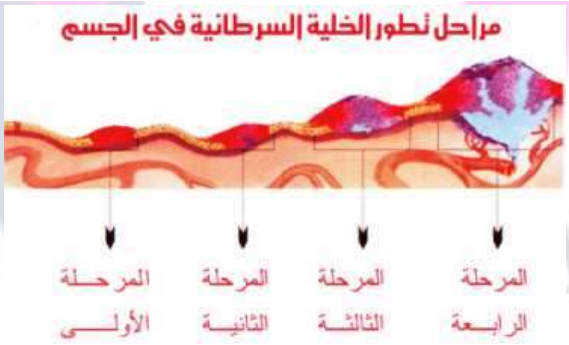
قصة الهروب الكبير للأورام من جيش الدفاع المناعي

أ.د. محمد لبيب سالم
أستاذ علم المناعة كلية العلوم
مدير مركز التميز لأبحاث السرطان
جامعة طنطا – مصر
cecr@unv.tanta.edu.eg

"علاج مريض السرطان يشبه إنقاذ غريق يلاطمه الموج من كل جانب. وكما أن الأمل دائما موجود لإنقاذ الغريق إذا وجد السباح الماهر ، فكذلك ممكن علاج مريض السرطان إذا تواجد الباحث الماهر والطبيب الحاذق والمتعاون. ولأن السرطان ليس مرضا واحدا بل هو عدة أمراض تجمعت بأعراضها المختلفة وتصب نواتجها السيئة في بوتقة واحدة هي جسم المريض، فالعلاج أيضا يجب أن يكون متعدد. فمن جنس المرض يأتي العلاج".

ولكي يحيا الورم وينتشر ، يحتاج إلي العديد من الإجراءات الخبيثة لكي يأقلم نفسه مع الجسد بحيث لا يتعرف عليه كجسم غريب ثم ينقلب عليه ليستفيد منه ويشل حركته تماما ليتهيأ له المكان يرتع فيه كما يشاء. ولذلك تقوم الخلايا الورمية بتعاون وتفاهم وتكامل تام ليس فقط في الحفاظ علي كينونتها الورمية الخبيثة ولكن أيضا في تطوير طرق عديدة لمساعدتها في التغلغل داخل الجسم من خلال إفراز إنزيمات تحلل المسافات البينية للخلايا لتمر منها وإفراز بروتينات محفزة لتكوين أوعية دموية تستطيع أن تنتقل منها الي تيار الدم إلي أعضاء أخري. وفي النهاية تفرز الخلايا الورمية مواد تزيد من نموها ونشاطها و مواد أخري تشل حركة ونشاط الخلايا المناعية حتي تمكن لنفسها العيش علي حساب خلايا الجسد بمأمن من الجهاز المناعي.



الحياة داخل عش الورم:

إذا فحصت نسيج من كتلة الورم تحت الميكروسكوب فسوف تجد بانوراما من مزيج من الخلايا الورمية وبينها خلايا مناعية بأنواعها المتخصص والغير متخصص بالإضافة إلي الخلايا التي تكون الأرضية للورم ومعظمها من خلايا الفايبروبلاست والتي تتشبث بها الخلايا الورمية. وسوف تلاحظ أن هذه الكتلة الورمية تقع قريبة من أحد الأوعية الدموية ليستمد منه الورم الغذاء والماء والأكسجين للنمو والشاط. وإذا فصلنا الخلايا الورمية عن الخلايا المناعية وحللنا العدد والنشاط والوظيفة ، وهذه كلها امور سهل قياسها في المعمل كل علي حدة، فسوف نجد مفاجئات لا تسر لا الطبيب ولا المريض ولا أقربائه ولكن بالطبع تسر الخلايا الورمية.

فعلي مستوي النمو عن طريق التصاعف والإنقسام نجد أن الخلايا الورمية تتكاثر بسرعة فائقة تكاد تصل الي مئة ضعف في مجرد ثلاثة أيام. ليس هذا فقط بل سوف تفاجئ أنها لا تموت بالعكس تظل حية ومنتعشة طالما قدمت لها الغذاء بصورة مستمرة. والعكس تماما إذا حللنا نمو وحيوية الخلايا المناعية المأخوذة من الورم سوف نجد لا نمو ولا حيوية بل موت سريع. بل سوف تجد الخلايا المناعية خاملة وظيفيا فلا هي قادرة علي إنتاج البروتينات اللازمة لنموها ولا البروتينات اللازمة لقتل الخلايا الورمية. بل المفاجأة الكبري هي إفراز هذه الخلايا المناعية مواد تشل حركتها نفسها من ناحية وتزيد من نمو الخلايا الورمية من ناحية أخري ، أي تنقلب علي نفسها تماما دون أن تدري. وبالطبع إذا قمنا بتحليل خلايا الأرضية وهي

الفايبروبلاست فستجد أنها هي الأخري مزودة علي سطحها بكل المستقبلات اللازمة لجذب واستقرار الخلايا الورمية في بيئتها.

