرطان يتطلب عوامل وظروف إضافية أخرى كي يتكون منها ضعف الجهاز المناعي كما في مرضي الإيدز **AIDS**.

٢- فيروس هربس سيمبليكس ٢ **Herpes simplex virus-2**

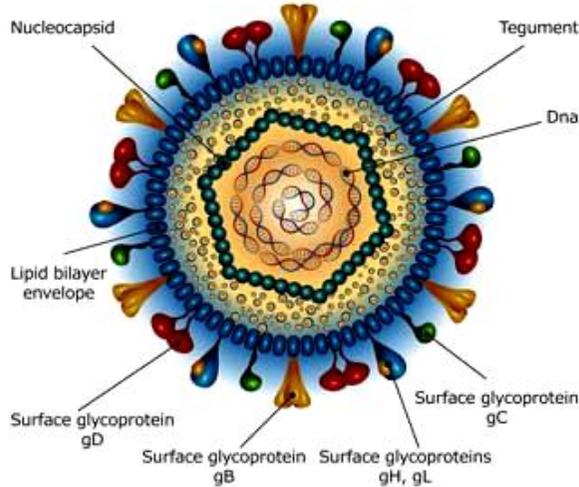
يسبب فيروس هربس سيمبليكس ٢ ما يسمى بالهربس الجنسي، والذي يصيب تقريباً نصف النساء، دون علامات أو أعراض تدل علي وجود الفيروس أو إصابتهم بالهربس -سوي بالفحص، وبعض العلامات الصغيرة كالشعور بالألم

السرطان والفيروسات...

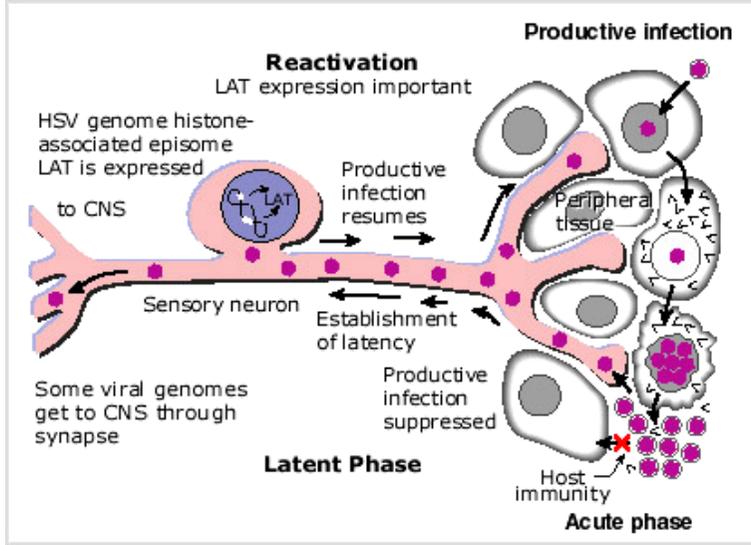
ووجود بثرات sores علي الأعضاء الجنسية، تلك الإصابة الفيروسية ترفع نسبة إصابة هؤلاء النساء بفيروس الورم الحليمي HPV، ولأن وجود الفيروسان (HSV-2&HPV) معاً بالإضافة إلي عوامل عديدة أخرى يشجع علي الإصابة بسرطان عنق الرحم cervical cancer، والذي يموت جراء الإصابة به آلاف النساء سنوياً.

الوقاية والعلاج: لا يوجد علاج حتي الآن للفيروس، وبما أن الفيروس ينتقل أساساً عبر الإتصال الجنسي، لذا فإن الوقاية مهمة جداً لتجنب الإصابة، والتي تتم عن طريق إستخدام كل السبل الآمنة عند الإتصالات الجنسية. هذا ويكمن الفيروس في الخلايا العصبية Neuron (شكل ١٢٦) وشكل (١٢٧).

Herpes Simplex Virus Baltimore Group I (dsDNA)



شكل (١٢٦) يوضح تركيب فيروس هرpes سيمبلكس



شكل (١٢٧) يوضح كمون فيروس هرpes سيمبلكس في الخلايا العصبية

رابعاً: فيروس الكبد سي «HCV» Hepatitis C virus

يسبب فيروس الكبد سي مرض الكبد سي **hepatitis C**، والذي بعد إصابته الإنسان يتسبب في إصابة حادة **acute**، والتي تتراوح شدتها بين متوسطة **mild**، وتبقي عدة أسابيع، وشديدة **severe**، والتي تبقي مع المصاب طيلة حياته، وتسمي «مزمنة» والتي ينجم عنها إستسقاء وتليف كبدي **cirrhosis** ومن ثم سرطان في خلايا الكبد **liver cancer**.

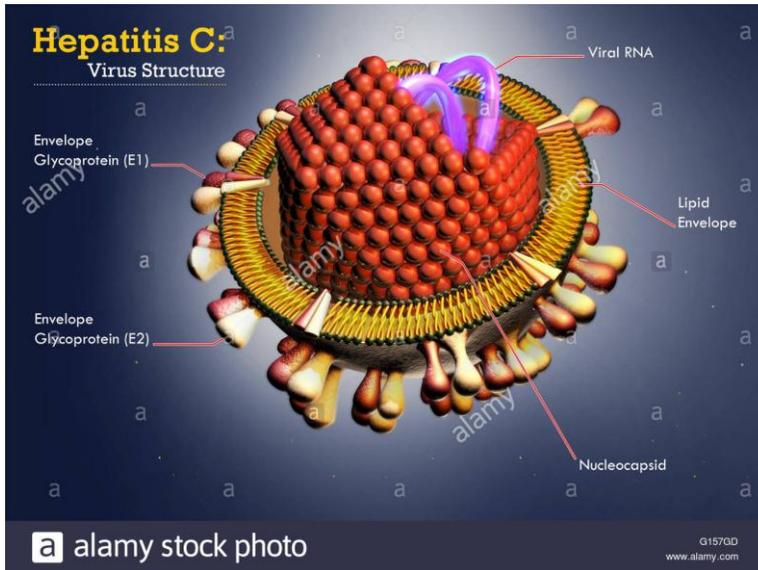
ما يقرب من ٧٠٠ ألف يموتون سنوياً نتيجة أمراض بالكبد جراء الإصابة بفيروس الكبد سي **HCV**. وطبقاً لما ذكر خلال المؤتمر السنوي للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد (**EASL**) خلال الفترة من ٩-٢٣ إبريل ٢٠١٧ بامستردام فإن عدد المصابون بفيروس الكبد سي في ٢٠١٥ يقدر بحوالي ٧١ مليون شخص،

السرطان والفيروسات...

أي ١٪ من سكان العالم، لذا ونتيجة للممارسات الغير صحية للناس أن يضاف لمرضي فيروس سي كل عام مليون و ٧٠٠ ألف حالة جديدة سنوياً، تتركز في منطقة شرق المتوسط وأوروبا.

وصف وتركيب الفيروس:

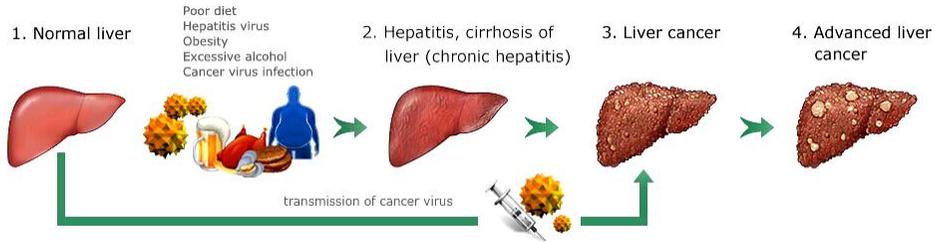
الفيروس كروي الشكل، صغير الحجم (٥٥-٦٥ نانومتر) محاط بغلاف مكون من طبقتين من الدهون ذات أصل خلوي-أي مأخوذة من الخلية التي خرج منها- مغروس فيها جليكوبروتينات من مكونات الفيروس الأصلية تسمى **E1** و**E2** يحمل شفرتها منطقة علي جينوم الفيروس- آر إن إيه- تُسمى المنطقة الفائقة التغير والمسئولة عن سرعة التطفر في الفيروس وظهور طفرات جديدة (شكل ١٢٨).



شكل (١٢٨) يوضح تركيب فيروس الكبد سي

أعراض الإصابة:

الإصابة الحادة التي يسببها الفيروس، عادة متخفية **asymptomatic** - لا تظهر أعراض، ويتم شفاء حوالي ١٥-٤٥٪ من المصابون تلقائياً، وذلك خلال ستة أشهر من بداية الإصابة، دون الحاجة لإستخدام علاجات، لكن تظل الأجسام المضادة للفيروس والتي تكونت نتيجة لوجود الفيروس في الجسم باقية، بينما باقي المصابين ٥٥-٨٥٪ تتحول إصابتهم إلى مزمنة **chronic**، ومن ثم تدريجياً وبمرور الوقت تؤدي إلى تليف بالكبد فيما يقرب من ١٥-٣٥٪ ممن لديهم إصابة مزمنة وذلك خلال عشرون عاماً تقريباً، وبعد ذلك سرطان بالكبد (شكل ١٢٩).



شكل (١٢٩) توضح مراحل تليف الكبد جراء الإصابة بفيروس الكبد سي

إنتقال وإنتشار الفيروس **Virus transmission**

ينتقل الفيروس غالباً خلال أثناء الحقن وتبادل السرنجات بين متعاطي المخدرات، أو الأدوات الغير معقمة والتي يستخدمها المصابون أو الملوثة

بدمائهم، او خلال نقل الدم الملوث بالفيروس، أو خلال العلاقات الجنسية، كما قد ينتقل من الأم لجنينها أو أثناء الولادة لكن بنسبة ضئيلة.

لا ينتقل الفيروس خلال المشاركة في أدوات الطعام أو الشراب، الرضاعة، أو العناق، أو القبلات، أو الكحة، او العطس، أو من خلال الطعام او الشراب كناقل.

الأعراض:

تتراوح فترة الحضانة للفيروس وحتى تظهر الاعراض ما بين أسبوعين إلى ستة أشهر، وعقب الإصابة فإن ما يقرب من ٨٠٪ من المصابين بالفيروس لا تظهر عليهم أعراض، بينما أولئك الذين كانت إصابتهم حادة، فإن الأعراض تتمثل في بعض تلك الصور وهي: حمي، وتعب **fatigue**، وفقدان شهية، والشعور بالغمان **nausea**، وقيء، وآلام بالبطن، وبول داكن، وبراز رمادي اللون، وآلام بالمفاصل، وأخيراً إصفرار الجلد مع لون أبيض في العين «يرقان **jaundice**».

الكشف عن الفيروس والتشخيص:

لأن الإصابة الحادة بفيروس الكبد سي **HCV** متخفية **asymptomatic**، فإن القليل من المصابون يتم تشخيصهم خلال تلك المرحلة، بينما الذين تتحول عندهم الإصابة من حادة إلى مزمنة، فإنه يصعب تشخيصهم وتظل لمدة حتى عقود، إلا إذا أعقبتها مظاهر ثانوية **secondary** إلى ان تصل لتليف كبدي **liver damage**. يتم تشخيص الفيروس علي خطوتين: الأولى فحص وتحديد الاجسام المضادة للفيروس **anti-HCV antibodies**، وذلك بإجراء إختبار سيرولوجي مثل إيزا **ELISA**، فإذا كان ذلك الإختبار إيجابياً **positive**، يعني ذلك إن الإنسان قد أصيب بهذا الفيروس، ووجب التأكد من وجوده بالجسم أم لا وذلك عن طريق الكشف عن الحامض النووي **RNA** الخاص بفيروس الكبد سي بإستخدام «بي سي آر **PCR**» لأن حوالي ١٥-٤٥٪ من الذين إصيبوا بالفيروس

يتم شفائهم من الفيروس تلقائياً دون تدخل علاجي، عن طريق مناعة الجسم القوية، ذلك بالرغم من أن إختبار الأجسام المضادة إيجابي. بعد التأكد من وجود الإصابة المزمنة والفيروس بالإنسان، يلزم تحديد درجة التليف الموجودة بالكبد المصاب **fibrosis and cirrhosis**، وذلك غالباً عن طريق أخذ عينة من الكبد «بيوسي **biopsy**»، هذا بالإضافة إلي أنه يجب في تلك الحالة تحديد النوع الجيني **genotype** للفيروس (من ١-٦) وذلك لأن كل نوع جيني لفيروس سي يستجيب لعلاج مناسب وخاص به.

الوقاية والعلاج:

بالنظر للتوصيات التي تحددها منظمة الصحة العالمية **WHO**، من أجل الوقاية من الإصابة بالفيروس والتي تنصح فيها -خاصة الذين يعملون في المجال الطبي- من إرتداء قفازات معقمة عند التعامل مع أدوات او أو دماء المرضى بالفيروس، وكذلك الحذر عند حقنهم وايضاً التخلص من متعلقات أو الادوات المستخدمة للمرضي، وأيضا تعقيم الأدوات، هذا إضافة إلي فحص دماء المتبرعين بالدم حتي يتم التأكد من خلوها من الفيروس. أما من ناحية العلاج فالمعروف أنه في حالة الإصابة الحادة فغالباً يتم الشفاء دون الحاجة لعلاج، بينما الإصابة المزمنة والتي يصاحبها تليف كبدي، فإن الهدف الأساسي يجب أن يكون التخلص من الفيروس نفسه، ولأن معدل الشفاء والتخلص من الفيروس يعتمد علي النوع الجيني للفيروس (السلالة الفيروسيية) وعوامل أخرى مثل نوع العلاج المستخدم، هذا إضافة إلي أن معدل تغيير-حدوث طفرة-بالفيروس تتم بسرعة وعموماً للفيروسات التي تحمل حامض نووي آر إن إيه **RNA**، وحتى قريبا كان العلاج المستخدم لفيروس الكبد سي يعتمد أساساً علي الإنترفيرون **interferon** والريبافيرين **ribavirin** معا وذلك عن طريق الحقن إسبوعياً لمدة ٤٨ أسبوع، وكانت نسبة الشفاء بهذا النوع من العلاج تقريباً ٥٠٪، هذا إضافة إلي أن المرضي الذين كانوا يخضعون لهذا العلاج يواجهون مشاكل ومتاعب صحية

نظراً للتفاعلات العكسية لهذا العلاج مع الجسم.

