# الخلايا الشجيرية واستخداماتها فى العلاجات المناعية

بقلم أ.د. محمد لبيب سالم
أستاذ المناعة
مدير مركز التميز لأبحاث السرطان
جامعة طنطا – مصر

mohamedlabibsalem@yahoo.com

## آلية الدفاع عن الجسم

خلق الله سبحانه وتعالى الكائنات الحية سواء الأولية منها مثل الميكروبات البسيطة أو المعقدة في التركيب مثل الكائنات النباتية والحيوانية. وصنع لكل كائن حي آليات كثيرة ومختلفة تتناسب مع بنيانه لكي يحمى نفسه من مخاطر الكائنات الأخرى والتي قد تهدد بقاءه على وجه المعمورة. وهذه حكمة الله في الأرض لكي تستمر هذه الكائنات الحية في العيش على الأرض لتحقيق ما خلقت له. وتسمى آليات الحماية فى أى كائن حى بالجهاز المناعى. والجهاز المناعي الموجود في جميع الكائنات يعمل على الدفاع وحماية الجسم من غزو الأمراض. وفى حالة تغلب المرض على الدفاعات المناعية فان الجهاز المناعي يتعاون كأنه جيش بأكمله ليتمكن من إنهاء وقتل الأجسام الغريبة التي تدخل الجسم. وعلاوة على ذلك فان خلايا الجهاز المناعي تسجل جميع بيانات هذا الكائن الغريب عندها في الذاكرة بحيث اذا تعرض الجسم لهجوم مرة أخرى من نفس الجسم الغريب فان المقاومة لا تستغرق وقتا طويلا للقضاء عليه. ونتيجة للتقدم العلمي فى الآونة الأخيرة ومعرفة علماء البيولوجيا لأسرار ووظائف الخلايا المناعية المختلفة فان سفينة الأبحاث العلمية قد اتجهت الى نوع من العلاجات الجديدة والتى تسمى بالعلاجات المناعية Immunotherapy والتى تهدف الى مهاجمة الجسم الغريب دون ان تؤثر على الخلايا السليمة وذلك عكس العلاجات الكيميائية التى لا تميز فى معظم الأحوال بين الخلايا الضارة والخلايا السليمة فى الجسم.

## المحتوى المناعى فى جسم الانسان

ينقسم الجهازالمناعي فى الانسان الى جهاز مناعى متخصص(مكتسب) وآخر غيرمتخصص (طبيعى). ويشمل الجهاز المناعى المتخصص مجموعات مختلفة من الخلايا والتى لها قدرة عالية على التعرف على الجسم الغريب وقتله حيث يشتمل على الخلايا التائية T-cells والخلايا البائية B-cells . ونتيجة لأهمية الجهاز المناعى المتخصص فانه لا يدخل المعركة الا بعد ان يتدخل الجهاز المناعى الغير متخصص والذي يتكون من الخلايا الشجيرية

Dendritic cells وخلايا الماكروفاج (الأكولة) Macrophage والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells والخلايا المحببة. وتشتمل الخلايا المحببة على خلايا النيتروفيل Neutrophi (تسمى بالخلايا المتعادلة) والخلايا الحامضية Acidophil والخلايا القاعدية Basophil. وخلايا الجهاز المناعى الغير متخصص لها قدرة فائقة على نزال العدو فور دخوله الجسم أيا كان حجمه أو نوعه أو منزلته. وتكمن اهمية هذه الخلايا على ان لها القدرة الغير عادية على الامساك بالفريسة وقضمها وتكسيرها ثم ابتلاعها ثم هضمها ثم امتصاصها ثم عرض الجزيئات المتبقية على سطحها بحيث تكون جاهزة للعرض على الخلايا المتخصصة فوراختراق الميكروبات لجسم الانسان. وهنا ينتهى دور الخلايا الغير متخصصة (الطبيعية) ويبدا دور الخلايا المتخصصة بعد ذلك مباشرة لذلك فان هناك ارتباط وتفاهم شديد بين الخلايا المناعية الغير متخصصة والخلايا المناعية المتخصصة. وبذلك يظهر لنا بوضوح مدى أهمية الخلايا المتخصصة وضرورة تواجدها بأعداد وفيرة فى حالات العدوى الفيروسية او البكتيرية. والخلايا الشجيرية تعتبر من أهم الخلايا الغير المتخصصة والتى هى محور هذا المقال.