الحياة داخل العقد الليمفاوية:

إذا كان هذا هو الحال داخل الكتلة الورمية ، فيا تري ما هو الحال في العقد الليمفاوية القريبة من الورم والتي تهاجر إليها بعض الخلايا الورمية لعدة أسباب. السبب الأول تخفيف العبئ علي الورم نتيجة لإزدحامه بخلاياه وتقلص المساحة المتاحة بسبب الزيادة الجنونية لأعداد الخلايا الورمية. السبب الثاني هو شل حركة الخلايا المناعية في العقد الليمفاوية بعد أن تكون قد شلت نشاط ووظيفة الخلايا المناعية في الورم نفسه وبذلك تكون قد شلت حركة الخلايا المناعية تماما من خلال إفراز البروتينات المثبطة للخلايا المناعية. السبب الثالث هو سهولة الوصول إلي العقد الليمفاوية حيث أنها قريبة ومنتشرة في كل مكان في الجسد ولأن الهجرة والوصول إليها لا يحتاج إي بناء أوعية دموية بل فقط بالزحف لمسافات قصيرة وتتسلل من بين الخلايا المحاورة حتي تصل إلي الأوعية الليمفاوية والتي تصب في العقد الليمفاوية فقط. السبب الرابع هو تمكن الخلايا الورمية التي تمكنت من الوصول إلي العقد الليمفاوية من الهجرة إلي أعضاء وأنسجة أخري عن طريق الأوعية الليمفاوية الصادرة من العقد الي تيار الدم ومنه إلي كل مكان بالجسد. وطبعا هذا الطريق لهجرة الخلايا الورمية لا يمنعها من الهجرة من خلال الأوعية الدموية للوصول مباشرة من خلال تيار الدم إلي الأعضاء المزودة بكثافة بالأوعية والجيوب الدموية مثل الطحال والكبد والرئتين ونخاع العظم.

إذا العقد الليمفاوية هي المكان الأولي المفضل لهجرة الخلايا الورمية لتعشش فيها ومنها إلي الأعضاء الأخري. فإذا أزلنا أحد العقد القريبة من الورم وفحصناها تحت الميكروسكوب لوجدناها تشبه السجاد الفارسي المزرقش بالدوائر بأحجامها المختلفة. فعلي عكس ما رأيناه في الورم حيث الكثرة العددية للخلايا الورمية والقلة للخلايا المناعية، فسنجد العكس تماما هنا. معظم الخلايا بهذه السجادة الخلوية مكونة من الخلايا المناعية بأنواعها التائية والبائية والبلعمية والقاتلة الطبيعية وغيرها وحولها الخلايا الورمية علي هيئة دوائر متناثرة في كل مكان. ومع أن الغلبة في العدد هنا للخلايا المناعية إلا أن تحليل حيويتها ونشاطتها ووظائفها سوف يؤكد علي وهنها الشديد ووضعها المناعي المزري فلا هي قادرة علي التكاثر ولا النشاط ولا الحركة ولا إفراز المواد القاتلة للخلايا الورمية. بل سوف نجد كما رأينا في النسيج الورمي نفسه أن الخلايا المناعية قد استسلمت للخلايا الورمية التي حولتها إلي سلاح لها وليس عليها. فسوف نجد أن كل الأسلحة التي يجب أن ترفعها الخلايا المناعية صد الورم منكسة ورفعت بدلا منها مستقبلات تساعد الخلايا المناعية في الاستقرار والنمو والإزدهار وكأنها في بيتها وليس في ثكنة من ثكنات الجهاز المناعي والتي من المفترض أنها المعسكر الذي تحدث فيه المعارك ضد أي جسم غريب.

لماذا يفشل علاج الأورام

بالتأكيد إحياء الخلايا المناعية من وضعها المذري هذا يشبة إنقاذ الغريق من اليم والأمواج المتلاطمة التي تقذفه يمينا وشمالا فهو يحتاج ليس فقط لطبيب أورام بل مهندس مناعي ومهندس إنشاءات ومهندس طرق وكباري. فهل يكفي العلاج بالجراحة وحده ، بالطبع لا. وهل يكفي العلاج العلاج الكيميائي أو الإشعاعي وحده، بالطبع لا. فمع أن إزالة الورم بالجراحة مهم جدا وبدونه سوف ينتشر الورم ويستمر في إفراز مواده سيئة السمعة، إلا إنه لا يوقف إرتداد الورم مرة أخري ولو بعد فترة نتيجة لنمو البؤر الورمية الصغيرة التي لا تستطيع الجراحة التخلص منها. كما أن الجراحة لا تستطيع عمل أي شيئ للخلايا المناعية التي انتشرت للأعضاء الأخري علي هيئة بقع أوحبيبات متناثرة.

ومع أن العلاج الكيميائي يقضي وبسرعة علي معظم الخلايا الورمية إلا أن هذا القليل المتبقي والمسمي بالخلايا الجذعية الورمية - نظرا لأنها تشبه الخلايا الجذعية العادية في القدرة الفائقة في النمو والتكاثر والحيوية إلي ما لا نهاية - يستطيع أن يكون كتلة ورمية مرة أخري ولو بعد حين. وحتي لو أعيدت المحاولة

مرة أخري بالعلاج الكيميائي فلن تستجيب هذه الخلايا للعلاج بسبب تطويرها لوسائل تستطيع بها تشغيل بعض الجينات القادرة علي تكوين بروتينات تحمي الخلية الورمية من العلاج الكيماوي. هذا بالطبع بالإضافة إلي التدمير الشديد للخلايا السليمة عموما والخلايا المناعية خاصة و الذي يصاحب العلاج الكيماوي بجرعاته العالية والمتكررة نظرا لأنه لايفرق بين الخلايا السليمة و المريضة طالما أنها لها القدرة علي التكاثر. ولأن الخلايا المناعية وخاصة الموجودة بنخاع العظم وكذلك خلايا الجلد وخلايا الكبد والخلايا المبطنة للأمعاء لها قدرة عالية علي التضاعف لتجديد نفسها ، فإن الأنسجة الموجودة بها هذه الخلايا تتأثر بشدة بالعلاج الكيماوي مما يؤدي إلي أعراض جانبية جسدية ونفسية مؤذية للمريض.