حديثاً ظهرت أنواع من العلاجات للتخلص من الفيروس تعتمد علي المضادات الفيروسية **antiviral drugs**، والتي تؤخذ عن طريق الفم عادة خلال ١٢ أسبوع فقط، ويطلق عليها العلماء «عوامل مضادة فيروسية مباشرة **direct DAA**»، وبالرغم من تكلفتها المرتفعة أول ظهورها، فإن العلماء ومع الجهود التي يبذلونها بشكل دائم لإبتكار ولكي تظهر انواع جديدة «إصدارات جديدة **versions** مما سوف يتبعه تقليل التكاليف ومن ثم سوف تصبح مستقبلاً في متناول الدول الفقيرة.

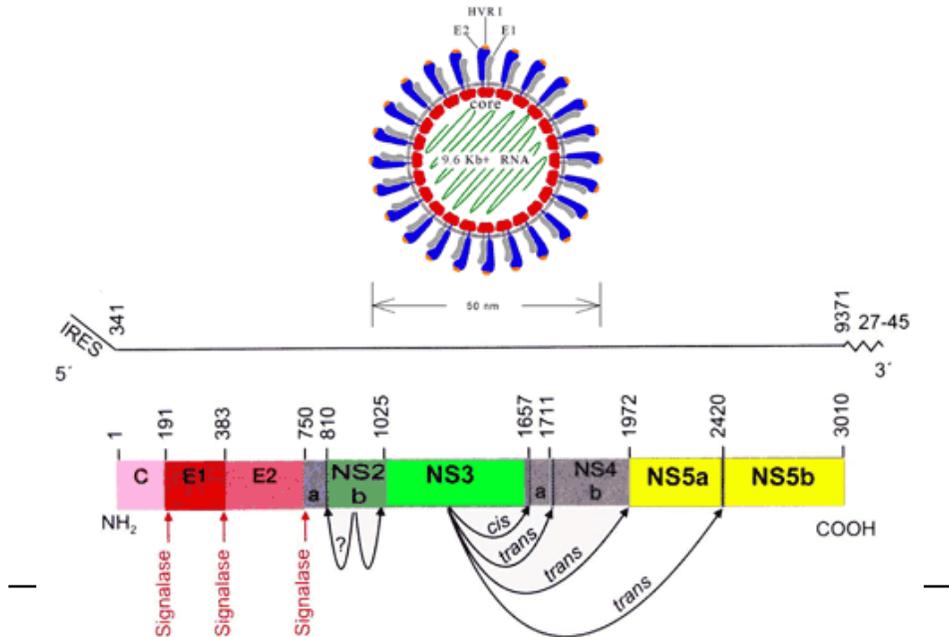
لماذا فيروس الكبد سي صعب المراس؟

لا شك في أن فيروس الكبد سي «**HCV**» يمثل لنا أهمية كبيرة خاصة في مصر حيث أنه يمثل أكبر نسبة إصابة فيروسية يقدر نسبتها بأكثر من ١٠٪ من عدد السكان، أي أكثر من عشرة ملايين، لكن الأمل في هبوط هذه النسبة الآن أصبح كبيراً بعد ظهور بعض الأدوية-مثل سوفالدي-والذي يعطي نسبة شفاء تفوق ٩٠٪.

المعروف أن معدل التطفر عموماً في الفيروسات التي تحتوي «آر إن إيه» أعلى بكثير منه في الفيروسات التي تحتوي «دي إن إيه» حيث تحتوي الأخيرة علي نظام إنزيمي يصحح الأخطاء الناجمة عن بلمرة النيوكليوتيدات عند تكوين الحمض النووي الفيروسي الجديد وتلك النظم تغيب في الفيروسات التي جينومها آر إن إيه، وهذا يفسر وجود مدي واسع لسلاسلات أو أنواع جينية من فيروس سي. سبعة أنواع جينية معروفة-١-٧- حتى الآن لفيروس الكبد سي، وينتشر في مصر النوع الجيني ٤. تختلف الأنواع الجينية عموماً في حوالي من ٣٠-٣٥٪ من ترتيب القواعد النيتروجينية علي طول الجينوم الفيروسي (شكل ١٣٠)، وهذه الانواع الجينية لها اهمية من الناحية العلاجية حيث-غالباً-تعتمد كفاءة معظم العلاجات

الحديثة علي النوع الجيني للفيروس.

تعتبر الإصابة بأي من الأنواع الجينية المختلفة لا يمنح الجسم مناعة ضد الأنواع الجينية الأخرى، هذا بالإضافة الي أنه قد يصاب الشخص بسلاطين أو نوعين من الفيروس في آن واحد، إلا أنه في أغلب تلك الحالات فإن إحدي هذه السلاطين تقضي وتمحو السلالة الأخرى- في وقت وجيز- مما يدعو الباحثين للتفاؤل حيث أن تلك النتيجة قد تفتح الطريق لعمليات إستبدال تتم داخل الخلية بإدخال سلالة تستجيب للعلاج وقادرة علي إبعاد والتخلص من السلالة الشرسة والعصية علي العلاج.



شكل (١٣٠) يوضح تركيب جينوم فيروس الكبد سي

تكمّن شدة مراوغة فيروس سي وصعوبة التعامل معه في أن جينومه -حمضه النووي- يحتوي علي شفرة إضافية لتكوين نوع دقيق من الحمض النووي نادر يسمى «ميكرو آر إن إيه miRNA» وبالمناسبة يوجد مثيله في خلايا الكبد المصابة بالفيروس وهذا الحمض النووي يقوم بدور هام في تضاعف الفيروس، وتأصيل وتثبيت عملية الإصابة المزمنة بالفيروس، كما يعوق عملية القتل الذاتي والتي تقوم بها الخلية المصابة بالفيروس متطوعة بقتل نفسها لتتقذ باقي الخلايا السليمة من تسرب جزيئات الفيروس إليها، كما أنه يُسهل تخفي الفيروس وإفلاته من قبضة خلايا الجهاز المناعي وفشلها في التعرف عليه وبالتالي صعوبة التخلص من الفيروس، هذا بالإضافة الي أنه يحفز كمون الفيروس بخلايا الكبد لتتحول لإصابة مزمنة.

تُعد سرعة التطفر في الفيروس -تغير طفيف في غلاف الفيروس- أحد موانع وجود لقاح له حتي الآن، سبب آخر هو صعوبة إستزراع كل الأنواع الجينية للفيروس علي مزارع أنسجة مأخوذة من أنسجة ثدييات وبالتالي صعوبة تركيز جزيئات الفيروس لتسهيل عمل لقاح له، إلا أن الأبحاث الحديثة نجحت في إستحداث ريبليكونات للأنواع الجينية-الريبليكون جزء من المادة الجينية قادر علي التضاعف الذاتي-قادرة علي التضاعف داخل بعض خطوط لخلايا الكبد البشرية والتي يتم فيها تكوين جينوم كامل للنوع الجيني رقم ١ HCV-1 ولم يقتصر العلماء علي خلايا الكبد فقد وإنما نجحت بعض المحاولات لزراعة الفيروس علي أنواع أخري من الخلايا.

إدخال نظام الريبليكون الفيروسي في عملية إكثار الفيروس أعطي صورة واضحة ومفصلة عن التركيب الجزيئي لجينوم الفيروس- كان سابقاً معقد ويكتنفه بعض الغموض- وكذلك التفاعلات التي تتم بين خلايا العائل والفيروس مما حفز الباحثين علي تخليق مثبطات جديدة توقف تضاعف- تكاثر- الفيروس، كما أن ساهم في وجود أنظمة جديدة ساعدت في عملية إكمال دورة تضاعف كاملة للفيروس.

أوضحت الدراسات الحديثة أنه تم عمل لقاح ناجح للفيروس النوع الجيني 1، شمل اللقاح علي نوعي البروتينات التي توجد في غلاف الفيروس وهي E1 وE2 وقد تم إختباره علي الشمبانزي فأعطي مناعة لخمس حيوانات لكل سبعة تم حقنهم باللقاح الجديد.

يحدث في بعض حالات تشخيص فيروس سي أثناء مراحل العلاج أو بعد الإنتهاء منه باستخدام تقنية «بي سي آر PCR» قد تكون النتيجة خادعة أي تكون سالبة للفيروس وهي في الحقيقة غير ذلك حيث مازال بعض جزيئات الفيروس مختبئة بالخلايا، ويفسر الباحثين ذلك بأن كل خلية في الكبد مصابة بالفيروس يتحرر منها علي الأقل ٥٠ جزيء فيروسي جديد، أي بما يعادل تريليونات من تلك الجزيئات تخرج من كل الخلايا المصابة في الكبد، تتعامل معها مشتركة خلايا الجهاز المناعي بالجسم مع المادة العلاجية الفعالة فتقضي علي غالبية جزيئات الفيروس وقد يبقي بعضها كامنة، ولكي نقطع الشك باليقين في وجود فيروس من عدمه، ينصح بأخذ عينة من الكبد المصاب- فيروسكان- لفحصها للتأكد من خلوها من الفيروس وكذلك كفاءة العلاج المستخدم.

تعتمد العلاجات الحديثة علي سد الطريق علي الفيروس من إتمام دورة تضاعفه وذلك بإستهداف إما أجزاء علي الخلية مستقبلة للفيروس أو وقف نشاط إنزيمات تقوم بأدوار هامة في العملية. تتباري شركات الأدوية والعلماء المتخصصين لإنتاج علاج قادر علي وقف ثلاث إنزيمات تخص الفيروس وهامة

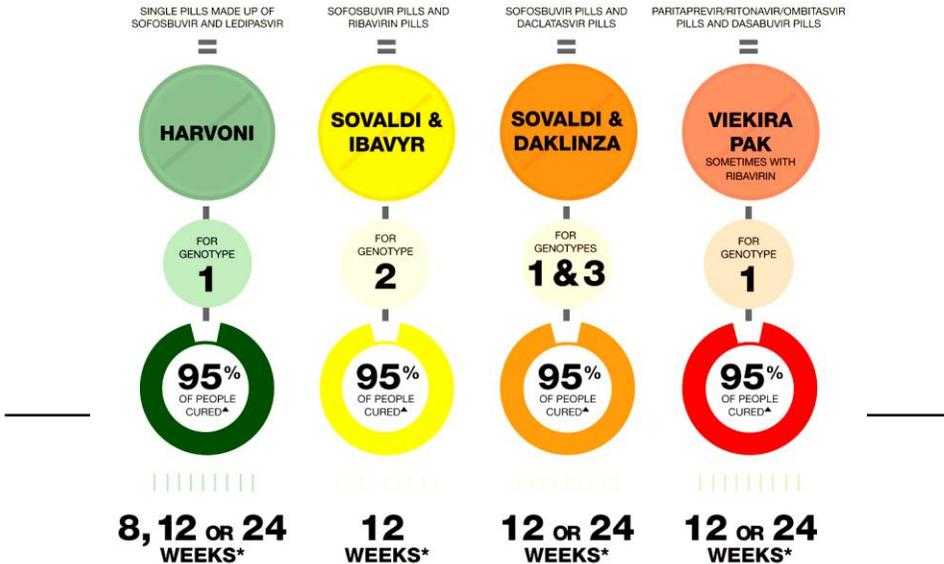
السرطان والفيروسات...

في تكاثره وهي «إنزيم البوليميراز وإنزيم البروتياز وإنزيم الهليكاز» في ضربة واحدة، يُذكر أن العلاج الجديد والمستخدم الآن «سوفالدي» يعمل فقط علي وقف نشاط إنزيم البوليميراز شكل (١٣١).

مثل بقية الفيروسات فإن فيروس سي ضعيف جداً خارج الجسم-الخلايا الحية- حيث قدرته علي البقاء لمدة ١٦ يوم عند درجة حرارة ٢٥ درجة مئوية، ويتأثر بارتفاع درجات الحرارة سلباً فيفقد نشاطه مع ارتفاع درجة الحرارة في الجو الخارجي-البيئة- فيفقد نشاطه ويموت بعد يومين إذا وجد في درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية، ويظل محتفظاً بنشاطه لأكثر من ٦ أسابيع عند درجة ٤ درجة مئوية أو أقل. وبسهولة يمكن قتل الفيروس في الأشياء الملوثة به بعد تسخينها عند درجة حرارة ٦٠ درجة مئوية لمدة ٨ دقائق أو خلال ٤ دقائق عند درجة حرارة ٦٥ درجة مئوية، الامر الذي يعكس ضعف الفيروس خارج الجسم وشراسته وإمساكه لزماد الأمور-يصبح المايسترو- داخل الخلايا المصابة وكذلك صعوبة التخلص منه.

THE NEW HEP C TREATMENTS

TALK TO YOUR DOCTOR, NURSE OR CLINIC ABOUT GETTING
READY FOR TREATMENT



شكل (١٣١) يوضح العلاجات الجديدة لفيروس الكبد سي

للمحافظة على سلامة الكبد فإن بعض التوصيات من قبل المتخصصين في إدارة السياسات الرشيدة في التعامل مع حالات الإصابة بالفيروس مع العلاج أو بعده حيث أوصوا بالآتي:

أولاً: يجب الإمتناع الكامل عن تناول أدوية دون إشراف طبي، وعدم التعرض للمبيدات، والكف عن تناول الوجبات السريعة «فاست فودز»، وعدم تناول الاغذية المحفوظة أو الجبن المطبوخ، أو تناول مكملات غذائية صناعية، وعدم تناول الاغذية الملوثة بالأفلاتوكسين-سموم تفرزها بعض الفطريات-مثل الفول السوداني، والإبتعاد عن تناول الأعشاب والخلطات من الفيتامينات التي تحتوي على دهون تزيد عن المعدل اليومي المقرر، وأخيراً الإبتعاد عن الزيوت المهدرجة.

