الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

اللقاحات التغصنية والطرق المناعية الأخرى

في علاج السرطان

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد

محمد زين العابدين سامر كارلوس عبد الرحمن

ماســـــة بـــــــازغ جبيـــــــلي

إشراف

الدكتورة نعمى حسن

2021-2020

إهداء

إلى العماد والفخر، مَن تحمل ثقل تعليمي منذ نعومة أظافري إلى اليوم، إلى الذي أُنسب لهُ الفكر الجميل ومعلمي الأول، ومن تُشعرني رائحة سجائره بالأمان، إلى الذي أحمل تفاصيله بكل فخر، إلى الذي أحبُّ أن يناديني الناس باسمه..

أبي.. سامر كارلوس عبد الرحمن

إلى التي نبض قلبي أول نبضة في رحمها وأصبحت حبي الأول وأماني، إلى الدفء والطمأنينة، إلى التي أحن دائماً لرائحة خبزها، إلى التي من تكون دعواتها المكون السري لكل نجاح وسعادة و صحة جيدة، إلى التي من اكتسبت منها لمعاني تحت أشعة الشمس وضوء القمر، إلى التي أحبها بطول شريط الأخبار..

ماما

إلى التي أطعمتني من لحم قلبها وحرصت يداها على حمايتي بكل حنان، إلى التي روَت بالحب بذرةً لم تزرعها، إلى التي جعلت مني الشاب الذي أنا عليه الآن، إلى أول من اكتشف مواهبي وأحبَّ تفاصيلي، التي حملتني في قلبها وحملتها في قلبي، ففي قلب كل شاب عظيم توجد امرأة عظيمة مثلها..

أمي

إلى توأمي التي أكبرها بسنة وثلاثة أشهر، إلى صديقتي الأولى، التي تقاسمت معها ذكرياتي، طعامي، ألعابي، ضحكاتي ومحاضراتي، إلى التي من دونها لا يحلو البيت ولا يحلو الصباح إلى بقهوتها وصوتها، أول البراءة، الجمال، الذكاء والأنثى، رفيقة كل خطوة في الدرب، إلى نقطة ضعفي ومصدر قوتي، أختي وصديقتي وحبيبتي..

منى

إلى من علمتني ركوب الدراجة في طفولتي، من تحملت عبء إيصالي إلى الجامعة خمس سنوات، مصدر الطاقة الإيجابية والدعم والتشجيع، إلى الخجولة الموهوبة الجميلة، أختي..

زينة

إلى الحضن الدافئ وأمي الثالثة.. أختي نور

إلى العبقرية الجميلة.. أختي فرح

إلى المشاكسة الحنونة.. أختي مايا

إلى الذين أحلم أن أكون مثلهم يوماً، إلى الذين علموني بكل حب، الذين أعطوني أفضل ما لديهم وجعلوا مني الصيدلاني الذي عليه أنا الآن، من سيظلون المثل الأعلى، الذين يكفيني فخراً أني جلست في حضرتهم يوماً من الأيام..

د. نعمى حسن د. زين كرَميّا د. ديمة محمد

د. هلا بركات د. وهاد ابراهيم د. عبدالله موسان

د. روز سعيد د. كندة درويش د. عفراء زريقي

إلى من سأشتاق لضحكاتهم، صراخهم، جلساتهم، من زيّنوا زوايا الجامعة، مخابرها ومقاعدها بوجودهم.. محمد حسين، يزن، خليل، محمد يونس، ذو الفقار، مجد، نور كلش، علي، مرح، لين، هيا، ريم، يارا، آية

إلى الحنونة الذكية، من ابتسمت عيناها لتدفئتي، من أطعمتني في يوم ماطر.. زينب عدنان علي

إلى سر صحتي النفسية وتوازني، حل جميع المعادلات وأخي الوحيد.. أخي وصديقي بشار علوش

إلى الجوهرة النقية، التي تعلمت منها أن أكون بازغاً بين الناس بالعطاء اللامشروط قبل كل شيء، التي لم تتكلم إلا لتسبب سعاد غيرها، إلى من تشاركت معها المخابر، النجاحات، الخبز، الكثير من الضحكات وفناجين القهوة، أحلى لحظات حياتي، التي بكت معي على نفس الكرسي، المنقذة في محيط هائج وحارسة جينوم أسراري، إلى من تفهم رفات جفوني، التي ستظل من لاصقت روحي روحها، إلى من سأظل أحمد الله على لقائي بها في يوم من الأيام، التي تكمن في فواصل نتائجي الدراسية، إلى كلافولِنيَّتي التي يهدد غيابها فعاليتي، إلى تآزري الجميل، التي سأكتب مشروعاً ثانياً امتناناً لها، إلى رغد الصداقة، وهبة الله لي..

ماسة بازغ جبيلي

إلى الخطوط البيضاء والسوداء، إلى جميع أحياء دمشق.. شكراً دائماً وأبداً..

ن

إهداء

إلى مركز الأمان في الأرض: بعدد قطرات عرق جبينك، بعدد مرات ظمأك مطالباً بكأس الماء الكبير، بعدد رنات منبه ساعة هاتفك، بعدد كؤوس النسكافيه بلاك في سيارتك، بعدد الخطوط التي رسمتها في مخططاتك، بعدد مرات استلامك للمشاريع، بعدد الصبات الخراسانية التي حضرتها، بعدد مرات اسمرار ذراعيك صيفاً، بعددها جميعها وأكثر.. لك امتناني الدائم.

إلى من تحمل الصعب لتأمين السهل لي، إلى أول رجل أغرمت به، إلى أعز أصدقائي، إلى شعشبون قلبي، إلى والدي شكري ومحبتي..

بازغ يوسف جبيلي

إلى مركز الحب في الأرض: بعدد مرات ضغطك للمفاتيح على الكيبورد، بعدد محاضراتك التي ألقيتيها، بعدد أرقام جدول الضرب والقوانين التي علمتيها، بعدد التكلسات في كتفك، بعدد حبات الطحين التي عجنتيها، بعدد صلواتك ودعواتك التي دعيتيها، بعددها جميعها وأكثر.. لكي امتناني الدائم.

إلى من ضَحَّت براحتها لتأمين راحتي، إلى من أحبَّت بلا مقابل، إلى من أعطت من دون أن تأخذ، إلى أجمل امرأة رأتها عيني، إلى حبيبتي إلى والدتي شكري ومحبتي..

سعاد محمد جورية

إلى مركز الحنان في الأرض: بعدد الأنابيب التي غيَّرتيها، بعدد الأوساط الزرعية التي حضرتيها، بعدد مرات سحب الدم التي سحبتيها، بعدد ساعات العمل الطويلة التي قضيتيها، بعدد مرات استيقاظك باكراً، بعدد بخات السالبوتامول التي استنشقتيها، بعدد قطع الملابس التي رتبتيها، بعدد الجدائل التي جَدَلتيها، بعدد مسؤولياتك التي تحملتيها، بعددها جميعها وأكثر.. لكي امتناني الدائم.

إلى من أسعدتني قبل أن تسعد نفسها، إلى من ضَحَّت بوقتها لتأمين الوقت المريح لي، إلى من تجمَّعت فيها معالم الأنوثة الداخلية والخارجية، إلى حنونتي، إلى أختي شكري ومحبتي..

رغد بازغ جبيلي

إلى مركز الطمأنينة في الأرض: بعدد فناجين القهوة التي حضرتيها، بعدد مرات السهر التي سهرتيها، بعدد الدموع التي ذرفتيها، بعدد الطرق التي شَقَقتيها، بعدد الضغوط التي تحملتيها، بعدد خطوات التقدم التي مَشيتيها، بعدد السطور والأرقام التي دَرَّستِها لي، بعددها جميعها وأكثر.. لكي امتناني الدائم.

إلى من قاومت أجفانها النعاس لإبقائي مستيقظة، إلى من سمعت وأصغت وحلَّت مشاكلي وبددت مخاوفي، إلى قدوتي العلمية ومعلمتي الأولى، إلى الذكية الحكيمة الجميلة، إلى طمأنينتي الدائمة، إلى أختي شكري ومحبتي..

هبة الله بازغ جبيلي

إلى مركز الرحمة في الأرض: إلى أصدق وأحن رجل في حياتي، إلى من أعطى حباً ورحمةً للجميع ولم يبالي بنفسه، إلى عمي حبيبي.. شكري ومحبتي.

مجد يوسف جبيلي

إلى مركز العائلة في الأرض: إلى من وضع العائلة وحبها حجراً أساساً في حياتي، إلى من زرع حب جَدّي وعائلتي في قلبي ورواه بكلماته الطيبة، إلى عمي حبيبي.. شكري ومحبتي.

أوج يوسف جبيلي

إلى مركز الطيبة في الأرض: إلى من تحمل الصعاب ولم يبالي بها، إلى من رسم عدد لا متناهي من الضحكات على وجهي، إلى من شاركني اهتماماتي، إلى نظيري بين إخوته، إلى عمي حبيبي وصديقي.. شكري ومحبتي.

رند يوسف جبيلي

إلى مركز التفاني في الأرض: إلى من دفعتني دائماً نحو الأفضل بطريقتها الغريبة، من افتخرت بي و فرحت لأجلي، إلى حبيبتي خالتي.. شكري ومحبتي.

ريما محمد جورية

إلى يوسف جبيلي ومحمد جورية ومكرَّم الحلبي وفاطمة الرَّيس ولمياء ونسرين جبيلي ومنال وعلي وعيسى جورية.. لكم شكري ومحبتي.

إلى مركز الدعم في الأرض: إلى من شجعتني في طريقي منذ بداياته، إلى من دعمتني بكل ما لديها من حب، إلى من افتخرت بنجاحاتي، إلى التي لم تجعل الكيلومترات تفصل بيننا، القريبة دوماً، منقذتي في الصعاب، وصديقة قلبي.. شكري ومحبتي.

ولاء بركات سَعّود

إلى مركز الوفاء في الأرض: إلى من فتحت لي منزلها، قلبها وحياتها، من راهنت على نجاحي منذ البداية، إلى من سمعتني وشجعتني واهتمت بي، إلى شجرة الأمومة التي احتوتني بظلها، إلى صديقة دربي.. شكري ومحبتي.

زينب عدنان علي

إلى مركز الشهامة في الأرض: إلى من دعا لي ودعمني وكان مؤمناً بقدراتي، من تحمَّل حفظ جميع المقدمات لأجلي، إلى من فقد حنان أمه وأعطى حناناً أكثر مما فقد، إلى الطيب الصدوق.. شكري ومحبتي.

محمد حسين حسين

إلى مراكز القوة في الأرض: إلى من أخرج أفضل ما عندي، إلى من أنستني طيبتهم التنافس الحقيقي، من افتخرت بمنافستي لهم، من نسجوا ذكريات وأياماً جميلة في قلبي وعقلي، إلى تفاؤل يزن، حكمة خليل ولذة فناجين قهوة منى.. شكري ومحبتي.

إلى مركز الروح في الأرض: إلى شريكي في هذا العمل وشريك أيامي ولحظاتي، إلى من تشاركت معه الضحك الهستيري والدموع الغزيرة، إلى من شاركني أسراره وشاركته أسراري، إلى من فضلني على نفسه وسقى قلبي وعقلي بكلماته كَسِقايته لنباتاته، إلى شريك دراستي وعلمي، إلى من بنى نجاحي ولم يبالي بنجاحه، إلى من اهتم ببريق لمعاني أكثر من اهتمامي أنا بهذا البريق، إلى الجندي المجهول في مسيرة نجاحي وعلمي، إلى الفنان الذكي إلى أخي الذي لم أتشارك معه الرحم ذاته، إلى هديتي من الله، إلى من تبدو أسطر الدنيا جميعها قليلة في وصفه، إلى أخي ورفيق دربي.. شكري ومحبتي.

محمد زين العابدين سامر كارلوس عبد الرحمن

إلى مراكز العائلة الشقيقة: إلى بيت سامر كارلوس عبد الرحمن وجميع أفرادهم، إلى بيت عدنان علي وجميع أفرادهم وأخصُّ منهم من اشتقَّت من اسمها لي حياة طيبة.. إلى من سهَّلوا غربتي عن عائلتي.. شكري ومحبتي.

إلى المراكز جميعها: إلى من آمن ووثق بنجاحي وجعله من أولَويّاته، إلى من رَست سفينتي على شاطئه، من أحب مَدّي وجزري، إلى منارتي التي مهما طال الطريق أضاءت لتوصلني، من غيَّر مفاهيمي عن الحب، مَن حياتي لا تطيب إلا به، إلى نقطة ضعفي وقوتي، من ذَهبتُ إليه مشتتة وأعادني مطمئنة، إلى من اختاره قلبي وعقلي، إلى سَكَني وسكينتي وساكنتي وسكوني، إلى البحر الجميل، إلى مسك الختام، إليكَ أنتَ امتناني، شكري ومحبتي..

كلمة شكر

إلى المتميزة المجتهدة، إلى من أوقعتنا بحبٍ طبيٍ عميق وبِتنا منه ننمو..

إلى التي لم تكن أماً لأطفالها فقط، بل كانت أماً لطلابها.. أمسكت بأيديهم من مدخلهم إلى الصيدلة إلى جزيئيَّة الكثير من الأدوية، التي سلكت الكثير من الأسفار والمقالات والمجلَّات لإيصال معلومة إلى عقولنا، التي جعلت من اللانظميات القلبية خطى منتظمة سهلة التقدم لِأجل طلابها، من كانت وستظل ديازيبينيّة قلقنا، من تحمّلت تبسيط العديد من الآليات الفيروسية والمقاومات الجرثومية..

شكراً لها..لوضعها كل حجر أساس في علمنا، شكراً للقدوة الأولى، المعلمة المتفانية، للضمير الصَحو والقلب المتواضع، لقائدة هذا العمل، نأمل أن تكوني فخورةً فينا مثلما كنّا و سنظل فخورين بمجرَّد تواجدنا بمحاضراتك، نحبكي..لأن الشكر لم يكن كافياً يوماً..

إلى الأولى، الأم، د. نعمى حسن

إلى الأب الطَيّب، الذي تحمَّل شكوى المئات واحتضنهم بكلتا ذراعيه، شكراً لجهودك وصبرك..

عميد كلية الصيدلة في جامعة المنارة الدكتور محمد هارون

إلى الجامعة التي نبضتنا، إلى رئيسها وكادرها وأفرادها جميعاً، نتقدَّم لكم بكل الشكر والامتنان لجهودكم الكبيرة معنا..

أسرة جامعة المنارة

المحتويات

الفصل الأول

1. مقدمة..... 1

2. العوامل المسببة للسرطان.....1

3. تصنيف أنواع السرطان.....4

4. طرق علاج السرطان.....5

1.4. العلاج الجراحي.....5

2.4. العلاج الكيميائي.....5

3.4. العلاج الهرموني.....6

4.4. العلاج الشعاعي.....6

5.4. المعالجة الهدفية.....7

6.4. المعالجة المناعية.....8

الفصل الثاني

العلاج المناعي للسرطان

1. مقدمة.....9

2. أنواع العلاج المناعي.....10

1.2. مثبطات نقاط التفتيش.....10

2.2. العلاج بنقل الخلايا التائية.....12

3.2. العوامل المعدلة للمناعة.....14

4.2. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.....16

5.2. اللقاحات المعالجة للسرطان.....17

الفصل الثالث

لقاحات الخلايا التغصنية في علاج السرطان

1. تاريخ الخلايا التغصنية.....20

2. نشوء وخصائص الخلايا التغصنية.....20

3. عرض المستضد بواسطة الخلايا التغصنية وتمييز المستضدات من قبل الخلايا التائية.....23

4. تحضيرالخلايا التغصنية من أجل العلاج المناعي للسرطان.....25

1.4. توليد الخلايا التغصنية البشرية.....25

2.4. إيصال المستضد الورمي إلى الخلايا التغصنية.....28

5. دراسة لقاحات الخلايا التغصنية

1.5. دراسة لقاحات الخلايا التغصنية في علاج أورام حيوانات التجربة.....30

2.5. التجارب السريرية للقاحات الخلايا التغصنية في علاج السرطان لدى الانسان.....31

3.5.التجارب السريرية للقاحات الخلايا التغصنية في علاج سرطان البروستات.....32

4.5.تحضير وآلية عمل دواء Sipuleucel-T.....36

5.5. العوامل المؤثرة في سلامة وفعالية لقاحات الخلايا التغصنية.....37

6.5. نظرة مستقبلية حول لقاحات الخلايا التغصنية.....39

6. الخاتمة.....40

المراجع.....42

الملخص:

العلاج المناعي هو أحد الأساليب العلاجية المستخدمة في علاج السرطان والذي يعزز دفاعات الجسم الطبيعية لمحاربة السرطان. يستخدم المواد المشتقة من الكائن الحي أو تلك التي تصنع في المختبر لتحسين طريقة عمل الجهاز المناعي للعثور على الخلايا السرطانية وتدميرها. هناك العديد من طرق العلاج المناعي لمحاربة الخلايا السرطانية مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية، العلاج بنقل الخلايا التائية، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، معدلات الجهاز المناعي واللقاحات العلاجية. تختلف اللقاحات العلاجية عن لقاحات الوقاية من السرطان، بأنها مصممة للاستخدام لدى الأشخاص المصابين بالفعل بالسرطان حيث تعمل ضد الخلايا السرطانية، وليس ضد أحد مسببات السرطان. في هذه الدراسة سنناقش لقاحات الخلايا التغصنية (DCs) التي تحفز الجهاز المناعي على الاستجابة لمستضد موجود على الخلايا السرطانية. وسنقدم معلومات عن أحد لقاحات الخلايا التغصنية التي تمت الموافقة عليها هو Sipuleucel-T، والذي يستخدم لعلاج بعض الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم.

