علاج الأورام بزراعة نخاع العظم

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

mohamedlabibsalem@yahoo.com

لو تأملت في جسمك لعرفت أنك عبارة عن بلايين من الخلايا الحية، فالأنف والأذن والذراع والقلب وكل أعضاء الجسم الأخرى ماهي إلا مجموعة من الخلايا المتشابه التي اصطفت سويا واتفقت على أن تكون عضو معين بأنسجة معينة لتقوم بوظيفة معينة. وهذا التجمع الخلوي والنسيجي لتكوين عضو معين يتم في مرحلة مبكرة أثناء وجودنا في رحم أمهاتنا لنولد أطفالاً بأجهزة قابلة على العمل بكفائة عالية حتى مرحلة الشيخوخة في ظل الظروف البيئية والنفسية الطبيعية. وأي تغيير في الظروف المحيطة بالإنسان سواء في مرحلة نموه مبكراً في رحم أمه أو طفولته أو ما بعد ذلك يؤثر بدرجة كبيرة على وظائف بعض الخلايا مما قد يؤدي في حالة استمرارية هذه الظروف إلى تحول عمل هذه الخلايا عن مسارها الطبيعى. ومن نتائج هذا شذوذها وقد يؤدي هذا الشذوذ إلى جنونها وتحولها إلى خلية بدون عقل فتفقد السيطرة على نموها فتتحول في النهاية إلى ما نسميه خلية مسرطنة مكونة ورماً في نسيج عضوي معين. وما الورم إلا بلايين من الخلايا المجنونه المصفوفة جنباً إلى جنب.

الأورام الساكنة والمتحركة وخبثها:

والخلايا الورمية إما أن تنشأ من خلايا ساكنة مثل خلايا المريء والمعدة والأمعاء والمخ والكبد أو خلايا متحركة تجول في الجسم مثل الخلايا الدموية. والورم الذي ينشأ من الخلايا الساكنة يبقي مكانة ويحاط معزولاً عن الخلايا المجاورة بعازل ليفي. ويسمي هذا النوع من **الأورام**_"**الورم** الحميد" حيث أن من السهولة عزلة عن الأنسجة الطبيعية التي حوله وإزالته من المريض. وبعض الخلايا الورمية التي تنشأ عن الخلايا الساكنة تكون أكثر جنوناً فتقرر ألا تبقي ساكنة فتبدأ بعض هذه الخلايا في ترك مكانها والانتشار في أماكن أخرى حيث تتكاثر مرة أخرى هناك مسببة خللاً وظيفي كبير. ويسمي هذا النوع من الأورام "**الورم** الخبيث" و ذلك للخبث الشديد التي تتصف به

الخلايا حيث تبتكر طرق متطورة تمكنها من الهجرة والانتشار في جميع أجزاء الجسم خاصة الكبد ونخاع العظم. هذا بالنسبة للأورام الحميدة والخبيثة التي تنشأ من الخلايا الساكنة التي لا تتحرك من مكانها. أما الأورام التي تنشأ من الخلايا "المناعية" المتحركة في الدم فهي ليست بحاجة لخبث كبير حيث أنها بطبيعة وظيفتها وتكوينها متحركة لا تبقي في مكان بل تجول في الجسم بطوله وعرضه حتى قبل أن تكون مسرطنة. وحيث أن وظيفة هذا النوع من الخلايا "المناعية" هو مهاجمة الفيروسات والبكتريا وقتلها فتسرطن هذه الخلايا لا يجعلها قادرة على القيام بهذه الوظائف مما يجعل المريض أكثر عرضة للإصابة بالميكروبات.

الطرق العلاجية للأورام:

من أنجح الطرق العلاجية للأمراض عموما هو العلاج المناعي المبني على تنشيط الجهاز المناعي لمهاجمة وقتل الأجسام الغريبة والميكروبات. ونظراً لأن الخلايا الورمية هي في الأصل خلايا طبيعية فهي لا تعتبر خلايا غريبة في جسم المريض. ولذلك فعلي عكس الميكروبات، والتي يمكن التطعيم ضدها حيث أنها أجسام غريبة عن الجسم، فمن الصعوبة التطعيم ضد الورم. ومع أن هناك محاولات جادة من فرق بحثية مختلفة لإيجاد طرق علاجية مناعية للأورام فإن العلاج المتوفر حالياً هو العلاج الكيميائي أو الإشعاعي أو كلاهما معاً لجميع الأورام سواء التي تنشأ من الخلايا الساكنة أو الخلايا الليمفاوية (المناعية) في الدم. وعلى عكس العلاج المناعي الذي يقوم بمهاجمة الجسم الغريب فقط دون المساس بخلايا الجسم الطبيعية فإن العلاج الكيميائي أو الإشعاعي لا يفرق بين الخلايا الورمية والسليمة. فالمواد الكيميائية تقوم بقتل الخلايا الورمية ولكن في نفس الوقت تؤثر على الخلايا السليمة بقتل جزء كبير منها وخاصة الخلايا المناعية في الدم فيصبح المريض أكثر عرضة للإصابة بالميكروبات.

علاج الأورام بزراعة نخاع العظم:

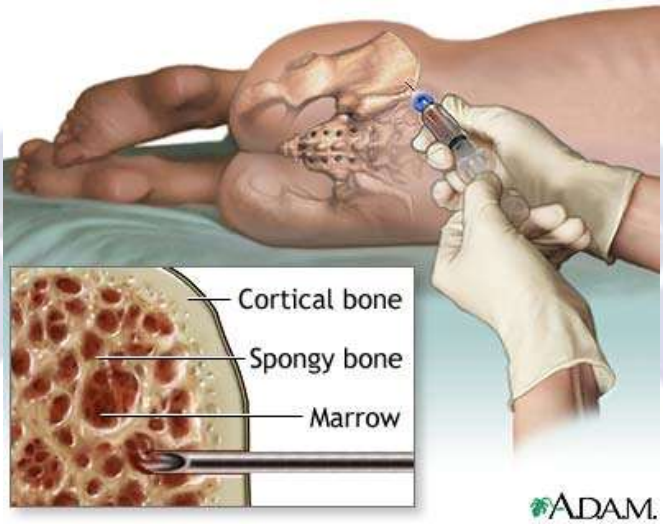
وللتغلب على أعراض العلاج الكيميائي و الإشعاعي فأنه يتم زراعة خلايا مأخوذة من نخاع العظم من متطوعين إلى دم المريض لتعوضه النقص الشديد في عدد الخلايا المناعية المصاحب للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي. والمصطلح العلمي الدقيق لزراعة نخاع العظم والمستخدم حالياً في الأوساط العلمية هو " زراعة الخلايا الدموية الناشئة " وذلك لاستطاعة العلماء في السنوات الحديثة للحصول على الخلايا الناشئة – ذ والقدرة على التميز إلى الخلايا المناعية المتنوعة – ليس فقط من نخاع العظام بل من الدم. ونخاع العظم هو مادة أسفنجية داخل العظم حيث يمثل المكان الرئيسي للخلايا الدموية الناشئة. فنخاع العظم هو مجموعة من الخلايا الدموية موجودة بين العظام ولها قدرة عالية على التكاثر والنمو لإعطاء خلايا مناعية متنوعة جديدة، والتي تعتبر هي الخلايا الناشئة التي تعطي ثلاثة أنواع من خلايا الدم وهي كرات الدم الحمراء (المسئولة عن حمل

الأكسجين) وكرات الدم البيضاء (التي تحمي الجسم من الميكروبات) ، والصفائح الدموية (المسئولة عن تجلط الدم لوقف النزيف) . وكما ذكرت سابقاً فإن الجرعات العالية من العلاج الكيميائي أو الإشعاعي ، مع أنه مفيد لقتل الخلايا الورمية ، فإنه يحطم أيضاً جزء كبير من الخلايا السليمة وخاصة الخلايا الناشئة في نخاع العظم . ولذلك فإن زراعة النخاع للمريض ينقذه وبدرجة كبيرة من التأثير الضار للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي. وخلايا نخاع العظم الناشئة هذه قد تأتي من شخص متطوع ويسمي هذا النوع "الزرع المتباين" نظراً لتباين أنسجة المعطي والمستقبل "ا لمريض". وعادة ما يكون المتطوع من أفراد عائلة المريض لتزايد فرص المشابهة بين الخلايا المنقولة و خلايا جسم المريض حتى لا يتم رفض كلي . والنوع الآخر زراعة النخاع يسمي " الزرع الذاتي " وهو استخدام نخاع عظم المريض نفسه وذلك بجمعها من نخاعه قبل أن يتم علاجه كيميائيا أو إشعاعيا.

