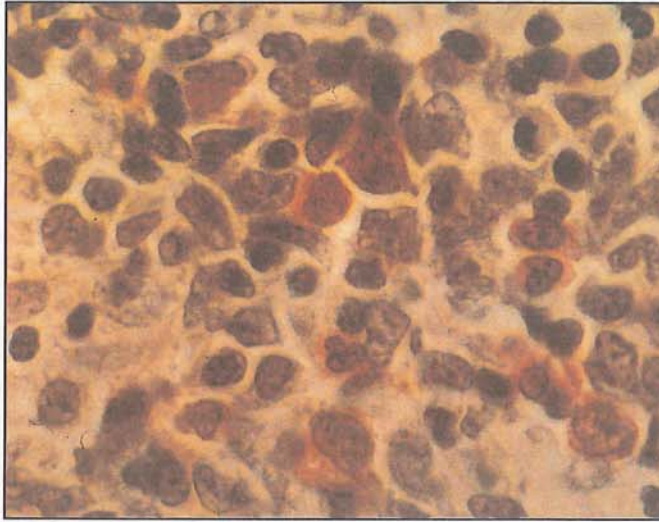


مناعة الأورام

د. آسيا محمد الحسن



ينشأ الورم السرطاني نتيجة لتحويلات في الخلية الحية تؤدي إلى انقسامها وتكاثرها بشكل غير طبيعي... وتشمل هذه التحويلات بعض التغييرات على سطح الخلية مما يجعلها مختلفة عن الخلية الأولى. يعتمد حدوث أي نشاط مناعي ضد الأورام السرطانية على ظهور مستضدات على سطح النسيج الورمي لا توجد على سطح النسيج المماثل الطبيعي، وقد انعكست الدلالات الأولى على مثل هذا النشاط في تجارب غروس (Gross) عام ١٩١٣م حين استخدم الفئران داخلية التوالد (Inbred mice)، حيث أثبتت تلك التجارب بأن

الأورام المستحثة بواسطة عناصر كيميائية تُرفض مناعياً إذا ما زُرعت في نفس الفئران مرة أخرى، ولا يتم نمو الورم مما يدل على مناعة الفئران ضد هذه الأورام.

(Unmasked) لتكتسب نشاط وظيفي لم يكن موجوداً في الخلايا العادية. مما يتسبب في ظهور وتطور الأورام السرطانية.

ويمكن تقسيم المستضدات الورمية إلى ثلاثة أصناف وذلك كما يلي :-

● مستضدات جنينية

المستضدات الجنينية (Oncofetal or Carcinoembryonic Antigens - CEA) عبارة عن تركيبات كيميائية توجد على سطح الخلايا في مراحل التطور الجنيني، وهي غير ذات أثر في تلك الفترة من عمر الجنين بسبب عدم تاهيل الجهاز المناعي في الجنين لمباشرة وظائفه. وعندما يخرج الجنين وينمو فإن هذه المركبات في الغالب الأعم تأخذ في الاختفاء من سطح الخلايا

تهدف دراسة مناعة الأورام إلى معرفة العلاقة المناعية بين الورم والعائل، واستخدام هذه المعرفة لأغراض الوقاية والتشخيص والعلاج. ويستوجب في هذا الخصوص التعرف على :-

١- نوعية المستضدات الورمية والكشف عنها.

٢- الآلية المناعية ضد الورم.

٣- دور الاستجابة المناعية في العلاقة بين الورم وعائلته.

٤- إمكانية إنتاج أجسام مضادة وجيدة المنشأ ضد المستضدات الورمية بقصد التشخيص والعلاج.