الكلمات المفتاحية: العلاج المناعي، الخلايا التغصنية، Sipuleucel-T، لقاحات.

Abstract:

Immunotherapy is a type of cancer treatment that boosts the body's natural defenses to fight cancer. It uses substances made by the body or in a laboratory to improve how the immune system works to find and destroy cancer cells. There are many Immunotherapy methods to fight cancer cells such as immune checkpoints inhibitors, T cells transfer therapy, monoclonal antibodies, immune system modulators and treatment vaccines. Treatment vaccines, unlike cancer prevention vaccines, designed to be used in people who already have cancer and they work against cancer cells, not against causes of cancer. In this review we will discuss dendritic cells (DCs) vaccines which stimulate the immune system to respond to an antigen on tumor cells. We introduce one of the FDA approved dendritic cell vaccines, Sipuleucel-T, which is used to treat some men with advanced prostate cancer.

Keywords: Immunotherapy, Dendritic cells, Sipuleucel-T, Vaccines.

الفصل الأول

1. مقدمة عامة:

يعد السرطان مشكلة صحية عالمية، حيث صنف السرطان كثاني سبب رئيسي للوفاة في العالم، وقد حصد في عام 2015 أرواح 8.8 مليون شخص وتعزى إليه وفاة واحدة تقريباً من أصل 6 وفيات عالمياً.

يعتبر السرطان مصطلح عام يشمل مجموعة كبيرة من الأمراض التي يمكنها أن تصيب كل أجزاء الجسم. ويشار إلى تلك الأمراض بالأورام الخبيثة والخراجات.

ومن السمات التي يتصف بها السرطان التولد السريع لخلايا شاذة يمكنها النمو خارج حدودها المعروفة ومن ثم اقتحام أجزاء الجسم المتاخمة والانتشار إلى أعضاء أخرى. ويطلق على ذلك اسم النقيلة، وتمثل النقائل أهم أسباب الوفاة من جراء السرطان.

2. العوامل المسببة للسرطان:

ينشأ السرطان عن تحول الخلايا الطبيعية إلى أخرى ورمية في عملية متعددة المراحل تتطور عموماً من آفة محتملة التسرطن إلى أورام خبيثة وهذه التغيرات ناجمة عن التفاعل بين عوامل الفرد الجينية وثلاث فئات من العوامل الخارجية تتضمن ما يلي:

1. العوامل الإشعاعية المسرطنة مثل الأشعة فوق البنفسجية والأشعة المؤينة.
2. العوامل الكيميائية المسرطنة مثل الأسبستوس ومكونات دخان التبغ والأفلاتوكسين (وهو أحد الملونات الغذائية) والزرنيخ (أحد ملوثات مياه الشرب).
3. العوامل البيولوجية المسرطنة، مثل أنواع العدوى الناجمة عن بعض أنواع الفيروسات أو البكتيريا أو الطفيليات.

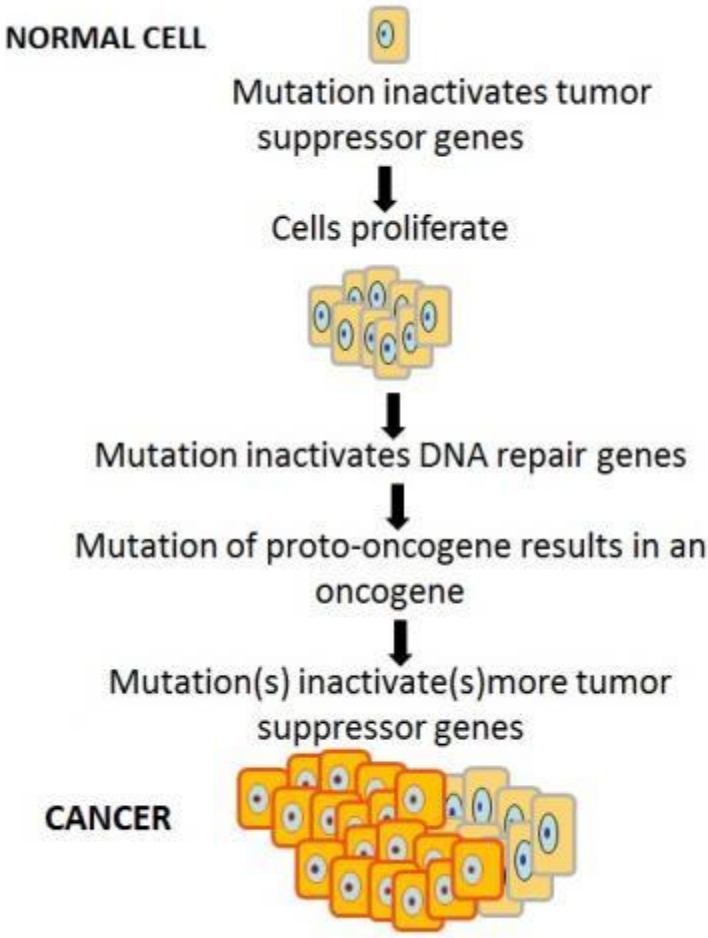
ويعد التقدم بالسن من العوامل الأساسية الأخرى للإصابة بالسرطان، حيث لوحظ أن معدلات السرطان ترتفع بشكل كبير مع التقدم بالسن، ويقترن تراكم مخاطر الإصابة بالسرطان بمدى ضعف فعالية آليات إصلاح الخلايا بالقيام بدورها مع التقدم بالسن. (1)

الشكل 1: بعض مسببات السرطان.

أما الأسباب الجينية فتتضمن مثلاً حدوث طفرات تصيب بعض الجينات على سبيل المثال الطفرات العائلية لجينات BRCA1 , BRCA2 التي ترتبط بزيادة الإصابة بسرطان الثدي.

تتضمن التغيرات الجينية المؤدية إلى حدوث السرطان:

1. تفعيل الجينات المسرطنة الأولية Proto-oncogens وتحولها إلى جينات ورمية oncogens وهي عبارة عن جينات تضبط بشكل طبيعي انقسام الخلية وتموتها وتمايزها وعندما تتحول إلى oncogens تسبب تغيرات خبيثة عبر فعل محرض فيروسي أو مسرطن متل Gene *MYC*.
2. تثبيط الجينات الكابحة للورم Tumor suppressor genes: حيث تمتلك الخلايا الطبيعية جينات تمتلك القدرة على تثبيط التغير الخبيث وتدعى هذه الجينات بالجينات الكابحة للورم أو Anticarcenogenes وإن حدوث طفرات في هذه الجينات يلعب دوراً في إمراضية العديد من أنواع السرطانات وإن فقدان وظيفة هذه الجينات يعد حدثاً هاماً في إحداث السرطانات مثل جين *TP53*. (2)



الشكل 2: تطور السرطان.

نظراً للتنوع الكبير في الأمراض السرطانية يتم تحديد أنواع السرطان من خلال ست خصائص تتميز بها الخلايا السرطانية عن الخلايا الطبيعية وهي:

1. نمو الخلايا وانقسامها غير المنظم Unregulated cell growth and division: تتميز الخلايا السرطانية عن الخلايا المتجددة الطبيعية في الجسم بقدرتها على الهروب من الآليات التي تنظم بشكل طبيعي انقسام الخلايا ونمو النسج.
2. النمو المستمر والانقسام حتى مع وجود إشارات معاكسة Continuous growth and division even given contrary signals.

3. تجنب الموت الخلوي المبرمج Avoidance of programmed cell death الذي يتخلص عادة من الخلايا غير الطبيعية ويتم ذلك من خلال تثبيط العوامل المحفزة Proapoptoticfactors أو عن طريق تنشيط العوامل المضادة Antiapoptotic factors للموت الخلوي المبرمج.
4. انقسام الخلايا غير المحدود Unlimited cell division.
5. الأوعية الدموية الموضعية الناجمة عن تشكل الأوعية الدموية الموجه بالورم Tumor directed angiogensis: يمكن للأورام التي يبلغ قطرها 1-2 مم الحصول على المواد الغذائية عن طريق الانتشار ولكن أي توسع إضافي يتطلب تكوين وتطوير أوعية دموية جديدة. يحدث تكوين الأوعية استجابة لعوامل النمو الناتجة عن الورم المتنامي.
6. غزو الأنسجة وتكوين النقائل Invasion of tissue and formation of metastasis: تتميز الخلايا السرطانية بتخلصها من القيود المكانية التي تحكم تواجد الخلايا الطبيعية في نسيج ما مما يمكنها من التواجد في أنسجة أخرى إضافة لإفرازها أنزيمات الميتالوبروتيناز التي تمكنها من تحطيم الهيكل خارج الخلوي، مما يتيح لها التحرك وغزو المناطق المجاورة. أما النقائل هي أورام ثانوية تتشكل من الخلايا التي تم إطلاقها من الورم الأولي والتي وصلت إلى مواقع أخرى من خلال الأوعية الدموية أو اللمفاوية. وهي السبب الرئيسي للوفيات والمراضة في معظم أنواع السرطان وتشكل مشكلة كبيرة لعلاج السرطان.

3. تصنيف أنواع السرطان:

يمكن تصنيف أنواع السرطان في خمسة أنواع رئيسية تتضمن:

1. الكارسينوما carcinoma: هي سرطان مشتق من الخلايا الظهارية. تشمل هذه المجموعة العديد من السرطانات الأكثر شيوعاً، وخاصة تلك التي تصيب كبار السن والتي تكون متشكلة في الثدي، البروستات، الرئة، البنكرياس، والكولون.
2. الساركوما Sarcoma: هو السرطان الذي ينشأ من النسيج الضام أي (العظام والغضاريف والدهون والأعصاب)، وكل منها وينشأ من الخلايا الناشئة ضمن الخلايا اللحمية خارج نخاع العظم.
3. اللمفوما واللوكيميا Lymphoma and leukemia: تنشأ هاتان الفئتان من السرطان من الخلايا المكونة للدم، التي تغادر النخاع وتميل إلى النضج في الغدد اللمفاوية والدم على التوالي.

4. أورام الخلايا الجنسية Germ cell tumor: وهي السرطانات المشتقة من الخلايا متعددة القدرات Polypotetent cell وغالباً ما تظهر في الخصية أو المبيض (الورم المنوي Semenoma وورم المبيض الاختلالي Dysgerminoma).
5. البلاستوما Blastoma أو الورم الأرومي: هي السرطانات المشتقة من الخلايا السليفة غير الناضجة أو الأنسجة الجنينية، وهي أكثر شيوعاً عند الأطفال.

4. طرق علاج السرطان:

1.4.العمل الجراحي Surgery:

يهدف العمل الجراحي للسرطان إلى إزالة الورم والأنسجة المجاورة له. تعتبر الجراحة من أقدم طرق علاج السرطان، والتي لا تزال حتى يومنا هذا ذات فعالية وأهمية كبيرة لأنواع عديدة من السرطانات.

هناك العديد من الأسباب لإجراء عملية جراحية في حالات السرطان:

1. لتشخيص السرطان.
2. لإزالة كل أو جزء من السرطان.
3. لمعرفة مكان وجود السرطان.
4. لمعرفة ما إذا كان السرطان قد انتشر أو يؤثر على وظائف الأعضاء الأخرى في الجسم. (3)

2.4.العلاج الكيميائي Chemotherapy:

خلال العقود الأخيرة من القرن العشرين، طور الجراحون طرق جديدة في علاج السرطان وذلك من خلال الجمع بين العمل الجراحي والعلاج الكيميائي و/أو الشعاعي، حيث اكتشف رونتجن الأشعة X-Ray بعد خمسين عام من اكتشاف التخدير.

لاحقاً، تم ملاحظة قدرة مركبات الخردل الآزوتي على قتل الخلايا السرطانية التي تنتشر بسرعة في بعض أنواع اللمفوما.

وعلى مر السنين أثبتت العديد من الأدوية الكيميائية قدرتها على علاج أنواع عديدة من السرطان على الرغم من تأثيراتها الجانبية العديدة، لذلك تم الأخذ بنهج جديد للتقليل من هذه الآثار الجانبية من خلال استخدام:

1. مشاركة تضمن استخدام أكثر من دواء واحد.
2. الليبوزومات والأضداد وحيدة النسيلة والتي تستهدف الخلايا السرطانية على وجه خاص.
3. زرع الخلايا الجذعية.
4. العوامل التي تتغلب على آليات المقاومة المتعددة. (4)

3.4.العلاج الهرموني Hormonal Therapy:

يعمل العلاج الهرموني على إيقاف أو إبطاء نمو الخلايا السرطانية التي تستخدم الهرمونات بالنمو. يمكن أن يخفف هذا النوع من العلاج من أعراض السرطان عند الرجال المصابين بسرطان البروستات غير القابل للتداخل الجراحي أو الشعاعي بالإضافة إلى بعض أنواع سرطان الثدي.

ينقسم العلاج الهرموني إلى مجموعتين رئيسيتين، تلك التي تمنع قدرة الجسم على إنتاج الهرمونات، وتلك التي تتداخل مع سلوك الهرمونات في الجسم.

كما يستخدم العلاج الهرموني بالمشاركة مع طرق علاجية أخرى للسرطان مثل العلاج الشعاعي والجراحي من أجل تحقيق كل من:

1. تقليص حجم الورم قبل الجراحة أو العلاج الشعاعي وهذا ما يسمى بالعلاج المساعد الجديد Neo-adjuvant therapy.
2. التقليل من خطر عودة السرطان بعد انتهاء العلاج وهذا ما يسمى بالعلاج المساعد.
3. تدمير الخلايا السرطانية التي انتشرت إلى أجزاء أخرى من الجسم. (5)

4.4.العلاج الشعاعي Radiotherapy:

هي طريقة تستخدم كميات كبيرة من الإشعاع لقتل الخلايا السرطانية وتقليص حجم الأورام.
بالجرعات العالية، يقوم العلاج الشعاعي بقتل الخلايا السرطانية أو يبطئ نموها عن طريق إتلاف حمضها النووي.

تتعرض الخلايا السرطانية التي تم إتلاف حمضها النووي بشكل لا يمكن إصلاحه للموت أو تتوقف عن الانقسام ويتم إزالة الخلايا الميتة بواسطة الجسم.

لا يقتل العلاج الشعاعي الخلايا السرطانية على الفور عند تطبيقه، بل يستغرق الأمر أياماً أو أسابيعاً من العلاج قبل أن يتلف الحمض النووي بما يكفي لموت الخلايا السرطانية. وبعد انتهاء العلاج الشعاعي تستمر الخلايا السرطانية بالموت لعدة أسابيع أو عدة أشهر.

هناك نوعان رئيسيان من العلاج الشعاعي:

- العلاج الشعاعي الخارجي.
- العلاج الشعاعي الداخلي.

يعتمد نوع العلاج الشعاعي على العديد من العوامل بما فيها:

- نوع السرطان.
- حجم الورم.
- مكان الورم في الجسم.
- مدى قرب الورم من الأنسجة الطبيعية الحساسة للإشعاع.
- صحة المريض العامة وتاريخه الطبي.
- في حال تمت مشاركة هذا العلاج الشعاعي مع أنماط أخرى من المعالجة.
- عوامل أخرى: العمر والحالات الطبية الأخرى.