وقد بدأ التفكير في عملية زراعة نخاع العظم لمرضي السرطان أثناء الحرب العالمية الثانية حيث قام العلماء الأمريكان بأول محاولة لزراعة نخاع العظم "المتباين" وذلك لغرض شفاء مرض السرطان . وقد أدى إلقاء القنبلة النووية على مدينتي نجازاكي وهيروشيما باليابان أثناء الحرب العالمية الثانية إلى تحفيز العلماء على استخدام زراعة النخاع للمرضي الذين تعرضوا للإشعاع في هذا الوقت. وفي عام 1957 قام الدكتور دونال ثوماس " Donnall Thomas " وفريقه البحثي في مستشفي ماري اموجين " Mary Imogene Basset Hop " في نيويورك بأول محاولة ناجحة لزراعة نخاع العظم من متطوعين إلى مريض كان مصاباً باللوكيميا (سرطان الدم) حيث قد تعرض هذا المريض إلى جرعة عالية من الإشعاع لقتل خلايا اللوكيميا قبل عملية زراعة النخاع . وقد كان المتطوع توأم المريض وذلك لضمان التوافق النسيجي بين المتطوع والمريض حيث لم يكن معروفاً في هذا الوقت تكنيك "التوافق النسيجي" والذي يستخدم بطريقة روتينية حالياً قبل نقل الدم أو الأنسجة الأخرى من متطوع إلى مريض .

<u>زرع نخاع عظم المريض أو المتطوع:</u>

ومع نجاح العملية إلا أن المريض لم يعش طويلاً نتيجة للمشاكل الصحية الجانبية من جراء الإشعاع الكامل لجسم المريض وما صاحبة من نزيف والإصابة بالميكروبات المختلفة. وبعد مرور عام من محاولة زراعة نخاع العظم المتباين هذه فقد تم إجراء محاولة أخرى ولكن باستخدام نخاع عظم المريض ذاته . فقد تم الحصول على نخاع المريض قبل العلاج الكيميائي وحفظ النخاع بتجميده حتى يتم نقله للمريض مرة أخرى. وفي البداية كانت عملية تجميع نخاع العظم تتم بطريقة جراحية حيث يتم تخدير المتطوع أو المريض ، ثم وضع إبرة كبيرة في فخذه ثم شفط النخاع من العظم القريب ونقله إلى المريض عن طريق الدم.



عملية تجميع نخاع العظم من عظام الحوض المتطوع أو المريض بطريقة جراحية

في منتصف الثمانينات تم تعديل عملية تجميع نخاع العظم بطريقة جراحيـــة وذلـــك بعـــد اكتشاف المواد المنشطة وهي مواد يفرزها الجسم بصورة طبيعية لتساق على نمو وتكاثر الخلايـــا الناشئة في نخاع العظم لتعطى أعداد كبيرة من الخلايا الدموية المختلفة. ومن أمثلة هـــذه المـــواد المستخدمة حالياً لهذا الغرض (نيوبوجين أو فيلجراســـتم) (Neupajen or Filgrastrm) ، نيولاســـتا (Neulasta or Peglilgrstim) ومادة الليوكين (Lunkine or Sargramostim). و قد سهل اكتشـــاف هذه المواد مهمة الحصول على الخلايا الناشئة من الدم. ويتم ذلك بحقن المـــواد المنشـــطة فـــي المريض ثم جمع الدم والذي في هذه الحالة يحتوى على عدد هائل من الخلايا الناشـــئة التـــي تـــم تكوينها في النخاع وهجرتها للدم تحت تأثير هذه المواد. وهنا يتم فقـــط توصـــيل دم المـــريض أو المتطوع بجهاز يستطيع لقط الخلايا الناشئة من الدم فقط وبذلك لا حاجة للتخدير أو المصاحبة لجمع النخاع بالطريقة القديمة . وعادة ما يتم إجراء هذه العملية دون حجز المريض.