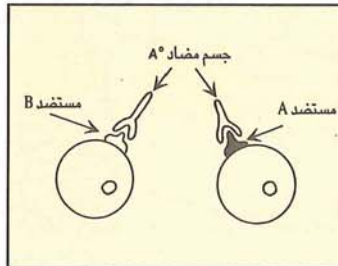
المستضدات الورمية

المستضدات الورمية (Tumor Antigens) هي مستضدات مستحثة على سطح الخلايا السرطانية، ولكنها لا توجد على نظيراتها من الخلايا العادية. تختلف المستضدات الورمية عن مستضدات الخلايا السوية (العادية) في أن مستضدات الخلايا السوية عبارة عن مركبات كيميائية مسترة (Masked) ليس لها نشاط وظيفي، أما في حالة المستضدات الورمية فإن تلك المركبات تفقد خاصية الاستتار وتصبح مكشوفة

الكهلية، ولكنها في حالات نادرة قد تظهر كمستضدات ورمية على سطح الخلايا، مما يجعل الجهاز المناعي يتفاعل معها كأجسام غريبة.

● مستضدات فيروسية

يمكن لبعض الفيروسات أن تتفاعل مع الجسم لإنتاج مركبات ذات نشاط سرطاني وظهور مستضدات ورمية (Oncogenes). وتتميز المستضدات المستحثة بواسطة الفيروسات في أن ردة الفعل المناعي لها لا تختلف من ورم لآخر، وهذا يعني أنها في أنواع مختلفة من الأورام — تحدث نفس الاستجابة المناعية. ويطلق على هذه الخاصية من الاستجابة المناعية رد الفعل التصالبي المناعي (Immunological cross-reactivity)، ويحدث رد الفعل التصالبي المناعي إذا وُجد قدر كاف من التماثل الجزئي بين مناطق التعرف على المستضدات (Epitope) والجسم المضاد. ويوضح الشكل (١) أن الجسم المضاد (A^o) - إضافة إلى تفاعله مع المستضد (A) - يمكنه أن يتفاعل تفاعلاً متصالباً مع المستضد (B) بسبب أنه مماثل لبعض الشيء للمستضد (A).



● شكل (١) رد الفعل التصالبي المناعي بسبب التماثل الجزئي بين المستضد (A) والمستضد (B).

يعد رد الفعل التصالبي المناعي ذو أهمية عظيمة في تطوير لقاحات واقية ضد الأورام المستحثة بواسطة الفيروسات، إذ يمكن تحريض جهاز المناعة بالتلقيح بنفس العامل المسبب، أو بتمنيع الخلايا الورمية نفسها، خاصة إذا نقلت المناعة المستتارة من حيوان منيع إلى حيوان غير منيع.

فتصبح خلايا منشطة بالليمفوكين (Lymphocyte-activated Killer cells LAK).

ومما يجدر ذكره أن الخلايا القاتلة الطبيعية تختلف عن كل من خلايا « ب » وخلايا « ت » والخلايا البلعمية . كما أن تنشيطها بالليمفوكينات يكسبها القدرة على قتل الخلايا الورمية التي تعجز عن قتلها الخلايا القاتلة الطبيعية . إضافة لذلك فإن الخلايا المنشطة بالليمفوكينات لا تعتمد في استجابتها المناعية على معقد التوافق النسيجي (MHC) مما يكسبها أهمية في المداواة المناعية كما سيرد لاحقاً .

● دور المناعة الخلوية

يتلخص دور المناعة الخلوية في مقاومة الأورام فيما يلي :-

- تحطيم الخلايا الورمية بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية (Natural Killer Cells - NK) التي يتم تنشيطها وزيادة سميتها بواسطة خلايا « ت » من خلال ما تفرزه من ليمفوكينات . ويتم ذلك ، شكل (٣) ، من خلال الخطوات التالية :-

١- تفقد الخلية الورمية أحد مستضداتها فيتم التهامه بواسطة الخلية العارضة للمستضد (Antigen Presenting Cell - APC) .

٢- يتم التحام المستضد مع إحدى جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) ومن ثم تتعرف عليه خلية « ت » من خلال مستقبل .