لا يقتصر تأثير الإشعاع على الخلايا السرطانية فقط وإنما يؤثر على الخلايا السليمة أيضاً مسبباً العديد من الآثار الجانبية. (6)

5.4.المعالجة الهدفية Targeted Therapy:

هي نوع من المعالجات المستخدمة في علاج السرطان والتي تتضمن مجموعة من الأدوية أو المواد الأخرى التي تمنع نمو وانتشار السرطان عن طريق التداخل مع جزيئات معينة والتي تعرف بالأهداف الجزيئية Molecular targets والتي تشارك في نمو السرطان وتطوره وانتشاره.

تتميز المعالجة الهدفية عن العلاج الكيميائي بعدة نقاط منها:

- تقوم المعالجة الهدفية على استهداف أهداف جزيئية محددة مرتبطة بالسرطان، في حين تعمل معظم المعالجات الكيميائية القياسية على كل الخلايا التي تنقسم بسرعة سرطانية كانت أم طبيعية.
- صممت الأدوية المستخدمة في المعالجة الهدفية بغرض التفاعل مع أهدافها الجزيئية في الخلايا السرطانية، بينما الأدوية التي تستخدم في العلاج الكيميائي تم اعتماد استخدامها فقط بسبب قدرتها المعروفة على قتل الخلايا.
- غالباً ما تكون المعالجة الهدفية مثبطة للخلايا Cytostatic (أي أنها تمنع تكاثر الخلايا السرطانية)، في حين أن أدوية العلاج الكيميائي هي سامة للخلايا Cytotoxic (أي أنها تقتل الخلايا السرطانية).

تعد المعالجة الهدفية حالياً أحد أهم المحاور التي تهدف إلى تطوير الأدوية المضادة للسرطان. (7)

6.4.المعالجة المناعية Immunotherapy:

يعد الجهاز المناعي شبكة معقدة من الخلايا والبروتينات المختلفة التي تعمل معاً بطريقة منسقة وهو يعمل على التعرف على البروتينات الغريبة الموجودة على خلايا غريبة يمكن أن تدخل الجسم كالجراثيم والفيروسات والطفيليات. تنتج الخلايا السرطانية نتيجة للطفرات التي تعرضت لها بروتينات غريبة على سطحها يمكن للجهاز المناعي أن يتعرف عليها.

يشرح الفصل التالي طرق العلاج المناعي.

الفصل الثاني

العلاج المناعي للسرطان

1. مقدمة:

يعد العلاج المناعي نوع من أنواع علاجات السرطان التي تساعد جهاز المناعة في الجسم على محاربة السرطان. وتعتبر المعالجة المناعية أحد أنماط المعالجة البيولوجية وهي نوع من المعالجة التي تستخدم مواد مشتقة من الكائنات الحية لعلاج السرطان.

بالإضافة لوظيفته الأساسية في محاربة العدوى والأمراض الأخرى، يقوم الجهاز المناعي باكتشاف الخلايا غير الطبيعية وتدميرها، كما أنه يحد من نمو العديد من السرطانات.

على سبيل المثال، تتواجد بعض الخلايا المناعية داخل الأورام أو حولها وتسمى هذه الخلايا المناعية بالخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم (Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs، تواجد هذه الخلايا هو علامة على استجابة الجهاز المناعي للورم.

غالباً ما تكون استجابة الأشخاص الذين تحتوي أورامهم على TILs أفضل من تلك عند الأشخاص الذين لا تحتوي أورامهم عليها.

على الرغم من قدرة الجهاز المناعي على مكافحة السرطان أو الحد من نمو الخلايا السرطانية فإن هذه الخلايا السرطانية تمتلك طرقاً تمكنها من تجنب آليات الجهاز المناعي في التأثير عليها وذلك من خلال التالي:

- تغيرات جينية تقوم بها الخلايا السرطانية تجعلها صعبة الملاحظة من قبل خلايا الجهاز المناعي.
- احتوائها على بروتينات سطحية قادرة على تثبيط الخلايا المناعية.
- تقوم الخلايا السرطانية بإجراء تغيرات على الخلايا الطبيعية المحيطة بالورم بحيث تتداخل مع كيفية استجابة الجهاز المناعي للخلايا السرطانية.

بالنهاية يمكن القول أن العلاج المناعي يساعد جهاز المناعة على العمل بشكل أفضل ضد أنواع مختلفة من السرطان.

يوجد طرق مختلفة يتم من خلالها إعطاء أشكال متنوعة من العلاج المناعي، نذكر منها:

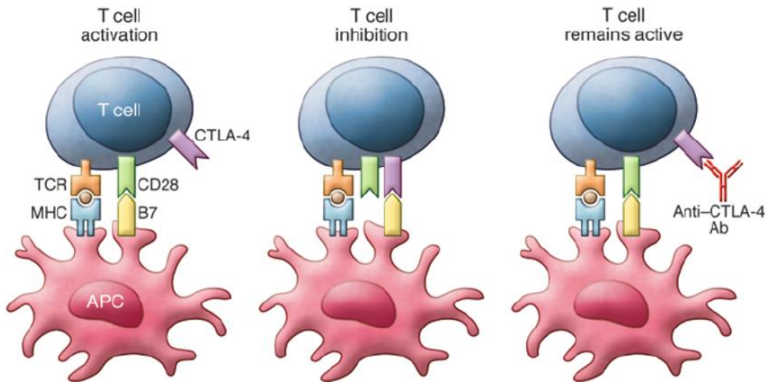
1. الطريق الوريدي (IV): يعطى العلاج المناعي مباشرة في الوريد.
2. الطريق الفموي (Oral): يعطى العلاج المناعي ضمن أقراص أو كبسولات يبتلعها المريض.
3. تطبيق موضعي (Topical): حيث يكون العلاج المناعي ضمن كريم يتم تطبيقه على الجلد. يمكن القول أن استخدام هذا النوع من العلاج المناعي موجه لسرطان الجلد المبكر جداً.
4. حقن داخل المثانة (Intravesical): يعطى العلاج المناعي مباشرة ضمن المثانة.

يشكل العلاج المناعي مجالاً بحثياً مهماً وواسعاً فيما يخص علاج السرطان، الأمر الذي غير العديد من المبادئ التقليدية في علاج السرطان. حيث يقوم مبدأ العلاج المناعي للسرطان على تسخير الجهاز المناعي في جسم المريض ليقوم بمحاربة السرطان.

2. أنواع العلاج المناعي:

1.2. مثبطات نقاط التفتيش المناعية Immune Checkpoints Inhibitors:

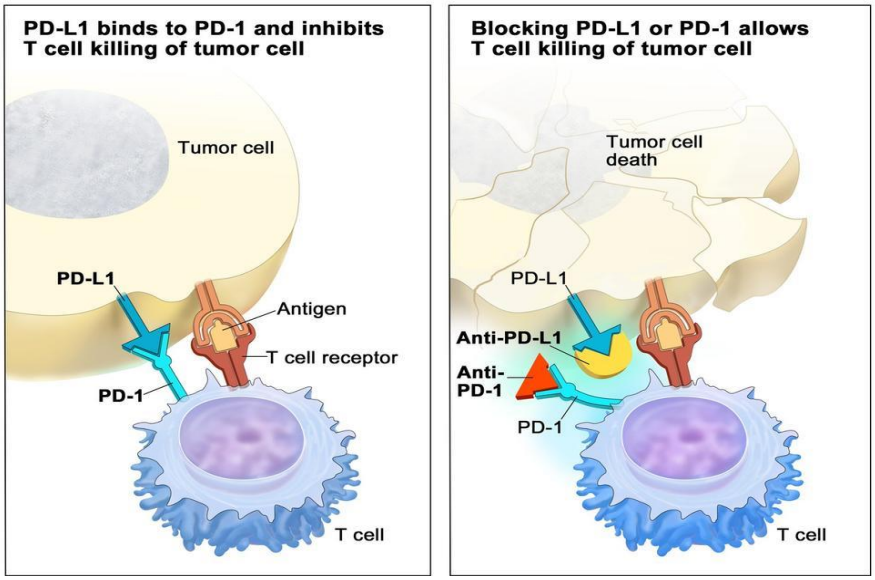
تلعب نقاط التفتيش المناعية الموجودة على سطح الخلايا دوراً أساسياً في السيطرة على الاستجابة المناعية، حيث تمنع الاستجابات المناعية من أن تكون قوية جداً الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى أذية في الجسم.
تتفعل نقاط التفتيش المناعية عندما تتعرف البروتينات الموجودة على سطح الخلايا التائية على البروتينات المتممة لها وترتبط بها والتي تكون موجودة على سطح أنواع معينة من الخلايا مثل بعض الخلايا السرطانية. عندما يتحقق هذا الارتباط بين بروتين نقطة التفتيش والبروتين المتمم له على سطح الخلية السرطانية، فإنها ترسل إشارة " تثبيط التفعيل " للخلايا التائية والذي يؤدي إلى منعها من تدمير الخلايا السرطانية.
تعمل أدوية العلاج المناعي والتي تسمى بمثبطات نقاط التفتيش المناعية عن طريق منع بروتينات نقاط التفتيش من الارتباط بالبروتينات المتممة لها، الأمر الذي يمنع إرسال إشارة" تثبيط التفعيل "، مما يسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.



الشكل 3: آلية عمل مضادات CTLA4

تم تطوير أضداد مثل Ipilimumab وPembrolizumab مضادة لبروتين نقطة تفتيش يسمى CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated Antigen-4) المسؤول عن تثبيط تفعيل الخلايا التائية وبالتالي فإن استهداف هذا البروتين سيمنع تثبيط الجهاز المناعي ويحفزه لمهاجمة الخلايا السرطانية.

بالإضافة إلى أدوية أخرى تعمل ضد بروتين نقطة تفتيش آخر يسمى PD-1 مثل Nivolumab أو ضد البروتين المتمم له PD-L1 الموجود على الخلايا السرطانية. ترتبط البروتينات المتممة لبروتينات نقاط التفتيش مثل PD-L1 الموجودة على الخلايا السرطانية مع بروتين التفتيش PD-1 الموجود على الخلايا التائية مما يساهم في الحد من الاستجابات المناعية ومنع الخلايا التائية من قتل الخلايا السرطانية وهي إحدى آليات مقاومة الخلايا السرطانية للجهاز المناعي. ولذلك فإن استهداف أي من PD-1 أو PD-L1 سيثبط محاولة الخلايا السرطانية في الحد من الاستجابة المناعية ضدها. (8)



الشكل 4: آلية عمل مضادات PD-1وPD-L1

2.2. العلاج بنقل الخلايا التائية T-cell transfer therapy:

العلاج بنقل الخلايا التائية هو نوع من العلاج المناعي الذي يجعل الخلايا المناعية لدى المريض أكثر قدرة على مهاجمة السرطان. هناك نوعان رئيسيان من العلاج بنقل الخلايا التائية:

- العلاج بالخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم (TILs).
- العلاج بالخلايا التائية Chimeric Antigen Receptor (CAR T-cells).

يتضمن كلاها جمع الخلايا المناعية الخاصة بالمريض، وزيادة أعداد هذه الخلايا في المختبر ثم إعادة الخلايا للمريض وريدياً.

يمكن أن تستغرق عملية إكثار الخلايا التائية في المختبر من 2 إلى 8 أسابيع. خلال هذا الوقت، قد يتلقى المريض علاجا كيميائياً أو شعاعياً ليتخلص من الخلايا المناعية الأخرى، حيث يساعد تقليل عدد الخلايا المناعية على زيادة فعالية الخلايا التائية المنقولة.

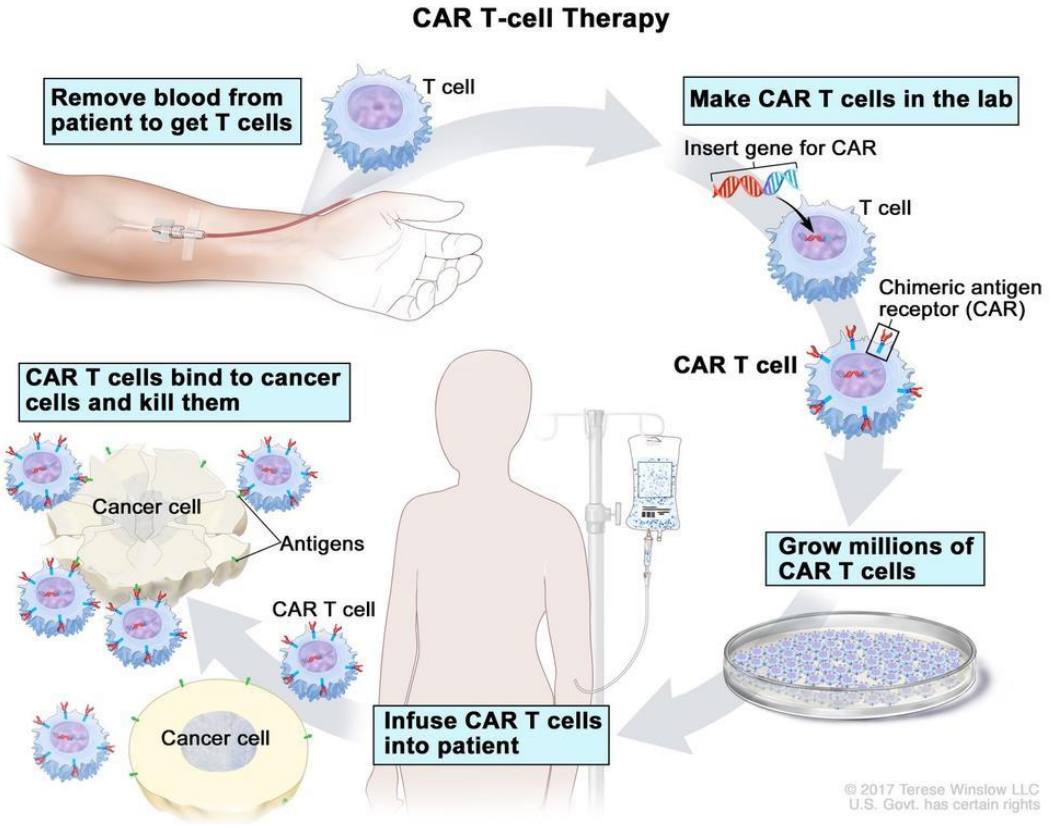
1.2.2 المعالجة بالخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم TIL therapy:

يستخدم هذا النمط من المعالجة الخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم TILs التي تكون موجودة في الورم. حيث يتم اختبار هذه الخلايا في المختبر لمعرفة أي منها يتعرف بشكل أفضل على خلايا الورم لدى المريض. بعد ذلك، يتم معالجة هذه الخلايا اللمفاوية المختارة بمواد تجعلها تنمو بأعداد كبيرة بسرعة.
الفكرة وراء هذا النهج من المعالجة، هو أن الخلايا اللمفاوية الموجودة في الورم أو بالقرب منه والتي قد أظهرت بالفعل قدرتها على التعرف على خلايا الورم لدى المريض، ولكن قد لا يكون هناك ما يكفي منها لقتل الورم أو للتغلب على الإشارات التي يطلقها الورم لتثبيط جهاز المناعة.
إن تقديم أعداد كبيرة من الخلايا اللمفاوية TILs والتي تتفاعل بشكل أفضل مع الورم يمكن أن يساعد على التغلب على هذه العوائق .

2.2.2 المعالجة بالخلايا التائية CAR T-cell therapy (CAR) :

هذا النمط من المعالجة يشبه العلاج باستخدام خلايا TILs، ولكن يتم هنا تعديل الخلايا التائية في المختبر من خلال هندستها وراثياً، بحيث تكتسب القدرة على تصنيع نوع من البروتينات الذي يعمل كمستقبل يسمى بالبروتين Chimeric Antigen Receptor CAR قبل إكثارها وإعادتها للمريض.