**ما هى الخلايا الشجيرية**

تم اكتشاف الخلايا الشجيرية في الجسم بواسطة العالم ستينمان وزملائه في عام 1972. وتسمى بالخلايا الشجيرية لوجود تفرعات دقيقة جدا (بروزات متناهية الصغر وكثيرة فى العدد) تمتد على سطح الخلية وذلك لتزيد من مساحة سطحها ولكي تسهل عملية التصاق الميكروبات السابحة على الخلية. وتنشأ الخلايا الشجيرية من نخاع العظام مثل بقية الخلايا المناعية. وبمجرد تكوينها في نخاع العظام تبدأ في الدوران مع الدم وتهاجر خلاله إلى الأنسجة الطرفية لكى تستقرر تحت الجلد وفى القناة الهضمية وخلافه. وهناك تبدأ في النمو والتمييز وتصبح قادرة على ابتلاع الأجسام الغريبة اذا ما تمكنت من دخول الجسم وعرضها على السطح الخارجي لها. وبمجرد ابتلاعها للمواد أو الأجسام الغريبة فان ذلك يزيد من تحفيزها وتصبح أكثر نضجا ومن ثم فإنها تهاجر مرة أخرى إلى الأنسجة الليمفاوية الثانوية مثل الغدد الليمفاوية وذلك لتقديم الأجسام الغريبة والمعروضة على سطحها إلى كل من الخلايا التائية والخلايا البائية (الخلايا المناعية المتخصصة). ولأن الوظيفة الأساسية للخلايا الشجيرية هو

ابتلاع الميكروب الغازي أينما وجد ثم تقديمه إلى الخلايا الأخرى للقضاء علية نهائيا لذلك فهى تربط بين مكونات الجهاز المناعى الطبيعى (الشرطة) ومكونات الجهاز المناعى المكتسب (الجيش). ولو تصورنا أن جسم الإنسان على شكل ثكنة عسكرية تحتوى على أفراد من الشرطة و الجيش فان هذه الخلايا تمثل الجنود الذين يقومون بحرس حدود هذه الثكنة اى أفراد من الشرطة للحماية وبمجرد اكتشاف أفراد معادية تحاول التسلل الى تلك الاماكن فسرعان ما يتم التعامل معهم والقبض عليهم و قتل البعض منهم وتقديم المعلومات اللازمة في الكتيبة المركزية (الجيش) (العقد الليمفاوية) وبناءا على هذه المعلومات تقوم أفراد وعناصر مدربة بالخروج بسرعة إلى ارض المعركة (الجيش) ونقصد هنا الانواع الاخرى من الخلايا المناعية المتخصصة وذلك للقضاء على الأفراد المعادية.

ان وجود الخلايا الشجيرية ليس مقتصرا على نسيج واحد إنما تتواجد في جميع أجزاء الجسم فيما عدا المخ والخصية في الرجال. والسبب فى ذلك يرجع الى الاهمية الشديدة لكل من المخ والخصية حيث يقل فيها بصورة كبيرة اعداد الخلايا المناعية وذلك تجنبا لاى ردود أفعال مناعية قد تؤدى تؤذى هذه الأجزاء الحساسة من الجسد. وتنتشر هذه الخلايا تحت الجلد وتسمى بخلايا لانجرهانز وسميت كذلك على اسم مكتشفها. كما تتواجد بكثرة في داخل الأنسجة المختلفة للقناه الهضمية وذلك لتتمكن من ابتلاع أى ميكروبات قد تدخل الجسم عن طريق القناة الهضمية. كما تتواجد أيضا فى كل من الكبد والطحال لكى تتمكن من اصطياد الميكروبات التى تسبح فى الدم. كما تتواجد فى الغدد الليمفاوية المنتشرة في الجسم وذلك لتقديم الاجسام الغريبة الى الخلايا المناعية المتخصصة. ولعل التواجد الكثيف لهذه الخلايا في الجسم كله يوضح مدى أهميتها الوظيفية فى الدفاع عن الجسم.