٣- يتم تنشيط الخلية « ت » بالفاعل المذكور سابقاً فتعمل على إفراز ليمفوكينات خاصة بتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية

● مستضدات كيميائية

يمكن لبعض المواد الكيميائية مثل مركبات النيتروز والأسبستوس أن تعمل على حث الخلايا لإنتاج مستضدات ورمية . وعلى عكس المستضدات المستحثة بواسطة الفيروسات لا تبدي المستضدات المستحثة بالمواد الكيميائية رد فعل تصالبي مناعي ، وذلك بسبب أن السرطنات الكيميائية تختلف باختلاف النسيج الذي ينشأ فيه الورم ، أي أن عملية الاستثارة بنفس السرطن في مواضع مختلفة من الحيوان ينتج عنها أنواع مختلفة من المستضدات المستحثة . كما أن الأورام (المستضدات) المستحثة بسرطن كيميائي واحد في أنواع مختلفة من الحيوانات تكون لها مستضدات مختلفة أيضاً . أي أنه لا يوجد تفاعل متصالب . ويوضح الشكل (١٢) و (١٣) الاختلاف بين المستضدات المستحثة بواسطة المواد الكيميائية والفيروسات ، ومما يجدر ذكره أن المستضدات الكيميائية لا يمكن الوقاية منها عن طريق اللقاحات - كما في حالة المستضدات الفيروسية - بسبب تعدد المستضدات الورمية ، سواء كان لأنسجة الحيوان المختلفة أو للعديد من الحيوانات .

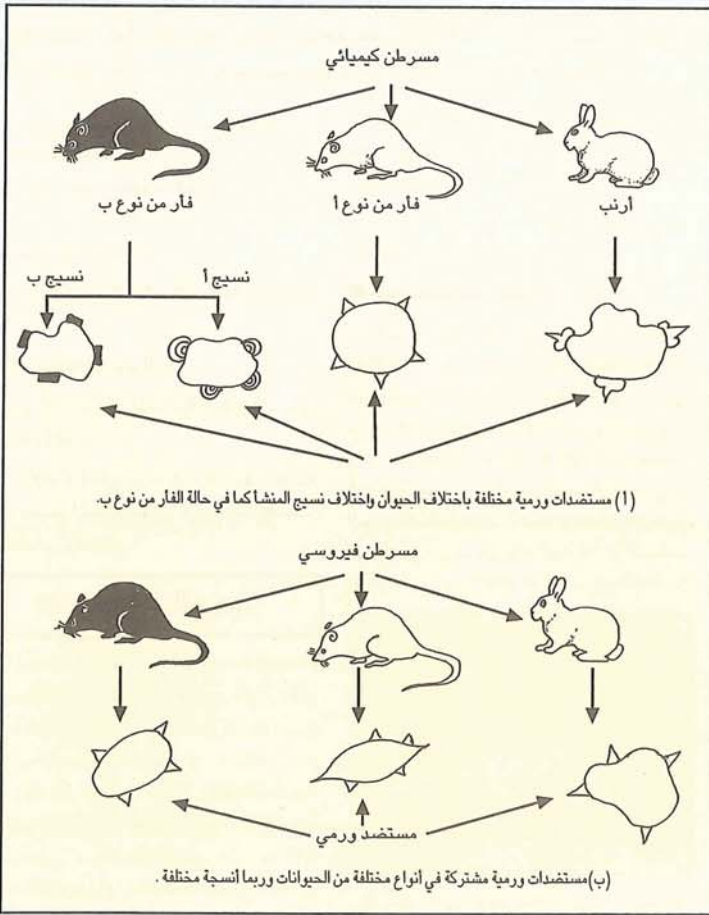
الآلية المناعية ضد الأورام

يعمل جهاز المناعة على نبذ الأورام من خلال توظيفه لكل من أجهزة المناعة الخلوية (Cellular Immunity) والمناعة الخلوية (Humoral Immunity) ويتلخص دور هذين الجهازين في مقاومة الأورام فيما يلي :-

