الجزء الرابع

أحدث الأبحاث

في مجال السرطان

تأليف أ. د. رفعت شلبى

يتناول هذا الجزء أحدث الأبحاث التى ساهم فيها مترجم هذا الكتاب- أ. د. رفعت شلبى- بالإشتراك مع فريق من الباحثين فى معهد كاليفورنيا الطبى وجامعة كاليفورنيا، بمدينة سان فرانسيسكو الأمريكية خلال عامى ٢٠٠٠ / ٢٠٠١ م.

الفصل العاشر

أحدث الأبحاث فى مجال السرطان:

بعد أن تعرف القارىء من خلال الفصول السابقة على معلومات لفهم طريقة تكوين السرطان والعوامل المسببة والطرق المختلفة لاكتشاف المرض فى مراحله المبكرة، وأيضاً بعض الطرق المستعملة فى العلاج، يحين الوقت الآن لإلقاء الضوء على نتائج أحدث الأبحاث التى أجريت فى معهد كاليفورنيا الطبى لأبحاث السرطان بمدينة سان فرانسيسكو فى ولاية كاليفورنيا بأمريكا. لقد عملت فى هذا المعهد بالتعاون مع فريق من الباحثين بجامعة كاليفورنيا، يضم د. جون بارك، أخصائى سرطان الثدى، د. ديمترى كربوتين، أخصائى الكيمياء الحيوية، د. كيلونج هونج، أخصائى الليبوسومات، بالإضافة إلى بعض الفنيين والإداريين للمساعدة على تنفيذ برنامج مثير للبحث عن طرق جديدة لعلاج سرطان الثدى، حيث أن هذا النوع من السرطان منتشر بصورة عالية نسبياً فى منطقة سان فرانسيسكو. قام بتمويل هذا البرنامج كل من المعهد الأمريكى القومى للسرطان والمعهد الأمريكى القومى للصحة، بمنحة تكفى لتغطية التكاليف لمدة ثلاثة سنوات (من ١٩٩٧- ٢٠٠٠م).

ويتناول هذا الفصل هدفنا من الأبحاث التى أجريت خلال تلك الفترة ومجهوداتنا لتطوير وسائل علاج سرطان الثدى، مع عرض لبعض نتائج الأبحاث التى نشرناها

حديثاً فى مجلة أبحاث السرطان ومجلات علمية أخرى صدرت فى الولايات المتحدة الأمريكية خلال عامى ٢٠٠١- ٢٠٠٢م.

الهـــدف:

كان هدفنا الأساسى فى معهد كاليفورنيا الطبى لأبحاث السرطان أن نصمم طريقة علاجية جديدة من شأنها تقليل الآثار الجانبية السامة لبعض الأدوية الكيميائية، وكما شرحنا فى الفصول السابقة أن الطريقة العادية للعلاج الكيميائى تتمثل فى استعمال أدوية لتدمير الخلايا السرطانية. ولكن لسوء الحظ، فإن هذه الأدوية تؤثر أيضا على الخلايا السليمة وتقتلها وينتج عن ذلك تأثير جانبى سام. وهذه مشكلة كبيرة لأنها تحد من فاعلية العلاج وتسبب تسمماً للمريض من أعراضه الحمى، والقىء، والإسهال، وتساقط الشعر، وتؤثر سلبياً على وظائف بعض أعضاء الجسم مثل الأمعاء الدقيقة والكبد. ومن ثم فقد عمل فريق الباحثين والأطباء -كل فى مجال تخصصه- على تحقيق هدف واحد وهو تطوير العلاج الكيميائى بحيث تزداد فاعليته فى تدمير خلايا سرطان الثدى مع أقل تأثير سام على الخلايا السليمة.

خلال عام ١٩٩٧، كنت أعمل كمدير لقسم التجارب على الحيوانات المعملية بالمعهد، وكان دورى كعضو فى الفريق البحثى هو تصميم تجارب الحيوانات وحقن الأدوية الجديدة التى قام بتحضيرها زملائى المتخصصين، وملاحظة تأثير الدواء على صحة الحيوانات وعلى نمو السرطان وأيضاً تسجيل الملاحظات طوال فترة التجربة، وتحضير التقرير النهائى بالنتائج لمناقشته مع باقى الزملاء. يتطلب هذا النوع من التجارب استعمال فيران خاصة ذات تركيب وراثى يسمح بنمو خلايا سرطان الثدى إذا ما حقنت تحت الجلد فى المنطقة الأمامية من ظهر الحيوان (الكتف). وكان يساعدنى طاقم من الفنيين المتخصصين فى رعاية هذه الحيوانات الصغيرة وتوفير الطعام والماء فى الأقفاص (ستة فيران فى كل قفص) والتهوية والإضاءة اللازمة فى الحجرة مع وجود طبيب بيطرى لاستشارته عند اللزوم.