هل من الممكن إحياء الخلايا المناعية:

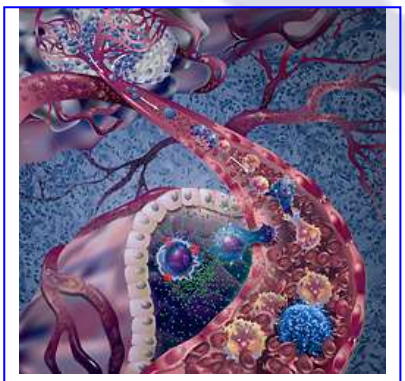
فإذا كان الوضع هكذا سواء في النسيج الورمي نفسه أو في العقد الليمفاوية ، وكذا فشل العلاج في معظم الحالات وتأثيره السلبي علي الخلايا المناعية فما هو المفترض عمله من إجراءات لقلب هذه الوضع رأسا علي عقب بحيث يؤدي في النهاية الي بعث الخلايا المناعية من مرقدها وتسليحها بكل الأسلحة التي نكستها وجعلها قادرة علي التعرف علي الورم كجسم غير مرغوب فيه وجار سوء بدلا من الخنوع والاستسلام له. وما هو الحل الأمثل لإنتشال المريض من الغرق في لجة السرطان ومنتجاته سيئة السمعة التي تقضي علي الأخضر واليابس في الجسد.

الحل قد يكمن في العلاج المناعي والذي يتمثل ببساطة في بعث الخلايا المناعية من مرقدها وحثها علي التعامل مع الورم وقتلة وعدم عودته وظهورة مرة أخري وذلك دون إحداث أعراض جانبية. والسؤال الأن هو: ما هي الطريقة المثلي للعلاج المناعي وهل تستخدم بمفردها أم مع العلاجات التقليدية مثل الجراحة والعلاج الكيماوي والإشعاعي؟

والإجابة علي هذا السؤال قد تكون متوفرة الآن وإن كانت غير مكتملة الأركان إلا أن هناك العديد من الشواهد التي تؤكد علي نجاح العلاج المناعي. وكما يقال أن طريق الألف ميل يبدأ بخطوة، فكذلك طريق نجاح العلاج المناعي بدأ بخطوة تلتها خطوات حتي وصلنا للمرحلة الناضجة التي نعيشها حاليا من نجاح العديد من العلاجات المناعية وكان آخرها وصول العلاج الجديد الشهر الماضي الي المرضي بعد سنوات من إجراء البحوث التجريبية علي حيوانات التجارب والمحاولات السريرية علي المرضي. وهذا العقار عبارة عن أجسام مضادة لمستقبل موجود علي سطح الخلايا الورمية الذي يجعلها تهرب من الخلايا المناعية كما أنا هذا المستقبل موجود أيضا علي أسطح الخلايا المناعية المثبطة والذي يشل حركتها تماما كما تفعل فرامل اليد مع السيارة. ونجاح هذا العلاج المناعي أكد وبشكل قاطع علي إمكانية العلاج المناعي وقدرته علي القضاء علي الورم.

كيف يهرب الورم من الخلايا المناعية:

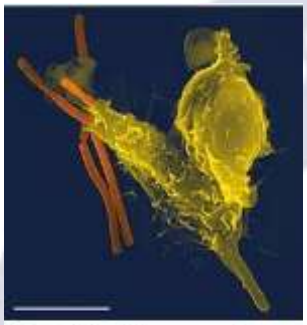
لكي ندرك كيف تم التوصل إلي قدرة العلاج المناعي للأورام , نحتاج لفهم كيفية هروب الخلايا الورميةمن الأسلحة الفتاكة للخلايا المناعية .الجهاز المناعي يمتلك درجة عالية من القوة والذكاء والتخصص تمكنه من القضاء علي أي ميكروب والتخلص منه. فإذا كان الوضع كذلك فلماذا لا يستطيع الجهاز المناعي القضاء علي السرطان والتخلص منه. هل هناك فرق بين الميكروبات والخلايا السرطانية من حيث الشكل والتركيب بحيث تمكن الخلايا السرطانية من الهروب او التغلب علي قدرة الخلايا المناعية هذه أم أن الخلايا المناعية لا تري أصلا الخلايا السرطانية وبالتالي لا تهاجمها.



للتشابه الكبير بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة التي نشأت منها فإن الخلايا المناعية وللأسف الشديد تختار أن تترك الخلايا السرطانية لعدم تأكدها من انها خلايا غريبة

الواقع أن الأسباب التي تجعل الخلايا السرطانية أذكي وأدهي من ان تهرب من الجهاز المناعي كثيرة. فالميكروبات كلها أجسام غريبة عن الجسم البشري. سواء كانت فيروسات بكتيريا فطريات أو ديدان. وعلي العكس من ذلك فإن الخلايا السرطانية كانت خلايا عادية من الجسم ولكنها تحت ظروف معينة تحولت إلي خلايا مجنونة قادرة علي التكاثر والانتشار بصورة كبيرة مكونة كتلا خلوية كبيرة. ولذلك فالفرق الأساسي بين الميكروبات والورم هو أن الأول جسم غريب أم الثاني فهو خلايا نشات من نفس الجسم ولذلك تتعامل معه الخلايا المناعية في معظم الحالات كصاحب بيت وإن أصبح شاذا ومجنونا.

جيش الدفاع المناعي:



صورة مجهرية الكترونية لخلية مناعية (باللون الأصفر) تهاجم خلية بكتيرية (اللون البرتقالي).

قبل أن نعرف كيف تهرب الخلايا الورمية من هجوم الجيش المناعي المنوط به الدفاع عن أي جسم غريب نحتاج أن نتعرف أولا علي مكونات هذا الجيش وكيف يدافع ثم يهاجم.