● دور المناعة الخلوية

يتلخص الدور الذي تلعبه المناعة الخلوية في مقاومة الأورام فيما يلي :-

- تحطيم الخلايا الورمية بواسطة خلايا « ت » الليمفاوية السامة (Cytotoxic T Lym- phocytes - CTL) وذلك من خلال الاستعانة بجهاز معقد التوافق النسيجي الأعظم (Major Histocompatibility Complex System - MHC) وقد تلاحظ هذا الدور في خلايا خارج الكائن الحي (Invitro) وحيوانات التجارب حيث ثبت فعالية خلايا « ت » المذكورة في تحطيم خلايا الأورام الجائلة المتحركة والأورام الصلبة (Solid Tumors) .



● شكل (٢) المستضدات الورمية المستحثة بواسطة الفيروسات والكيميائيات.

٢- ارتباط الأجسام المضادة بمستضدات ورمية جائلة (Humoral)، مما يمنع ارتباط هذه الأجسام بالمستضدات التي لا تزال باقية على سطح النسيج الورمي حيث تكون ذات فعالية .

٤- احتمال افراز الأورام لعناصر مثبطة للوظائف المناعية .

٥- وجود خلايا « ت » كابطة خاصة بالورم تعرف بـ (Tumor-specific suppressor T lymphocytes) .

التشخيص المناعي

يخدم التشخيص المناعي غرضين منفصلين هما :

١- الكشف عن المستضدات الورمية

٢- تقييم الاستجابة المناعية لدى المريض

يتم اكتشاف معظم المستضدات الورمية بواسطة اختبارات المناعة الخلطية ، كما قد توجد حالات نادرة يتم الكشف عنها بواسطة اختبارات المناعة الخلوية . سواء تم الاكتشاف بواسطة اختبارات المناعة الخلطية أو الخلوية فإن أغلب المستضدات المكتشفة تكون من النوع الجنيني (Oncofetal) .

وهناك تقنيات عديدة مستخدمة في الكشف عن المستضدات الورمية تشمل المقياس الشعاعية المناعية (Radio Immunoassays) والمقياسية الانزيمية المناعية (Enzyme Immunoassays) واختبارات التآلق المناعي (Immuno Fluorescence) .

أخذت هذه الاختبارات في التطور بدرجة كبيرة منذ استحداث وإنتاج الأجسام المضادة وحيدة المنشأ- (Monoclonal Anti-bodies) في بداية الثمانينات ضد مستضدات الأورام . وهذا بالطبع يستوجب دراسة كافية للمستضدات الورمية وكيفية نشوئها، وفي أي الحالات تكون مفيدة بقدر كبير .

ومن أمثلة بعض المستضدات الورمية التي تستخدم في أغراض التشخيص المناعي ما يلي :-

١ - بروتينات بنس جونز (Bence Jones Proteins) : وهي مستضدات تنتج في أورام الخلايا المنتجة للجلوبولينات المناعية .

(Immunosuppression) والطاعين في السن ، حيث تنخفض قدرات الجهاز المناعي بشكل ملحوظ .

٣- نبذ حيوانات التجارب للأورام المغروسة فيها أصلاً إذا كانت من نفس النوع الذي كانت تعاني منه سابقاً ، وهذا ما يعرف بالمناعة المترافمة (Concomitant Immunity) .

٤- ملاحظة ظهور عناصر مناعية في موقع الورم وضموره نتيجة ذلك في كثير من التجارب .