الـــدواء الكيمـــاوى:

اخترنا دواء كيميائى سائد الاستعمال لعلاج سرطان الثدى وهو الدكسوروباسين. هذا الدواء يؤثر بإلحاق الضرر على تركيب المادة الوراثيـة فى نواة الخلية أو الأحماض النووية الغيـر مؤكسـدة (المواد الوراثية). وكمـا يلحق الضرر بخلايا السـرطان، فإن الدوكسوروباسـين يلحق نفس الضرر بالخلايا السليمـة، مما يؤدى إلى حدوث حالات تسمم. بالإضافة إلى ذلك، فإن جزىء الدوكسوروباسين صغير الحجم نسبياً مما يسهل خروجـه عن طريق البول بسـهولة، ومعنـى ذلك أنه يمكث فى الدورة الدموية لفـترة قصيرة مما يسـتلزم حقنه بكميات كبيـرة ومتعددة لزيادة فاعليته العـلاجية. هذا بالطبع يؤدى إلى زيادة حدة الآثار الجانبية السامة لهذا الدواء.

فكرة استعمال الليبوسوم:

إن كلمة الليبوسوم تعنى الجسم الدهنى، وهى مـشتقة من اللاتينية (ليبو = دهن، سوم = جسم). يتم تحضير الليبوسومات بتفـاعل كيميائى بين الكوليسترول وجزيئات من الدهون الفوسـفورية وجزيئـات من بولى إيثيلين جليكول لحـماية الليبـوسوم من الابتلاع بواسطة بعض الكرات الدمـوية البيضاء وبذلك يطول وقت بقـائها فى الدورة الدمـوية. ومع إتمام التفـاعل الكيـميـائى تتـرتب جزيئـات الكوليـــتـرول والدهون الفوسـفورية والجليكول فى شكل حـبيـبات كروية دقـيقـة جوفاء يتـراوح قطرها بين ١٠٠,٠ - ٢٠٠,٠ ملليمتر. يمكن إذاً تشـبيه الليبوسوم بكبســولة كروية جوفاء تتكون من غشاء دهنى يحيط بفراغ داخلى يمكن حشـوه بأحد الأدوية الكيميائية مثل الدوكســوروباسين. وطبـيعة الغـشاء الدهنى أنه نصف منفـذ أى يسمح بمرور الدواء داخل وخارج الليبوسومات. ومن الأغراض المهمة التى تحققها الليبوسومات إطالة مدة بقاء الدواء فى الدورة الدمـوية، وفى نفس الوقت تقليل تأثيره السام. ويتـحقق ذلك لأن الغلاف الدهنى يسمح بانتشار الدوكسوروباسين من الليبوسوم إلى الدورة الدموية

تدريجياً وبكميات صغيرة. ومن ثم تزداد فترة بقاء الدواء فى الدورة الدموية، ويقل تأثيره السام فى نفس الوقت.

وباختبار الليبوسومات المحملة بالدوكسوروباسين فى حيوانات التجارب وجدنا أنه مازال هناك أثار جانبية سامة. ومع أن حدة هذه الآثار السامة كانت أقل من التسمم الناتج من استعمال الدوكسوروباسين بمفرده، إلا أننا لم نقتنع أن الفرق كان كافياً، بالإضافة إلى أن الفاعلية العلاجية كانت أيضاً فى حاجة إلى تحسين.