وتعاون الخلايا المناعية مع بعضها البعض أثناء القتال مع أي عدو عملية شديدة التعقيد والنظام ويتحكم فيها أنواع كثيرة من الخلايا المناعية في تتابع محكم بحيث إذا حدث خلل في وظيفة أي خلية يؤدي إلي خلل عام. ومن الممكن مجازا تقسيم الخلايا المناعية إلي ثلاث مجموعات أساسية كالتالي:

المجموعة الأولي (جيش الدفاع الأول):

تشمل الخلايا البلعمية المحببة - نظرا لاحتواها علي كميات كبيرة من المواد القاتلة علي هيئة حبيبات - والخلايا الطبيعية القاتلة التيلها قدرت فائقة أن تتعامل مع أي عدو دون تفرقة. وكلا من هذين النوعين من الخلايا مهم جدا في التعامل المباشر والسريع مع الجسم الغريب شاملا الورم في خلال ثواني إلي ساعات. ويوجد علي سطح هذه الخلايا العديد من المجسات التي تستطيع بها المسك بالجسم الغريب وبلعه وهضمه والتخلص منه .

المجموعة الثانية (جيش الدفاع الثاني):

تشمل الخلايا البلعمية والشجيرية التي تمتلك ايضا القدرة علي المسك بالأجسام الغريبة وبلعها وهضمها وتقطيعها إلي أجزاء صغيرة كما تفعل خلايا الجيش الأول ولكن تزيد علي ذلك بقدرتها علي عرض أجزاء الجسم الغريب هذه علي سطحها لتقديمها وجبة جاهزة لخلايا الجيش الثالث التي تتعامل بدورها مع هذه القطع كبصمات للجسم الغريب. ولذلك سميت بالخلايا المقدمة للأجسام الغريبة (الأنتجينات المناعية). كما أن لهذه الخلايا قدرة فائقة علي بلع الأجسام التي وقعت في أرض المعركة أثناء القتال التي تقوم به خلايا المجموعة الأولي ثم تقطع هذه الأجسام الميتة إلي جزيئات صغيرة جدا تماما كما يفعل الجهاز الهضمي مع الغذاء ثم تقوم بحمل هذه الأجسام الصغيرة جدا علي سطحها لتقديمها لقمة سائغة لخلايا المجموعة الثالثة .

المجموعة الثالثة (جيش الدفاع الثالث):

تشمل الخلايا التانية من النوع القاتل (CD8) والنوع المساعد (CD4). وتقوم هذه الخلايا بالتعرف علي الجزيئات الصغيرة علي سطح خلايا المجموعة الثانية وذلك لكي تعرف كينونة وبصمة العدو الذي سوف تتعامل معه. بعد التعرف تقوم بالدوران في الجسم بحملات أمنية توقف فيها كل خلية وتحسسها فإذا وجدت أي خلية تحمل نفس البصمة الذي تعرفت عليها فتقوم فورا بالتعامل معها معدو وتقتلها ويؤدي ذلك إلي وصول أعداد كبيرة من الخلايا المشابهة للاشتراك في القتال مما يؤدي إلي رد فعل مناعي شديد وهنا يأتي دور خلايا المحموعة الرابعة

فرملة الخلايا المناعية:

بالاضافة إلي هذه المجموعات الثلاث من الخلايا المناعية التي تشترك سويا في المعركة بمهام وتوقيتات محددة لغرض واحد هو القضاء علي الجسم الغريب سواء كان حيا أو ميتا, توجد مجموعة رابعة من الخلايا المناعية والتي تقوم بوظيفة الفرامل لرد الفعل المناعي اذا زاد عن الحد حتي يعود إلي حالته الطبيعية بعد إنتهاء القتال وإلا أصاب الجسم بأضرار بالغة. وتشمل هذه الخلايا بما يسمي الخلايا الثانية المنظمة والتي لها القدرة علي وقف نشاط الخالية المناعية بتخصصية عالية بمعني أنها تقوم فقط بتثبيط الخلايا التي اشتركت في القتال دون أن تؤثر علي الخلايا المناعية التي لم تدخل المعركة. أما النوع الثاني والذي يسمي بالخلايا النخاعية المثبطة الغير متخصصة فهي تقوم بتثبيط جميع الخلايا المناعية سواء التي اشتركت في العراك ام لا. وليزيد عدد هذه الخلايا في الشكش السليم عن 1-3% ولكن يزداد هذا العدد عند زيادة نشاط الخلايا المناعية.

عراك الخلايا المناعية والسرطانية:

وقد يسأل القارئ كيف للجهاز المناعي بجيوشه الثلاث تلك أن يتعرف علي الخلايا الورمية المجنونة والقضاء عليها. والجواب نعم من الممكن التعرف عليها ولكن الخلايا الورمية تعلم بهذا التسلسل الشديد التعقيد والمنظم للجهاز المناعي – والتي لا ندري من أين لها بهذه المعلومات – حتي استطاعت إيجاد أساليب تمويه وكذلك إفراز مواد تؤثر علي كل مجموعة من هذه الخلايا المناعية. فبعض المواد تقوم بتثبيط عمل الفرقة الأولي ومواد أخري تثبط المجموعة الثانية وأخري تثبط المجموعة الثالثة.

وعلاوة علي ذلك فإن بعض الأسلحة والمهارات التي تمتلكها الخلايا السرطانية لا تقوم فقط بصد هجوم الخلايا المناعية وتثبيط وظائف الجهاز المناعي بل أيضا إحداث الفتنة والوقيعة بين الخلايا المناعية بحيث تؤدي إلي القتال الشرس بين الخلايا المناعية بعضها البعض ونسيان المعركة الرئيسية مع الخلايا السرطانية. ولذلك فالخلايا السرطانية ليست مجنونة ولكنها ذات ذكاء حاد وقدرة عالية علي المناورة والهروب من العدو (الخلايا المناعية) ومهاجمته بدورات سريعة من الكر والفر تنتهي بشلل الجهاز المناعي ضد هذا الورم.