٥- الخاصية التي يتمتع بها الجهاز المناعي باكتشافه

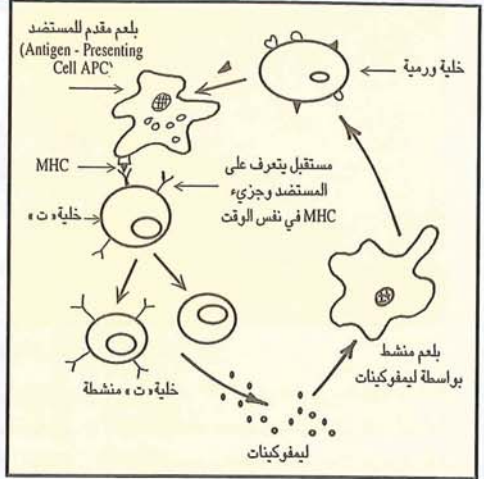
المستمر للخلايا السرطانية الناشئة من الطفرات الخلوية (Somatic Mutations) ، ومحاربه لها والحيلولة دون انتشارها ، وهو ما يعرف بنظرية الترصد المناعي (Immune Surveillance) التي وضعها العالم بيرنت (Burnet) . وبالرغم من وجود أمثلة سريرية ومخبرية تساند هذه النظرية ، مثل حالات الكبت والعوز المناعي ، إلا أنها لا تزال تثير جدلاً علمياً واسعاً ، خاصة حين يطرح التساؤل عن كيفية حدوث السرطان في المؤهلين مناعياً إذا كان هذا الترصد فعالاً . هذا من ناحية ومن ناحية أخرى فقد لوحظ أن الفئران التي تنعدم فيها الغدة الصعترية (Athyric Mice) لا يحدث فيها السرطان بنسبة تفوق مثيلاتها ذات الغدة .

فشل المراقبة المناعية

هناك بعض الآليات - الفاعلة بمفردها أو بالتناسق مع بعضها البعض - تعمل على افلات الخلايا المناعية من الترصد المناعي ، ومن هذه الآليات ما يلي :

١- وجود الورم في موقع متميز محصن من وصول الخلايا المناعية وفواتجها المذابة إليه ، مثل الأورام التي تنشا في الدماغ .

٢- تغيير طبيعة المستضدات على سطح الخلايا السرطانية ، بحيث يصبح من الصعب تعرف جهاز المناعة عليها ، أو أن يتم اسقاطها من سطح الخلايا الورمية (Shed Antigens) .



● شكل (٣) تحطيم الخلايا الورمية بالبلاعم المنشطة.

- تنشيط الأجسام المضادة « ج » (IgG) و « م » (IgM) لجهاز المتم (Complement System) يعمل على الارتباط بالمستضدات الورمية فيحدث فيها ثقوباً كثيرة تؤدي إلى تحطيمها وموتها .

- مساهمة الأجسام المضادة في عمليات البلعمة سواء بمفردها أو بواسطة تنشيط جهاز المتم الذي يفرز - عند تنشيطه - ما يسمى بطاهيات (Opsonins) تساعد الخلايا البالعة (Macrophages) على التهام الأجسام الغريبة .

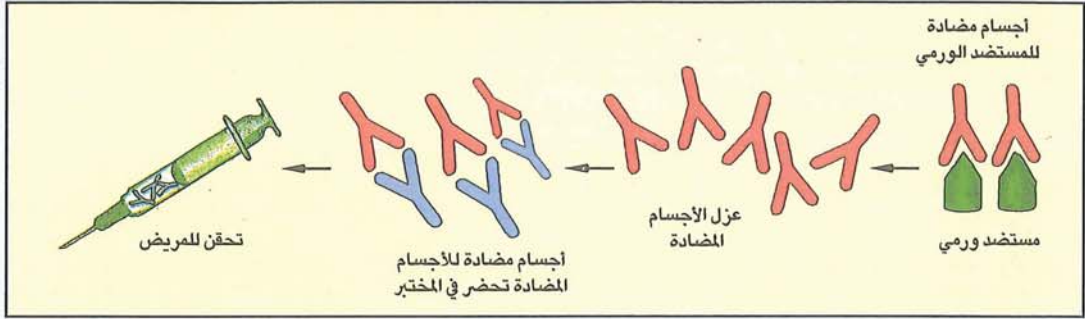
- منع الأجسام المضادة للخلايا السرطانية من الالتصاق بالجسم (Metastosis) مما يؤدي إلى لجوء الخلايا السرطانية الجائلة (Humoral) إلى مواقع التصاق أخرى لينشأ الورم في مكان آخر غير موقع نموه الأساسي.