ونظراً لأهمية الخلايا الناشئة (Stem cells) هذه فقد نال د. ثوماس جائزة نوبل للسلام في الطب تقديراً لأبحاثه في هذا المجال والتي بني عليها هذا النوع من العلاج كالتالى:

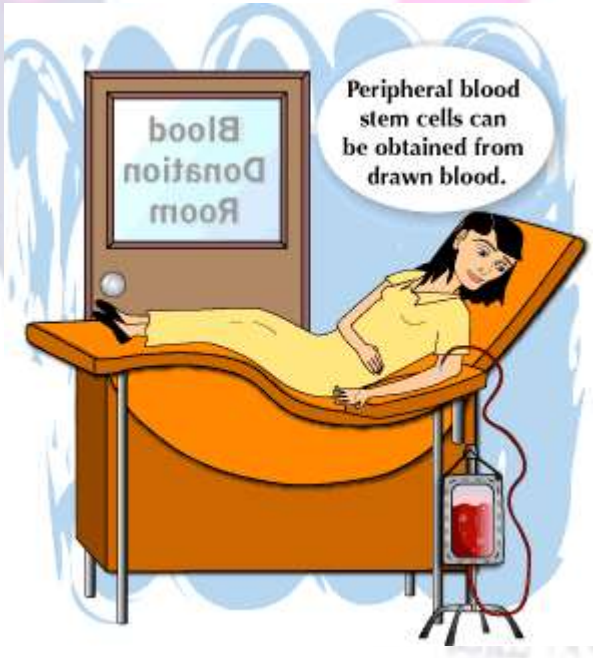
1- تحديد ما إذا كان المريض يحتاج زراعة نخاع ذاتي (أي من نخاع المريض نفســـه) أو مـــن متطوع.

2- الحصول على الخلايا الناشئة من نخاع العظم أو الدم. فلو تم أخذ الخلايا من المريض ذاته ففي هذه الحالة يتم تجميدها وحفظها لحين استخدامها في وقت لاحق. ولكن إذا كان مصدر الخلايا الناشئة من متطوع فعادة ما يتم نقلها للمريض بعد تحضيرها مباشرة دون الحاجة إلى تجميدها وتخزينها .

3- معالجة المريض بجرعة عالية من المواد الكيمائية أو الإشعاعية حتى يتم قتل معظم الخلايا الورمية بالدم والنخاع . وتسمي هذه العملية بالتحضير (Conditioning) وعادة ما تأخذ 3 – 7 أيام حسب العلاج الكيميائي أو الإشعاعي.

4- نقل الخلايا الناشئة إلى دم المريض عند طريق وضعها في أنبوب متصل بدم الوريد فتهاجر الخلايا في جسم المريض وتصل لنخاع العظم حيث تجد مكاناً مهيئاً ومساحة كبيرة للتكاثر والنمو والتميز لجميع الخلايا المناعية . وتسمي هذه المرحلة زراعة الخلايا (Cell grafting). ونستطيع أن نشبه عملية زراعة الخلايا الناشئة للمريض هنا بأنها تماماً كأنك تريد أن تنبت بذرة لأعشاب نافعة في أرض مليئة بأعشاب ضارة. فالبذرة هي الخلايا الناشئة والأعشاب الضارة هي الخلايا السرطانية والأرض هي نخاع العظم . فما عليك إلا أن تزيل الأعشاب الضارة كيميائي ثم تلقي ببذور الأعشاب النافعة في الأرض ثم ترويها بالماء والغذاء (المواد المنشطة للجهاز المناعي) ثم نتركها لمدة 7 – 10 أيام حتى تنمو وتملأ الأرض لتحل محل الأعشاب الضارة.

جهاز لقط الخلايا الناشئة من الدم لهذه الخلايا



الحصول على الخلايا الناشئة من الدم وذلك بحقن المواد المنشطة

"....تشبه زراعة الخلايا الناشئة للمريض تماماً كأنك تريد أن تنبت بذرة لأعشاب نافعة في أرض مليئة بأعشاب ضارة"

وكان من المتعارف عليه حتى وقت قريب عزل المريض أثناء عملية زرع الخلايا الناشئة نظراً لضعف الجهاز المناعى. ويجب أن ننوه هنا أن زرع الخلايا الناشئة غالباً ما يؤدى إلى نتائج علاجية إذا كان المريض صغير السن. أما في حالة مرضى السرطان المتقدين في السن فهذا النوع من العلاج لا يأتي بنتيجة كبيرة حيث أن الجهاز المناعي للمريض لا يسمح بالعلاج الكيماوي بجرعات عالية والتي تسبق عملية زرع الخلايا. ولذلك فهؤلاء المرضي يتم علاجهم بما يسمي الذرع البسيط حيث يتم حقنهم بجرعات أقل من المواد الكيميائية. ولكن مرضى الليمفوما واللوكيميا عادة ما يتم علاجهم بطريق الزرع الذاتي. وإلى جانب علاج الأورام الناشئة من الدم بزراعة نخاع العظم إلا أن بعض المحاولات قد تمت لمحاولة علاج الأورام الساكنة مثل سرطان المبيض إلا أنها لم تعطي أي تأثير يذكر.

