

في ذكرى اليوم العالمي للسرطان

ان : أ.د. محمد لبيب سالم . د. ابراهيم عيسى

2015-02-05

الرابع من فبراير كل عام تحيي منظمة الصحة العالمية والوكالة الدولية لبحوث السرطان اليوم العالمي للسرطان. وسوف تكون احتفالية هذا العام 2015 تحت شعار "ليس خارج نطاق قدراتنا" وذلك بتسليط الضوء على الحلول الموجودة ومن اليسير الحصول عليها حتى تؤثر على وتحد من عبء السرطان العالمي وخاصة الطرق الجديدة للعلاج . وقد حذرت منظمة الصحة العالمية من أن عدد ضحايا مرض السرطان منذ عام 2005 سيصل إلى نحو 84 مليون شخص بحلول عام 2015 إذا لم يتم اتخاذ المزيد من الإجراءات للحيلولة دون ذلك. والسرطان مصطلح عام يشمل مجموعة من الأمراض يمكنها أن تصيب كل أجزاء الجسم. وبحسب توقعات المنظمة سيبلغ عدد حالات الإصابة بمرض السرطان الإجمالي في عام 2025 قرابة 19 مليون شخص. وكشف التقرير عن أن 30 % من وفيات السرطان تحدث بسبب خمسة عوامل سلوكية وغذائية رئيسية هي، ارتفاع نسب كتلة الجسم ؛ وعدم تناول الفواكه والخضر بشكل كاف ؛ وقلة النشاط البدني ؛ وتعاطي التبغ والكحول.

ونظرا لعدم استجابة بعد المرضى للعلاجات المتوفرة مع إمكانية عودة الورم مرة أخرى فالحاجة إلى علاجات فعالة وبدون أضرار جانبية وقادرة على منع الورم من الظهور مرة أخرى يمثل حلم لكل مريض وطبيب. وكما نوهت في المقال السابق عن أهمية الجهاز المناعي والذي يلعب دورا هاما في السيطرة والقضاء على السرطان وعن إمكانية تطوير علاج مناعي فعال، فسوف نعرض في هذا المقال نبذة عن العلاجات المناعية التي تم تطويرها حديثا وتم تطبيقها في أمريكا. الحل قد يكمن في العلاج المناعي والذي يتمثل ببساطة في بعث الخلايا المناعية من مرقدتها وحثها على التعامل مع الورم وقتله وعدم عودته وظهوره مرة أخرى وذلك دون إحداث أعراض جانبية.

العلاج المناعي للأورام

من أنجح الطرق العلاجية للأمراض عموماً 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 فعلى 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.

العلاج المناعي "العلاج الحيوي" (Biological therapy)

أو يطلق عليه العلاج المُعدّل للاستجابة الحيوية (biological response modifier therapy)، هو علاج بتوظيف آليات عمل الجهاز المناعي المختلفة، خصوصا الآليات المتعلقة بتمييز الخلايا الدخيلة، وإثارة ردود الفعل المناعي، وآليات رفع معدلات إنتاج الخلايا المناعية وتعزيزها، بُغية دعم واستنهاض وتحفيز جهاز المناعة، بشكل مباشر أو غير مباشر، سواء لمقاومة الأمراض ومكافحة العدوى، أو لمعاملة الخلايا السرطانية كخلايا عدوة وتدميرها، أو للمساعدة في إدارة التأثيرات الجانبية لعلاجات الأورام، وذلك باستخدام مركبات حيوية تفرزها خلايا المنظومة المناعية طبيعياً، ويتم إنتاجها في المعامل.

هناك آليات متعددة من الخلايا السرطانية لتثبيط الاستجابة المناعية المضادة للأورام. ومنذ زمن ليس بالبعيد كرّس الباحثون جهودهم لاكتشاف تلك الآلية التي تثبط الجهاز المناعي. وفي العام المنصرم وبالتحديد في 4 سبتمبر 2014 وفي جمع من العلماء في الجمعية الأوروبية لطب الأورام وافقت منظمة الغذاء والدواء على عدة قرارات. ففي اجتماع الجمعية الأوروبية لطب الأورام بمديرد (اسبانيا) كُشف عن أحد أهم تلك المثبطات للجهاز المناعي ليكون علاجاً لمرضى السرطان بعد أن حاز على موافقة منظمة الغذاء والدواء FDA. ومن هنا سوف نبدأ تسطير زمننا نتمنى لو نعايشه في بلادنا لنرى أن العلاج الكيماوي قد صار حقبة مضت وانفراجة جديدة للعلاج المناعي للسرطان ظهرت، وهناك مبشرات جديّة لاستقبال العلاج المناعي للسرطان كأحد أهم علاجات السرطان في الأعوام المقبلة.

علاج الأجسام المضادة (Monoclonal antibodies therapy): الجهاز المناعي له القدرة الفائقة على الحفاظ على الخلايا الطبيعية الموجودة بالجسم من مهاجمة الجيش المناعي لها. وللقيام بتلك الوظيفة فإن الجهاز المناعي يستخدم جزيئات ومستقبلات موجودة على الخلايا المناعية والتي تحتاج إلى

تنشيط أو تثبيط لبدء الاستجابة المناعية حسب الحاجة إلى ذلك. ولذا فإن الخلايا السرطانية لها من الذكاء الكافي لاستخدام تلك الحواجز المناعية لتجنب الهجوم من الجيش المناعي حيث تستطيع الخلايا السرطانية التعامل مع المستقبلات المثبطة للخلايا المناعية بحيث لا تقوم للجهاز المناعي قائمة ولا يوجد هناك استجابة مناعية، ومن هنا تعتبر تلك الطريقة من الطرق الخبيثة التي تستخدمها الخلايا السرطانية، ولذا كرّس الباحثون جهودهم لاستكشاف هذه الحواجز المناعية لإعادة استخدامها لمهاجمة الخلايا السرطانية عن طريق مساعدة الجهاز المناعي للاستجابة المناعية . وهذه الحواجز المناعية (نقاط التفتيش والمراجعة) متسقبلات CTLA-4 و PD-L1/ PD-1.