الاستجابة المناعية

قد لا يطرأ على الذهن بأن جهاز المناعة له دور في التصدي للأورام ، ولكن يتجلى دور الاستجابة المناعية في العديد من الملاحظات التي يمكن ايراد بعضها فيما يلي :-

١- زيادة نسبة حدوث الأورام في الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة الولادي (Congenital Immunological Deficiencies) مقارنة بالأشخاص الاوسياء .

٢- كثرة حدوث الأورام ونموها في الأشخاص الخاضعين للكبت المناعي



● شكل (٤) استخدام الأجسام المضادة وحيدة المنشأ في علاج الأورام السرطانية.

من IL-2 و TNF .. ويحد من مثل هذا الاستخدام سمية هذه المركبات إذا ما أعطيت بجرعات كبيرة حيث أن سميتها تشمل في العادة البدن كله .

بالإضافة إلى ذلك هناك استراتيجية تشمل عدة طرق لاستخدام الأجسام المضادة وحيدة المنشأ في المداواة المناعية ضد الأورام . ومن هذه الطرق ربطها ببعض المركبات السامة للخلايا الورمية أو بمركبات مشعة (Radio isotopes) بغرض حملها إلى الورم بطريقة نوعية محددة . ومن فوائد هذه الطريقة منع التسمم العام إذا ما استقرت هذه المركبات في أماكن عديدة بالجسم إلى جانب موقع الورم . ويوضح شكل (٤) كيفية استخدام الأجسام المضادة وحيدة المنشأ التي تحاكي في تركيبها المستضد الورمي (Antidiotypic Antibodies) والتي تنتج في الأساس كمضادات للأجسام المضادة للمستضد الورمي ، وبما أنها تشبه

تجهيزات مختلفة للمستضد الورمي ، أو بزيادة فاعلية المناعة الانوعية باستخدام مدعمات مثل عصيات كالميت وغيران (BCG) والوتدية الصغيرة (Corynebacterium parvum) ، وتجدر الإشارة هنا إلى أن استخدام السايبتوكينات مثل الافترفرون (IFN) والانترلوكين - ٢ (IL-2) وعامل التنخر الورمي (Tumor Necrosisfactor TNF) وغيرها من منتجات الخلايا المناعية تشكل قدراً مهماً من المناعة التي يمكن أن تستخدم بمفردها أو مرافقة للخلايا من نوع (LAK) حيث تؤخذ من المريض ويعمل على تكاثرها في أنبوب الاختبار ثم يعاد حقنها للمريض .. وقد أثبتت هذه المحاولات بعض الجدوى .

وقد تطورت المحاولات لتشمل استخدام خلايا ليمفاوية متغلغلة في الورم (Tumor Infiltrating Lymphocytes - TILS) مأخوذة من المريض تم تكاثرها خارج الجسم الحي في وجود السايبتوكين لتحقن في المريض مرة أخرى مترافقة مع جرعات

٢- بروتينات الالفافيتو (α - feto Proteins) وهي مستضدات بروتينية تستخدم في الكشف عن سرطان الكبد والمخ .

٣- المستضد السرطاني الجنيني (Carcino embryonic Antigen - CEA): ويوجد في أنواع عديدة من السرطان كسرطان المستقيم ، القولون ، الكبد ، والثدي . وبالتالي فإن الكشف عنه يدل على وجود أحد هذه الأنواع .

٤- القونادوتروبين المشيمي (Chorionic Gonadotropin) ويفرز في سرطان الخصية .