الجزيئات الفريدة:

استمرت مجهوداتنا فى البحث عن طريقة لتطوير الليبوسومات المحملة بالدروكسوروباسين لتقليل آثارها الجانبية السامة وتحسين فاعليتها ضد سرطان الثدى. وعرفنا أنه لتحقيق هذا الهدف كان علينا أن نوجه الليبوسومات بما فيها من دواء لتهاجم وتقتل الخلايا السرطانية فقط دون تأثير كبير على الخلايا السليمة. ومن حسن الحظ كنا على علم أكيد بوجود اختلاف كبير بين تركيب غشاء الخلية السرطانية وغشاء الخلية السليمة. ففى سنة ١٩٨٧ اكتشف الطبيب الأمريكى دينيس سليمُن وجود كميات كثيفة من جزيئات فريدة موجودة على سطح خلايا سرطان الثدى فى حوالى ٢٥٪ من المرضى. وأظهرت التحاليل أن هذه الجزيئات الفريدة تتكون من خليط من البروتين والسكريات وأطلق عليها اسم «جزيئات استقبال»، حيث أن وظيفتها التفاعل مع عوامل تُستقبل من خارج الخلية السرطانية وبالذات العوامل التى تحث الخلية على الانقسام. ولاحظ الدكتور سليمُن أنه كلما زادت كثافة هذه الجزيئات فى العدد كلما ساءت حالة المرضى، وكلما قل الأمل فى الشفاء بعد العلاج.

فكرة استعمال الأجسام المضادة:

علمنا من الفصول السابقة أن من وظائف جهاز المناعة إنتاج أجسام مضادة للدفاع عن الجسم. فإذا ما أصيب جسم الكائن الحى بعدوى بكتيرية أو فيروسية أو بوجود

خلايا سرطانية غريبة، فإن جهاز المناعة يقوم بإنتاج أجسام مضادة لتدمير هذه الخلايا الغريبة كطريقة للدفاع عن الجسم. وبناءً على هذه النظرية الحقيقية فكرنا فى توليد أجسام مضادة موجهة ضد جزيئات الاستقبال الفريدة الموجودة على سطح خلايا سرطان الثدى. وبدأنا بحقن خلايا سرطان الثدى التى تحتوى على كميات كثيفة من جزيئات الاستقبال فى ثلاثة من فئران التجارب المعملية. وبالطبع فإن جهاز مناعة الفئران يبدأ فى إنتاج أجسام مضادة فى قدرتها التشابك مع أو التعرف على خلايا السرطان المحقونة وتحطيمها كطريقة للدفاع عن الجسم كما ذكرنا آنفا. وكانت الخطوة التالية التى اتخذناها هى تشريح الفئران المحقونة لعزل الغدد الليمفاوية والحصول على الخلايا الليمفاوية المتخصصة فى إنتاج الأجسام المضادة ضد سرطان الثدى.

وبتطبيق خطوات معملية دقيقة (لا يسمح المجال هنا بشرح التفاصيل) تمكنَّا من عزل الجينات المسئولة عن إفراز الأجسام المضادة وتعديل تركيب هذه الجينات بحيث يطابق تركيب جينات من النوع البشرى، ونجحنا فى استنساخ هذه الجينات ونقلها إلى خلايا خاصة. هذه الخلايا الخاصة يمكن زراعتها فى أحواض كبيرة معقمة لتتكاثر وتنمو وفى نفس الوقت تقوم بإنتاج كميات كبيرة من الأجسام المضادة من النوع البشرى (ليمكن حقنها فى المرضى من البشر دون حدوث آثار جانبية غير مرغوبة). يتم جمعها من الأحواض المعقمة وتكريرها وتحضيرها للاستعمال. من خواص هذه الأجسام المضادة التفاعل مع خلايا سرطان الثدى دون التفاعل مع الخلايا السليمة.

ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة:

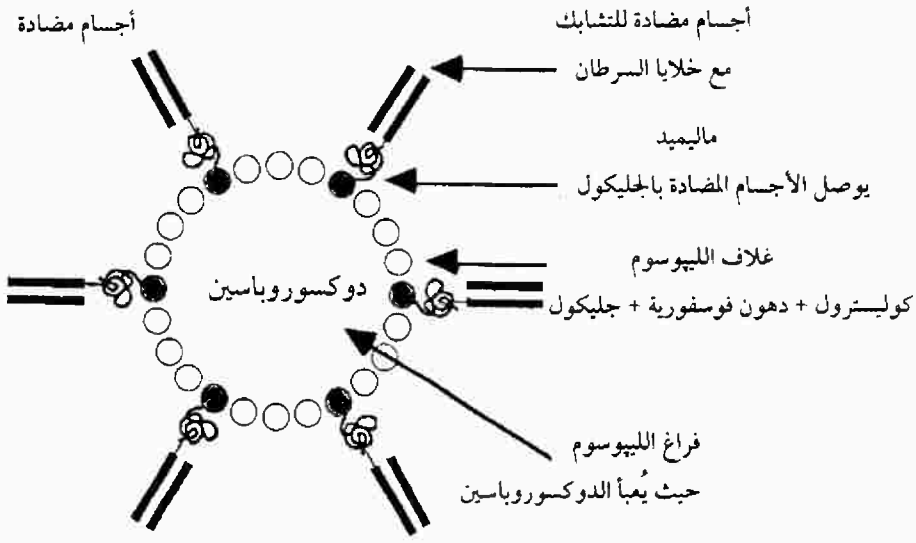
بعد أن حصلنا على الأجسام المضادة (عبارة عن بروتين وسكريات) والتى تتميز بقدرتها على التفاعل مع خلايا سرطان الثدى فقط عن طريق التشابك مع الجزيئات الفريدة الموجودة على سطح الخلية السرطانية دون التشابك مع خلايا من نوع آخر، بدأنا فى تطوير تركيب الليبوسومات، وذلك بإجراء تفاعل كيميائى من شأنه إضافة