تم تصميم الخلايا CAR بحيث تسمح للخلايا التائية بالارتباط مع بروتينات معينة على سطح الخلايا السرطانية، مما يحسن من قدرتها على مهاجمة الخلايا السرطانية. (9)



الشكل 5: تقنية العلاج بـ CAR T-cell

3.2. العوامل المعدلة للمناعة Immune System modulators:

هي نوع من العلاج المناعي الذي يعزز استجابة الجسم المناعية ضد السرطان.
تشمل أنواع العوامل المعدلة للمناعة ما يلي:

1.3.2. السيتوكينات: وهي بروتينات تصنعها كريات الدم البيضاء. تلعب أدواراً مهمة في الاستجابات المناعية الطبيعية التي يقوم بها الجسم وفي قدرة الجهاز المناعي على الاستجابة للسرطان.
تشمل السيتوكينات التي تُستخدم أحياناً لعلاج السرطان ما يلي:

- الإنترفيرونات (INFs): وجد أن نوعاً واحداً من الإنترفيرونات، يُسمى INF-alfa، يمكن أن يعزز الاستجابة المناعية للخلايا السرطانية عن طريق التسبب في تنشيط خلايا الدم البيضاء، مثل الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التغصنية. قد يبطئ INF-alfa أيضاً نمو الخلايا السرطانية أو يعزز موتها.

- إنترلوكينات (ILs): يوجد أكثر من عشرة أنواع من الإنترلوكينات، بما في ذلك IL-2، والذي يُسمى أيضًا عامل نمو الخلايا التائية. يزيد IL-2 من عدد خلايا الدم البيضاء في الجسم، بما في ذلك الخلايا التائية القاتلة والخلايا القاتلة الطبيعية. يمكن أن تؤدي زيادة هذه الخلايا إلى استجابة مناعية ضد السرطان. يساعد IL-2 أيضاً الخلايا البائية (نوع آخر من خلايا الدم البيضاء) على إنتاج مواد معينة يمكنها استهداف الخلايا السرطانية. يعد Aldesleukin شكل مؤشب من IL-2 يعزز إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا وينشط الخلايا القاتلة الطبيعية. يستخدم كعلاج مساعد لسرطان الخلايا الكلوية والميلانوما الخبيثة.

- عوامل النمو المكونة للدم Hematopoietic growth factors:هي السيتوكينات التي تستخدم لتقليل الآثار الجانبية الناتجة عن علاج السرطان، وذلك من خلال تعزيز نمو خلايا الدم التي تضررت من العلاج الكيميائي، والتي تشمل:
  - الإرثروبويتين Erythropoietin: الذي يزيد من إنتاج خلايا الدم الحمراء.
  - IL-11: الإنترلوكين الذي يزيد من إنتاج الصفائح الدموية.

- العامل المحفز لمستعمرات البالعات والمحببات Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) والعامل المحفز لمستعمرات المحببات Granulocyte colony- stimulating factor (G-CSF): كلاهما يزيد من عدد خلايا الدم البيضاء حيث تقلل زيادة عدد خلايا الدم البيضاء من خطر الإصابة بالعدوى. يمكن لكل من G-CSF وGM-CSF أيضاً تعزيز استجابة الجهاز المناعي ضد السرطان عن طريق زيادة عدد الخلايا التائية المقاومة للسرطان.

2.3.2. BCG(Bacillus Calmette-Guérin): هو شكل ضعيف من البكتيريا التي تسبب مرض السل. لا يسبب المرض للإنسان. يستخدم لقاح BCG لعلاج سرطان المثانة. حيث يتم إدخال BCG مباشرة في المثانة باستخدام قسطرة، فيسبب استجابة مناعية ضد الخلايا السرطانية. كما تتم دراسته أيضاً لعلاج أنواع أخرى من السرطان.

3.3.2. الأدوية المعدلة للمناعة (وتسمى أيضاً معدلات الاستجابة البيولوجية): تعمل على تحفيز جهاز المناعة، والتي تشمل:

- ثاليدومايد Thalidomide (®Thalidomid)
- ليناليدوميد Lenalidomide (®Revlimid)
- بومااليدوميد Pomalidomide (®Pomalyst)
- إميكويمود Imiquimod (®Aldara، ®Zyclara)

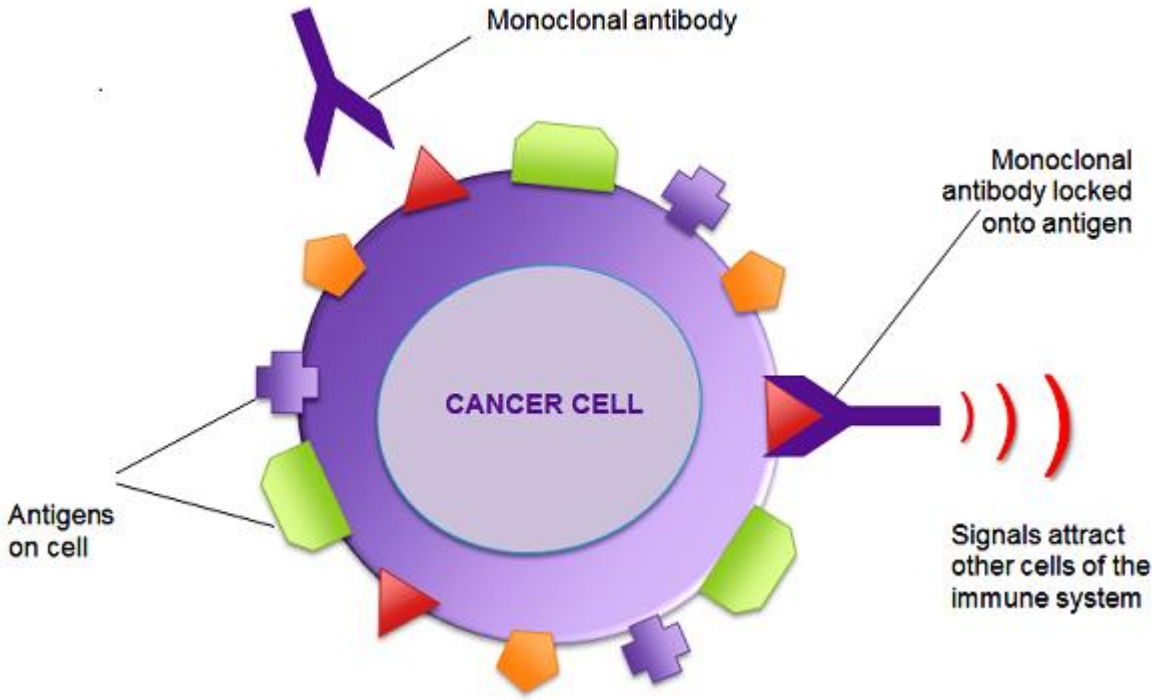
يعمل كل من ثاليدوميد ولينااليودوميد وبومااليدوميد على تحفيز إطلاق IL-2 من الخلايا، ونظراً لحاجة الأورام إلى تكوين أوعية دموية جديدة لتتجاوز حجماً معيناً، فإن هذه الأدوية تقوم أيضاً بمنع تكون أوعية دموية جديدة من قبل الورم، لذلك قد تسمى هذه الأدوية الثلاثة أيضاً بمثبطات تكوين الأوعية.

Imiquimod إميكوميد: هو كريم يتم تطبيقه على الجلد، فيتسبب بإفراز الخلايا للسيتوكينات. (10)

4.2. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies:

هي نوع خاص من الجزيئات البروتينية التي يتم إنتاجها في المختبر. وهي أجسام مضادة متخصصة فقط لجزء بروتيني واحد موجود على Antigen ويسمى بالحاتمة (Epitope)، ينشأ من مصدر خلوي واحد فقط يسمى Clone (نسيلة) من الخلايا المناعية البائية، بالمقابل فإن الأجسام المضادة متعددة النسائل Polyclonal antibodies تنشأ من مصادر مختلفة من النسائل وبالتالي ترتبط بالعديد من الأجزاء البروتينية الموجودة على Antigen.

تستخدم العديد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لعلاج السرطان، حيث تعتبر نوع من العلاج الهدفي للسرطان Targeted therapy، مما يعني أنها مصممة للتفاعل مع أهداف محددة.

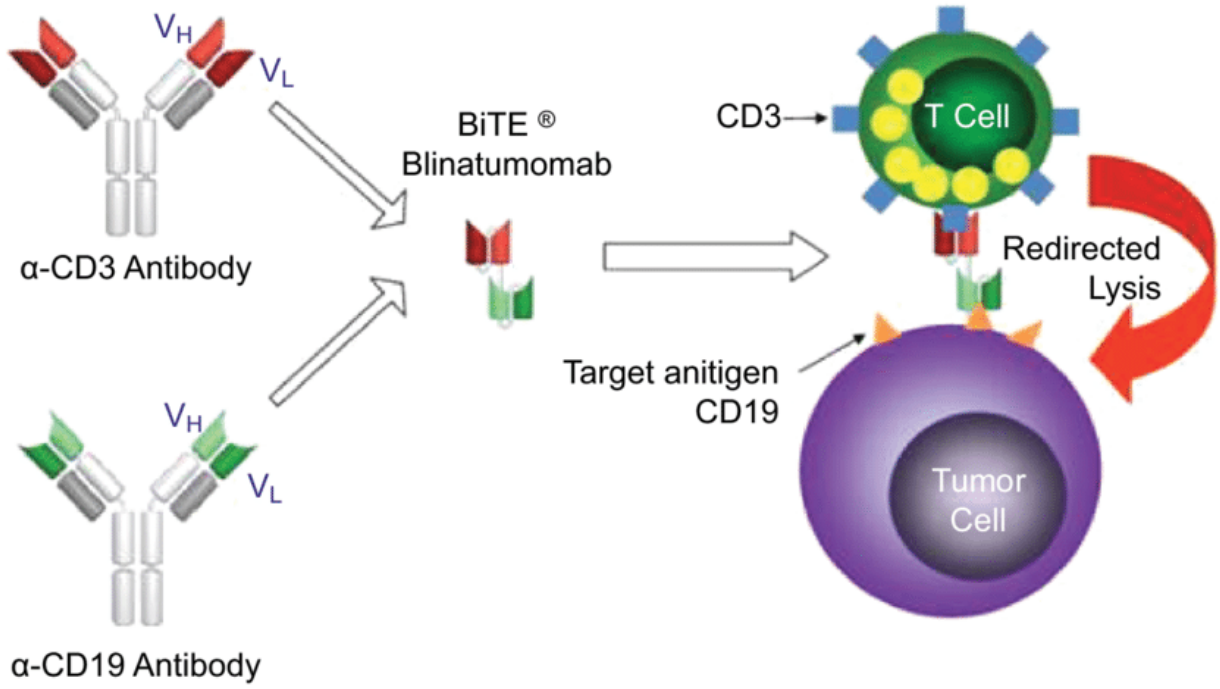


الشكل 5: العلاج بالأضداد.

بعض الأجسام المضادة وحيدة النسيلة هي أيضاً علاج مناعي لأنها تساعد في تحفيز جهاز المناعة ضد السرطان. على سبيل المثال، تقوم بعض الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بتمييز الخلايا السرطانية بحيث يتعرف عليها الجهاز المناعي بشكل أفضل ويدمرها. ومن الأمثلة على ذلك ريتوكسيماب Rituximab،

الذي يرتبط ببروتين يسمى CD20 على الخلايا البائية وبعض أنواع الخلايا السرطانية، مما يتسبب في قتل الجهاز المناعي لها.

تعمل أنواع أخرى من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة على تقريب الخلايا التائية من الخلايا السرطانية، مما يساعد الخلايا المناعية على قتل الخلايا السرطانية. مثال على ذلك (Blincyto® blinatumomab)، الذي يرتبط بكل من CD19، وهو بروتين موجود على سطح خلايا سرطان الدم B-cell acute lymphoblastic leukemia، وCD3، وهو بروتين على سطح الخلايا التائية. تساعد هذه العملية الخلايا التائية على الاقتراب بدرجة كافية من خلايا سرطان الدم للاستجابة لها وقتلها. (11)



الشكل 6: آلية عمل blinatumomab.

5.2. اللقاحات المعالجة للسرطان Cancer Treatment Vaccines:

لقاحات علاج السرطان هي نوع من العلاج المناعي الذي يعالج السرطان عن طريق تقوية دفاعات الجسم الطبيعية ضد السرطان. على عكس لقاحات الوقاية من السرطان، تم تصميم لقاحات علاج السرطان لاستخدامها مع الأشخاص المصابين بالفعل بالسرطان، فهي تعمل ضد الخلايا السرطانية وليس ضد ما يسبب السرطان.

أحد هذه العلاجات المستخدمة، يُسمى بالعلاج الفيروسي المُحلل للأورام Oncolytic virus therapy، والذي يمكن أن يصنف من اللقاحات المعالجة للسرطان، حيث يستخدم فيروساً حالاً للأورام Oncolytic virus وهو فيروس يصيب الخلايا السرطانية ويفككها ولكنه لا يؤذي الخلايا الطبيعية.

أول علاج فيروسي محلل للورم المعتمد من FDA هو (T-VEC, or Imlygic®)
talimogenelaherparepvec يعتمد على نوع فيروس الهربس البسيط
Herpes simplex virus type 1. على الرغم من أن هذا الفيروس يمكن أن يصيب كل من السرطان والخلايا الطبيعية، فإن الخلايا الطبيعية قادرة على قتل الفيروس بينما لا تستطيع الخلايا السرطانية ذلك.

يتم حقن T-VEC مباشرة في الورم. نظراً لأن الفيروس ينسخ نفسه بصورة متكررة، فإنه يتسبب في انفجار الخلايا السرطانية وموتها. تطلق الخلايا المقتولة بـT-VEC فيروسات جديدة ومواد أخرى يمكن أن تسبب استجابة مناعية ضد الخلايا السرطانية في جميع أنحاء الجسم.

و لكن الفكرة الرئيسية وراء اللقاحات المعالجة للسرطان هي أن الخلايا السرطانية تحتوي على مواد تسمى المستضدات المرتبطة بالورم Tumor associated-Antigens، والتي لا توجد في الخلايا الطبيعية أو إذا كانت موجودة تكون موجودة في مستويات أقل. يمكن أن تساعد لقاحات المعالجة للسرطان الجهاز المناعي على التعرف على هذه المستضدات والاستجابة ضدها وتدمير الخلايا السرطانية التي تحتوي عليها.

يمكن تحضير اللقاحات المعالجة للسرطان بثلاث طرق رئيسية:

a) تحضر من الخلايا السرطانية الخاصة بالمريض. هذا يعني أنها مصنوعة خصيصاً بحيث تتسبب في استجابة مناعية ضد السمات الفريدة للسرطان الذي يعاني منه هذا المريض.
b) قد تكون مصنوعة من مستضدات مرتبطة بالورم توجد في الخلايا السرطانية للعديد من الأشخاص المصابين بنوع معين من السرطان. يمكن لمثل هذا اللقاح أن يسبب استجابة مناعية لأي مريض ينتج سرطانه هذا المستضد. هذا النوع من اللقاح لا يزال قيد التجربة.
c) قد تكون مصنوعة من الخلايا التغصنية dendritic cells الخاصة بالمريض، وهي نوع من الخلايا المناعية. تحفز لقاحات الخلايا التغصنية جهاز المناعة لدى المريض للاستجابة لمستضد

في الخلايا السرطانية. تمت الموافقة على لقاح واحد للخلايا التغصنية، وهو sipuleucel-T، والذي يستخدم لعلاج بعض الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم. (12)

الفصل الثالث

لقاحات الخلايا التغصنية في علاج السرطان

1. تاريخ الخلايا التغصنية:

وصفها في الأصل رالف شتاينمان Ralph Steinman وزانفيل كوهن Zanvil Cohn في عام 1973، تلعب الخلايا التغصنية (DCs) دوراً حاسماً في التوسط في الاستجابة المناعية الفطرية وتحفيز الاستجابة المناعية التكيفية، يُشار إلى DCs في كثير من الأحيان بـ"nature's adjuvant" وتم الاعتراف بها على أنها أقوى الخلايا العارضة للمستضد (APCs)، القادرة على تنشيط الاستجابات المناعية الأولية والذاكرة، وحث الخلايا اللمفاوية من خلال استطالاتها الغشائية المميزة والتعبير عن مستويات مرتفعة من جزيئات معقدات التوافق النسيجي MHC II وجزيئات التحريض المرافق (B7) وجزيئات الالتصاق على سطحها.