فعلي سبيل المثال تقوم الخلايا الورمية بافراز مواد أخري لها قدرة عالية علي زيادة عدد ونشاط الخلايا المناعية المثبطة (الفرامل) لتقوم بفرملة الخلايا المناعية وشل حركتها تماما. والأدهي من ذلك أن هذا الشلل يكون متخصص جدا بمعني أنه يحدث فقط في الخلايا المناعية المنوط بها التعرف علي الورم وذلك حتي تخيل اللعبة علي الجهاز المناعي ولا يكتشف ما حدث وذلك لأن معظم الوظائف الأخري للخلايا المناعية التي ليس لها دور في قتل الورم تكون عادية. وبذلك يكون المظهر العام للجهاز المناعي أنه بلا مشاكل ولكن في واقع الأمر فإن به مشكلة كبيرة فقط تجاه الورم.

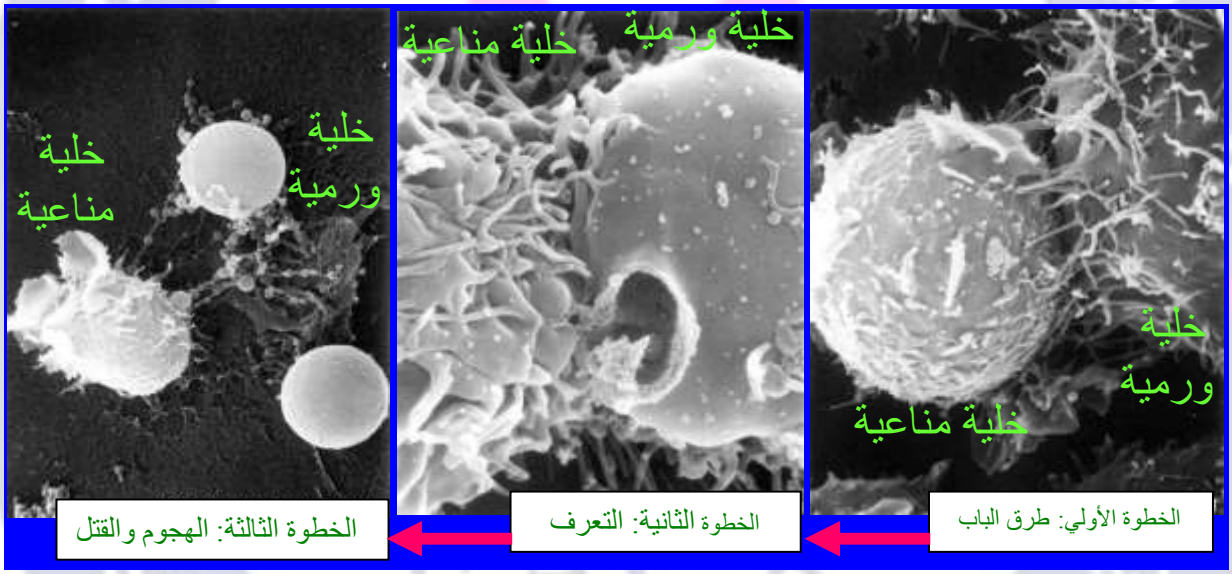
بالإضافة إلي ذلك يوجد تشابه كبير بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة التي نشأت منها. ولذلك فإن الخلايا المناعية وللأسف الشديد تختار أن تترك الخلايا السرطانية في حالها لعدم تأكدها من انها خلايا غريبة. فالخلايا المناعية تأثر السلام وذلك من وجهه نظرها الوظيفية أنها لو هاجمت الخلايا السرطانية (والتي تظنها غير ذلك) فإن هذه معناه مهاجمة النفس وقتل الخلايا السليمة مما يؤدي إلي الأمراض ذاتية المناعة. وقد نشبه العلاقة بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية بالمثل الذي يقول (يخلق من الشبة أربعين).

ومعني ذلك أن الخلايا المناعية تعتقد أن الخلايا السرطانية ماهي إلا خلايا عادية ولكن قد تغير شكلها قليلا بدرجة لا تؤدي إلي مهاجمتها خاصة أن مقدرة الخلايا المناعية للتعرف علي الخلايا الغريبة متخصص جدا. وقد أعطي هنا مثالا لذلك وهو إذا أخذت خلايا من شخص ما وتم حقنها في شخص أخر مختلف عنه في البصمات البيولوجية فإن الخلايا المحقونة سوف تموت علي الفور بسبب موتها بالخلايا المناعية الموجودة بالشخص المنقول إليه. أما إذا أخذت خلايا من شخص ما وحقنها فيه مرة أخري فسوف تعيش الخلايا بصورة

عادية وذلك لأن الخلايا المناعية تتعرف عليها علي أنها صديقة وليسن غريبة. ولذلك فإن السبب الرئيسي في عدم قدرة الخلايا المناعية علي مهاجمة الخلايا السرطانية هو بسبب نشوء هذه الخلايا من نفس الخلايا السليمة وبالتالي فهي تحمل نفس البصمات البيولوجية للخلايا السليمة حتي لو اختلفت قليلا.

لماذا لا تقتل الخلايا المناعية الخلايا السرطانية:

وقد يسأل القارئ فما بال الجهاز المناعي لا يستطيع التعرف علي السرطانات التي تنشأ من الإصابة بالفيروسات ففي هذه الحالة يدخل الفيروس الخلايا السليمة ويحولها إلي خلايا سرطانية تحتوي علي جسم الفيروس والذي هو بطابع الحال جسم غريب وبالتالي فإن الخلايا السرطانية هنا تحمل بصمة غريبة 100 % عن الجسم. فلماذا إذا لا تستطيع الخلايا المناعية التعرف علي هذا النوع من السرطان شبه الغريب والقضاء عليه. والإجابة نعم في مثل هذه الأنواع من السرطانات تستطيع الخلايا المناعية التعرف علي الخلايا الورمية والتعامل معها ولكن في غالب الحالات لا تستطيع القضاء عليها تماما مما يؤدي إلي ظهور تدريجي للورم ولأن معدل تكاثر الخلايا الورمية أسرع آلاف المرات من تكاثر الخلايا المناعية فإن الورم يكبر بصورة كبيرة وينتشر في الجسم تاركا الخلايا المناعية تجر أذيال الخيبة والهزيمة.