**كيفية الاستفادة من تلك الخلايا الهامة**

لقد استفاد العلماء من معرفة الوظائف المختلفة لخلايا الجهاز المناعي فى إنتاج لقاحات عديدة للإمراض المختلفة مثل شلل الأطفال والحصبة. ومع ذلك ما زال هناك العديد من الأمراض المعدية والتى لم يتم اكتشاف أمصال لها حتى الآن. ولذلك فان الخلايا الشجيرية تشغل بال كثير من علماء البيولوجيا والباحثين في مجال الأمصال ومقاومة الأورام والأمراض المعدية. ونظرا لدورها الفعال فى ربط وتفعيل الجهاز المناعى. وقد أجريت أول دراسة في مجال التحصين باستخدام الخلايا الشجيرية في عام 1996 أى بعد 24 عاما من اكتشافها. و توالت بعد ذلك المحاولات قبل الإكلينيكية (التجريبية) لاستخدام هذه الخلايا في العلاجات المناعية. فعلى سبيل المثال قد أجريت أكثر من 30 محاولة للتحصين ما بين عامي 2000-2003 ضد الأنواع المختلفة من الأورام. ونتيجة للأبحاث العديدة التي نشرت على

الخلايا الشجيرية والتي تصل إلى 40212 بحثا في محرك ال Pubmed الذي يستخدمه معظم القائمون على إجراء الأبحاث العلمية الدولية فانه ينصح بعدم استخدام الخلايا الشجيرية الغير ناضجة في عمليات التحصين وذلك لأنها قد تؤدى إلى وجود خلايا تائية غير مرغوب فيها. وكذلك فان طول عمر وحيوية الخلايا الشجيرية مهم للغاية وذلك لان موتها بواسطة الخلايا الشجيرية الموجودة في جسم المعطى له في العقد الليمفاوية قد يؤدى إلى حدوث عدم استجابة للخلايا المعطاة للمريض.

**انتاج الخلايا الشجيرية معمليا**

ولأهمية هذه الخلايا اتجه العلماء للاستفادة منها في العلاجات المناعية ضد الأورام. فقد وجد العلماء أنه من الممكن استزراع هذه الخلايا معمليا بأعداد كبيرة حيث يتم فصل هذه الخلايا من دم مريض السرطان مباشرة أو من نخاع العظام ثم يتم إكثارها في وجود سيتوكينات معينة مثل GM-CSF/IL-4cytokines بهدف الحصول على إعداد كبيرة تكفى فى عملية التحصين. ويتم تنشيط تلك الخلايا معمليا باستخدام بعض السيتوكينات Cytokines او بعض المشتقات الميكروبية Toll-like receptor ligands والتى تعمل على تحفيز الخلايا الشجيرية وتنشيطها. وبعد ذلك يتم حقن هذه الخلايا المنشطة اعطائها مرة أخرى إلى نفس المريض. وقد أثبتت الأبحاث أن استخدام الخلايا الشجيرية كعلاج لبعض أنواع الأورام قد أدى إلى انكماش الورم. وكنتيجة لهذه النتائج المبشرة فان العديد من العلماء يجرون الأبحاث المختلفة على الخلايا الشجيرية كأحدى الخلايا الرئيسية التي قد تستخدم كعلاج مناعي بديل للعلاج الكيمائي وذلك للأضرار العديدة التي تصاحب العلاج الكيميائي.

وفضلا عما سبق فان الخلايا الشجيرية يمكن أن تستخدم معمليا ايضا لكي تقدم الانتيجينات للخلايا التائية حيث يتم مزج كل من الخلايا الشجرية مع الخلايا التائية معا تحت ظروف معقمة ودرجات حرارة مناسبة فى وجود الوسط الغذائى المثالى لكى يحافظ على حيوية تلك الخلايا. وباستخدام تكنولوجيا حديثة فانه يتم عزل الخلايا التائية عن الخلايا الشجيرية بعد فترة محددة من مزجهما وإعادة حقن الخلايا التائية المنشطة إلى جسم المريض. وقد أثبتت هذه المحاولات فاعليتها خصوصا بعد إعطاء المريض جرعة من العلاج الكيميائي البسيط قبل عملية نقل الخلايا التائية إليه ويسمى هذا العلاج باسم العلاج المناعى والذى يهدف العلماء الى استخدامه تلافيا للأعراض الجانبية للعلاجات الكيميائية.