2. نشوء وخصائص الخلايا التغصنية:

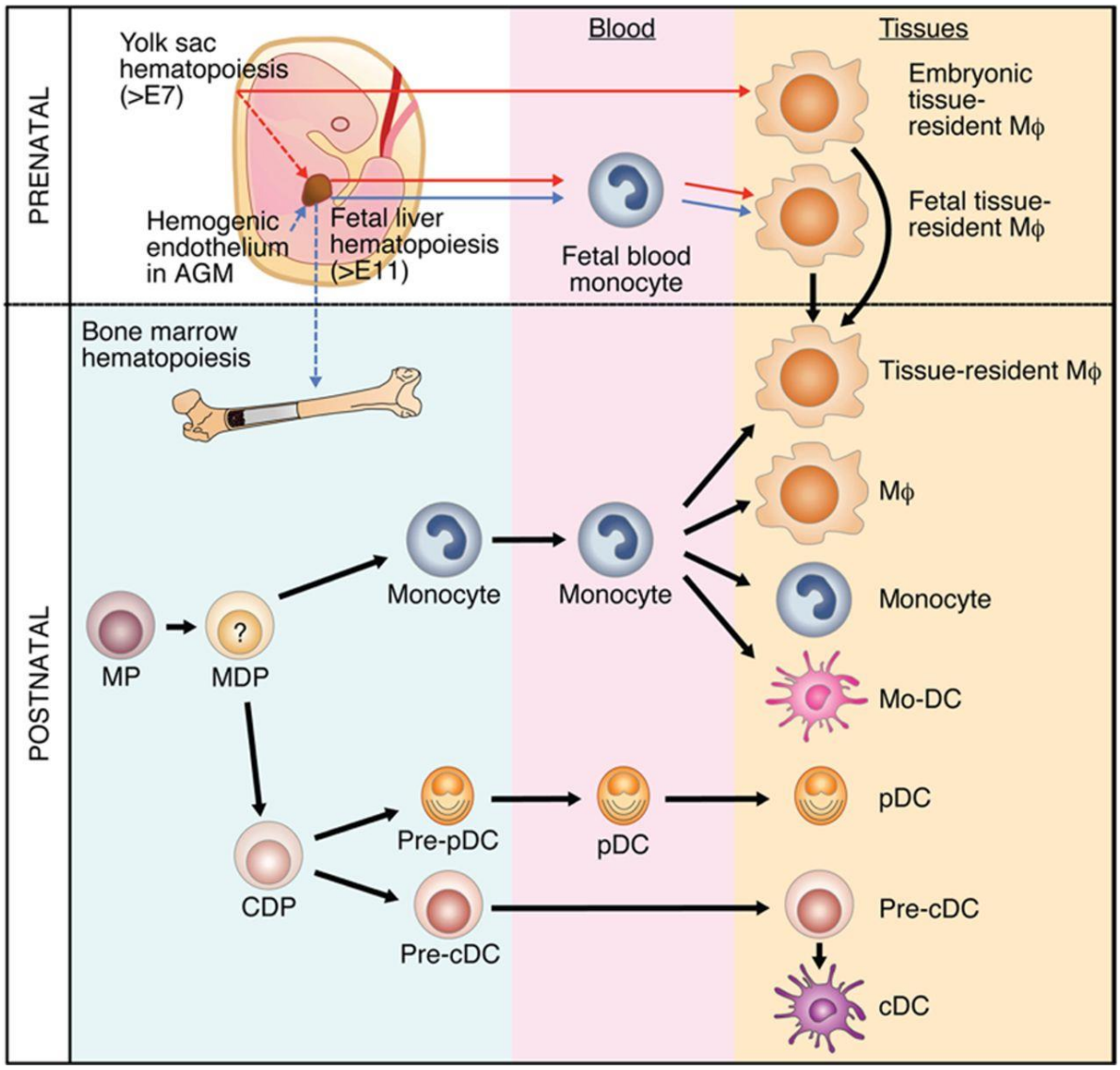
الخلايا التغصنية DC هي إحدى أنواع الخلايا العارضة للمستضد APCs والتي تنشأ من نقي العظام من الخلايا الجذعية $CD34^+$. استطاعت المعلومات التي تم الحصول عليها من الدراسات على الإنسان والفئران في المختبر *in vitro* والدراسات الحيوية على الحيوانات *in vivo*، والدراسات الحيوية المحدودة على الإنسان، أن تقدم معرفة أكبر حول كيفية تمايز هذه الخلايا التغصنية.

أحدث نموذج تم قبوله يقترح أن وحيدات النوى Monocyte وDC نشأت من أسلاف مشتركة تسمى بمولدات وحيدات النوى والخلايا التغصنية Monocyte and DC progenitors (MDPs). يظهر نوعان من الخلايا ضمن نقي العظم عندما تنتج MDPs وحيدات النوى والخلايا الملتزمة بتوليد الـ DC Committed Dendritic Cell Progenitors (CDPs). وتؤدي CDPs إلى إنتاج DC أولية Pre-DCs والتي تهاجر خارج نقي العظام. لإنتاج مجموعتين فرعيتين من DCs.

مولدات الـ DC تنتج ثلاث مجموعات فرعية أساسية من الخلايا التغصنية:

- الخلايا التغصنية التقليدية Conventional DCs (cDCs) والتي تضم كل من $CD1c^+$ DCs و$CD141^+$ DCs.
- الخلايا التغصنية البلازمية Plasmacytoid DCs (pDCs).

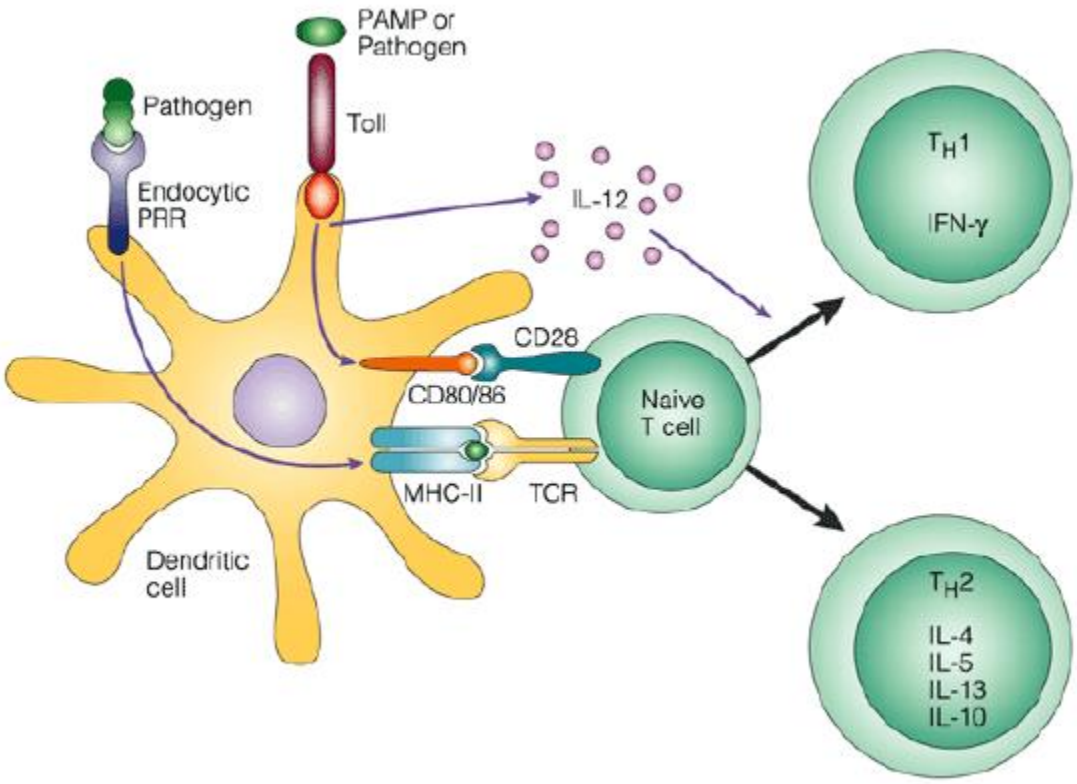
تم تحديد نمط ظاهري هاجر من الخلايا التغصنية يسمى (hpre-cDC) في دم الحبل السري البشري ونقي العظام والدم والأعضاء اللمفاوية المحيطية، والتي تحافظ على تجمعات cDC أثناء التمايز. علاوة على ذلك، إن إعطاء Flt3L (Flt3L: FMS-like Tyrosine kinase 3 ligand) بشكل جهازي للبشر يزيد من تجمعات Pre cDCs. حيث أن Flt3L هي جزيئة صغيرة تلعب دور مماثل لدور السيتوكينات وعامل النمو في زيادة عدد الخلايا اللمفاوية البائية والتائية. (13)



الشكل 8: تطور الخلايا التغصنية من الخلايا الدموية متعددة القدرات

إن الخلايا التغصنية غنية بمستقبلات المناعة الفطرية مثل مستقبلات التعرف على النمط Pattern Recognition Receptors (PRRs) وTLR Toll Like Receptor التي تمكنها بالارتباط بطيف واسع من العوامل الممرضة، ومن خلال ما سبق تقوم هذه الخلايا بدورها المحوري الرابط بين الجهاز المناعي الفطري والجهاز المناعي التكيفي. وتتواجد الخلايا التغصنية في أنسجة الجسم المختلفة وتقوم بقبط المادة الغريبة عند دخولها ثم تهاجر عبر الدوران اللمفاوي إلى العقد اللمفاوية المجاورة، وهناك تقوم بتقديم الببتيدات المستضدية إلى الخلايا اللمفاوية. وبذلك، تتمتع DCs بقدرة فائقة على الحصول على المستضدات ومعالجتها لعرضها على الخلايا التائية والتعبير عن مستويات مرتفعة من الجزيئات التثبيطية coinhibitory والجزيئات المحفزة costimulatory التي تعمل على تثبيط جهاز المناعة أو تحفيزه.

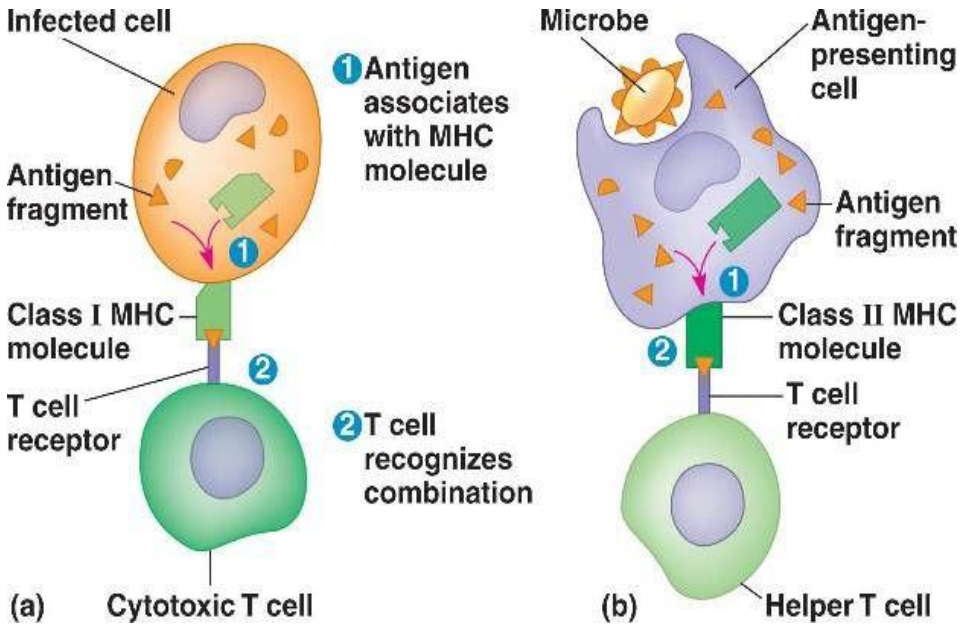
بعد 40 سنة تقريباً، تم التعرف على أهمية الخلايا التغصنية عندما مُنحت جائزة نوبل في الطب أو الفيزيولوجيا إلى رالف شتاينمان في عام 2011 لاكتشافه هذه الخلايا المناعية الفطرية الهامة.



الشكل 9: المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا النغصنية.

3. عرض المستضد بواسطة DCs وتمييز المستضدات من قبل الخلايا التائية:

تقوم الخلايا اللمفاوية البائية بالارتباط إلى المستضدات المختلفة بشكلها الحر الكامل والجائل في العضوية. بينما لا تستطيع الخلايا التائية أن تتعرف على أي من المستضدات إلا بعد أن تقدم إليها عبر جزيئات بروتينية تدعى مستضدات معقدات التوافق النسيجي Major Histocompatibilty Complex (MHC) أو Human Leukocyte Antigen (HLA). يوجد صنفان من جزيئات HLA أو MHC يختلفان قليلاً من حيث البنية والوظيفة وطريق الاصطناع وفي التوزع النسيجي:



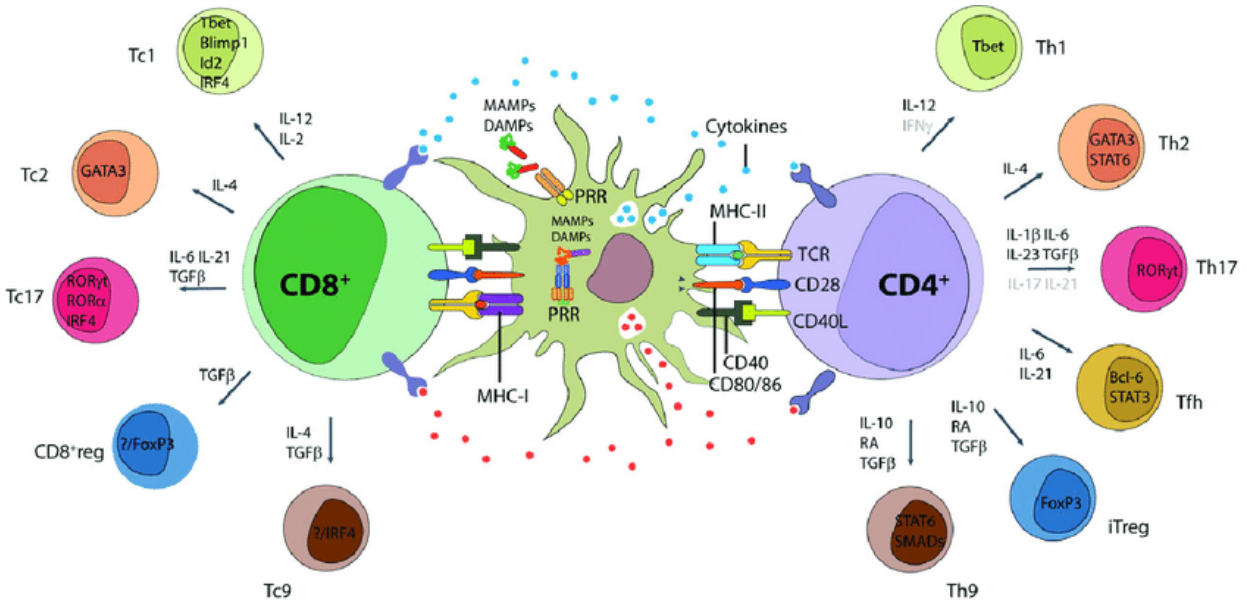
الشكل 10: أنماط مستضدات معقدات التوافق النسيجي

- **HLA class I (MHC I):** تتواجد جزيئات MHC I بشكل عام على معظم الخلايا العضوية وكذلك على الخلايا اللمفاوية والتغصنية والبالعات وتقوم بتقديم الببتيدات الناشئة من هدم بروتينات ضمن السيتوبلاسما (فيروسية أو ذاتية المنشأ) إلى الخلايا التائية من نمط $CD8^+$.
- **HLA class II (MHC II):** يقتصر وجود جزيئات MHC II بشكل خاص على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وهي الخلايا البائية والتغصنية والبالعة ووحيدات النوى وتقوم بتقديم الببتيدات

خارجية المنشأ الموجودة ضمن الحويصلات (ناشئة من جراثيم ذات نمو خارج خلوي) إلى الخلايا التائية المساعدة من النمط $CD4^+$.