والسؤال الذي يفرض نفسه هو لماذا لا تقوي الخلايا المناعية علي قتل هذا النوع من الخلايا السرطانية ذات البصمات الغريبة إذا كانت قد استطاعت التعرف عليها علي أنها جسم غريب. ما الذي يجعل الخلايا المناعية ضعيفة بهذا الشكل أمام هذه الخلايا الخبيثة. أليست الخلايا المناعية قادرة علي قتل نفس الفيروس الذي أدي إلي تحول الخلايا السليمة إلي خلايا سرطانية. والإجابة علي هذا السؤال يحتاج إلي مجلدات توضح ميكانيكية التعامل بين الخلايا المناعية والخلايا السرطانية هذه ولكن يمكن تلخيص هذه المجلدات إلي جملة واحدة وهي:- الغلبة لصالح الخلايا السرطانية لما لها من قدرات غير عادية لتثبيتط القدرة الهجومية للخلايا المناعية.

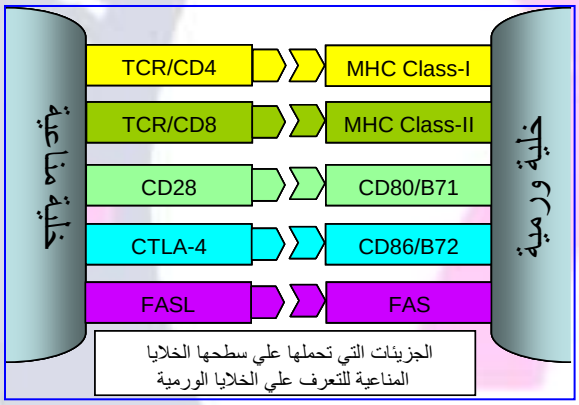
ولقد برهن العلماء علي هذه اللعبة الذكية بين الخلايا الورمية والخلايا المناعية . فقام العلماء بأخذ الخلايا المناعية من المرضي المصابين بالورم الناشئ عن العدوي الفيروسية ثم تم قياس قدرة الخلايا المناعية المفصولة هذه علي قتل الخلايا الغير ورمية المصابة بـالفيروس أو الخلايا الورمية المصابة بـالفيروس. وكانت النتائج مذهلة حيث وجدوا أن الخلايا المناعية استطاعت قتل الأولي ولكن لم تستطع قتل الخلايا الورمية التي بها الفيروس. وخلصت نتائج هذه البحوث إلي أن الخلايا الورمية المصابة بالفيروس لها قدرة

علي إختلاق طرق كثيرة تستطيع بها التغلب علي الخلايا المناعية وتثبيط نشاطها. وقد كانت نتائج هذه البحوث في غاية الاهمية لإيجاد علاجات مناعية توقف تحور الخلايا المناعية. فكما يقول المثال "إذا عرف السبب بطل العجب" والعجب هنا هو قدرة الخلايا السرطانية علي الهروب. فإذا عرفت أسباب وألية الهروب هذه فمن الممكن إيجاد طرق للتغلب عليها وتكون هذه الطرق بداية علاجات مضادة للأورام.

لغز الهروب من الخلايا المناعية:

ونأتي الآن لمربط الفرس وهو: هل أستطاع العلماء فك هذه اللغز الكبير وهو كيفية الهروب الكبير من الخلايا المناعية. والإجابة هي نعم وإن كانت كل رموز الشفرة لم تحل بعد ولكن ما تم معرفة الكثير منه في عدد قليل من السنين مما يمثل نقله كبيرة وقفزة علمية عالية قد تساعد في حل هذه المعضلة. وقبل سرد ما تم حله من الشفرات حتي الأن أود أن أوضح للقارئ أولا كيف تقوم الخلايا المناعية بمهاجمة وقتل الخلايا الورمية حيث أن هذا مهم جدا خاصة أن الخلايا الورمية قد سبقتنا من زمن طويل وأستطاعت معرفة طريق هجوم الخلايا المناعية وبذلك أستطاعت أن تدبر أمرها وتطور أسلحتها بحيث تستطيع الهروب من الخلايا المناعية أو تثبيط نشاطها. بل زادت عليه بإيجاد طرق تؤدي إلي الوقيعة بين الخلايا المناعية وبعضها البعض بذكاء غير عادي كما أشرنا أعلاه .

كيف تتعرف الخلايا المناعية علي الخلايا الغريبة:



قبل التحدث عن طرق الخلايا الورمية للهرب فيجب التعرف أولا علي ألية الخلايا المناعية في التعرف ومهاجمة وقتل الخلايا الغريبة بما فيها الورم.

عملية التعرف هذه متخصصة جدا ومنظمة للغاية وتعتمد علي مستقبلات بروتينية علي سطح الخلايا المناعية والورمية ويتم التعرف علي ثلاث خطوات يمكن تشبيهها بالعلاقة بين الضيف وصاحب البيت. فالخطوة الأولي هي النقر علي الباب والخطوة الثانية فتح الباب أو النظر من العين السحرية لمعرفة ما إذا كان الطارق عدو أم صديق والخطوة الثالثة هي إما الترحيب والسلام أو الهجوم والطرد أو علي الأقل قفل الباب بسرعة ثم إتخاذ الإجراءات الأخري. وهكذا الأمر بين الخلايا المناعية والخلايا أو الأجسام الغريبة.