ثانياً: الإلتزام بنظام غذائي متوازن يحتوي على بروتينات ونشويات وكذلك دهون مسموح بها في حدود السرعات المناسبة حسب السن والطول والوزن تحت رعاية طبية.

ثالثاً: ممارسة الرياضة المناسبة يومياً بشكل منتظم، تحت قواعد وشروط محددة، وينصح بالمشي يومياً على الأقل عشرون دقيقة حيث أن ذلك مفيد جداً للجسم.

خامساً: فيروس الإلتهاب الكبدي بي Hepatitis B virus HBV

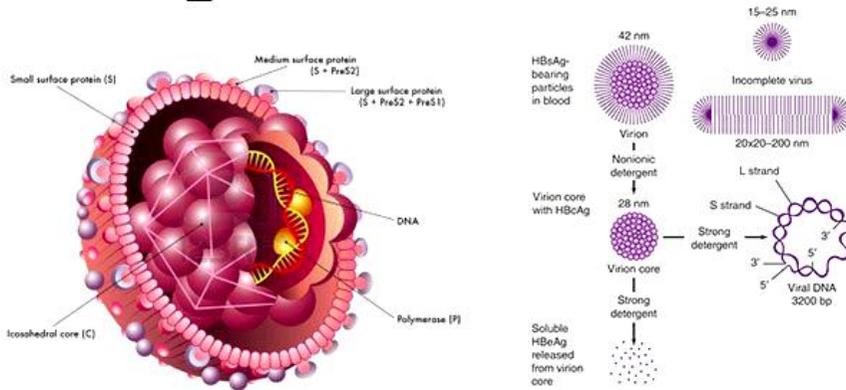
يسبب فيروس الكبد «ب» أمراضاً خطيرة للكبد في الإنسان المصاب بالفيروس منها ما هو متوسط أو مزمنة قد تنتهي بموت المريض في صورة تليف كبدي وسرطان أو فشل كبدي وفي النهاية موت المريض، تقريباً ٢٤٠ مليون لديهم إصابة مزمنة بفيروس الكبد ب HBV، يموت سنوياً أكثر من ٦٨٦ ألف جراء المضاعفات التي يسببها الفيروس، وتشمل الإستسقاء cirrhosis وسرطان الكبد liver cancer. لكن وجود اللقاح الخاص بالفيروس منذ ١٩٨٢ تراجعت تلك النسب نظراً لكفاءة اللقاح والتي وصلت الي ٩٥٪، مما قلل من الإصابات المزمنة وكذلك سرطان الكبد. وطبقاً لما ذكر خلال المؤتمر السنوي للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد «EASL» خلال الفترة من ٩-٢٣ إبريل ٢٠١٧ بامستردام فإن عدد المصابون بفيروس الكبد بي في إن ٢٥٧ مليون مصاب بالفيروس في ٢٠١٥، أي ٥,٣٪ من سكان العالم. هذا وعموماً فإن نسبة الوفيات جراء الفيروسات الكبدية قد زادت بنسبة ٢٢٪ منذ عام ٢٠٠٠، وكانت عدد حالات الوفيات في ٢٠١٥ مليون و٤٢٠ ألف حالة، أي أكثر من الوفيات نتيجة الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب «الإيدز».

خصائص الفيروس:

الفيروس ينتمي لعائلة تسمى «هيبادنافيريدي Hepadnaviridae»، والجزء الفيروسي يُسمى «دان Dane» وهو في الغالب كروي الشكل -بعض أشكال للفيروس أخري قد تكون خيطية أو أشكال أخري- قطره حوالي ٤٢ نانومتر، يحتوي بالداخل حمض نووي دي إن إيه DNA حلقي غير مكتمل «به ثغرة مفرد الخيط من حلقة الحامض النووي الثنائي الخيط ولذا يسمى gapped» ويحتوي أيضاً علي إنزيم بوليميراز، الفيروس مُحاط بغلاف عبارة عن طبقتين من الدهون بها يرتبط بها بروتينات (شكل ١٣٢).

يتم تقسيم الفيروس علي الإستجابة المناعية الي أربعة أنواع Serotypes وهما adr. adw. ayr & ayw وعلي أساس الأماكن الأنتيجينية علي سطح الفيروس «إيبيتوبس epitopes» الي ثمانية أصناف جينية (من A-H) حسب الإختلاف في ترتيب القواعد النيتروجينية علي الجينوم الفيروسي، حيث ينتشر كل صنف ويكون شائعاً في منطقة جغرافية محددة ولذلك يستخدم العلماء تلك الصفة لتتبع أصل المرض وإنتقاله من مكان الي آخر. هذا وتقضي جزيئات الفيروس الكبدي بي معظم حياته مختبئاً داخل الكبد، والبروتينات الموجودة علي سطح جزيئات الفيروس تختلف عن تلك التي يتكون منها وهو في مجري الدم، لذلك لا تتمكن الخلايا الليمفاوية ان تتعرف عليه وتكتشفه في الكبد، وكذلك فإن الأجسام المضادة لا يمكنها الإمساك بالفيروس إلا وهوفي تيار الدم.

Hepatitis B Virus



شكل (١٣٢) تركيب فيروس الكبد ب

إنتقال وإنتشار الفيروس:

مدة بقاء فيروس الكبد ب خارج الجسم **longevity** علي الأقل سبعة أيام، يكون الفيروس فيها قادراً علي إحداث الإصابة خاصة للأشخاص الذين لم يحصلوا علي اللقاح. فترة الحضانة للفيروس (الفترة التي تسبق ظهور الأعراض) هي ٧٥ يوم وممكن ٣٠-١٨٠ يوم، ويمكن تحديد وتشخيص الفيروس ما بين ٣٠-٦٠ يوم منذ بدء الإصابة، والتي قد تتحول خلالها إلي إصابة مزمنة. يمكن للفيروس أن ينتقل من الأم للطفل خلال الولادة-إنتقال رأسي **vertical transmission**، أو إفتقياً **horizontal transmission** من خلال التعرض للدم الملوث بالفيروس، وينتقل أيضاً خلال الأسطح المخاطية إذا لامسها السوائل التي قد تحتوي علي جزيئات الفيروس، مثل سائل المهبل ودماء الحيض، والسائل المنوي، واللعاب. هذا وقد ينتقل الفيروس خلال الإتصال الجنسي خاصة بين متعددي العلاقات والشواذ والذين لم يحصلوا علي لقاح الفيروس، كما ينتقل عن طريق إستخدام السرنجات الملوثة بالفيروس، أو الذين يعملون في المجال الصحي والذين قد يتعرضون للوخز أو الحقن الخطأ، وأيضاً ينتقل الفيروس خلال الوشم وكذلك الأدوات الطبية الغير معقمة ومنها الأدوات التي تستخدم في طب الأسنان والملوثة بالفيروس من خلال دماء المرضى.

الأعراض:

معظم الناس الذين أصيبوا بالفيروس لا تبدو عليهم اعراض خلال طور الإصابة الحاد، البعض تصيبهم أعراض الإصابة الحادة في الأسابيع الاخيرة وتتمثل في إصفرار الجلد والعين-يرقان **jaundice**، مع بول داكن، وتعب شديد، وغثيان، وقيء مع آلام بالطن، والقليل من الأشخاص يصابون بفشل

كبدية **liver failure** والذي قد يؤدي للوفاة. أما الذين تصل بهم الإصابة بالفيروس لإصابة مزمنة والتي قد تصل بهم مع مرور الوقت الي إستسقاء وتليف كبدية أو سرطان بالكبد.

التشخيص:

من الصعب علي المستوي الإكلينيكي التفريق بين فيروس الكبدية وباقي الإلتهابات الكبدية الناجمة عن فيروسات أخرى، لذا وجب إستخدام التجارب المعملية للتشخيص وتحديد الفيروس عن طريق عدة إختبارات لعينات من دم المصابين، ومنها أيضاً يمكن تمييز نوع الإصابة فيما إذا كانت حادة أو مزمنة، من تلك الإختبارات هو الكشف عن وجود «الأنتيجين السطحي للفيروس **acute HBsAg**» حيث أن الإصابة الحادة **acute HBsAg** للفيروس تتميز بوجود **HBsAg** والجسم المناعي المضاد الذي يتكون في بداية الإصابة وهو **IgM «immunoglobulin M** ضد الأنتيجين المركزي **core antigen**، هذا ويكون المريض إيجابي أيضاً لأنتيجين الفيروس **e «hepatitis B antigen HBeAg**» وهذا الأخير يكون علامة للمستوي المرتفع في تضاعف الفيروس.

الإصابة المزمنة تتميز بثبات وبقاء الأنتيجين السطحي للفيروس **HBsAg** علي الأقل ستة أشهر، بما يعني أن بقاء **HBsAg** يكون الدليل الأساسي علي الإصابة المزمنة بالكبد ومن ثم متأخر اص سرطان الكبد **hepatocellular carcinoma**.

العلاج:

لا توجد علاجات خاصة للإصابة الحادة بفيروس الكبدية **HBV**، لذا ينصح بالراحة التامة والتغذية المتكاملة والمتوازنة، بما يعوض السوائل المفقودة نتيجة التقية والإسهال. أما الإصابة المزمنة فيمكن علاجها بمضادات الفيروس **antiviral agents**، والتي تقلل من سرعة الوصول لحالات الإستسقاء والتليف الكبدية، وأيضاً تقليل احتمال حدوث سرطان الكبد ومن ثم إطالة حياة المريض.

وقد أوصت منظمة الصحة العالمية بإستعمال الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم وهي «تينوفوفير **tenofovir** أو إنتكافير **entecavir** لأنهم هم الأكثر فاعلية في تثبيط الفيروس.

الأسبرين وعلاج سرطان الكبد:

أعلن باحثون من تايوان، بقسم **Gastroenterology** بالمستشفى العام في تايوان أن الأفراد المعرضون لمخاطر سرطان الكبد نتيجة إصابتهم بفيروس الكبد بي والذين يتناولون الأسبرين يومياً كعلاج، تقل لديهم فرصة حدوث السرطان مقارنة بالذين لا يتناولون الأسبرين، أعلن الباحثون التايوان ذلك الإكتشاف خلال الإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية لتدارس أمراض الكبد في واشنطن أكتوبر ٢٠١٧. المعروف وحسب الإحصائيات التي تعدها المراكز المتخصصة، أن ٢٥٧ مليون فرد قد أصيبوا بفيروس الكبد بي **HBV** في العالم في عام ٢٠١٥، وكانت تلك الإصابات هي المسؤولة عن وفاة حوالي ٨٨٧,٠٠٠ في العالم، وبالرجوع إلي المعلومات الخاصة بمراكز مقاومة ومكافحة الأمراض **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**، فإن ما يقرب من ١٥-٢٥٪ منهم أصيبوا بأمراض مزمنة في الكبد ومن ثم مشاكل خطيرة بالكبد مثل التليف والسرطان. إستخدم الباحثون قاعدة المعلومات الخاصة بأبحاث التأمين الصحي القومي من اجل تحليل المعلومات للحالات المرضية بفيروس **HBV** المزمنة والتي تم تسجيلها في الفترة من ١٩٩٥ وحتى ٢٠١٢، أوضح الباحثون أن ١,٥٥٣ مريض ممن قد تناولوا الأسبرين يومياً لمدة ٩٠ يوماً علي الأقل وقد أشارت الفحوصات الخاصة بهم قبل بدء العلاج بالأسبرين عدم إصابتهم بالسرطان، قد تراجعت فرصة إصابتهم بالسرطان بنسبة كبيرة مقارنة بأمثالهم الذين لم يتناولوا الأسبرين، أي ان الدراسة أشارت إلي أن الذين تناولوا الأسبرين يومياً كان التأثير التراكمي لسرطان الكبد **hepatocellular carcinoma (HCC)** أقل (٢,٨٦٪) بينما الذين لم يتناولوا الأسبرين كانت النسبة ٥,٥٩٪،

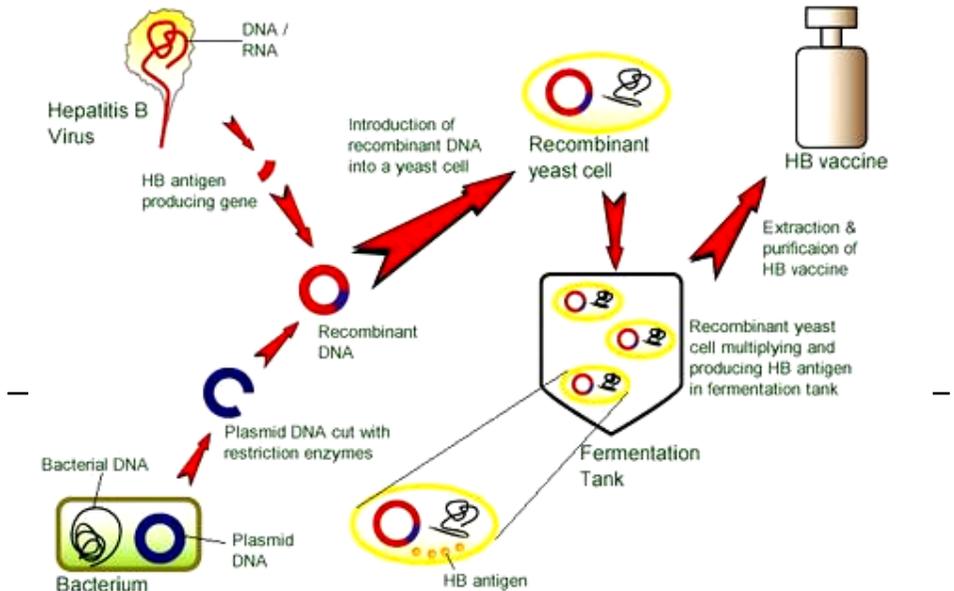
والخلاصة أن مخاطر حدوث السرطان في الفترة منذ الإصابة بالفيروس وحتى حدوث السرطان (خمس سنوات) كانت ٣٧٪ بين الذين تناولوا الأسبرين.