جزيئات أجسام مضادة على سطح الليبوسومات. وتعرف الليبوسومات المحملة بالدوكسوروباسين والمزودة بجزيئات أجسام مضادة بليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة. وتعتبر ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة التى حُضرت فى معامل جامعة كاليفورنيا من أحدث الطرق لعلاج سرطان الثدى (وأنواع أخرى من السرطان كما سنرى فيما بعد). ويوضح الشكل ١٠-١ تركيب ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة، حيث يتكون غلاف الليبوسوم من جزيئات كوليسترول وجزيئات دهون فوسفورية يضاف إليها مركب البولى إيثيلين جليكول الذى يساعد على إطالة فترة بقاء الليبوسومات فى الدورة الدموية. ويمكن تحميل الفراغ الموجود داخل كل ليبوسوم بكميات من الدوكسوروباسين حسب الجرعة المناسبة. وعلى سطح الليبوسوم من الخارج أضفنا مركب كيميائى هو ماليميد على جزيئات الإيثيلين جليكول وذلك لوصل الأجسام المضادة وتثبيتها على سطح الليبوسومات (شكل ١٠-١). وبناءًا على هذا التركيب إفترضنا أنه عند اقتراب ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة من أحد خلايا سرطان الثدى، فإن الأجسام المضادة بطبيعة تخصصها تتشابك أو تتلاحم مع جزيئات الاستقبال الموجودة على سطح خلايا سرطان الثدى. وبعد التلاحم يتم تفريغ الدوكسوروباسين داخل الخلية السرطانية ويؤدى ذلك إلى إحباط نمو الخلية السرطانية وقتلها دون التأثير على الخلايا السليمة (الخالية من جزيئات الاستقبال الفريدة المذكورة فى حالة خلايا السرطان).

فاعلية ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة:

كان من المهم اختبار فاعلية هذه الطريقة الحديثة فى علاج سرطان الثدى باستعمال فئران من نوع خاص يسمح تكوينها الوراثى بنمو خلايا سرطان الثدى على شكل أورام كما يظهر فى حالة المرضى من البشر. ولإجراء التجربة قمنا بحقن بعض خلايا سرطان الثدى فى المنطقة الأمامية من الظهر فى عدد معين من الفئران. وفى ظرف عشرة أيام تنمو هذه الخلايا وتكون ورماً حجمه ٢,٠ سم٣ (مثل حبة القمح