الخطوة الأولي (النظرة الأولي):

هي الطرق علي الباب فعندما تقوك الخلايا المناعية بالدوران في الجسم للحفاظ علي الأمن العام فإنها تصطدم بالخلايا الورمية ويتم الطرق علي الباب ثم تقوم الخلايا المناعية من خلال العديد من المجسات التي تحملها علي سطحها بتقريب هذه المجسات من جزيئات علي سطح الخلايا الورمية لتتحسسها لمعرفة هل هي عدو أم حبيب. فإذا كانت الخلايا الورمية تحمل جزيئات تتوافق مع مجسات الخلايا المناعيةفسوف تتركها الخلايا المناعية وشأنها إما إذا وجدت تحور في تركيب هذه الجزيئات تقوم علي الفور بالتعامل معها علي أنها جسم غريب. والمجسات التي تستخدمها الخلايا المناعية تسمي CD4, CD8 التي تتحسس بها الجزيئات علي الحلية الورمية تسمي MHC Class 1 , MHC Class 2 علي الترتيب .

الخطوة الثانية (النظرة الثانية):

لا تستطيع الخلايا المناعية عن طريق مجساتها تكملة التعامل مع الخلايا الورمية إلا في وجود جزيئات مساعدة علي سطحها تشدد من أزرها وتقوي التفاعل وتثبته بقوة. ومن أهم هذه الجزيئات المساعدة الموجود

علي الخلايا المناعية هو جزئ CD28 الذي يتفاعل مع جزئ CD80 , CD86 علي سطح الخلايا الورمية.

الخطوة الثالث (الهجوم والقتل):

وهي الهجوم والقتل وفيها تقوم الخلايا المناعية بسرعة شديدة ببناء نفق بينها وبين الخلايا السرطانية تستطيع من خلاله نقل الطلقات والمواد القاتله مثل الصودا الكاوية تماما وتصويبها ثم حقنها في جسم الخلايا الورمية وقتلها في الحال دون أن تموت هي من هذه الطلقات. ويتطلب ذلك قيام الخلايا المناعية بالتقرب الشديد من جسم الخلايا السرطانية ولمسها ثم حقنها بهذه المتفجرات (Perforin, Granzyme B) ولذلك تسمي عملية التلامس هذه بقبلة الموت (Kiss Death).

يجب أن تقوم الخلايا المناعية علي الأقل بـهذه الخطوات الثلاثة للتعرف وقتل الخلايا الورمية. ولكي تتم هذه الخطوات الثلاثة يجب وجود بعض العوامل المساعدة الأخري التي يتم إفرازها من الخلايا المناعية بعد نشاطها. ولذلك فالكل يساعد الكل في الهجوم علي الخلايا السرطانية. وإذا كان الأمر كذلك فلماذا لا تستطيع الخلايا المناعية القيام بدورها بقتل الخلايا الورمية. السبب إن ذكاء الخلايا الورمية جعلها تدرس هذه الخطوات قبل العلماء بكثير وبعد ذلك يرجع إلي ان هذه الخلايا قامت بتطوير طرق دفاعية للتغلب علي هذه الخطوات. وممكن تلخيص ذلك في الخطوات الأتية:

الهروب من الخطوة الأولى (النظرة الأولى):

للأسف اكتسبت الخلايا السرطانية وبخبث شديد القدرة علي التوقف عن تخليق الجزيئات المطلوبة علي سطحها لكي تتعرف عليها الخلايا المناعية ولذلك فمعظم أنواع الخلايا السرطانية لا تحمل علي سطحها كلا من جزيئاتMHC class 1- MHC class 2. وبالتالي لا تستطيع الخلايا المناعية أن تراها بعيونها.

الهروب من الخطوة الثانية (النظرة الثانية):

معظم الخلايا السرطانية لا تحمل علي سطحها الجزيئات المساعده CD80 و CD86 وبالتالي لا تستطيع الخلايا المناعية تكملة قتالها مع الخلايا الورميةحتي ولو كانت قد استطاعت التعرف عليها . وذلك لأنه حتي في حاله وجود الجزيئات المطلوبة للتعرف (النظرة الأولي) علي سطح الخلايا الورمية فإن عدم وجود جزيئات CD80 يمنع حدوث النظرة الثانية وبذلك تكون النظرة الأولي بلا فائدة حيث يحدث بعدها غشاوة علي أعين الخلايا المناعية وتفقد الرؤية بسبب غياب الجزيئات هذه. ولذلك فإذا استطاعت الخلايا السرطانية عدم تخليق كلا من الجزيئات المسئولة عن النظرة الأولي والثانية (التعرف الأولي والتأكيد عليه) فإن الخلايا المناعية تمر بجوار الخلايا السرطانية ولا تراها علي الإطلاق ويمكن تشبيه الخلايا السرطانية في هذه الحالة بأنها قد ارتدت طاقية الإخفاء المشهورة في الخيال التمثيلي ولكنها هنا ليس تمثيل بل واقع نسجته لها لكي تفعل ما تريده دون رقيب أو عتيد من الخلايا المناعية.