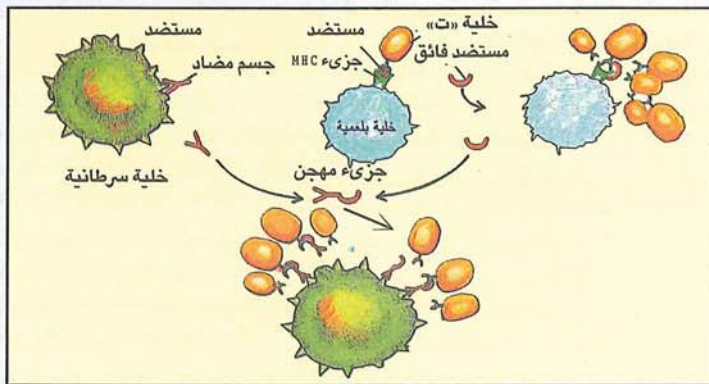
٥- مستضد CA125 : ويوجد في سرطان المبيض وسرطان البنكرياس والرحم والرئة .

العلاج المناعي

بالرغم من أن النتائج الفعلية لمحاولات العلاج المناعي (Tumor Immunotherapy) لم يحقق نجاحاً ملحوظاً فإن الحماس والتفاؤل بجذواه أخذ في الازدياد ، ويرجع ذلك إلى بعض التحسن في حالة المرضى الذين يعالجون بواسطة الليمفاويات المناعية المنقولة ، وبسبب تزايد المعرفة بالمستضدات الورمية ، والآلية المتعلقة بتقديم هذه المستضدات للخلايا المناعية وما يعرف حالياً بالاستحثاث المرافق (Costimulation) وكيفية تدخل الهندسة الوراثية لرفع كفاءة طرق العلاج المناعي .

● المداواة المناعية

يتركز الجهد في المداواة المناعية في زيادة فاعلية المناعة النوعية ضد الورم باستخدام



● شكل (٥) آلية قتل الخلية السرطانية بالمستضد المهجن الفائق.

ولكن وجوده في بعضها كفيلا بأن يجعل الخلايا الثانية مدمرة لكل الخلايا المجاورة . من ناحية أخرى يحاول العلماء تعديل المورثات الخاصة بالخلايا الليمفاوية المتغلغلة في الورم (TIL) بإدخال المورث الموجه لتصنيع السيتوكين TNF لتفادي سميته العالية لجميع أجزاء البدن حين يحقن بجرعات مجهرية لمكافحة الورم وتقليصه . وبالطبع يساعد إدخال (TNF) في الخلية الليمفاوية على افران تركيز موضعي عال من (TNF) في الورم فقط ليحتمل على تقليصه وانحساره .

● اللقاحات

يتحدث العلماء عن انتاج لقاحات واقية ضد السرطان باستخدام المستضدات الورمية ، غير أن العقبة الاساسية في ايجاد تحفيز مناعي فاعل تكمن في أن معظم المستضدات الورمية لا تختلف كثيراً عن المركبات الطبيعية ، ولذلك فإنها لا تحفز جهاز المناعة بشكل كبير . بالرغم من ذلك يحاول العلماء وبطرق عديدة ومستقلين الدروس من اللقاحات ضد الأمراض المعدية أن يصلوا إلى انتاج لقاحات مجدية .

الهندسة الوراثية في دفع عجلة محاولات العلاج المناعي إلى الأمام ، حيث يمكن التعديل الوراثي لبعض الخلايا لتصبح أكثر ملائمة لتوظيف الجهاز المناعي ضد الأورام . وهناك اتجاهان في هذا المجال هما تعديل الخلية الورمية وتعديل خلايا « ت » الليمفاوية .