اللقاح:

أوصت منظمة الصحة العالمية بأن يحصل جميع الأطفال علي لقاح فيروس الكبد بي، بأقصى سرعة وبعد الولادة أي خلال ٢٤ ساعة، وتعقب جرعة الولادة تلك جرعتين أو ثلاث أخريين لإتمام السلسلة الأولى، والتي يعقبها جرعات أخري حسب توصية الطبيب. تعطي الجرعات الكاملة من لقاح هذا الفيروس مستوي مناسب لحماية كاملة من الإصابة بالفيروس نسبة النجاح اكثر من ٩٥٪ في الأطفال وصغار البالغين، وتستمر تلك المناعة أو الحماية علي الأقل عشرون عاماً وقد تكون طيلة الحياة، لذا تنصح المنظمة بأخذ جرعات تحفيزية **booster vaccination** للذين أكملوا الثلاث جرعات.

إحدي طرق إنتاج اللقاح لهذا الفيروس هي طريقة اللقاح معاد الإتحاد **recombinant HB vaccine** والتي يتم فيها أخذ الجزء من جينوم الفيروس المسئول عن تحفيز الخلايا المناعية لتكوين أجسام مضادة، ثم غرسها في بلازميد والذي بدوره يتم إدخاله في خلية الخميرة والتي بدورها تتولي عملية إنتاج الأنتيجين الفيروسي شكل (١٣٣).

Production of Recombinant HB Vaccine



شكل (١٣٣) طريقة إنتاج لقاح لفيروس الكبد بي HBV

سادساً: فيروس الخلايا التائية الليمفاوية

Human T-lymphotropic virus HTLV-1

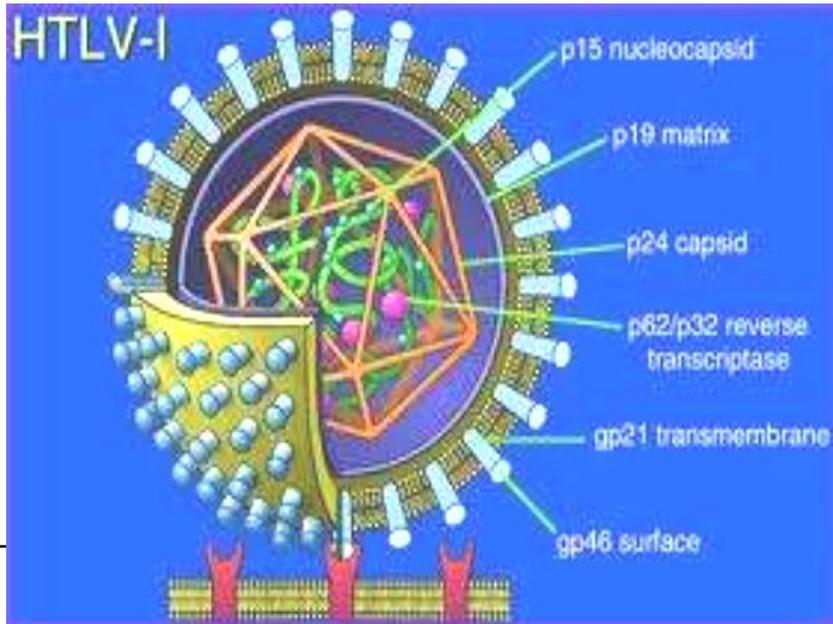
فيروس الخلايا التائية الليمفاوية يرتبط بنوع من أحد سرطانات الدم وهو «لوكيميا-الخلايا الليمفاوية» ونوع آخر من سرطان الدم الغير هودكين «Non-Hodgkin lymphoma» والذي يسمى سرطان الدم «لوكيميا الخلايا التائية عند البالغين «ATL»، اكثر من عشرة ملايين مصابون بهذا الفيروس، حوالي خمسة ملايين منهم في أفريقيا، مسبباً السرطان، كما يتواجد هذا النوع من السرطان نتيجة للإصابة بالفيروس في جنوب اليابان، والكاريني، ووسط أفريقيا وكذلك أجزاء من أمريكا الجنوبية، وبعض من مجموعات المهاجرين في جنوب شرق الولايات المتحدة الأمريكية.

بالرغم من أن بعض المصابون بهذا الفيروس لا تصاحبهم شكاوي أو مشاكل

صحية، فإن البعض الآخر يظهر عندهم بعض المشاكل التي تضر بالصحة.

وصف وتركيب الفيروس:

ينتمي هذا الفيروس إلى فئة من الفيروسات تسمى «الفيروسات المتراجعة retroviruses»، ضمن عائلة **Retroviridae** والتي منه فيروس «الإيدز» الفيروس كروي مغاف **enveoped** قطره حوالي ١٠٠ نانومتر، ومنه سبعة انواع جينية **genotypes**، ويحتوي الفيروس على حامض نووي «آر إن إيه RNA موجب» وإنزيم الناسخ العكسي **reverse transcriptase**، والذي بمساعدته يتحول الحامض النووي للفيروس من «آر إن إيه RNA» إلى «دي إن إيه DNA»، ومن ثم يقوم إنزيم آخر يسمى «إنتيجراز **integrase**» بربط «دي إن إيه» مع جينوم الخلية في الإنسان المصاب، والذي يسمى «فيروس أولي بروفيروس **provirus**» ويظل كجزء من جينوم الخلية وبذلك يمكنه بعد ذلك التحكم في معدل إنقسام ويجعلها تنقسم بمعدل أسرع من الخلايا العادية وبذلك تتحول إلى سرطانية. وبالرغم من أن هذا الفيروس يشبه إلى حد كبير فيروس نقص المناعة المكتسب «إيدز» الذي يصيب الإنسان، إلا انه لا يتسبب في مرض نقص المناعة شكل (١٣٤).



شكل (١٣٤) يوضح رسم تخطيطي لتركيب فيروس HTLV-1

إنتقال الفيروس:

ينتقل الفيروس خلال سوائل الجسم، منها الدماء الملوثة بالفيروس، خلال نقل الدم، المشاركة في استخدام السرنجات، من الأم للطفل خلال الرضاعة، والسائل المنوي، وخلال الإتصال الجنسي، أي أنه ينتقل بنفس الطريقة التي ينتقل بها فيروس الإيدز.

العلاج:

بما أن المصابون بهذا الفيروس، يكونون عرضة لمخاطر الإصابات الميكروبية الإنتهازية **opportunistic infections**، لذا فغن العلاج يعتمد علي نوع تلك الإصابة، وقد يستخدم أيضا العلاج الكيميائي الشديد **chemotherapy** أو مضادات الفيروسات المتراجعة **antiretroviral agents**، أو الإنترفيرون وغيرها من شبيهات القواعد النيتروجينية **nucleotide analogue**.

سابعاً: فيروس بوليوما خلية ميركل

Merkel cell polyoma virus MCV

أكتشف هذا الفيروس عام ٢٠٠٨م في عينات لنوع نادر وعنيف من السرطان بالجلد **highly aggressive skin cancer** يُسمى سرطان خلية ميركل **Merkel cell carcinoma**، يذكر أن غالبية الناس يصابون بهذا الفيروس والتي قد تكون غالباً في مراحل الطفولة، وعادة لا تسبب تلك الإصابة بهذا الفيروس أية

السرطان والفيروسات ...

أعراض، لكن قد يؤثر في الحمض النووي للخلايا التي يصيبها، والتي تؤدي لحدوث سرطان خلية ميركل، وتقريباً كل السرطانات التي تحدث لخلية ميركل مرتبطة بالإصابة بهذا الفيروس. ينتقل الفيروس ويصيب الفيروس خاصة كبار السن الذين لديهم ضعف في الجهاز المناعي ومنهم الذين يتناولون أدوية تثبيط المناعة لتثبيت الأعضاء التي نقلت إليهم، وأيضاً مرضى الإيدز. ومن غير الواضح كما يقول العلماء حتي الآن كيفية الإصابة بهذا الفيروس، لكن الإصابة توجد في أماكن عديدة بجسم المصاب وتشمل الجلد واللعاب شكل (١٣٥).

وصف الفيروس:

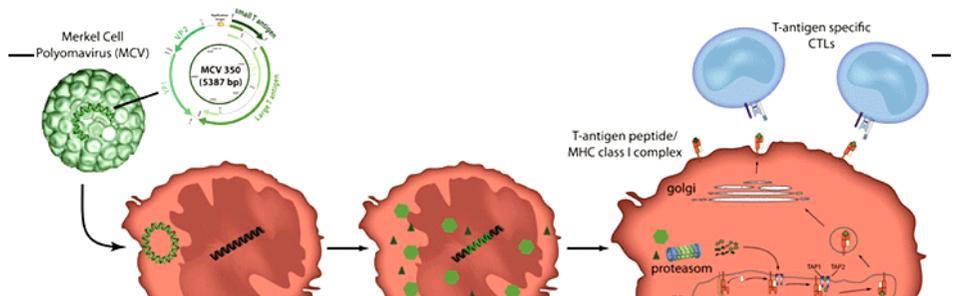
فيروسات بوليوما خلية ميركل كروية، غير مغلفة، تحتوي حامض نووي «دي إن إيه ثنائي الخيط dsDNA» به ٥٤٠٠ قاعدة مزدوجة.

الوقاية:

المصابون بسرطان خلية ميركل لا يمكنهم نقل الفيروس لغيرهم، نظراً لأن الفيروس قد حدث له طفرة **mutation**، ومن ثم لا تتاح له فرصة كي ينتقل من الورم السرطاني نظراً لتغييره، أيضاً ولأن معظم الناس قد تعرضوا للفيروس بشكل طبيعي ومن خلال آخرون خلال مراحل الطفولة وحتى البلوغ. لذا ينصح بالابتعاد عن أشعة الشمس الحارقة، وأيضاً استعمال المراهم المضادة للشمس **sun losion**.

تشخيص الفيروس:

يتم تشخيص وتحديد الفيروس من خلال الحامض النووي الفيروسي **DNA**، باستخدام تقنية بي سي آر **PCR**، والنتيجة يتم تحديد التسلسل النيوكليوتيدي له **sequence**، لمعرفة ما إذا كانت الطفرة السرطانية الخاصة بنوع سرطان خلية ميركل قد حدثت ومن ثم موجود أم لا.

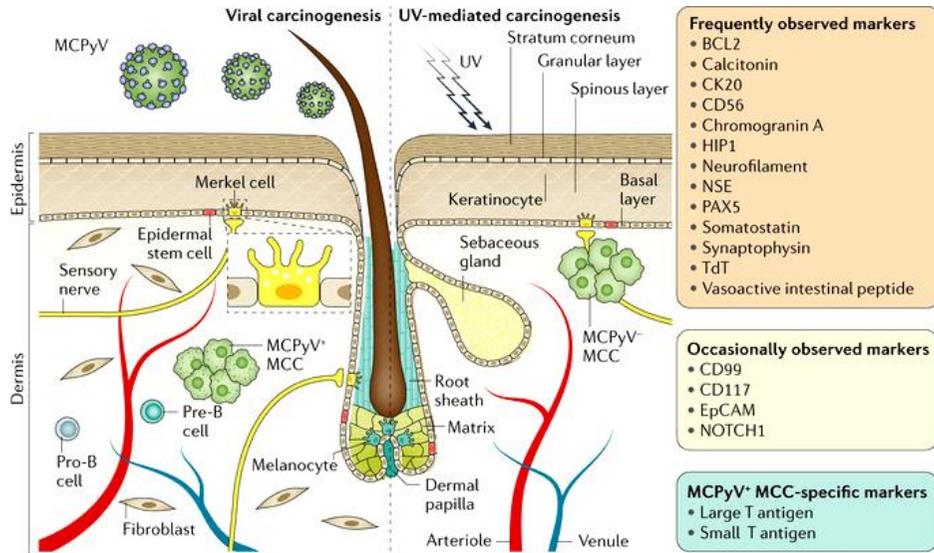


شكل (١٣٥) يوضح خطوات الإصابة بفيروس خلية ميركل

سرطان خلية ميركل الخبيث:

في بحث تم نشره في **Nature Reviews Disease Primers** 3، في عام ٢٠١٧، تناول سرطان خلية ميركل الخبيث **Merkel Cell Carcinoma (MCC)**، وهو سرطان نادر وعنيف، يصيب الجلد ببعض الصفات العصبية، كما يرتبط نقل المرض بفيروس خلية ميركل **Merkel cell polyomavirus**، او التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية، والتي تسبب حدوث طفرات في **DNA** الخلايا بالجلد، لكن في نصف الكرة الشمالي وبشكل ملحوظ، فإن غالبية حالات مرض **MCC** تكون نتيجة للإصابة الفيروسية، في المقابل فإن المناطق التي تتعرض للكثير من الأشعة فوق البنفسجية يعود السرطان لتأثير تلك الأشعة. تشابه سريريا ونسجياً حالتها المرض الناتجة من تأثير الفيروس والتي تنتج بتأثير الأشعة، وكذلك في الأعراض التي تخص هذا المرض، حيث يظهر المرض في صورة ندبات او عقد **nodules** بالجلد، ولتأكيد تشخيص المرض، يتم إجراء الفحوصات والإختبارات المعملية، وكذلك عمل الفحوصات الهستولوجية للأنسجة المصابة، وتصوير-لقطة-للواسمات المناعية في تلك العقد أو الندبات

الجلدية، ويعتبر إستئصال الورم الجلدي أو تلك العقد الجلدية هو اول خطوة في عملية علاج هذا السرطان، هذا إذا لم يكون من المتاح العلاج بالإشعاع، حيث يمكن مقاومة هذا المرض بإستخدام الإشعاع، هذا فضلاً علي ان العلاج الكيماوي هو البديل الاوحد في تلك الظروف، خاصة في الحالات المتقدمة من السرطان، وقد أثبتت بعض مشطات الحاجز المناعي كفاءة كبيرة في العلاج (شكل ١٣٦).