إن العامل الأساسي للاستجابة المناعية الخلوية الفعالة ضد الجراثيم المرضية داخل الخلايا أو الأورام هو توليد اللمفاويات السامة للخلايا الإيجابية لـ $CD8^+$ CTLs والتي تمتلك القدرة على القتل الخلوي فهي أساسية في تمييز واستئصال الخلايا الذاتية المتغيرة (مثل الخلايا المصابة بالفيروس والخلايا الورمية).
بشكل عام، تكون الخلايا التائية الإيجابية لـ $CD8^+$ مقيدة بـ MHC I أي تميز فقط المحدد المستضدي المشارك لجزيء MHC.
يتم تمايز الخلايا التائية الإيجابية لـ $CD8^+$ إلى خلايا ذات فعالية سمية Cytotoxic T cell (CTL) بعد تعرفها على المستضد وتلقي الإشارة الضرورية للتفعيل من الخلية المقدمة للمستضد (المخموجة).
إن تفعيل الخلية التائية الساذجة (Naive) وتمايزها وتكاثرها اللاحق إلى خلايا تائية فعالة يتطلب تلقي إشارتين من الخلية العارضة للمستضد APC :

1. إشارة بدئية Primary signal تسلم إلى مستقبل الخلية التائية TCR عندما يتداخل TCR مع معقد ببتيد MHC.
2. وإشارة تحريض موازي (ثانوية) Co-Stimulatory Signal تتم عبر التداخل بين جزيئات التحريض المرافق الغشائية: وهي بروتينات الـ B7 أو CD80 وCD86 (على الخلايا العارضة للمستضد APC) مع بروتين CD28 الموجود على الخلية التائية. يتم تعزيز هذا التفعيل بواسطة السيتوكينات IL2. وكذلك التفاعل بين CD40 مع CD40L على سطح الخلية التائية.
إن الخلايا التائية المرتبطة بالمستضد المعروض لا تستجيب إلى الإشارات المقدمة إلى TCR في حال عدم وجود أي إشارات تحريض مرافق Co-Stimulation وتصبح عندها بحالة عطالة (Anergy). (14)



الشكل 11: تفاعل الخلايا التائية الإيجابية لـ $CD4^+$و $CD8^+$ مع الخلية المقدمة للمستضدDC

أحيانا يكون تفعيل الخلية الإيجابية لـ $CD8^+$ غير كاف كما في بعض حالات الإنتان الفيروسي وهنا يمكن أن تتلقى عوناً من قبل الخلايا المساعدة الإيجابية لـ $CD4^+$ التي تنتج الـ IL-2 الذي يساعد على تنشيط وتكاثر الخلية الإيجابية لـ $CD8^+$ إلى خلية فعالة كما أنها تحث الخلايا المقدمة للمستضد على إنتاج المزيد من الجزيئات التي لها دور في تفعيل الخلية الإيجابية لـ $CD8^+$.

بما أن كل الخلايا المنواة في الجسم تمتلك وتعرض جزيئات MHC I فإن الخلايا التائية السامة CTL يمكنها أن تميز أو تستأصل كل الخلايا المتغيرة في الجسم تقريباً. تقوم الخلية التائية السامة المفعلة CTL بقتل وحل الخلية الهدف عبر تمييزها للمستضدات الغريبة بالتشارك مع جزيئات MHC I. (15)

4. تحضير الخلايا التغصنية البشرية من أجل العلاج المناعي للسرطان

سنتحدث عن طرق توليد الخلايا التغصنية والآليات المستخدمة لتحميلها بالمستضدات الورمية.

1.4. توليد الخلايا التغصنية البشرية:

أصبحت التجارب السريرية لاستخدام لقاحات الخلايا التغصنية DC ممكنة بفضل تطوير طرق الحصول على أعداد كبيرة من هذه الخلايا التغصنية DC. ولتحقيق ذلك تم اعتماد اثنين من الأساليب العامة:

I. تنقية سلائف الخلايا التغصنية غير الناضجة (Immature DC Precursors) من الدم المحيطي.

II. تمايز الخلايا التغصنية DC من الوحيدات Monocytes في الدم المحيطي أو الخلايا الإيجابية لـCD34 المكونة للدم (Hematopoietic Progenitor Cells).

يعتبر الأسلوب السابق أول نهج تم تطبيقه في الدراسات السريرية للقاحات الخلايا التغصنية والأكثر استخداماً حتى الآن.

تشكل سلائف الخلايا التغصنية غير الناضجة أقل من 0.5٪ من الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي Peripheral Blood Monocytes (PBMC) والتي يمكن عزلها عن الخلايا التائية والوحيدات المأخوذة من الدم المحيطي بعد 1-2 أيام من الزرع في المختبر (في حالة عدم وجود السيتوكينات). خلال هذا الوقت، تخضع سلائف الخلايا التغصنية للنضج وتكتسب كثافة منخفضة تسمح لها بالطفو، مما يسمح بتنقيتها عن طريق الطرد المركزي المتدرج الكثافة Density-Gradient Centrifugation.

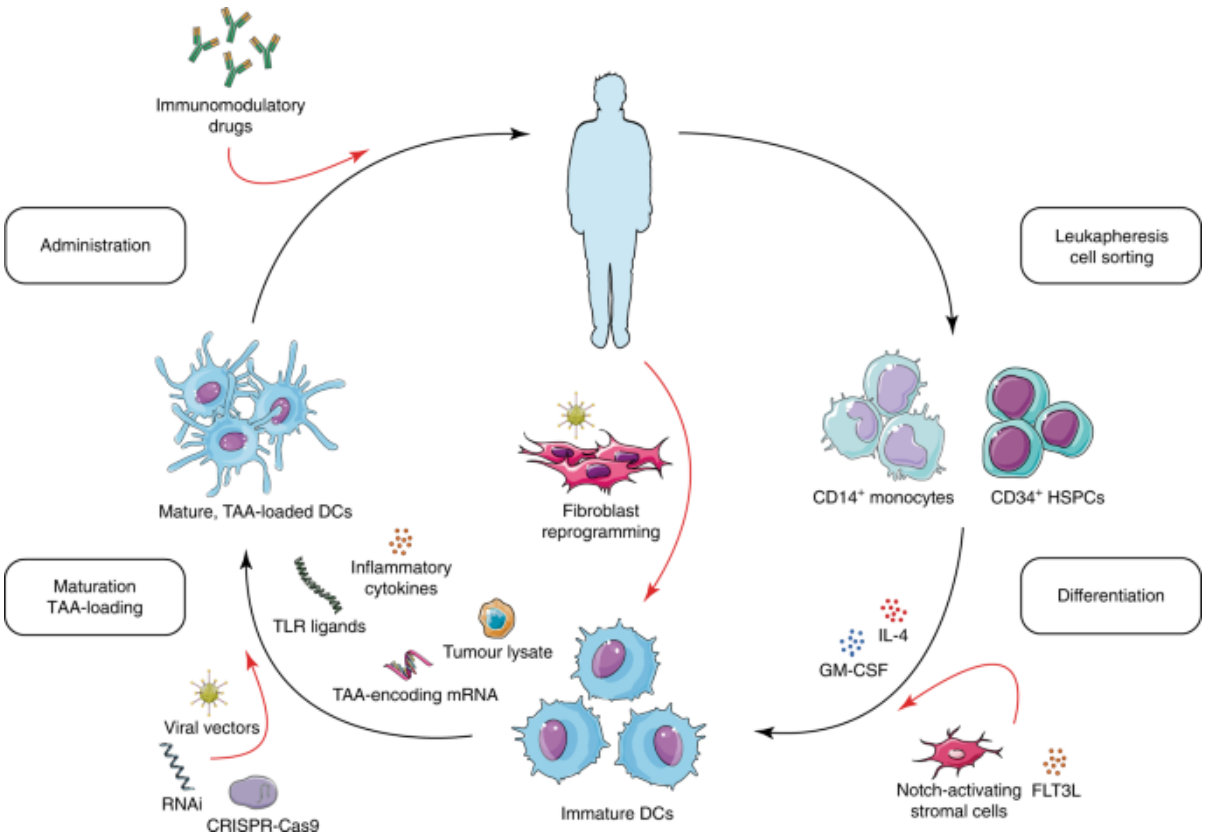
تمتلك الخلايا التغصنية المعزولة بالطريقة السابقة نشاط تحفيزي قوي Potent allostimulatory activity والقدرة على تحفيز إنتاج خلايا تائية مساعدة ساذجة Naive Helper $CD4^+$ T cells والخلايا التائية السامة $CD8^+$ CTLs مستجيبة على مستضدات غريبة (خارجية) في الزجاج.

عادة ما يتم الحصول على 5×10^6 خلية تغصنية مشتقة من PBMC بعملية واحدة من Leukapheresis (فصل خلايا الدم البيضاء).

ويمكن توليد أعداد كبيرة من الخلايا التغصنية من خلال زراعة الوحيدات Monocytes أو من خلال زراعة الخلايا المولدة للدم $CD34^+$ Progenitors Cells بوجود مزيج من السيتوكينات التي تتضمن GM-CSF.

إن زراعة الخلايا Adherent PBMCs مع السيتوكينات GM-CSF وIL-4 لمدة 5-7 أيام يؤدي إلى توليد خلايا تمتلك خصائص الخلايا التغصنية بما في ذلك التشكل النجمي، والتعبير عالي المستوى عن معقد التوافق النسيجي MHC وجزيئات الالتصاق والتنشيط المشترك وفقدان CD14 وقدرة عالية على تحفيز الخلايا التائية.

تنشأ هذه الخلايا إلى حد كبير من خلال التمايز الكبير لـ CD14 $^{+}$ monocytes دون تكاثر بشكل واضح، وما يصل إلى 3-8×10^{6} من هذه الخلايا يمكن الحصول عليه من 40 مل من الدم. الأهم من ذلك، أن هذه الخلايا التغصنية تتمتع بالقدرة على تناول المستضد البروتيني وهضمه وتقديمه بكفاءة إلى الخلايا التائية ومع ذلك، فإن النمط الظاهري لها غير مستقر دون استمرار وجود GM-CSF وIL-4، فإنها تعود إلى الخلايا الملتصقة الشبيهة بالوحيدات Adherent monocyte like cells.



الشكل 12: تحضير الخلايا التغصنية من خلال زراعة الوحيدات أو الخلية الدموية متعددة القدرات الإيجابية لـ CD34^{+}.

الخلايا السليفة المكونة للدم CD34^{+} الموجودة عند البشر Human CD34^{+} hematopoietic progenitor cells والتي تمت تنقيتها من نقي العظام، دم الحبل السري، أو الدم المحيطي ووضعها مع السيتوكينات مثل كعامل (G-CSF) أو GM-CSF يمكن أن يخدم أيضاً كمصدر للسلائف التي ستعطي أعداد كبيرة من الخلايا التغصنية في الزجاج *InVitro*. وفي وجود كل من GM-CSF وTNFα، يزداد عدد خلايا CD34^{+} من 10 إلى 30 ضعفاً لإنتاج خلايا تغصنية تشترك في العديد من الخصائص المناعية والوظيفية للخلايا التغصنية المشتقة من الوحيدات. يمكن لعامل الخلايا الجذعية وربيطة flt3 أيضاً زيادة

إنتاجية الخلايا التغصنية في هذه المزارع من خلال توسيع مجموعة السلائف والتي يمكن أن تتمايز بعد ذلك إلى DCs تحت تأثير GM-CSF وTNF α.

تم بشكل متكرر ملاحظة إمكانية الخلايا التغصنية المعزولة من البشر في تهيئة استجابة خاصة بالمستضد الورمي من قبل الخلايا التائية في الزجاج.

يمكن أن تحفز الخلايا التغصنية المشتقة من خلايا $CD34^+$ المأخوذة من مرضى سرطان الثدي، الخلايا التائية $CD4^+$ الموجودة في الدم المحيطي للتكاثر استجابةً للببتيد المعروض من قبل MHC II المشتق من HER-2/neu oncogene.

الخلايا التغصنية المحضونة مع ببتيدات المستضد الورمي أو التي تم حقنها بـ RNA أوDNA مرمز للمستضدات الورمية يمكن أن تحفز زيادة عدد ونضج خلايا CTLs من خلايا لمفاوية موجودة في الدم المحيطي في الزجاج. وهذه الأخيرة بإمكانها أن تحل الخلايا الورمية.

على الرغم من قدرة كل من الخلايا التغصنية المشتقة من الوحيدات أو المشتقة من الخلايا $CD34^+$ على تحفيز استجابة CTL في الزجاج، إلا أن الخلايا التغصنية المشتقة من $CD34^+$ تكون متفوقة في قدرتها على تحفيز سلائف CTLs precursor نادرة ومتخصصة بالمستضد الورمي المشتق من بعض مرضى سرطان.

القدرة النسبية على عرض المستضد في الجسم الحي *inVivo* من قبل الخلايا التغصنية البشرية التي تم الحصول عليها من المصادر الموصوفة أعلاه لم يتم تحديدها بعد. (16)

2.4. إيصال المستضد الورمي إلى الخلايا التغصنية

أصبحت الدراسات الحديثة موجهة نحو إيجاد طرق جديدة أكثر فعالية في إيصال مستضدات الورم إلى الخلايا التغصنية، ولاسيما طرق لا تتطلب معرفة تسلسلات الببتيد الورمي.

تتمثل إحدى هذه الطرق في إدخال الجينات المشفرة للمستضدات الورمية مباشرة إلى الخلايا التغصنية، مما يسمح بالتعبير الداخلي والمستمر عن مستضدات هذا الورم وعرضها بشكل جزيئات MHC I & II.

إن عرض الحواتم Epitopes المرتبطة بـ MHC II إلى الخلايا التائية المساعدة $CD4^+$ يعد أمر مرغوب، حيث يعتقد أن وظائف الخلايا التائية المساعدة تسهل تحريض استجابات CTL.

ولإجراء ذلك، تم الاعتماد على علم التقانة الحيوية Biothechnology.

تعتمد هذه التقانات على إدخال DNA غريب إلى الخلايا الحية (Transfection).

ويتم تطبيق الـ Transfection بواسطة عدة تقانات:

1) تقانة الحقن الدقيق Microinjection
2) تقانة اندماج الخلايا Cell fusion
3) تقانة الامتصاص المباشر للـ DNA DNA Direct uptake والتي تتضمن:
   - التثقيب الكهربائي Electroporation (طريقة فيزيائية)
   - طرق كيميائية Chemical Methods

وتم اعتماد تقانة الامتصاص المباشر للـ DNA في البداية بشكل أساسي من خلال إدخال الـ DNA الغريب إلى الخلايا الحية بواسطة فوسفات الكالسيوم (والتي تعتبر طريقة قديمة) أو من خلال جزيئات ليبيدية موجبة الشحنة (والتي تعتبر من الطرق الحديثة).

ولكن أظهرت هاتين الطريقتين إما عدم فعالية Inactive أو شديدة السمية Toxic في إيصال الـ DNA إلى الخلايا التغصنية.

من جهة أخرى، أظهرت لقاحات الخلايا التغصنية المحضونة مع تسلسلات من الـ RNA المشفر لمستضدات ورمية أو مع Polyadenylated RNA مشتق من الخلايا الورمية، قدرتها على تحريض استجابة مناعية متواسطة بالـ CTL واستجابة وقائية مضادة للورم.

ملاحظة: Polyadenylated RNA: عبارة عن mRNA أضيف له ذيل من نيكليوتيدات الأدينين (Poly A).

- تم استخدام العديد من الفيروسات المؤشبة Recombinant Viruses والتي أثبتت فعالية عالية كوسائل لإدخال تسلسلات المستضدات الورمية إلى الخلايا التغصنية وقد أدت هذه العملية إلى تحريض كل من الاستجالات المناعية الوقائية والعلاجية المضادة للورم.

حيث تم استخدام الفيروسات التالية:

a) Adenovirus
b) Poxvirus
c) Retroviruses

- إن تطبيق اندماج الخلايا الورمية مع الخلايا التغصنية Cell Fusion باستخدام تقنية Hybridoma (تقنية الورم الهجين) تم اعتباره وسيلة تعمل على إدخال المستضد الورمي بشكل كامل إلى الخلايا التغصنية.

لقاحات الخلايا التغصنية المحملة بالمستضدات الورمية أظهرت بشكل ملحوظ كفاءة عالية في تحريض استجابة مناعية مضادة للورم في نماذج فئران التجربة.