تقريبا). وعند هذه النقطة تقسم الحيوانات حاملة الورم إلى مجموعات (١٢ حيوان في كل مجموعة) وتحفظ في أقفاص تحت نفس الظروف المعملية. ونبدأ بحقن مجموعة من الفئران بمحلول ملحي فقط (بدون معالجة)، وتحقن مجموعة ثانية بجرعة معينة من الدوكسوروباسين بمفرده مرة كل أسبوع لمدة ثلاثة أسابيع. ومجموعة ثالثة تحقن بنفس الجرعة من الدوكسوروباسين محملة في ليبوسومات عادية غير موجهة (خالية من الأجسام المضادة)، وتحقن مجموعة رابعة بنفس الجرعة من الدوكسوروباسين محملة في ليبوسومات موجهة بواسطة وجود الأجسام المضادة (شكل ١٠-١). ومن الواضح أن الغرض من هذه التجربة كان مقارنة فاعلية طرق العلاج المختلفة ببعضها مع وجود مجموعة بدون علاج كمرجع أو مقارنة للمجموعات الأخرى. مثل هذه التجربة تستغرق حوالى ٥٦ يوم من المتابعة وتسجيل الملاحظات عن حالة الحيوانات خاصة حجم الورم في كل من الحيوانات بالمجموعات المختلفة. وعند انتهاء فترة التجربة ترصد النتائج لمقارنة متوسط حجم الأورام في كل مجموعة لتحديد فاعلية طرق العلاج. وتحتوى القائمة رقم ١٠-١ على نتائج إحدى التجارب. وبتحليل الملاحظات اليومية اتضح أن التسمم الناتج من استعمال ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة أقل بكثير من التسمم الناتج من استعمال الدوكسوروباسين بمفرده، حيث يؤثر الدوكسوروباسين المحقون بمفرده على خلايا السرطان وعلى الخلايا السليمة خاصةً خلايا الأمعاء الدقيقة والكبد. لاحظنا أيضاً ظهور حالات تسمم في المجموعة المحقونة بليبوسومات الدوكسوروباسين الغير موجهة، وذلك لعدم قدرة هذه الليبوسومات على توجيه الدوكسوروباسين ضد خلايا السرطان (لعدم وجود الأجسام المضادة). أما الدوكسوروباسين المحمل داخل ليبوسومات موجهة، فهو محاط بغلاف دهني نصف منفذ ومن ثم فإن الدواء يتسرب إلى خارج الليبوسومات الموجهة بالتدريج وبكميات صغيرة غير سامة وعند التحام الليبوسومات الموجهة بخلايا سرطان الثدى عن طريق تشابك الأجسام المضادة على سطح الليبوسوم، فإن معظم الدواء الباقى داخل كبسولة الليبوسوم يتم تفريغه داخل



شكل ١٠ - ١ : تركيب ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة: يتكون الغلاف من جزيئات كوليسترول ودهون فوسفورية وإيثيلين جليكول. بالإضافة إلى مركب ماليميد لتثبيت جزيئات الأجسام المضادة بالجليكول. جزيئات الأجسام المضادة توجه الليبوسوم للتشابك والالتحام بخلايا سرطان الثدى. توجد أيضاً كمية أو جرعة مناسبة من الدوكسوروباسين بداخل الليبوسوم.

الخلية السرطانية مما يؤدى إلى تدميرها. الميزة المهمة أن ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة لا تتلاحم مع الخلايا السليمة وذلك لعدم وجود جزيئات الاستقبال الموجودة فقط على خلايا سرطان الثدى. ومن ثم فإن أثر التسمم كان أقل بكثير فى المجموعة الرابعة من أى مجموعة أخرى. هذا طبعاً بجانب فاعلية العلاج فى إحباط نمو الورم إلى متوسط قدره ١٥ , ٠ سم^{٣} (قائمة رقم ١٠-١).

قائمة رقم ١٠ - ١: العلاقة بين نوع العلاج وحجم الورم النامى فى الفيران

نوع العلاج	متوسط حجم الورم عند نهاية التجربة
١ - محلول ملحي (بدون علاج)	٥ سم^{٣}
٢ - دوكسوروباسين بمفرده	٣,٥ سم^{٣}
٣- دوكسوروباسين محمل في ليبوسومات غير موجهة (بدون الأجسام المضادة)	١,٥ سم^{٣}
٤ - دوكسوروباسين محمل في ليبوسومات موجهة (ليبوسومات دوكسوروباسين موجهة بالأجسام المضادة)	٠,١٥ سم^{٣}

فعاليه الطرق المختلفه فى علاج سرطان الثدى النامى فى حيوانات التجارب: وصل متوسط حجم الورم فى المجموعة الأولى (بدون علاج) ٥ سم^{٣} (تقريبا فى مثل حجم بذرة فول كبيرة) وحقنت فئران المجموعة الثانية بالدوكسوروباسين بمفرده (٥ ميكروجرام أسبوعياً لمدة ثلاثة أسابيع). أدى ذلك إلى انكماش الورم إلى متوسط قدره ٣,٥ سم^{٣} . حقنت فئران المجموعة الثالثة بنفس الجرعات من الدوكسوروباسين محملة فى ليبوسومات غير موجهة (خالية من الأجسام المضادة)، أدى ذلك إلى انكماش الورم إلى متوسط قدره ١,٥ سم^{٣} حقنت فئران المجموعة الرابعة بنفس جرعات الدوكسوروباسين محملة فى ليبوسومات موجهة وكانت هذه الوسيلة أكثر فاعلية من كل الطرق الأخرى، حيث انكمش الورم إلى متوسط قدره ١٥ , ٠ سم^{٣} لاحظنا أيضاً أن حوالى ٥٪ من فئران المجموعة الرابعة كانت خالية تماماً من أى ورم (حالات شفاء تام) عند نهاية التجربة.