شكل (١٣٦) يبين تأثير فيروس خلية ميركل علي خلايا الجلد

ثامناً: فيروس نقص المناعة المكتسب «إيدز»

Human immunodeficiency virus HIV

فيروس الإيدز AIDS لا يسبب سرطان بشكل مباشر، لكن المصابون بهذا الفيروس تزيد لديهم مخاطر الإصابة بالعديد من انواع السرطانات، خاصة التي ترتبط بفيروسات أخرى. الفيروس نفسه لا يقتل الإنسان الذي يصيبه، لكن عندما يصيب هذا الفيروس الإنسان يؤدي إلي تدهور تدريجي في كفاءة الجهاز المناعي له، مما يعطي فرصة كبيرة لإصابته بالميكروبات الإنتهازية، مثل بكتريا السل **Mycobacterium tuberculosis** وبعض الفطريات **Cryptococcosis** التي تسبب أمراض خطيرة مثل الإلتهاب السحائي وكذلك حدوث سرطانات مختلفة. حوالي ٥,٧٠٠ حالة إصابة بالفيروس كل يوم في العالم و ٢٤٠ حالة إصابة بالفيروس كل ساعة، لذا أصبح هو ثالث مرض علي مستوى الامراض في العالم.

نشأة الفيروس:

أجمع العلماء علي ان أول حالة إيدز ربما تكون قد أتت من إفريقيا، خاصة الثمانية بلدان في وسط غرب إفريقيا، لكن ٨٠٪ منها تخص فقط زائير (الكونغو حالياً)، حيث أنه ومنذ ١٩٧٥ ظهرت هناك حالات مرضية غير معتادة ومميتة، وكانت منتشرة بين أفراد المجتمع في زائير، وعندما ذهب فريق الباحثين من مركز مكافحة الأمراض CDC إلي زائير لفحص تلك الحالات الغامضة، فجاءت النتائج تؤكد أنها إصابات لفيروس الإيدز، والذي هو السبب وراء حالات الوفيات الكثيرة هناك في ذلك الوقت. في مايو ٢٠٠٦ إستطاع باحثون من أمريكا وفرنسا والمملكة المتحدة والكاميرون من عزل فيروس الإيدز من براز لسلاطات

من فصيلة الشمبانزي التي تستوطن غرب أفريقيا، بما يؤكد بشكل كبير أن فيروس الإيدز هو احد الصور المتحورة من فيروس نقص المناعة الذي يصيب حيوانات الرئيسيات **Primate**، وذلك بعد أن إكتسب بعض الخصائص التي تمكنه من إصابة الإنسان. ويعتقد العلماء أن الفيروس قد إنتقل محلياً عبر نهر السانغا في الكامبيرون جنوباً إلي نهر الكونغو المصدر الرئيسي للعدوي، كما يعتقد الباحثون ان التحور الذي حدث بالفيروس قد حدث منذ ٥٠-٧٥ عاماً، لكن أول حالة إصابة بالإيدز تم توثيقها، تعود لرجل غير معروف عام ١٩٥٩ وذلك إستناداً إلي تحليل لعينة الرجل الكنشاسي، والذي يعتقد انه قد أصيب بالعدوي ومات جراء تلك العدوي بفيروس الإيدز.

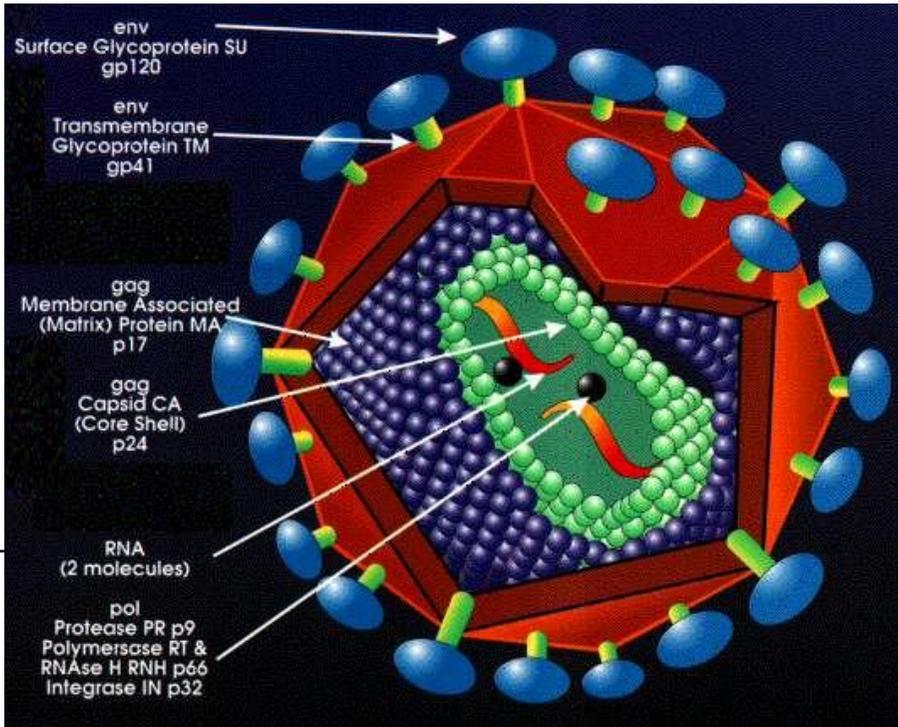
وصف الفيروس:

ينتمي فيروس الإيدز الي لعائلة الفيروسات المتراجعة **Retroviridae** وتدخل ضمن الفيروسات المسببة للإصابات الكامنة والمزمنة وتتميز بأن فترة حضانتها طويلة. يوجد نوعان جينيان للفيروس وهما حسب ترتيب إكتشافهما «إتش أي في وان **HIV-1**» و«إتش أي في تو» **HIV-2** النوع الجيني الأول **HIV-1** هو الأكثر شيوعاً ومسئول عن أغلب الإصابات الموجودة في العالم، بينما النوع الثاني يصيب قليل الحدوث أو الإصابة في البشر وتتحصر إصاباته في غرب إفريقيا. الفيروس كروي الشكل تقريباً قطره حوالي ١٢٠ نانوميتر (أصغر حوالي ٦٠ مرة من خلية كرة الدم الحمراء)، يحتوي علي حامض نووي مكون من قطعتين من الحمض النووي آر إن إيه **RNA** كل واحدة مفردة الخيط وموجبة، كما يحتوي أيضاً في المنتصف بجوار الحمض النووي علي بعض الإنزيمات اللازمة لتضاعف- تكاثر- الفيروس وهي إنزيم الناسخ العكسي وإنزيم الإنتيجراز وإنزيم البروتيز وإنزيم الريبونوكلياز شكل (١٣٦).

بالإضافة إلي للمحفظة البروتينية (الكابسيد) التي تحيط بالحمض النووي وتسمي إختصاراً «جاج **Gag**» حيث الحرف الأول **G** مأخوذ من كلمة مجموعة

السرطان والفيروسات...

group، و **ag** مأخوذة من **antigens** وهي بروتينات النخاع **matrix** والقلب **core**، إضافة إلى بروتينات الخارج في الغلاف تسمى **env** عبارة عن من الخارج عبارة عن غلاف مكون من طبقتين من الدهون (فوسفوليبيدات) مأخوذة من الغشاء البلازمي للخلية التي خرج منها غرورز فيها رؤوس بروتينية وهي جليكوبروتينات «**gp120**» تحملها سيقان مثبتة بالكابسيد مكونة من ثلاث جزيئات تسمى «**gp41**» والتي تلعب دوراً كبيراً في الإمساك برؤوس الغلاف هذا بالإضافة إلى معقد من الجليكوبروتين والذي يساعد الفيروس في الارتباط والإندماج مع المستقبلات والغشاء البلازمي للخلية الحساسة للإصابة بالفيروس الموجودة في الإنسان. وتعد بروتينات الغلاف خاصة **gp 120** هي الهدف الذي يعمل عليه العلماء في أبحاثهم لإيجاد آلية لتحطيمه وبالتالي يفقد الفيروس جزء هام جداً لعملية الارتباط بالخلية في بداية التكاثر ومن ثم قطع الطريق علي الفيروس حتي لا تتم عملية التضاعف من بدايتها، هذا بالإضافة إلى بروتينات عبارة عن إنزيمات وتسمى إختصاراً بول **pol** وهي إنزيم البروتياز **protease** وإنزيم الناسخ العكسي **reverse transcriptase**، وإنزيم إنتيجراز **integrase**.



شكل (١٣٦) تركيب فيروس الإيدز

الأعراض:

من ٥٠-٩٠٪ من الإصابات بدون أعراض **a symptomatic**، والأعراض تبدأ في الظهور عموماً بعد ٥-٣٠ يوم من التعرض للفيروس. والأعراض العامة للإصابة تشمل حمى، تعب، إرهاق، غثيان، قيء وإسهال، فقدان في الوزن، تورم الغدد الليمفاوية **lymphadenopathy**، إلتهاب في الزور، طفح جلدي، قرح في الإشية المخاطية، وإلتهاب سحائي **aseptic meningitis**.

يصيب فيروس الإيدز خلايا كرات الدم البيضاء بصورة أساسية تلك التي تعرف بالتائية المساعدة **helper T-cells**، خاصة التي تحمل مستقبلات **CD4+**، تلك الخلايا ينخفض مستواها-عددها-بصورة كبيرة مع وجود الفيروس بالجسم، مما يجعل ذلك أحد الأدلة الكبيرة علي وجود الفيروس، وأيضاً الخلايا التائية التي تحمل مستقبلات **CD8**، لذا فإن وجود الفيروس بها وتحطيمه لها يضعف مناعة الجسم مما يؤدي إلي هبوط مستواها في الدم، كما يصيب أيضاً خلايا ماكروفاج **macrophages**، والخلايا البائية **B cells** وأيضاً الخلايا الشجيرية **dendritic cells** مما يمهد الطريق لميكروبات إنتهازية منها بكتريا السل وبعض الفطريات، وأيضاً فيروسات تسبب امراض سرطانية مثل فيروس الورم الحليمي **HPV** مؤدياً لتكوين السرطان المعروف بهذا الفيروس، وتسبب السرطان والذي يحدث حوالي ٤٠٪ من المصابين هذا إضافة إلي أن ضعف مناعة

الجسم تسهل إستمرار نمو الخلايا السريع والمستمر أي «سرطاني» ومن ثم تكوين الأورام السرطانية. أيضاً تزيد الإصابة بفيروس الإيدز من مخاطر الإصابة بسرطان كابوسي ساركوما **Kaposi sarcoma**، وكذلك سرطان عنق الرحم **cervical cancer**، عموماً وكما يقول العلماء فإن وجود الفيروس بالجسم يعمل علي إرتفاع مستوي مادة «السيتوكينات **cytokines**» مما يؤدي إلي نمو زائد في الخلايا مما يشجع تضاعف بعض الفيروسات السرطانية **oncogenic viruses** في تلك الظرف بالخلايا منها «فيروس إبشتاين بار **EBV**، وفيروس **HHV8**، وفيروس بابلوما في الإنسان **HPV**».

كما يرتبط بأنواع سرطانية أخرى مثل «ليمفوما الغير هودجكين **non-Hodgkin lymphoma**» خاصة ليمفوما الجهاز العصبي المركزي، هذا بالإضافة إلي بعض السرطانات الأخرى والتي ترتبط أيضاً بفيروس الإيدز وهي:

١- سرطان الشرج

٢- سرطان هودكين

٣- سرطان الرئة

٤- سرطان الفم والزور

٥- سرطان الكبد

٦- بعض سرطانات الجلد

طرق إنتقال الفيروس:

ينتقل الفيروس عند التعرض لدم من مصاب بالفيروس أو سوائل الجسم، كما ينتقل عن طريق الإتصال الجنسي خاصة إذا إتصلت الإفرازات الناتجة من العملية الجنسية لشخص مصاب-السائل المنوي- مع الأغشية المخاطية الموجودة في الشرج والمستقيم وذلك للشخص المستقبل أو في الفرج أو في الفم

وذلك في حالة عدم إستخدام الواقي (العازل الطبي) الذكري، وخلال نقل الأعضاء من شخص مصاب إلي آخر سليم.

يمكن أن ينتقل الفيروس من الدماء الملوثة بالفيروس، خاصة المشاركة في السرنجات بين متعاطي المخدرات، وأيضاً من الأم الحامل للجنين خاصة خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل وحتى أثناء الولادة، كذلك تزيد الرضاعة من فرصة إنتقال الفيروس للرضيع من الأم المصابة بنسبة قد تصل الي ٤٪. كما أكدت الأبحاث من أنه ليس هناك خطورة لإنتقال الفيروس من خلال براز أو الإفرازات الانفية أو اللعاب أو بصاق أو عرق أو دموع أو بول أو تقيء المصاب طالما لم تصل إليها دم من الشخص المصاب نفسه. لا ينتقل الفيروس عبر لدغ الحشرات، أو خلال الماء أو العطس أو الكحة، او المشاركة في أدوات الطعام مثل الأطباق، وكذلك لا ينتقل خلال حمامات السباحة، أو العرق أو الدموع.