**اكثار الخلايا الشجيرية بداخل الجسم**

وفى الآونة الأخيرة فان هناك اتجاه آخر لتفعيل دور الخلايا الشجرية بداخل الجسم بدون الحاجة إلى إكثارها في المعمل. وتعتمد هذه الطريقة على إعطاء المريض بعض المركبات الكيميائية مثل مادة Flt3 او- G-CSF والتى تحث نخاع العظام على تكوين أعداد كبيرة من الخلايا الشجيرية والتى بدورها تترك نخاع العظام متجهة الى باقى أجزاء الجسم من خلال تيار الدم. ويتم بعد ذلك تنشيط هذه الخلايا من خلال حقن بعض أنواع السيتوكينات مع إدخال الانتيجين المطلوب بعد أن يتم إعطاء المريض بعض المركبات الكيميائية الأخرى لكي توجه هجرة الخلايا الشجيرية والحاملة للانتيجينات إلى العقد الليمفاوية حيث تعمل على تنشيط الخلايا البائية أو التائية لمحاربة الورم أو الأمراض المعدية. والجدير بالذكر أن الخلايا الشجيرية الموجودة فى الجسم فى حالة تعرضة الى الاصابة بالاورام تفقد الكثير من الوظائف الاساسية وتسعى الخلايا الورمية بطرق مباشرة وغير مباشرة من الاستفادة من الخلايا الشجيرية والخلايا لمناعية الاخرى لكى تتمكن من مهاجمة أماكن أخرى فى الجسم . ومن خلال العمل المستمر لمدة اعوام عدة فى أبحاث الخلايا الشجيرية بالولايات المتحدة الامريكية فقد توصلنا الى اكتشاف جديد يمكن من خلاله زيادة أعداد الخلايا الشجيرية الى أكثر من أربعة أضعاف عددها فى الحالة الطبيعية مما قد يسهم فى التوصل الى علاجات مناعية حديثة ضد الأورام والأمراض المعدية.

**رؤية مستقبلية لاستخدامات الخلايا الشجيرية**

نظرا للنتائج المبهرة التى حصل عليها العلماء بعد استخدام الخلايا الشجرية فى التحصين ضد العدوى الميكروبية فان استخداماتها فى التحصين ضد السرطان تعقد عليه آمال كبيرة وذلك لصعوبة تحفيز الجهاز المناعى ضد الأورام. ولذلك فان الأبحاث الجارية تدور حول ايجاد طرق جديدة لزيادة أعداد ووظائف هذه الخلايا فى جسم المريض خاصة مريض السرطان الذى تكون لديه خلايا شجرية قليلة العدد وضعيفة.

الى الان فان الابحاث المتعلقة بالأورام والأمراض الاخرى والتى تستخدم فيها العلاجات المناعية بدلا او مساعدا للعلاجات الكيميائيه تتم فقط فى الدول المتقدمة ولم يتم الاستفادة منها أو نقلها الى الدول النامية. ولذلك فمن الضرورى أن تتجه الدول الاخرى والتى يتزايد بها الأمراض السرطانية والأمراض المعدية الى اتخاذ خطوات جدية اتجاه استخدام التقنيات الحديثة فى العلاجات المناعية وذلك من خلال نقل هذه التكنولوجيا المتطورة والتى تستخدم فى العلاج فى الأونة الحالية. وهذا النقل التكنولوجى لا يحتاج الا الى امكانيات مادية لأن الامكانات البشرية متوافرة فى

الدول العربية وفى مصر على وجه الخصوص وذلك من خلال البعثات التى ترسلها الدولة لتعلم أحدث التكنولوجيا المتقدمة فى الدول الغربية.