5. دراسة لقاحات الخلايا التغصنية

1.5. دراسة لقاحات الخلايا التغصنية في علاج أورام حيوانات التجربة:

تم دراسة عملية تحريض الاستجابات المناعية المضادة للورم عن طريق حقن خلايا تغصنية محملة بمستضد ورمي على نطاق واسع لدى الحيوانات. في البداية، تمت ملاحظة أن حقن الحيوانات المصابة بأورام مهددة للحياة بخلايا تغصنية محملة بمحضرات حاوية على خلايا طحالية وخلايا بشروية تم حضنها بمحاليل ببتيدات ورمية، استطاعت أن تزيد من البقيا عند هذه الحيوانات. لاحقاً، ومن خلال إعطاء حيوانات التجربة خلايا تغصنية طحالية تم حضنها إما مع مستضد بروتيني ورمي يتم التعبير عنه في لمفوما الخلايا البائية أو مع MHC I صنعي مرتبط مع ببتيد مشتق من مستضد ورمي نموذجي، لوحظ أن هذه الحيوانات أصبحت قادرة على تحريض استجابة مناعية وقائية ضد الورم. في الحالة الأخيرة، كانت هذه الاستجابة المناعية الوقائية مصحوبة بخلايا CTLs خاصة بالببتيد. وبالتالي كان من الواضح أن التجارب خارج العضوية الحية *ExVivo* التي اعتمدت على تقديم مستضدات ورمية منقاة إلى عدد محدد من الخلايا العارضة للمستضد APCs كانت ناجعة في إنتاج لقاحات ورمية فعالة.

إن تطوير تقنيات لتوليد أعداد كبيرة من DCs في الزجاج *In Vitro* من مزارع خلايا نقي عظم الفئران المدعمة بـ GM-CSF أو GM-CSF مع IL-4 (المضاف لتثبيط نمو الوحيدات)، سمح بتطبيق النهج السابق بشكل واسع.

إن الخلايا التغصنية المشتقة من نقي العظم والتي تم حضنها مع MHC I المرتبط مع ببتيد مشتق من مستضد ورمي نموذجي تكون قادرة على تحفيز استجابة قوية ضد الورم بواسطة CTLs بالإضافة إلى توليد استجابة مناعية وقائية مضادة للورم في الفئران التي تلقت اللقاح.

تظهر هذه الاستجابات المناعية فقط عند حقن عدد من الخلايا المعتمدة على $CD8^+$ T cells (حوالي 10^5 خلية).
علاوة على ذلك، كانت الخلايا التغصنية المحضونة بالببتيد قادرة على علاج الحيوانات المصابة بأورام تصل إلى $1\ cm^3$، مما يدل على فعالية ملحوظة لهذه اللقاحات.

استطاعت لقاحات الخلايا التغصنية المحضونة مع الببتيدات المستخلصة من جزيئات MHC I الموجودة على سطح الورم أن تحد بشكل ملحوظ من نمو الورم بعد 7 أيام من تقديمها تقريباً.
في تجربة أخرى ذات صلة سريرية، تتعلق بنوع من الأورام عند الفئران يدعى بـ (Meth A sarcoma) والذي يتقاطع مع الأورام الخبيثة التي تصيب البشر بالتعبير عن طفرة في جين * p53 (حارس الجينوم). أدى التلقيح بالخلايا التغصنية المحضونة مع MHC class I المرتبط مع ببتيد الطفرة p53 في تلك التجربة إلى تحفيز مناعة وقائية وعلاجية ضد الورم. (17)

2.5. التجارب السريرية للقاحات الخلايا التغصنية في علاج السرطان لدى الإنسان:

هناك عدد قليل من الدراسات المنشورة حول لقاحات الخلايا التغصنية للعلاج المناعي للسرطان عند البشر. ومع ذلك، أثبتت هذه التجارب المبكرة سلامة وجدوى هذا النهج، بالإضافة إلى النتائج التي تم الحصول عليها من الفعالية السريرية لهذه اللقاحات على العديد من أنواع الأورام المختلفة مع نتائج التجارب ما قبل السريرية أدت إلى نشوء طيف واسع من الأسئلة التي سيتم تناولها في تجارب مستقبلية.

- تم إجراء هذه التجارب السريرية على أنواع مختلفة من الأورام منها:
  - اللمفوما اللاهودجكينية Non-Hodgkine's Lymphoma
  - الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma
  - الورم النقوي الخبيث Malignant Myeloma
  - سرطان البروستات Prostate Cancer

بالنسبة للأورام الثلاثة الأولى، تنوعت النتائج التي تم الحصول عليها من حيث الاستجابة والسمية عند تطبيق هذه اللقاحات على المرضى اعتماداً على المستضدات الخاصة بكل ورم. (18)

سنتحدث فيما يلي عن التجارب المجراة فيما يخص **سرطان البروستات**.

3.5. التجارب السريرية للقاحات الخلايا التغصنية في علاج سرطان البروستات

يعد سرطان البروستات أحد أكثر أنواع السرطانات شيوعاً. تنمو العديد من سرطانات البروستات ببطء وتقتصر على غدة البروستات، حيث قد لا تسبب ضرراً خطيراً. وقد تحتاج إلى الحد الأدنى من العلاج أو حتى لا تحتاج إلى علاج، بينما هناك أنواع أخرى تكون خطيرة ويمكن أن تنتشر بسرعة.
سرطان البروستات الذي يتم اكتشافه مبكراً -عندما يكون لا يزال محصوراً في غدة البروستات- لديه أفضل فرصة لعلاج ناجح. (19)

يتم اكتشاف معظم سرطانات البروستات مبكراً من خلال فحوص الكشف Screening. لا يتظاهر سرطان البروستات الذي يتم الكشف عنه مبكراً عادةً بأية أعراض. يمكن أن تسبب سرطانات البروستات الأكثر تقدماً في بعض الأحيان الأعراض التالية، مثل:

1. مشاكل التبول، بما في ذلك تدفق البول البطيء أو الضعيف أو الحاجة إلى التبول في كثير من الأحيان، خاصة في الليل.
2. دم في البول أو السائل المنوي.
3. مشكلة في الانتصاب (ضعف الانتصاب أو الضعف الجنسي).
4. ألم في الوركين أو الظهر (العمود الفقري) أو الصدر (الضلوع) أو مناطق أخرى انتشر إليها السرطان.
5. ضعف أو تنميل في الساقين أو القدمين، أو حتى فقدان السيطرة على المثانة أو الأمعاء من السرطان الذي يضغط على النخاع الشوكي.

لا يمكن إجراء التشخيص الفعلي لسرطان البروستات إلا من خلال خزع البروستات والذي يعتبر تشخيصاً مؤكداً.
أما بالنسبة للاختبارات الموجهة نذكر التالي:

1. الفحوص الفيزيائية والتاريخ المرضي: عند اشتباه الطبيب باحتمال إصابة المريض بسرطان البروستات، فسوف يقوم بطرح بعض الأسئلة التي تتعلق بالأعراض التي يشعر بها المريض مثل وجود مشاكل بولية أو جنسية ومدتها، بالإضافة إلى التحقق من وجود أية عوامل خطورة تتعلق بهذا المريض مثل: العمر، العرق، العوامل الجغرافية والتاريخ العائلي وغيرها.

سيقوم الطبيب أيضاً بالفحص الفيزيائي وقد يشمل ذلك فحص المستقيم الرقمي Digital Rectal Exam (DRE). وبناء على نتائج هذا الاختبار سيطلب الطبيب بعض الفحوصات الأخرى.

2. فحص PSA الدموي:

مستضد البروستات النوعي Prostate-Specific Antigen(PSA) هو بروتين تصنعه خلايا غدة البروستات (كل من الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية). يوجد المستضد البروستاتي النوعي بشكل أساسي في السائل المنوي، ولكن توجد كمية صغيرة منه أيضاً في الدم.

يستخدم اختبار المستضد البروستاتي النوعي بشكل أساسي للتحري عن سرطان البروستات لدى الرجال الذين ليس لديهم أعراض. ويعتبر أيضاً أحد الاختبارات الأولى التي يتم إجراؤها على الرجال الذين قد تكون لديهم أعراض بسبب سرطان البروستات.

يُقاس المستضد البروستاتي النوعي في الدم بواحدة النانوغرام لكل مليلتر (نانوغرام / مل). تزداد فرصة الإصابة بسرطان البروستات مع ارتفاع مستوى المستضد البروستاتي النوعي، لكن لا يوجد قيمة محددة يمكن أن تؤكد على وجه اليقين ما إذا كان الرجل مصاباً بسرطان البروستات أم لا. يستخدم العديد من الأطباء قيمة PSA تبلغ 4 نانوغرام / مل أو أعلى عند تحديد ما إذا كان قد يحتاج المريض إلى المزيد من الاختبارات، بينما قد يوصي الآخرون بالبدء بقيمة أقل مثل 5.2 أو 3. معظم الرجال غير المصابين بسرطان البروستات لديهم مستويات PSA أقل من 4 نانوغرام/ مل من الدم. ومع ذلك، لا يعتبر المستوى أقل من 4 ضماناً لعدم إصابة الرجل بالسرطان.

معظم الرجال الذين لديهم مستويات PSA تتروح بين 4 و10 (يصنفون ضمن المجال الحدي Borderline Range)، ويكون لديهم احتمالية الإصابة بسرطان البروستات بنسبة 1 من 4.

الرجال الذين لديهم مستويات PSA أعلى من 10 تكون لديهم الاحتمالية للإصابة بسرطان البروستات أعلى من 50%.

في الرجال الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان البروستات، يمكن استخدام مستوى المستضد البروستاتي النوعي بالمشاركة مع نتائج الفحص الفيزيائي ومرحلة الورم (التي يتم تحديدها بواسطة خزعة البروستات)، للمساعدة في تحديد ما إذا كانت الاختبارات الأخرى (مثلا التصوير المقطعي المحوسب أو فحوصات العظام) مطلوبة.

غالباً ما تكون اختبارات المستضد البروستاتي النوعي لدى هؤلاء المرضى جزءاً مهماً في تحديد مدى نجاح العلاج، وكذلك مراقبة احتمال تكرار الإصابة بالسرطان بعد العلاج (النكس).

3. خزعة البروستات:

إذا كانت نتائج اختبار PSA أو DRE أو غيرها من الاختبارات تشير إلى الإصابة بسرطان البروستات، فيجب اللجوء إلى خزعة البروستات وإرسال عينات الخزعة إلى المختبر، حيث سيتم فحصها باستخدام مجهر لمعرفة ما إذا كانت تحتوي على خلايا سرطانية. وتكون النتائج على النحو التالي:

إيجابية بالنسبة للسرطان: شوهدت الخلايا السرطانية في عينات الخزعة.

سلبية بالنسبة للسرطان: لم يتم رؤية أي خلايا سرطانية في عينات الخزعة.

نتيجة مشبوهة: شوهد شيء غير طبيعي، لكنه قد لا يكون سرطاناً.

4. الفحص الجيني لبعض الرجال المصابين بسرطان البروستات.
5. خزعة العقد اللمفاوية.
6. فحوصات التصوير لسرطان البروستات. (20)

يعالج سرطان البروستات عادةً بالأدوية السامة للخلايا بالإضافة إلى الأدوية الهرمونية مثل مضادات GnRH وحاصرات مستقبلات الأندروجينات ومثبطات اصطناع الستيروئيدات الجنسية.

أما بالنسبة **للمعالجات الهدفية** باستخدام لقاحات الخلايا التغصنية فسنتحدث عنها فيما يلي:

تم اكتشاف العديد من المستضدات المرتبطة بأنسجة البروستات، بما في ذلك (PAP) الفوسفات القلوية البروستاتية Prostatic Alkaline Phosphatase، و(PSMA) مستضد غشاء البروستات النوعي Prostate-Specific Membrane Antigen، و(PSA) مستضد البروستات النوعي Prostate Specific Antigen، كأهداف للعلاج المناعي لسرطان البروستات.

أجريت تجربة على 12 مريض سرطان بروستات متقدم وذلك بإعطائهم جرعات بشكل متزايد من خلايا تغصنية منقاة جزئياً من الدم المحيطي والتي تم حضنها مع بروتين PAP المؤشب.

حيث تم الإعطاء وريدياً بشكل 0.3 و0.6 و1.2 $\times 10^9$ خلية محضونة /م^2 من مساحة سطح الجسم شهرياً.

وخلال ثلاثة أشهر نتجت استجابات تكاثرية للخلايا التائية ضد الـ PAP في جميع المرضى، وكانت شدة هذه الاستجابات مرتبطة بجرعة الخلايا.

اقتصرت السمية على ألم عضلي عند ثلاثة مرضى.

- النتائج السريرية لهذه التجربة لم يتم توثيقها بعد.

وفي تجربة سريرية أخرى، أجريت على 82 مريض مصاب بسرطان البروستات المتقدم المقاوم على الهرمونات المتقدم وذلك من خلال تسريب وريدي لخلايا تغصنية مشتقة من الوحيدات والتي تم حضنها مع ببتيدات مشتقة من PSMA والمرتبطة مع جزيئات HLA-A2.

تم إعطاء $DCs\ 2x10^7$ على شكل 6 تسريبات بفواصل زمنية مقدارها 6 أسابيع، مع العلم أن نصف هؤلاء المرضى كانوا يتلقون GM-CSF بشكل جهازي. كانت هذه المعالجات متحملة بشكل جيد من قبل المرضى. ومع ذلك، وجد أن:

- تم ملاحظة استجابة الخلايا التائية على ببتيدات PSMA عند **مريضين فقط**، وتم تحديد ذلك من خلال اختبار الجلد المناعي DTH (Delayed-Type Hypersensitivity) الذي يدل على استجابة التهابية تتطور بعد 24 إلى 72 ساعة من التعرض لمستضد يتعرف عليه الجهاز المناعي على أنه غريب. وأيضاً من خلال ELISPOT (Enzyme LinkedImmunospot) وهي نوع من المقايسة التي تركز على القياس الكمي لتكرار إفراز السيتوكين من خلية واحدة.
- وتم أيضاً ملاحظة انخفاض في الواسمات الورمية البلازمية عند **4 مرضى** بعد الإعطاء.
- وإن تلقي المعالجة الشعاعية والمعالجة الهرمونية بالتزامن مع المعالجة بلقاحات الخلايا التغصنية يؤدي إلى صعوبة في تفسير النتائج عند هؤلاء المرضى. (21)

تمت الموافقة على لقاح واحد للخلايا التغصنية، وهو **Sipuleucel-T**، والذي يستخدم لعلاج بعض الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم.

Sipuleucel-T، وهو علاج مناعي خلوي ذاتي Autologous Cellular Immunotherapy مصنوع من الخلايا العارضة للمستضد للتعرف على فوسفاتاز حمض البروستات Prostatic Acid Phosphatase (PAP)، كان أول منتج علاج مناعي معتمد من قبل FDA إدارة الغذاء والدواء الأمريكية.

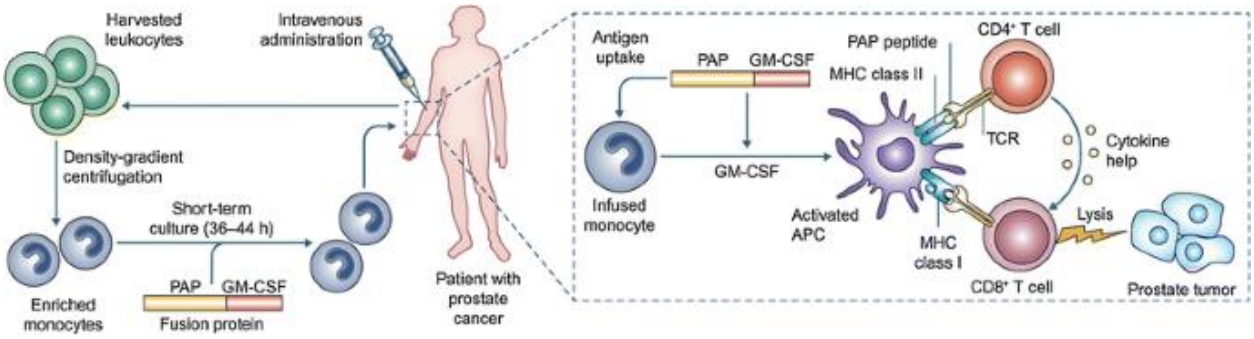
تمت الموافقة عليه للرجال الذين يعانون من سرطان البروستات النقائلي المقاوم بدون أعراض أو مع أعراض طفيفة بعد أن ثبت أنه يزيد من البقيا.