ونستطيع القول أن من بين مرضي السرطان المحتاجين لزراعة خلايا نخاع العظم فإن مريض من كل ثلاثة ممكن إيجاد متبرع من عائلته. ولأن الاتجاه الحالي لمعظم الأسر هو التنظيم الأسرى فبوجود طفل أو طفلين فى الأسرة فإن عملية الزرع الغير ذاتي أصبحت أصعب مما كان من قبل، حيث أنها تعتمد على نقل الخلايا من أولاد المريض إليه. وقد أدى هذا إلي زيادة الطلب على زراعة الخلايا من متبرعين من غير أفراد العائلة وهو ما يؤدى إلى مشاكل صحية للمريض في ما

بعد النقل. فكلما كان نسبة التوافق بين المريض والمعطي عالية كانت فرصة نجاح العلاج عالية. ونسبة التوافق هذه يتم تحديدها باختبار بسيط يتم فيه مقارنة مدي تشابه البروتينات الموجودة على سطح الخلايا الدموية في كل من المعطى والمريض. وللتغلب على صعوبة إيجاد معطي سواء من أفراد عائلة المريض أو خارجها فقد تم إنشاء برنامج في أمريكا USA يسمي " البرنامج القومي للتبرع بالنخاع " (NMDP) The National Marrow Donor Prog حيث يتم جمع وحفظ النخاع من المتبرعين وتدوين جميع المعلومات بحيث تكون جاهزة عند أي عملية زرع خلايا للمرضي. وعادة ما يتم أخذ موافقة المتبرع قبل أخذ الخلايا منه. وهذه الشبكة متاحة لجميع المراكز التي يتم فيها زراعة الخلايا. وقد سهل هذا البرنامج كثيراً عملية زرع الخلايا وأدى إلي تقليل مشاكل ما بعد عملية الزرع الخلوي الغير ذاتي.

وكما ذكرنا سابقاً ، معظم عمليات الزرع الخلوي تعتمد علي النقل الغير ذاتي، حيث يتم زراعة خلايا غريبة نوعاً ما إلى المريض فتقابل هناك خلاياه المختلفة . وهنا يحدث عراك بين الخلايا المزروعة وخلايا المريض. وتتوقف شدة هذا العراك على نسبة التوافق النسيجي بين الخلايا المزروعة وخلايا المريض. فكلما كانت نسبة التوافق عالية كلما كان العراك أقل والعكس صحيح. ولأن خلايا المريض ضعيفة نظراً لكونها تحت تأثير العلاج الكيماوي المثبط فإن الخلايا المزروعة تكون أكثر قوة مما يجعلها تتغلب على نسبة كبيرة من خلايا الجسم في الجلد ، الكبد ، الرئتين والأمعاء وأعضاء أخرى مما يؤدي إلى خلل كبير في وظائف المريض. وتسمي هذه الأعراض بمرض (Graft-versus host diseases) أي مهاجمة خلايا المريض بخلايا المعطي. وعادة ما تظهر أعراض هذا المرض في المرضي كبار السن. وممكن تشبيه هذه العملية بزراعة جيش كامل في أرض غريبة ضعيفة حيث تقوم القوات المنقولة بتطهير المكان الجديد حتى يطيب لها المكان. وللأسف فإن ذلك يأخذ بعضا من الوقت على حساب صحة المريض. ومع ذلك فإن عدد كبير من الخلايا الورمية في جسم المريض يتم قتلها أيضاً أثناء عملية التطهير هذه وهذا في مصلحة المريض. ولذلك فالزرع الغير ذاتي للخلايا الناشئة هو سلاح ذو حدين ، حد مسلط على رقبة المريض نتيجة لمهاجمة خلاياه السليمة و حد مسلط على الخلايا الورمية في جسم المريض . ولذلك جرت المحاولات على تثبيط الحد الأول المسلط على رقبة المريض وترك الحد الآخرليقتل الخلايا الورمية. ويتم ذلك بحقن المريض ببعض المواد المثبطة مباشرة بعد عملية الزرع مما يؤدي إلى تثبيط قدرة الخلايا المنقولة بدرجة لا تؤثر على الخلايا السليمة في المريض بل تبقي على قدرتها على قتل الخلايا الورمية.