الكشف عن الفيروس في المرضي:

لأن الإصابة بالفيروس تظل كامنة لسنوات عديدة (أكثر من عشر سنوات)، يوصي مركز مقاومة الأمراض CDC بالفحص بداية من سن ١٣-٦٤ سنة، علي الأقل مرة واحدة في العام كإجراء وقائي، يتم تشخيص الإصابة بفيروس الإيدز عن طريق إستخدام تقنية «الإليزا ELISA» وذلك لتحديد الأجسام المضادة للفيروس في عينة من سيرم الشخص الذي نريد إختباره للنوع الأول HIV-1، فإذا كانت النتيجة سالبة للأجسام المضادة أي لا توجد في دم المريض، يعني ذلك أنها سالبة للفيروس أيضاً أي لم تحدث إصابة لهذا الشخص بالفيروس، أما الأشخاص الإيجابيين لهذا الإختبار- توجد في دمائهم أجسام مضادة للفيروس- فإنه يتم إعادة نفس الإختبار للتأكد فإذا كانت النتيجة هي نفسها (إيجابية) يتم إجراء إختبار تأكيدي لإثبات وجود الفيروس وذلك عن طريق تقنية الويسترن بلوت Western-blot وتعتمد علي فصل البروتين، أيضاً يستخدم إختبار الفلورسين المناعي IFA» والذي يعتمد علي تعليم الأجسام المضادة بمادة الفلورسين

والذي يعطي وميض يمكن تحديده بالطرق المناسبة وإذا كانت النتيجة إيجابية أكد ذلك بما لا يدع مجالاً للشك من إصابة المريض بالإيدز.

اللقاح:

معدل حدوث طفرات في هذا الفيروس يعتبر سريع ودائم لذلك فإن الأجسام المضادة للسلاطة التي دخلت الجسم في البداية لا تصلح للتفاعل والقضاء علي السلاطات الجديدة الناتجة من عملية التطفر هذه وهذا يفسر السر في عدم التمكن حتي الآن من الحصول علي لقاح فعال ضد هذا الفيروس بالإضافة الي أسباب أخري، إلا أنه تمت محاولات في السابق حيث ظهر لقاح لفيروس الإيدز ونشر البحث في ٢٠٠٩ تم إنتاجه بإستخدام «**recombinant gp 120 protein**» ويتم إستخدامه في صورة ١٢ حقنة علي مرتين، وكانت نتيجته تقليل حدوث الإصابة في الذين حصلوا علي اللقاح بنسبة ٣١٪ مقارنة بمن أخذوا جرعات وهمية (بلاسيبو). يعمل العلماء الآن لإنتاج لقاح فعال يحقق نسبة وقاية من الإصابة أعلي من ذلك.

لذلك وللوقاية يجب تجنب الممارسات الجنسية الغير آمنة مع أشخاص مصابون بالفيروس، كذلك تجنب إستخدام السرنجات الملوثة أو المستعملة من أشخاص مصابون بالفيروس، وأخيراً يجب علي المرضى إستخدام العلاجات التي تقلل من تدهور الجهاز المناعي، ومن ثم تقلل من خطورة حدوث السرطانات.

دراسة عن لقاح جديد واعد للفيروس:

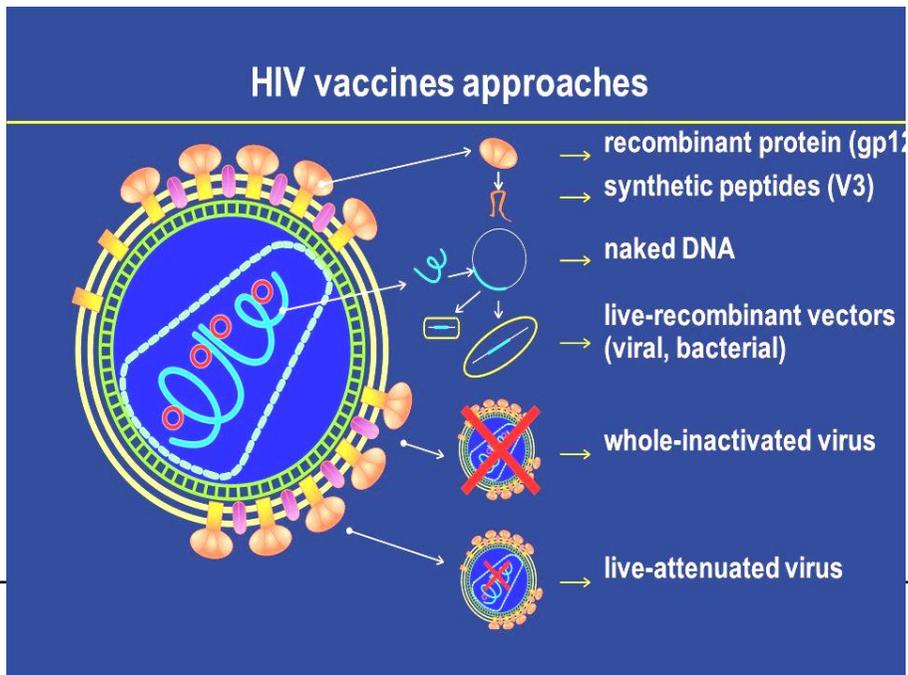
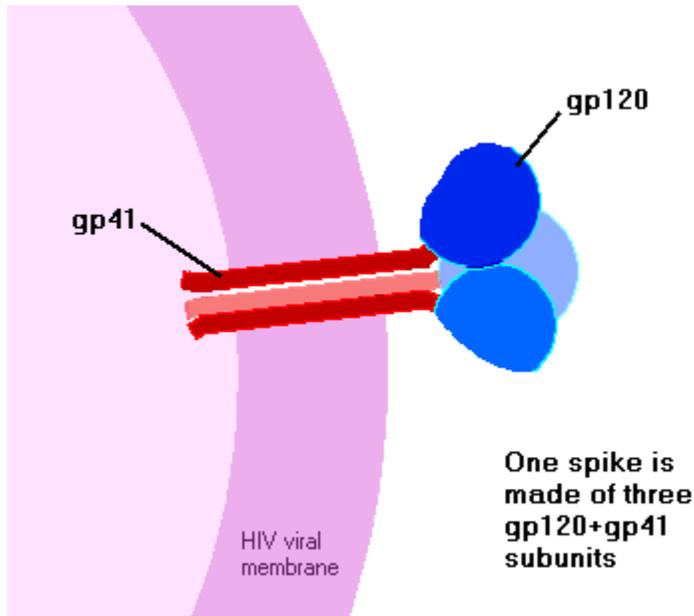
باحثون من جامعة ميريلاند **Maryland** وجامعة ديوك **Duke** قاموا بتصميم لقاح من «بروتين-سكر **protein-sugar**» والذي حفز الخلايا المناعية في حيوانات التجارب بصورة كبيرة، بما يشير بأن ذلك اللقاح سوف يكون واعداً وناجحاً للوقاية ضد فيروس الإيدز. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Cell**

Chemical Biology في ٢٦ أكتوبر ٢٠١٧.

اللقاح عبارة عن جزئين، جزء بروتيني وهو في أشواك غلاف الذي يحيط بالفيروس والتي تسمى gp120، والجزء الثاني وهو من السكر ويغطي بروتين gp120، هذا وقد إكتشف الباحثون أن الأشخاص -النادرين- الذين إصيبوا بالفيروس وتغلبوا عليه، وجدت في دمائهم أجسام مضادة خاصة بالبروتين gp120 ومن ثم عند إضافتها له تقوم بمهاجمته، لذلك كانت هناك محاولات عديدة لإنتاج لقاح لفيروس الإيدز يستهدف بروتين gp120، لكن تلك المحاولات باءت بالفشل لسببين، أولهما، أن السكر الذي يحيط بالفيروس يتشابه مع السكر في جسم الإنسان، لذا فلا تشعر الخلايا المناعية بأن هذا السكر الخاص بالفيروس جسم غريب، ومن ثم لا تستجيب لتكوين أجسام مضادة لهذا السكر الخاص بالفيروس، السبب الثاني هو وجود أكثر من ٦٠ سلالة من فيروس HIV، هذا إضافة إلي حدوث طفرات بالفيروس بصورة مستمرة، لذلك الأجسام المضادة الخاصة ببروتين gp120 لسلالة واحدة لا تصلح في الوقاية والحماية من الإصابة بسلالات الفيروس الأخرى، وللتغلب علي تلك العقبات، ركز وانج Wang ومعاونه علي جزء بروتيني موجود في بروتين gp120 والذي يشترك في جميع السلالات- بنفس التركيب، حيث قام الباحثون بإستخدام طرق الكيمياء التخليقية، ودمج الجزء البروتيني المشترك في جميع السلالات من بروتين gp120 مع جزء من السكر، وذلك لكي يحاكي الجزء من السكر الموجود في غلاف الفيروس، ثم قاموا بحقن هذا المركب (لقاح بروتين-سكر) في الأرانب، والتي إستجابت وأنتجت أجسام مضادة ضد ذلك المركب، وبعد فصل تلك الأجسام المضادة من دم الأرانب، وإضافتها لبروتين gp120، إستطاعت تلك الأجسام المضادة مهاجمة والإمساك بالبروتين gp120، وذلك في أربعة من سلالات الفيروس السائدة منها، في المقابل فإنه عند حقن الأرانب بلقاح مكون من الجزء من بروتين gp120 فقط دون جزء السكر، فإن الأجسام المضادة الناتجة إرتبطت فقط بالسلالة الواحدة من الفيروس والتي هي منها اصلاً، هذا ووضح الباحثون

السرطان والفيروسات...

أن حيوانات التجارب أنتجت الأجسام المضادة خلال شهرين فقط، بينما يحتاج الإنسان المصاب بالفيروس إلى سنين عديدة حتي تتكون فيه أجسام مضادة للفيروس (شكل ١٣٧).



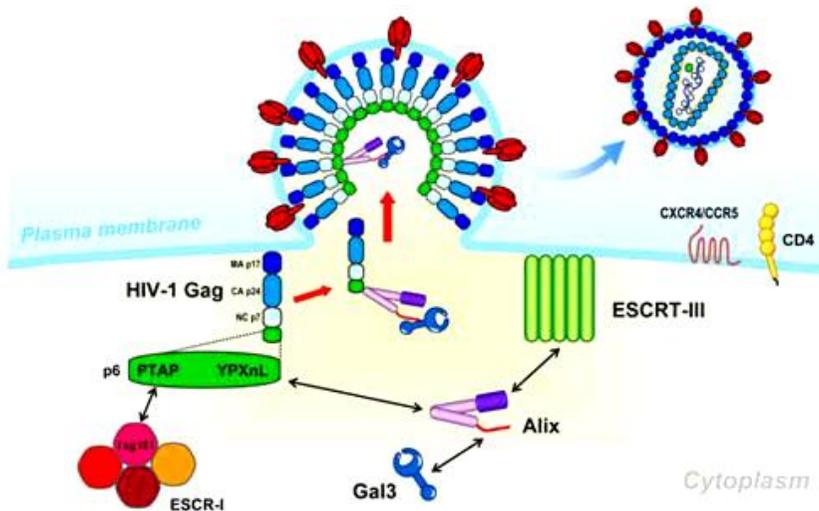
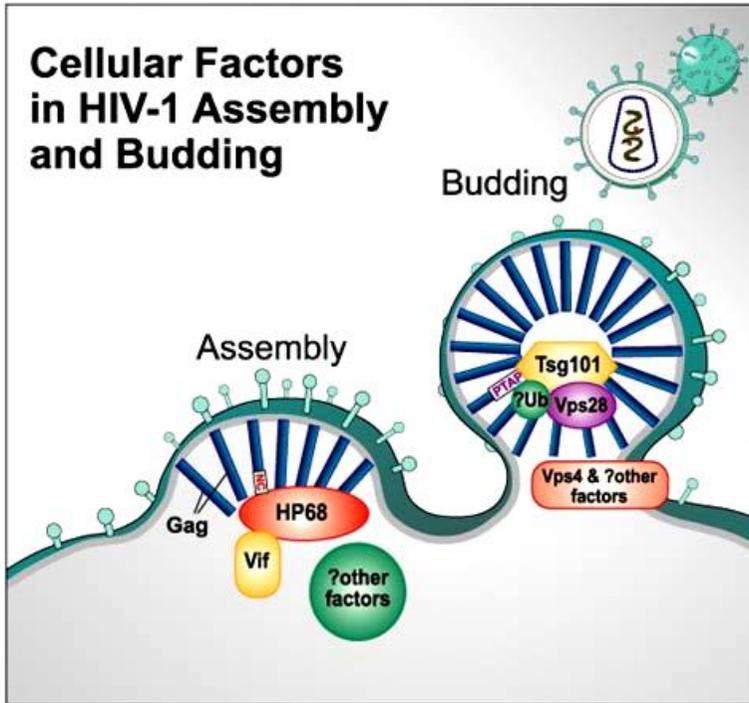
شكل (١٣٧) يبين تركيب أشواك غلاف فيروس الإيدز التي تستخدم في اللقاح

كشف السر في كيفية إختطاف فيروس الإيدز لمكونات الخلايا لحسابه:

عدد من العلماء في جامعة شيكاغو، إستخدموا نموذج الكمبيوتر، للكشف عن ومحاكاة تفاصيل كانت غامضة حول العملية التي يستغلها الفيروس ومن ثم يقوم بدفع الخلايا لمساعدته في إنتشار جزيئاته الناتجة من تضاعفه في الخلية، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية **Proceedings of the National Academy of Sciences** وذلك في ٧ نوفمبر ٢٠١٧. المعروف انه وبمجرد دخول الفيروس إلى الخلية، فإنه يدفع الخلية لصنع كبسولة صغيرة تحيط بغلافه من الخارج، تلك الكبسولة تخرج من خلال غشاء الخلية بعملية تسمى التبرعم **budding**، وبعد تحرر الكبسولة من غشاء الخلية تسبح بعيداً كي تصيب خلايا أخرى بالجسم، وحينما تدخل إلى الخلية الجديدة، تسقط وتحلل تلك الكبسولة، محررة الحمض النووي كي يبدأ في عمله. تشمل عملية التبرعم معقد بروتيني موجود في أشواك غلاف الفيروس يسمى بروتين «جاج **Gag**»، وعن طريق النمذجة بالكمبيوتر، إستطاع العلماء من تصور ومحاكاة لآلية فعل بروتين جاج **Gag** والتي أكدت الإختبارات تصور العلماء عن تلك الآلية، النموذج الذي وضعه العلماء والذي يوضح الأجزاء المفقودة من حلقة تجميع بروتين جاج **Gag** والتي أوضحت نتائج الدراسة عن كيف أن هذا البروتين يستغل بنية الخلية في التحضير لعملية التبرعم، إستعداداً للخروج كي يصيب الخلايا الأخرى، تلك الصورة الواقعية، سوف تكون بمثابة التعرف علي «كعب أخيل» فيروس الإيدز، والتي من ثم سوف تحفز الباحثون لإكتشاف علاجات تدخل للفيروس من خلال نقطة الضعف تلك، من اجل أن توقف تجميع بروتين جاج **Gag**، والذي ينتج عنه

السرطان والفيروسات...