4.5.تحضير وآلية عمل Sipuleucel-T:

اللقاح الخلوي الذاتي: تبدأ العملية باستخلاص الخلايا التغصنية من الدم المحيطي وتنشيطها خارج الجسم الحي *exvivo* باستخدام PA2024 (PAP + GM-CSF) ثم يتم تقديمها إلى دم المريض ثانية. الاستجابة في الجسم الحي *invivo* هي في الغالب تحفيز مناعي للخلايا التائية النوعية لهذا المستضد.

في سرطان البروستات، كانت الخطوة الأولى في العلاج هي اختيار هدف محتمل خاص بالورم ووقع الاختيار على Prostatic Acid Phosphatase (PAP) وهو أنزيم خاص بالبروستات تنتجه أنسجة البروستات، يظهر بشكل مفرط في سرطانات البروستات ويتم التعبير عنه بشكل أقل في الأنسجة الأخرى، وكان يعتبر في البداية كأداة مسح Screening Tool. أما عند استخدامه كهدف مناعي في علاج سرطان البروستات، سيتم دمجه مع الخلايا التغصنية لتحفيز الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا Cytotoxic T Cells، والتي تصبح قادرة على التعرف على الخلايا السرطانية لسرطان البروستات وقتلها. أظهرت دراسات أخرى على الحيوانات أنه عند استخدام (PA2024) والذي يكون عبارة عن PAP مقترن بالـGM-CSF، تكون الاستجابة المناعية النوعية للمستضد أعلى.

بالنسبة للدراسات الأولى التي أجريت على البشر، يؤخذ من المرضى 1.5-2 حجم من الدم والذي يتم جمعه عن طريق Leukapheresis للحصول على سلائف الخلايا التغصنية والتي تشكل حوالي 1٪ من الخلايا المحيطية في الدم الكامل، ثم يتم إرسال عينة الدم إلى Dendreon Corporation (وهي شركة تقانات حيوية متخصصة) حيث يتم فصل كريات الدم الحمراء والمحببات والصفائح الدموية والوحيدات منخفضة الكثافة والخلايا اللمفاوية. ما يتبقى هو فقط سلائف الخلايا التغصنية التي توضع بعد ذلك في وسط زرعي ويتم حضنها مع PA2024 لمدة 36-40 ساعة. ثم يتم دمجها مع 250 مل من محلول اللاكتات لتحضير التسريب الوريدي الذي سيعطى للمريض. يتم في هذه المرحلة فحص مقاييس الجودة لضمان العقامة وصلاحية الخلايا. ثم يتم إرساله مرة أخرى إلى مركز التسريب لأخصائي الأورام ويتم إعادة تسريبه على مدى 30 دقيقة في المريض، تستغرق العملية بأكملها من سحب الدم إلى التسريب الوريدي للمريض حوالي 36-48 ساعة.



الشكل 13: تحضير وآلية عمل Sipuleucel-T المضاد لسرطان البروستات

تتضمن الآثار الجانبية الشائعة لاستخدام Sipuleucel-T حدوث قشعريرة وإرهاق وألم وحمى. يعاني أكثر من 95٪ من المرضى من تفاعل التهابي في وقت قريب من التسريب والذي يزول في غضون أيام. لم يتم ملاحظة تفاعلات المناعة الذاتية والتفاعلات التأقية في التجارب السريرية مع Sipuleucel-T.

تجرى الآن دراسات لتحديد ما إذا كان هناك خطر متزايد للإصابة بأحداث دماغية وعائية.

يتم حالياً اختبار Sipuleucel-T حول فعاليته في علاج المرض بمرحلة مبكرة، يتم اختباره أيضاً مع علاجات مناعية أخرى لمحاولة تعزيز الاستجابة المناعية. (22)

5.5. العوامل المؤثرة في سلامة وفعالية لقاحات الخلايا التغصنية:

أظهرت التجارب السريرية المجراة على أنواع الأورام المذكورة سابقاً السلامة العامة للقاحات الخلايا التغصنية عند مرضى السرطان. كما أكدت على الإمكانيات العلاجية لهذه اللقاحات ووضع خطة عمل لتصميم التجارب المستقبلية.

تغطي هذه الدراسات مجموعة واسعة من الأورام الخبيثة والمستضدات المستهدفة. على الرغم من أن هذه الدراسات الحديثة ستستمر في تناول سلامة وفعالية لقاحات الـ DC، إلا أن الدراسات المستقبلية يجب أن تتناول العديد من المتغيرات التي تعتبر ذات أهمية كبيرة لتحسين هذا النهج.

المتغير الأول الذي يجب مراعاته هو مصدر الخلايا التغصنية المعدة للاستخدام السريري. أظهر كل من DCs الدم المحيطي وDCs المشتقة من الوحيدات Monocytes فعالية في المجال السريري حتى الآن، ولكن لم يتم إجراء مقارنات مباشرة بين هذه الخلايا.

تشير بيانات محدودة إلى ميزة الخلايا التغصنية المشتقة من خلايا $CD34^+$ في عرض الببتيدات مقارنة مع الخلايا التغصنية المشتقة من الوحيدات.

لأغراض عملية، تستخدم معظم المراكز الخلايا التغصنية المشتقة من الوحيدات لتجنب الإجراءات الشاقة المطلوبة لتنقية الخلايا التغصنية أو مولدات $CD34^+$ من الدم المحيطي.

ومع ذلك، فإن إعطاء flt3 ligand يمكن أن يؤدي إلى زيادة عدد الخلايا التغصنية الموجودة في الدم المحيطي بمقدار 30 ضعف وإلى حشد مولدات $CD34^+$ وبالنتيجة زيادة عدد الخلايا التغصنية، الأمر الذي يجعل عملية عزل الخلايا أكثر جدوى.

الاعتبار الثاني هو اختيار مستضدات الورم وطرق تحميل المستضد على الخلايا التغصنية.

على الرغم من الفعالية الواضحة الناتجة عن استخدام الخلايا التغصنية المحضونة بالببتيد، إلا أنه يتطلب استخدامها معرفة مسبقة بأنواع HLA الخاصة بالمرضى وتسلسل الحواتم Epitopes الببتيدية ذات الصلة. في المقابل، فإن استخدام البروتينات الكاملة، الحمض النووي DNA، الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين RNA أو الفيروسات المؤشبة لتحميل المستضد يسمح لجزيئات HLA المضيف باختيار الحواتم Epitopes من كامل تسلسل المستضد الورمي. يمكن أيضاً تعزيز القدرة التمنيعية Immunogenecit للخلايا التغصنية المحملة بالبروتينات من خلال استخدام البروتينات المقترنة بتسلسل السيتوكين أو البروتين الحامل أو بروتينات مستضدية غيرية Xenogeneic.

فيما يخص إدخال الجينات إلى الخلايا التغصنية، فإن الفيروسات الغدية المؤشبة Recombinant Adenoviruses تبدي فعالية عالية في عملية الـTransfection.

إن طرق التحميل التي تستخدم المحتوى المستضدي الكامل للخلايا السرطانية، مثل الحضن مع الأورام المحللة، أو إجمالي الحمض النووي الريبي RNA الخلوي، أو الخلايا الورمية الخاضعة للموت المبرمج، أو اندماج الخلايا التغصنية مع الخلايا الورمية، تسمح بعرض طيف أوسع من الحواتم المشتقة من الورم، إلا أنه حتى الآن لم يترافق ذلك بتحريض المناعة الذاتية Autoimmunity.

الاعتبار الثالث، يجب تحديد العلاقة بين جرعة الخلايا التغصنية والاستجابة (Dose-Response) باستخدام طرق تحضير الخلية الفردية Individual Cell Preparation Methods. على الرغم من أن ما لا يزيد عن مليون خلية تغصنية محضونة بالببتيد تكون قادرة على إثارة استجابات مناعية، ويمكن أن تسمح التقنيات المتوافرة بزيادة هذه الجرعة إلى 100 ضعف.

وأخيراً، يجب تحديد الطريق الأمثل وتواتر الإعطاء، فعلى سبيل المثال، معظم الدراسات السريرية حتى الآن تستخدم الطريق الوريدي نظراً لاستخدامه في معظم الدراسات ما قبل السريرية للقاحات الخلايا التغصنية. كما أن الإعطاء تحت الجلد أثبت فعاليته أيضاً على حيوانات التجربة.

وبالإضافة للطرق السابقة تم إيجاد طريقة جديدة تقوم على الحقن داخل العقد اللمفية، ولكن النتائج السريرية المرجوة من هذه الطريقة لا تزال غير معروفة وتستحق دراسات إضافية.

يجب أن تسعى التجارب إلى تطوير طرق لتقييم الاستجابات المناعية، على سبيل المثال (تكاثر الخلايا التائية T-cells proliferation، السمية الخلوية Cytotoxicity، تحرر السيتوكينات Cytokines release، اختبار ELISPOT واختبار DHT)، وتحديد تلك التي ترتبط بشكل أفضل بالاستجابات السريرية.

قد تسمح معرفة مثل هذه الطرق البديلة بتقييم أسرع لـمتغيرات اللقاحات في الدراسات السريرية اللاحقة. (23)

6.5. نظرة مستقبلية حول لقاحات الخلايا التغصنية:

تسعى العديد من استراتيجيات العلاج المناعي النامية ضد السرطان إلى استغلال الخصائص القوية لعرض المستضد في الخلايا التغصنية. على الرغم من أن نهج اللقاحات الموصوف أعلاه أظهر نشاطاً سريرياً وجدوى واضحة، إلا أن تقنيات لقاحات الخلايا التغصنية التي تعتمد على استهداف مستضدات الورم في الموقع *in situ* تظهر الحاجة إلى التلاعب بالخلايا التغصنية خارج الجسم الحي *ExVivo*. إحدى الاستراتيجيات الواعدة لمكافحة الأورام التي تخضع للتقييم السريري حالياً هي التمنيع Immunization بواسطة الخلايا السرطانية التي نقلت إليها السيتوكينات.

وأيضاً الخلايا السرطانية المشعة المهندسة وراثياً لإفراز GM-CSF يمكن أن تكون بمثابة لقاحات فعالة ضد الأورام. هذا يعتقد أن هذه الفعالية تعتمد جزئياً على حشد الخلايا التغصنية في موقع التأثير وتفعيلها لابتلاع وتقديم مستضدات الورم التي تطلقها الخلايا السرطانية المحتضرة.

وبنفس الطريقة يمكن لبروتينات الاندماج المكونة من مستضدات الورم المرتبطة بـGM-CSF أن تقوم بمثل ذلك أيضاً. قد يكون أيضاً الاقتران الكيميائي للمانان المؤكسد Oxidized Mannan مع المستضد إلى تعزيز قدرة الاستهداف لتلك الخلايا التغصنية في الجسم الحي بشكل فعال أكثر من خلال السماح بالتقاط uptake المستضد عبر مستقبل مانوز Mannose Receptor.

وفي طريقة أخرى لإيصال المستضد بشكل مباشر إلى الخلايا التغصنية داخل الجسم الحي، تكمن في حقن DNA البلاسميد في الجلد أو العضلات، والذي يمكن أن يؤدي بدوره إلى تحقيق عملية الـ *In situ* Transfection في الموقع للجينات المرمزة للمستضد الورمي في الخلايا التغصنية وبالتالي تحقيق مناعة لاحقة مضادة للورم.

يوجد نهج آخر يحل محل الحاجة إلى والتوسع والتلاعب بالخلايا التغصنية خارج الجسم الحي وهو عبارة عن إعطاء سيتوكين الربيطة Flt3 Ligand.

حيث يترافق تراكم أعداد كبيرة من الخلايا التغصنية في أنسجة فئران التجربة مع إعطاء ربيطة flt3 جهازياً بتحقيق مقاومة على لقاح الخلايا الورمية الممنعة Immunogenic tumor cells المميت بالإضافة إلى إحداث تراجع بالأورام المعدة مسبقاً.

الدراسات السريرية التي تتبع هذا النهج تجرى حالياً على مرضى اللمفوما ومرضى الميلانوما وسرطان الخلايا الكلوية.

في المستقبل، ينبغي أيضاً النظر في إمكانية تطبيق العلاجات المناعية القائمة على DC مع طرق العلاج الأخرى. قد يؤدي الإعطاء المتزامن للسيتوكينات مثل IL-2 إلى تعزيز فعالية لقاحات الورم، مثل ما تم وصفه مؤخراً في استراتيجية علاج سرطان الجلد Melanoma المعتمدة على لقاح معتمد على الببتيد.

يمكن تعزيز الاستجابات المناعية المفضلة، إذا كان من الممكن ابتكار تقنيات لتصحيح الضعف في خصائص عرض المستضدات الورمية وتحييد العوامل الكابحة للمناعة القابلة للذوبان مثل (IL-10 وVEGF) والتي يتم إنتاجها من قبل الخلايا الورمية.

من الأفضل إعطاء اللقاح كخيار مساعد تالي لعمل جراحي بدئي والعلاج الكيميائي، حيث يكون عبء الورم عند المريض في حده الأدنى، والتأثيرات الكابحة للمناعة المرتبطة بالورم في حدودها الدنيا أيضاً.

إن القدرة على زيادة أعداد الخلايا التائية المستجيبة للورم خارج الجسم الحي *exVivo* باستخدام الخلايا التغصنية كخلايا عارضة للمستضد APCs، تقترح أهمية دور الخلايا التغصنية في العلاج المناعي المعتمد على الخلايا التائية.

6. الخاتمة:

ركز الدور المحوري للـ DC في تحريض الاستجابات المناعية الخلوية الاهتمام على الخلايا التغصنية كأداة قوية لتحفيز مناعة ضد الأورام. وإن استراتيجيات التلقيح الناجحة في مكافحة السرطان والأمراض المعدية

من المرجح أن تكون تلك التي تفضل التقاط وعرض المستضدات من قبل الخلايا التغصنية، سواء كان عن طريق تحميل الخلايا التغصنية بالمستضدات خارج الجسم الحي أو استهداف المستضدات من قبل الخلايا التغصنية داخل الجسم الحي.

التقييم السريري للقاح DC لا يزال في مراحله الأولى، مع وجود عدد كبير من المتغيرات التقنية التي تنتظر الاختبار في الجسم الحي قبل تحسين هذا النهج.

في هذه المرحلة، من المشجع أنه حتى المحاولات المبكرة للتلقيح باستخدام الخلايا التغصنية كعلاج مناعي للسرطان أثبتت فعاليتها ضد العديد من أنواع السرطان التي تصيب الإنسان.

إن تكامل أبحاث المناعة الورمية الأساسية مع التجارب السريرية للقاحات الخلايا التغصنية المصممة بشكل جيد يحمل الكثير من الوعود في تحسين أساليب توليد مناعة فعالة سريرياً ضد الأورام. (24)

المراجع:

(1) World Health Organization WHO.

(2) Lumen learning Overview of Cancer Boundless Anatomy and Physiology.

(3) ASCO (American Society of Clinical Oncology).

(4) NIH (national Institute of Health) NCI (National Cancer Institute) Chemotherapy to treat cancer posted on 29.April.2015.

(5) NCI Hormone Therapy for cancer posted on 29.April.2015.

(6) NCI Radiation Therapy for cancer posted on 8.January.2019.

(7) NCI Targeted Cancer Therapies posted on 20.April.2021.

(8) NCI Immunotherapy for cancer posted on 24.September.2019.

(9) NCI T-cell transfer Therapy posted on 25.August.2020.

(10) NCI Immune System modulators for Cancer Therapy posted on 24.September.2019.

(11) NCI Monoclonal Antibodies posted on 24.September.2019.

(12) NCI cancer treatment vaccines – Immunotherapy posted on 24.September.2019.

(13)Dendritic cell-based immunotherapy by Rachel L Sabado , Sreekumar Balan , Nina Bhardwaj published online 27.December.2016

(14)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(15) Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(16)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(17) Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(18)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(19) Mayo Clinic: Prostate Cancer : Symptoms & Causes

(20) American Cancer Society: cancer.org | 1.800.227.2345: Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, Last Revised: August 1, 2019

(21)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(22)Future Oncology: Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions by Catherine E Handy & Emmanuel S Antonarakis Published online: 20.December.2017

(23)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999

(24)Dendritic Cell Vaccines For Cancer Immunotherapy by John M. Timmerman, MD and Ronald Levy, MD ; Annual Review of medicine Published in 1999