صلاحية الطريقة الحديثة لعلاج المرضى:

بعد إثبات فاعلية ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة فى علاج سرطانُ الثدى النامى فى حيوانات التجارب، نجح فريقنا بمعهد كاليفورنيا الطبى بالإشتراك مع فريق جامعة كاليفورنيا فى مدينة سان فرانسيسكو فى الحصول على تصريح من المنظمة الأمريكية للغذاء والأدوية والمعهد الأمريكى القومى للصحة لإختبار صلاحية استعمال ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة فى علاج مرضى سرطان الثدى. ويتم اختبار صلاحية دواء جديد على ثلاثة مراحل. تتمثل المرحلة الأولى فى حقن جرعات مختلفة من الدواء الجديد فى عدد محدود من المرضى لملاحظة تأثيره على حالة المريض بوجه عام وبالذات أعراض التسمم. ويساعد ذلك على اختيار جرعة مناسبة. والمرحلة الثانية تتمثل فى حقن الجرعة المناسبة (من المرحلة الأولى) فى عدد معين من مرضى سرطان الثدى وملاحظة الأثر على حجم الورم، وأيضاً أعراض التسمم. بعد إتمام المرحلتين الأولى والثانية بنجاح، يبدأ تنفيذ المرحلة الثالثة وهى من أهم المراحل، حيث تحدد نتائجها صلاحية وفاعلية الدواء الجديد للاستعمال. ولذلك فإن المرحلة الثالثة تشمل عدد كبير من مرضى سرطان الثدى (فى مراحل مختلفة من المرض) يتم اختيارهم حسب شروط معينة، مثل السن، الحالة الصحية للمريض، طرق العلاج السابقة، وموافقة المريض على استعمال الدواء الجديد. ويتم حقن المرضى بالدواء الجديد حسب برنامج علاجى معين تحت إشراف أطباء متخصصين، وطاقم من الفنيين المدربين لملاحظة حالة المرضى يومياً. وملاحظة حالة الورم طوال فترة العلاج. هذا وتستمر المرحلة الثالثة لمدة ثلاثة أشهر على الأقل وبعد انتهاء هذه الفترة فإن المرضى الذين يستجيبون للعلاج الجديد بانكماش الورم، يستمرون فى تعاطى الدواء الجديد لمدة ثانية. أما المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج الجديد، فإنهم يحولون إلى العلاج بطريقة أخرى من الطرق السائدة.

ولقد بدأ الفريق البحثى والأطباء بجامعة كاليفورنيا فى شهر سبتمبر سنة ٢٠٠٢م فى إجراء المرحلة الأولى من اختبار صلاحية ليبوسومات الدوكسوروباسين الموجهة فى بعض مرضى سرطان الثدى. والأمل كبير بإذن الله فى نجاح هذه المرحلة وفى بدء المرحلة الثانية ثم الثالثة خلال العام المقبل لاختبار فاعلية الطريقة الحديثة لعلاج عدد كبير من مرضى سرطان الثدى.

وجدير بالذكر أنه يمكن تصميم ليبوسومات موجهة ضد أنواع أخرى من السرطان، وذلك باستخدام الأجسام المضادة المناسبة. فمثل الأجسام المضادة المتخصصة فى التفاعل والتشابك مع خلايا سرطان الثدى، يمكن تحضير أجسام مضادة متخصصة فى التفاعل مع جزيئات فريدة موجودة على سطح خلايا سرطان الرئة أو البروستات أو القولون مثلاً. يمكن أيضا تحميل الليبوسومات بأدوية كيماوية أخرى مثل التاكسول أو الفنبلاستين، حسب الحاجة وحسب نوع السرطان. وهكذا فإن نجاح طريقة العلاج الموجه بجامعة كاليفورنيا سيفتح أبواباً جديدة أمام الباحثين فى مجال السرطان وربما يؤدى ذلك إلى تخفيف آلام البشرية من هذا المرض الخطير بإذن الله.