إيقاف عملية التبرعم، وبذلك تعطل عملية إنتشار الفيروس وإصابته لخلايا أخرى، والتي معناها موت الفيروس (شكل ١٣٨).



شكل (١٣٨) يبين خروج فيروس الإيدز من غشاء الخلية بالتبرعم

العلاج:

يتم العلاج عن طريق المضادات الفيروسية، فقد إستخدمت العديد منها وكانت تهدف الي تعطيل أي خطوة أو عملية من خطوات تضاعف الفيروس من بداية إرتباط الفيروس بمستقبلات الخلية وحتى تحطيم الإنزيمات التي يحتويها الفيروس ويعتمد عليها في تكاثره وأهما إنزيم الناسخ العكسي والمسئول عن تحويل الحمض النووي الفيروسي أر إن إيه RNA الي دي إن إيه، وأيضاً إنزيم الإنتيجراز والمسئول عن إندماج دي إن إيه الذي نتج من فعل إنزيم النسخ العكسي في جينوم «دي إن إيه» الخلية. حاول العلماء إنتاج خليط من مضادات فيروسية تستهدف أكثر من هدف للفيروس في وقت واحد بحيث يكون لها تأثير مضاعف وشديد في القضاء علي الفيروس وضمان ذلك بنسبة كبيرة.

في تقرير عن مكافحة الإيدز لمنظمة الأمم المتحدة ٢٠ يوليو ٢٠١٧، أفاد بتناقص عدد الوفيات من الذروة في ٢٠٠٥ والتي وصلت إلي ١,٩ مليون فرد، إلي مليون فقط في ٢٠١٧، وذلك لأنه وحسب التقرير معظم المصابين يحصلون علي العلاج المضاد لفيروس «إتش أي في HIV»، وحيث أنه يعيش ٣٦,٧ مليون شخص مصاب بفيروس الإيدز بالعالم، يحصل منهم ٥٣٪ علي العلاجات المضادة للفيروس، لذلك إرتفعت مدة الحياة المتوقعة لهؤلاء المرضى بعشر سنوات إضافية، كما تهدف المنظمة إلي تشخيص ٩٠٪ من الإصابات بالفيروس، وأيضاً توفير العلاج المناسب لهم، نشرت نتائج الدراسة في دورية «لانسييت

Lancete في يوليو ٢٠١٧، والتي أكدت نتائجها أن نسبة السيطرة علي الفيروس بلغت ٨٤٪ عند تناول المضاد الفيروسي بصورة يومية، و٨٧٪ عند تناوله كل أربعة أسابيع، وأخيراً ٩٤٪ عند الحقن مضادات الفيروس كل ثمانية أسابيع، حيث تستخدم تكنولوجيا النانو في هذا العلاج الجديد، الذي هو عبارة عن حقن المريض ستة جرعات علاجية في السنة، بدلاً من تناول الأدوية اليومية التقليدية، هذا وقد ظهرت بعض الاعراض الجانبية في جميع من خضعوا للعلاج، منها الإسهال والصداع.

أجسام مضادة خارقة تقضي علي ٩٩٪ من سلالات فيروس الإيدز:

نظراً لأن فيروس الإيدز يتطفر بشكل سريع ويغير من شكله باستمرار مثل فيروس الإنفلونزا، مما ينتج عن ذلك وجود سلالات مختلفة والتي تعوق العلماء في إنتاج لقاح ثابت وفعال للفيروس.

في دراسة جديدة، نجح علماء من المعهد الوطني الأمريكي للصحة بالتعاون مع شركة سانوفي لإنتاج الادوية، وكذلك علماء من كلية الطب في هارفارد ومعهد ماساشوستس للتكنولوجيا من تطوير نوع جديد من الأجسام المضادة قادرة علي مهاجمة وقتل ٩٩٪ من سلالات فيروس الإيدز، كما يمكنها أيضاً منع العدوي بين القرود. تم تصميم تلك الأجسام المضادة عن طريق دمج ثلاثة انواع من الأجسام المضادة للحصول علي نوع واحد من الأجسام المضادة أكثر شمولية وكفاءة وقوة في تأثيرها علي الفيروس، حتي إن كانت بتركيزات منخفضة، تلك الأجسام المضادة تستطيع مهاجمة الفيروس في ثلاثة أماكن حساسة فيه، مما يجعلها تشل قدرته تماماً. هذا وقد وصفت الجمعية الدولية للإيدز هذا الكشف الجديد بأنه تقدم مثير وأضاف انه سوف يطبق علي البشر في عام ٢٠١٨. وقد ذكر العلماء أنهم لاحظوا أن بعد سنوات من الإصابة بفيروس الإيدز، قد ينجح عدد قليل من المصابين بهذا الفيروس بتطوير أجسام مضادة ذات مدي واسع المفعول، بحيث يمكنها من مهاجمة أماكن هامة في الفيروس، ومن ثم قتل عدد كبير من سلالاته

وتحبيدها، وقد اوضحت نتائج تلك الدراسة، أن الأجسام المضادة الجديدة سوف تساعد في علاج ملايين المرضى بهذا الفيروس الخطير، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة العلوم **Science** في سبتمبر ٢٠١٧.

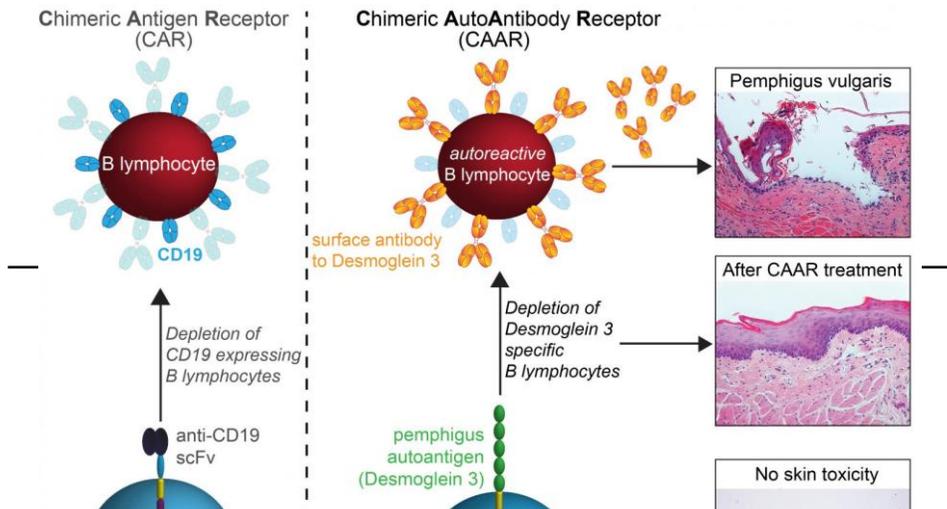
طريقة جديدة تكشف عن سر شفاء حالة الإيدز الوحيدة:

منذ ١٠ سنوات (٢٠٠٧) أُعلن عن شفاء حالة مريض بالإيدز في برلين في ألمانيا وسميت «حالة برلين» وأصبح المريض خالياً تماماً من فيروس الإيدز، وذلك بعد ان نقلت له خلايا جذعية خلال علاجه من السرطان، بعد ذلك حاول الأطباء تكرار تلك النتيجة مع مصابون آخريين، لكنهم المحاولات باءت بالفشل. في تلك الدراسة، قام الدكتور ساكا **Jonah Sacha** وزملاءه في معهد **OHSUs Vaccine&Gene Therapy** بدراسة عن: لماذا كانت حالة مريض برلين محظوظة؟ والتي نشرت نتائجها في مجلة **Nature Communications**، في ١٠ نوفمبر ٢٠١٧. حيث أكتشفوا طريقة جديدة ساعدتهم علي فهم هذا اللغز، فقد شاهدوا أحد انواع القروود (الماكاك) ويسمي **Mauritian cynomolgus** يمكنه أن يستقبل خلايا جذعية منقولة له بنجاح. نجح ساكا وزملاءه في تطبيق نقل الخلايا الجذعية لإثنين من القروود منذ عام من نشر هذه الدراسة، وما زالت تلك القروود حية وسليمة، ولم تعاني بأية اعراض أو آثار جانبية والتي تصاحب عملية نقل الخلايا الجذعية، ومنها تحطم لخلايا الكبد، طفح جلدي، إسهال، وأحياناً تؤدي للموت، مما يعطي للباحثون طريقة أو وسيلة حساسة يتطلبونها كي يكتشفوا سر شفاء «حالة برلين»، ومن ثم تمكن الباحثون من تطبيق ذلك لما يحدث في الإنسان، حيث أنه عند نقل خلايا جذعية للإنسان في حالة أمراض أخرى مصاحبة للدم، مثل أنيميا الخلايا المنجلية أو سرطان الدم فبالإمكان التغلب عليها.

إستراتيجية جديدة لهندسة الخلايا المناعية لمهاجمة فيروس الإيدز:

قام باحثون من مدرسة بريلمان **Perelman** للطب في جامعة بنسلفانيا، وذلك

من خلال بحث الدكتوراة الخاصة بالطالبة راشيل ليمان **Rachel Leibman**، تمت بنجاح خلالها محاولة جديدة لإعادة هندسة **reengineering** الخلايا المناعية التائية لمرضي الإيدز، بغرض زيادة قدرتها علي مهاجمة فيروس الإيدز والتخلص منه، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **PLOS Pathogens** في ١٢ أكتوبر ٢٠١٧. إتمدت تلك الطريقة الجديدة علي تخليق مستقبل أنتيجيني هجين **chimeric** يسمى **CAR**، وهذا الأنتيجين عندما تزود به سطح الخلايا التائية يحفزها علي مهاجمة بشكل متخصص العدو **foe**-فيروس الإيدز- بكفاءة، وذلك من خلال سحب عينة الدم من مرضي الإيدز، ثم تنقية الخلايا التائية منها، ومن ثم إعادة هندستها في المعمل كي تقوم بالتعبير عن بروتين السطح الأنتيجين الهجين في المستقبلات السطحية الخاصة **CARs**، وبعد ذلك يعاد حقنها في المريض، والتي تكون قادرة علي مهاجمة فيروس **HIV**، هذا وقد إستخدمت تلك الطريقة من خلال دراسات سابقة في مهاجمة خلايا السرطان بنفس الآلية. قام الباحثون بعمل تحسين في بروتين **CAR** بطريقة حديثة، حيث جعلته يحتوي علي العديد من الأجزاء **segments** المختلفة-هجين- وذلك بغرض زيادة كفاءة الخلايا التائية في مهاجمة وقتل فيروس الإيدز، والتي أثبتت بالتطبيق مقاومة شديدة وقوة في قتل الفيروس، ومن ثم تراجع الفيروس في الفئران المصابة، خاصة التي تناولت مضادات فيروسية خاصة بالفيروسات المتراجعة **antiretroviral** والتي منها فيروس الإيدز، وذلك قبل تطبيق تلك الطريقة الجديدة، حيث سجلت نتيجة إيجابية كبيرة في قتل فيروس الإيدز مقارنة بإستخدام التطبيق الجديد بمفرده (شكل ١٣٨).



شكل (١٣٨)

يبين استخدام الخلايا التائية في قتل فيروس الإيدز بعد إعادة هندستها

دراسة جديدة عن علاقة التدخين والإيدز:

قام باحثون من مستشفى ماساتشوستس العامة في بوسطن بدراسة نشرت في دورية الجمعية الأمريكية للطب الباطني في سبتمبر ٢٠١٧، مفادها ان الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب HIV «إيدز» بين المدخنين يعمل الفيروس علي الإسراع بإصابتهم بسرطان الرئة، ومن ثم يؤدي التدخين إلي الإقلال من متوسط عمر الأشخاص المصابون بالفيروس اكثر من المصابون بالفيروس فقط ولا يدخنون. أشار «كريشانا ريدي» المشرف علي تلك الدراسة أن نحو ٢٥٪ من المصابون بالفيروس والذين يتجاوبون مع مضادات الفيروس عند العلاج، لكنهم يستمرون في التدخين، يموتون بسرعة اكبر بسبب سرطان الرئة، بما يعني أن إقلاع

المصابون بالفيروس عن التدخين، يجعل فرصتهم في الحياة أكبر وكذلك تتحسن صحتهم بصورة أكبر من نظرائهم المصابون بالفيروس والمستمرون في التدخين، وتشير الدراسة أيضاً أنه من المتوقع وفاة ٦٠ ألف من المصابون بالفيروس من أصل ٢٠٠٠, ٦٤٤ شخص مصاب تتراوح أعمارهم بين ٢٠-٦٤ عاماً من سرطان الرئة إذا لم يقلعوا عن التدخين.