الهروب من الخطوة الثالثة (الهجوم والقتل):

بطبيعة الحال فإن هذه الخطوة لا تحدث إلا بعد اتمام المرحلة الأولي والثانية ومع ذلك فالخلايا السرطانية عملت ألف حساب لهذه الخطوة مع ضعف إحتمالية حدوثها نظرا لأنها قامت بتطوير أساليب للهروب من الخطوة الأولي والثانية. ولذكاء الخلايا السرطانية الغير عادي فإنها قامت بعمل إجراءات للتغلب علي الهجوم لو حدث تحت أي ظروف غير متوقعة. والإجراءات التي تتخذها الخلايا السرطانية هنا تختلف عن تلك التي تم تطويرها للتغلب علي الخطوة الأولي والثانية ولذلك لأن الخطوة الثالثة فيها الهجوم والقتل وليس فقط التعرف لأن الخطوة الثالثة هذه تعتمد إعتمادا كليا علي مقدرة الخلايا المناعية علي إنتاج أسلحة الدمار التي تستطيع بها قذف الخلايا السرطانية. فما كان من الأخيرة إلا أن تختلق أساليب عديدة لشل حركة الخلايا المناعية ووقف قدرتها علي إنتاج لأسلحة الدمار هذه. وللوصول إلي هذا الهدف تقوم معظم الخلايا

السرطانية بإفراز مواد ضارة للخلايا المناعية مثل TGF و IL-6 و IL-10 و IL-13 والتي لا تؤدي فقط إلي تثبيط وظائف الخلايا المناعية بل تزيد من تكاثر الخلايا الورمية بحيث يكون معدل نموها أسرع من معدل تكاثر الخلايا المناعية. والأكثر من ذلك فإن هذه المواد التي تفرزها الخلايا السرطانية تؤدي إلي زيادة غير عادية في معدل تكاثر انواع من الخلايا المناعية المثبطة التي توجد بأعداد قليلة جدا في الحالات العادية ولا تزيد إلا عندما يصل رد الفعل المناعي تحاه أي جسم غريب إلي الذروة حيث تقوم هذه الخلايا كالفرملة التي تعيد حالة النشاط المناعي للخالة العادية حتي لا يحدث ضرر في الجسم.

ولا يدري العلماء كيف تعلمت الخلايا السرطانية بطبيعة عمل الخلايا المناعية المثبطة هذه والتي وظيفتها إعادة الاتزان للنشاط المناعي. فمازال ذلك سرا. وللأسف الشديد فإن هذه الخلايا النادرة العدد والمثبطة تتكاثر بصورة غير عادية تحت تأثير المواد التي تفرزها الخلايا السرطانية وبالتالي تصبح أكثر عددا من الخلايا المناعية القاتلة للورم فتقوم بوقف نشاط الأخيرة ومنعها من القتال مع الخلايا الورمية ظنا منها انها تقوم بأداء وظيفتها في فرملة زيادة رد الفعل المناعي دون أن تعلم بأنها تقوم بأسوأ مهمة لها وهي تثبيط نشاط الخلايا المناعية القاتلة للورم.

وبذلك تكون الخلايا السرطانية قد أفلحت في زرع فتيل الفتنة بين الخلايا المناعية بعضها البعض وخلط الأوراق مؤدية إلي إنشغال الخلايا المناعية بقتالها الذاتي وتستمر هي في التكاثر والإنتشار من مكان إلي مكان مؤدية إلي أورام ثانوية كبيرة.

الخلاصة:

مما سبق يتضح أن الخلايا السرطانية قد طورت بمهارة غير عادية أساليب ليس للقتال ولكن للدفاع والهروب حتي لا تكلف نفسها كثيرا. ومازال العلماء في هذا المجال البحثي تنتظر الكشف عن أساليب أخري قد تؤدي إلي فهم أكثر لكيفية تغلب الخلايا السرطانية علي رد الفعل المناعي. وكما أستطاعت الخلايا السرطانية التجسس علي الخلايا المناعية ومعرفة كيفية عملها للتغلب عليها فإن العلماء أيضا في شغل وبحث دائم لمعرفة كل صغيرة وكبيرة عن الوسائل التي طورتها الخلايا السرطانية للتغلب علي الخلايا المناعية حتي يتم تعطيلها. وما تم كشفه حتي الأن علي المستوي الخلوي والجزيئي أدي إلي معلومات مهمة للغاية ممكن من خلالها تصميم طرق غير مسبوقة للتغلب علي الوسائل التي طورتها الخلايا السرطانية. وقد تم بالفعل تجريب الكثير من هذه الطرق والتي أظهرت نتائج البحوث أنه إذا تم تعطيل وسيلة أو اكثر من وسائل الخلايا السرطانية يحدث تنشيط كبير للخلايا المناعية وتحسين قدرتها علي التعرف ومهاجمة وقتل الخلايا الورمية. وسوف نذكر بالتفصيل في مقالات لاحقة هذه الطرق التي تم تطويرها من قبل العلماء حتي تم تطبيقها علي مرضي الأورام.

كلمة أخيرة:

ما أردنا التركيز عليه هنا هو المعركة الدائرة بين الخلايا المناعية والخلايا السرطانية وتغلب كل منهما علي الأخر. ولأن العلماء في صف الخلايا المناعية من أجل صحة المريض فإن الدفة الآن تسير في صالح الخلايا المناعية. وسوف تؤدي مزيد من البحوث إلي نتائج أكثر في هذا المجال بحيث تؤدي في القريب العاجل إن شاء الله في التغلب علي هذا المرض اللعين الذي يختبأ هناك في ظلمة شديدة بعيدا عن أيدي رجال جهاز المناعة.

تحية للعلماء الذين كشفوا بعض أسرار هذه المعارك وما زالوا بكل عزم علي الطريق. فعلينا تشجيع البحث العلمي وبذل العطاء له حتي تكون الغلبة في القريب علي يد العلماء ولصالح المرضي. فالعلم هو مرآة الصحة والعلماء هم الشعاع الساقط علي المرآة والذي بدونه لا تري الأشياء.

أ.د. محمد لبيب سالم
أستاذ علم المناعة كلية العلوم
مدير مركز التميز لأبحاث السرطان
جامعة طنطا
cecr@unv.tanta.edu.eg