يعتمد العلاج بالهندسة الوراثية الخاص بتعديل الخلية الورمية على حث خلايا « ت » الليمفاوية المحللة (CTL) وتنشيطها حتى تتعرف على المستضد المقدم بواسطة جهاز التوافق النسيجي من ناحية ، وفي نفس الوقت تتعرف على إشارة ثانية من مركب يعرف بـ B7 أو مركب مماثل له ، أي ما يعرف بالاستحثاث المرافق (Costimulation) كما هو موضح بالشكل (٦) . ولاتنشط الخلية « ت » الليمفاوية إلا في وجود الإشارة الثانية المرتبطة بمستقبل خلية « ت » CD28 الذي يتعرف ويرتبط بـ B7 . عليه تعد الإشارة الثانية مهمة للغاية في تحريك الخلايا الليمفاوية . لذا تتجه تقنية الهندسة الوراثية إلى تعديل بعض الخلايا السرطانية لإدخال مورث يمكنها من انتاج B7 . وبالطبع لن ينتج B7 في كل الخلايا الورمية ،

المستخد فهي قادرة على تحريك استجابة نوعية نشطة (Active Specific Immunotherapy - ASI) .

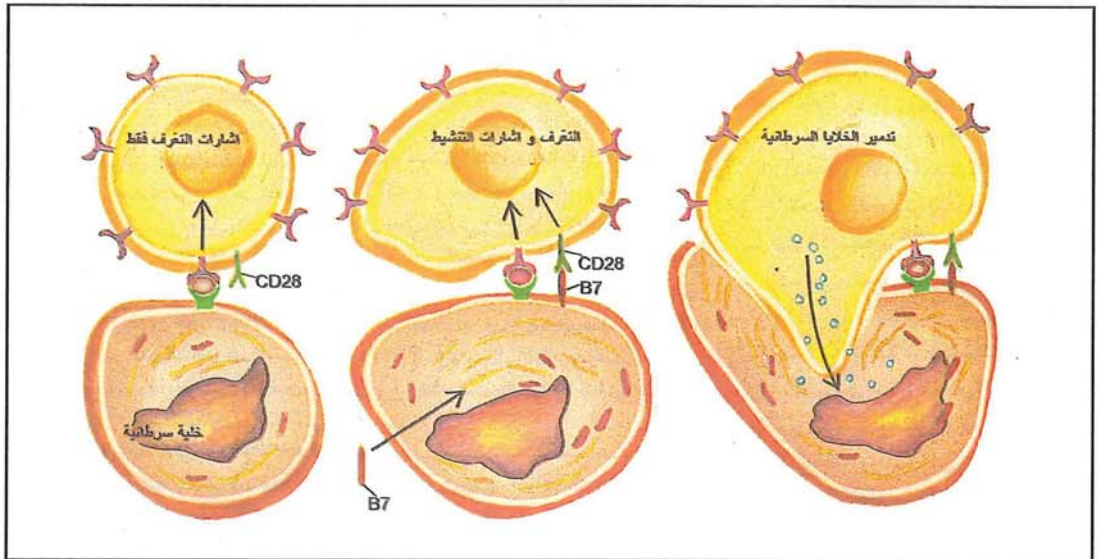
● المهجن المستضد الفائق

المستضد الفائق هو جزيء بروتيني من الجراثيم له قدرات عالية في تحريك النشاط المناعي خاصة بواسطة خلايا « ت » الليمفاوية المعروفة بفعاليتها في مكافحة المرض .

وتستخدم في هذا النوع من العلاج جزيئات مهجنة تجمع خواص مناعية أخرى مما يزيد فاعليتها . مثال ذلك مهجن المستضد الفائق (Super Antigen) وجسم مضاد المستضدات الورمية كما هو موضح بالشكل (٥) حيث يتم تعرف الجزيء المهجن على المستضدات الورمية بواسطة جزء الجسم المضاد الموجود فيه في حين يعمل الجزء المستضد الفائق منه على جذب خلايا « ت » إلى الخلية الورمية . وبما أن خلايا « ت » المذكورة تحسب أنها تقاوم الجرثومة المعزول عنها المستضد الفائق فإنها تقضى على الخلية الورمية .

● الهندسة الوراثية

يعقد أمل كبير بعد الله على تقنية



● شكل (٦) تدمير الخلايا السرطانية بواسطة الإستحثاث المرافق.