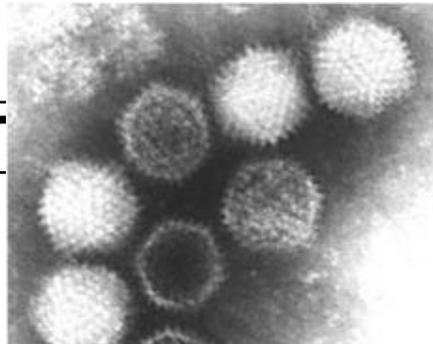
تاسعاً: الفيروسات الأخرى والتي ترتبط بالسرطان ويلزم تأكيدها :

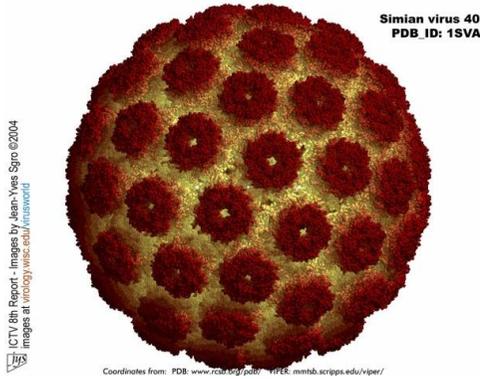
١- الفيروس الذي يصيب القرود «SV40» Simian virus 40

هذا الفيروس يصيب عادة القرود خاصة قرود ريساس *rhesus monkeys*، دونما ظهور أعراض، وأيضاً وجد انه يصيب تجمعات لقرود ماكاك *macaque*، لكن كل من «إيدي وهيلمان *Eddy and Hilleman*» في عام ١٩٦٢ وجدوا الفيروس في بعض لقاحات شلل الأطفال والتي تم تحضيرها من خلايا القرود المنزرعة في المعامل في الفترة ما بين ١٩٥٥-١٩٦٣م، افترضت بعض الدراسات السابقة أن فيروس **SV40** قد يزيد من خطورة إصابة الشخص بأحد انواع السرطانات النادرة والتي تصيب الخلايا المبطنة للرئة أو المتوسطة في البطن والذي يُسمى ميزوسيليوما *mesothelioma*، أيضاً قد يسبب سرطان بالمنخ أو بالعظام، أو سرطان الدم، لكن تلك الدراسات لم يتم التأكد بشكل قوي علي صحتها. أوضح العلماء أنه بالرغم من أن فيروس **SV40** يسبب تحول الخلايا التي يصيبها في الإنسان، إلا أنه لا يؤدي الي تحول خلايا القرود المنزرعة بالرغم من وجوده بها.

وصف الفيروس:

الفيروس مكعبي الشكل *icosahedral*، غير مغلفن يحتوي حامض نووي **dsDNA** حلقيين مكون من خمسة آلاف قاعدة مزدوجة شكل (١٣٩).





شكل (١٣٩)

صورة بالميكروسكوب الإلكتروني وأخري تخطيطية لفيروس SV40

أكتشف العلماء أن بعض حيوانات الهامستر **hamesters** يتكون فيها سرطان «ميزوسيليوما» عقب إصابتها بفيروس **SV40**، كما لاحظ العلماء أن الفيروس يمتلك المقدرة علي تحويل خلايا الفئران بمزارع الأنسجة إلي سرطانية، هذا بالإضافة إلي أن الباحثين قد إكتشفوا من خلال عينات بيوبسي **biopsy** في بعض سرطانات الإنسان أنها تتشابه في ترتيب القواعد النيتروجينية **sequence** لجينوم فيروس **SV40** بما يدل علي أنها نتيجة للإصابة بهذا الفيروس.

٢- فيروسات ميورين بوليوما **Murine polyoma viruses**

أكتشف لودويج جروس **Ludwig Gross** عام ١٩٥٣ تلك الفيروسات، وهي تحتوي حامض نووي «دي إن إيه **DNA**» وتتبع عائلة بوليوما فيريدي

السرطان والفيروسات...

Polyomaviridae والتي تسبب أورام سرطانية نادرة في الفئران (العائل الطبيعي)، وأيضاً بالعديد من الأنسجة في صغار الهامستر والفئران والأرانب.

هذا وقد اوضح العلماء أن تحويل فيروس بوليوما الخلايا التي يصيبها إلي سرطانية يعتبر نادراً الحدوث جداً، حيث ان من بين كل مائة ألف خلية مصابة بالفيروس، فقط تتحول خلية واحدة إلي سرطانية.

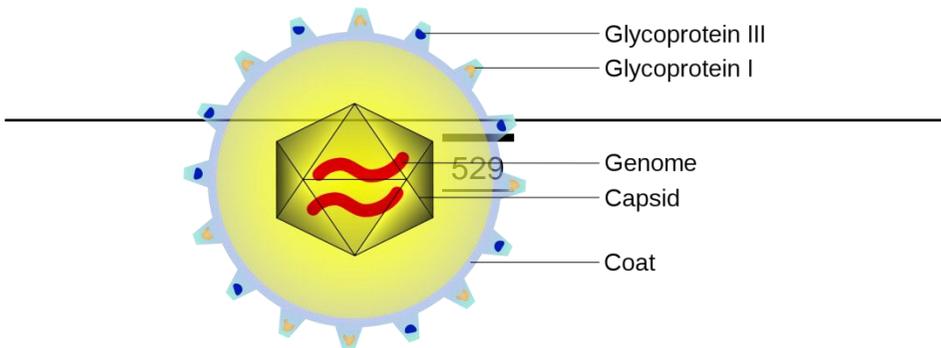
٣-الفيروس الخلوي الكبير «CMV» Cytomegalovirus

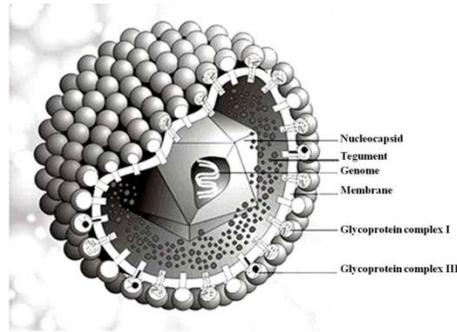
الفيروس الخلوي الكبير CMV هو من فيروسات الهربس والشائع في إصابته كل الاعمار، حيث أن أكثر من نصف البالغين يكونون عموماً من المصابون بهذا الفيروس عند بلوغهم سن الأربعون، ومنذ إصابة الشخص بالفيروس تظل الإصابة كامنة بالشخص طيلة عمره، دون أية أعراض أو علامات عن تلك الإصابة، لكن يمكن للفيروس أن ينشط ومن ثم قد ينتقل من الأم إلي جنينها في فترة الحمل، مما يستتبعه سلسلة من النتائج السلبية عن المولود منها حدوث تشوهات وفقدان السمع. هذا إضافة إلي أن الأشخاص الذين لديهم ضعف في جهازهم المناعي فيتمكن الفيروس من النشاط ومن ثم إحداث مشاكل صحية مرتبطة بالفيروس. ينتقل الفيروس من الشخص المصاب إلي السليم عن طريق سوائل الجسم.

وصف الفيروس:

الفيروس الخلوي الكبير CMV، من عائلة فيروسات الهربس **Herpesviridae**، وهو كروي، مغلف قطره من ١٥٠-٢٠٠ نانوميتر، يحتوي علي جينوم dsDNA (شكل ١٤٠).

Scheme of a CMV virus





شكل (١٤٠) رسم تخطيطي يوضح تركيب الفيروس الخلوي الكبير

في بحث نشرته مجلة «الدم Blood» التي تصدرها الجمعية الأمريكية لأمراض الدم **American Society of Hematology**، في عددها ديسمبر ٢٠١٦، أجري باحثون من قسم الوبائيات **Epidemiology** بجامعة نيفادا بالإشتراك مع باحثون من جامعة كاليفورنيا بسان فرانسيسكو، حيث قاموا بفحص عينات من نخاع العظام لعدد ١٢٧ طفل مصاب بسرطان خلايا الدم البيضاء الحاد **acute lymphoblastic leukemia** وإختصارها «**ALL**» وهو من أكثر السرطانات شيوعاً في الأطفال من عمر سنتين وحتى ستة سنوات، والتي عادة ما تؤدي لوفاة الطفل المصاب إذا لم تعالج مبكراً، كذلك فحص عينات من نخاع العظام لفريق البحث عدد ٣٨ طفل مصاب بنوع آخر من سرطان الدم وهو **acute myeloid leukemia** «**AML**»، ومن خلال تحديد التتابعات الجينية **nucleotide**

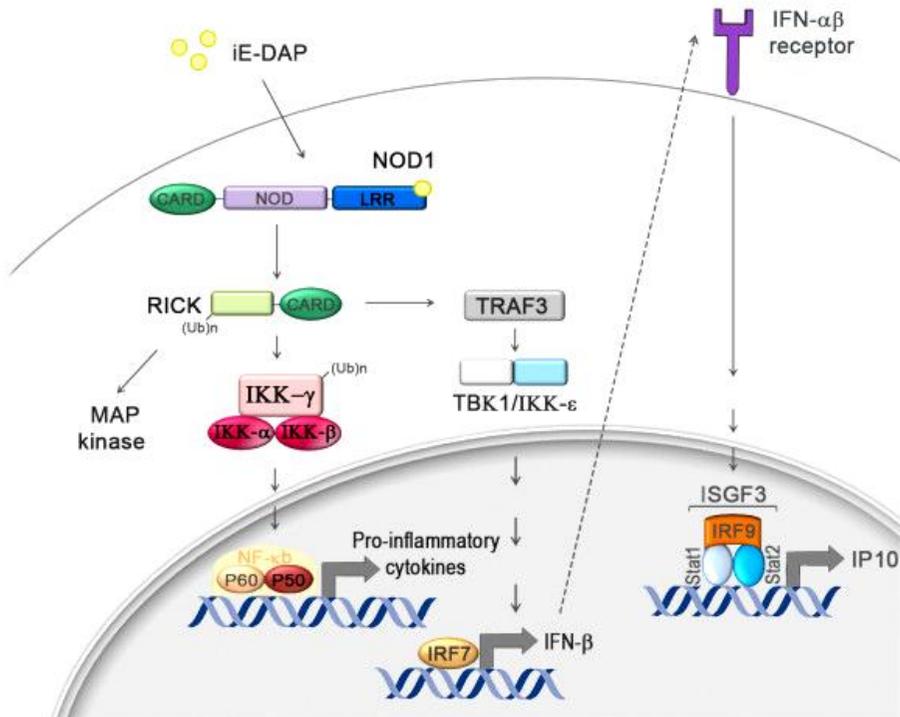
sequence في DNA، تبين وجود آثار لفيروس **CMV** وكذلك جزيئات الفيروس كاملة في عينات الأطفال المصابون بسرطان خلايا الدم البضاء الحاد **ALL**، في المقابل لم يجد الباحثون-أو نادراً-فيروس **CMV** في عينات الأطفال المصابون بالنوع الآخر من السرطان وهو **AML**.

خلص الباحثون أن الأطفال الذين أصيبوا بسرطان الدم **ALL** يكون دائماً نسبة وجود فيروس **CMV** فيهم أكثر من ثلاث مرات (3.7) مقارنة بالأطفال السليمة، بما يعني أن الهربس الوراثي **congenital herpes** يرتبط بالسرطان عند الأطفال، هذا ويضيف فريق البحث في تقريرهم أن تلك النتائج تحتاج دراسات تأكيدية أخرى، ومن ثم إذا ما ثبت-بشكل قوي-ان الفيروس الخلوي الكبير **CMV** يسبب سرطان الدم عند الأطفال فإن ذلك يتطلب السعي لإيجاد لقاح للفيروس تأخذه الأم حتي يمنع إنتقاله للأطفال من الأمهات.

في دراسة جديدة أخرى عن فيروس **CMV** ونشرت في مجلة **PLOS Pathogens** في العاشر من أغسطس ٢٠١٧، قام بها باحثون من كلية الطب في جامعة **Cincinnati**، رأس فريق البحث «مها المنان»، حيث أنه لما كان الفيروس يظل كامناً في جينوم خلايا المصاب، لكنه لا يتضاعف ولا يسبب أية مشاكل، إلا إذا حدث للفيروس إعادة تنشيط **reactivation**. بعد تسعة أشهر من الإصابة بالفيروس، يستقر في خلايا الطحال والغدد اللعابية والرئة والبنكرياس، هذا وقد أوضحت نتائج تلك الدراسة، ان الخلايا المناعية التائية المنظمة **regulator T cells**، يمكنها أن تقوم بتنشيط الفيروس أو تثبيطه وذلك يرجع للمكان الموجودة فيه بالجسم مع الفيروس، من حيث وجودها في الطحال فإن غيابها أو نقصها في الطحال، يؤدي إلي تقليل عدد الفيروسات-الحمل الفيروسي-ومن ثم زيادة في نشاط الخلايا المناعية، في المقابل فإن زيادة عدد تلك الخلايا التائية المنظمة في الغدد اللعابية يعمل علي تثبيط وعرقلة عمل الفيروس وكذلك منع تضاعفه.

كانت دورية **The Proceedings of the National Academy of**

Science قد نشرت بحث في ١٤ نوفمبر ٢٠١٦، قام بها باحثون من «جون هوبكنز» تتعلق بأن حدوث طفرات جينية في الخلايا، يؤدي إلى تغيير في بروتين **NOD1**، والذي يقوم بدور في مناعة الجسم الطبيعية في الإنسان، هذا التغيير الذي يحدث في بروتين **NOD1** يزيد من قابلية-حساسية-الخلايا للإصابة بالفيروس الخلوي الكبير **CMV** ومن ثم قام الباحثون في تلك الدراسة بتعديل هذا البروتين جينياً، عن طريق معاملة الخلايا بأجزاء بكتيرية تسمى **iE-DAP** وذلك من أجل هندسة الخلايا جينياً وتعديل صورة بروتين **NOD1** وجعله غير فعال-تعطيل دوره-مما يؤدي إلى التقليل من مستوي تضاعف الفيروس بالخلايا، تلك الطريقة في مقاومة الفيروس أكثر فعالية مقارنة باستخدام الطرق العديدة في مقاومة الفيروس، شكل (١٤١).



شكل (١٤١) يبين دور المكون البكتيري في تحفيز الخلية لمقاومة الفيروس
الخلوي الكبير