مضاعفات الزرع الخلوي :-

بالرغم من أن زرع الخلايا الناشئة عن طريق الزرع الذاتي لا تؤدي إلى مضاعفات شديدة كما يحدث بعد الزرع الغير الذاتي إلا أنه له مشاكله الأخرى . فلأن الزرع الذاتي يقوم على أساس الحصول على الخلايا الناشئة من المريض نفسه قبل علاجه كيميائياً ثم حفظها لإعادة نقلها إليه مرة أخرى ، فمن المحتمل وجود بعض الخلايا الورمية مع الخلايا الناشئة أثناء عملية الحصول عليها من دم المريض. فعند زراعة الخلايا الناشئة للمريض مرة أخرى فإن الخلايا الورمية الموجودة معها تؤدى إلى ظهور الورم من جديد . وقد حاول العلماء كثيراً في إيجاد طرق فعالة لفصل الخلايا الناشئة من دم أو نخاع المريض بطريقة نقية 100% ولكن للأسف لوقتنا هذا فالمحاولات باءت بالفشل نتيجة لنمو الورم من جديد بعد عملية الزرع الذاتي. والأبحاث الحديثة تشير إلى إمكانية قتل الخلايا الورمية بشكل انتقائي في المريض بواسطة مواد تعمل كالرصاصة حيث يتم تصويبها على الخلايا الورمية فقط مما يطهر جسم المريض من هذه الخلايا قبل عملية تجميع الخلايا الناشئة وبذلك تقلل من فرصة تلوث الخلايا الناشئة بالخلايا الورمية. ومادة ريتوكسان (Rituxan) أو (Ritusimab) وهي عبارة عن أجسام مناعية تم تخليقها بحيث تستهدف وبطريقة انتقائية المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا الورمية فقط. وجارى حالياً في بعض المراكز المنوطة بعلاج السرطان تجريب تأثير هذه المواد.

مستقبل الزرع الخلوي :-

يعتبر العلاج بزرع الخلايا الناشئة من أهم الطرق العلاجية الناجحة لمختلف الأورام وحتى من الحالات المرضية الأخرى مثل الأنيميا. ونتيجة للتقدم الدقيق في تكنولوجيا المواد وتقنية انتقاء الخلايا الناشئة فالمستقبل القريب من خلال الأبحاث الجارية سوف يقدم حلولاً إيجابية لمشاكل هذا النوع من العلاج وتحسين قوته العلاجية . والأبحاث الجارية في هذا المجال تركز على تطوير طرق انتقاء الخلايا الناشئة بطريقة نقية 100% ، ثم كيفية تحسين وظيفتها وعددها عند نقلها للمريض ، وكذلك على إيجاد طرق فعاله لقتل الخلايا الورمية بطريقة انتقائية وليست عشوائية قبل عملية زرع الخلايا الناشئة. وفي الماضي كان يتم إجراء الزرع الخلوى للمرضي فى المراحل المتأخرة من المرض، ولكن الأبحاث الجارية تؤكد على أهمية إجراء هذا العلاج في المراحل المبكرة من مرض السرطان والذي يزيد من فرص نجاح العلاج. ومن أهم أسباب نجاح هذه العلاجات هو مدي توفر الخلايا الناشئة للمرضي ولذلك فزيادة المتبرعين وكذلك تحسين تقنية حفظ الخلايا الناشئة من المتبرعين هو من أهم العوامل. وأنا أظن أنه إذا تم تكوين بنك للخلايا الناشئة بحيث يقوم كل إنسان سليم في مرحلة مبكرة من عمرة من إيداع عينه من خلاياه الناشئة باسمه بحيث يستخدمها إذا لزم الأمر لنفسه سوف يكون له أثر كبير في علاج الأورام بالزرع الخلوي في المستقبل .

EGYPTIAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH
EACR
الجمعية المصرية لأبحاث السرطان