عقاقير مستهدفة لبروتين CTLA-4 Cytotoxic T Lymphocyte associated antigen 4 هو بروتين موجود على سطح الخلايا المناعية التي تسمى بالخلايا التائية والتي تعتبر أعلى رتبة لبدء الاستجابة المناعية وتكمن وظيفته هذا البروتين كفرملة للخلايا التائية لمنعها من مهاجمة الخلايا السليمة الموجودة بالجسم وتثبيط الاستجابة المناعية بعد قيام الجيش المناعي بوظيفته، ولسوء الحظ فإنها تمنعها أيضا من مهاجمة الخلايا السرطانية. ومن هنا استفاد العلماء من فهم هذه الميكانيكية وبدأوا بإنتاج عقارات تستهدف هذا المستقبل لتمكين الجهاز المناعي من القيام بدوره في مهاجمة الخلايا السرطانية والقضاء عليها، ومن هذه العقاقير:

عقار Ipilimumab (Yervoy)®

عقار ابيليموماب عبارة عن مضاد وحيد يرتبط بالمستقبل CTLA-4 المثبط والموجود على الخلايا التائية ويمنعها من العمل وبالتالي يحفز الاستجابة المناعية ضد الخلايا السرطانية بالجسم . وقد أخذ موافقة منظمة الغذاء والدواء FDA في 25/3/2011 في علاج السرطان الجلدي الميلانوما الذي يصيب الخلايا الصبغية.

طريقة عمل علاج ابيليموماب

يصعب علاجه بالطريقة الجراحية حيث لها القدرة على الانتشار كما انه بدأ حقبة من التجارب المستخدمة ضد أنواع أخرى من السرطان . ولكن من عيوب هذا العقار أنه يسمح للجهاز المناعي لمهاجمة الخلايا الطبيعية وبالتالي تؤدي إلى آثار جانبية كبيرة . لذا، بدء العلماء بالبحث عن دواء آخر أكثر تخصصية. ومن هنا بدأت حقبة أخرى من العقاقير المستهدفة لنوع آخر من المستقبلات المثبطة PD-1/PDL1.

العقاقير المستهدفة ل PD-1 or PDL-1

PD-1 هو عبارة عن بروتين موجود على سطح الخلايا التائية ووظيفته تثبيط الخلايا التائية، وبالتالي لا توجد الاستجابة المناعية لهجوم الخلايا الغريبة عندما ترتبط بالمناظر لها PD-L1 ولكن الخلايا السرطانية تمتلك PD-L1 وبالتالي تمنع الخلايا التائية من مهاجمته. وبعد النتائج المبشرة للعقاقير المستهدفة للمستقبل المثبط CTLA-4 بدأت أنظار الباحثين بحماس شديد تجاه المستقبل الآخر PD-1/ PD-L1. PD-1 هو أحد المستقبلات المثبطة الموجودة على سطح الخلايا التائية النشطة والتي تثبط نشاط الخلايا التائية عندما ترتبط بالمناظر لها PD-1 ligand . والعديد من الخلايا السرطانية المختلفة ومنها سرطان الميلانوما الذي يصيب الخلايا الصبغية بالجلد وسرطان القولون والبروستاتا يوجد على سطحها PD-1 ligand والذي له القدرة على الارتباط بالمستقبل PD-1 الموجود على سطح الخلايا التائية وبالتالي يثبط نشاطها ويمنع الاستجابة المناعية ومهاجمة الخلايا التائية لها . وقد استفاد الباحثون من فهم تلك الخدعة التي تستخدمها الخلايا السرطانية للهروب من الجيش المناعي وبدأوا بإنتاج عقاقير مستهدفة لها القدرة على الارتباط بالمستقبل المثبط PD-1. من هنا لم تعد هناك فرصة للخلايا السرطانية للارتباط به وبالتالي يتم تنشيط الجيش المناعي لهجوم الخلايا السرطانية. ومع التجارب السريرية على مرضى مصابين بالسرطان الجلدي الميلانوما أعطت نتائج مبشرة في ذلك الاتجاه. وسنسردهم بعضاً من تلك العقاقير والتي أخذت موافقة منظمة الغذاء والدواء حديثاً ليطرح في الأسواق العالمية لبدء علاج مرضى السرطان. ومنذ ذلك قامت الشركات بإنتاج مضادات لها القدرة على الارتباط بPD-1 & PD-L1 ومنها تنقسم العقاقير إلى :

عقاقير تستهدف المستقبل PD-1 وتشمل العقاقير الاتية

- عقار (Nivolumab, Bristol-Myers Squibb)
- عقار Pembrolizumab, Merck, Whitehouse Station, NJ
- عقار (Pidilizumab, CureTech, Yavne, Israel
- عقاقير تستهدف المستقبل المناظر PD-L1 وتشمل العقاقير الاتية:
- MPDL3280A, Genentech, South San Francisco, CA)
- MEDI4736/ MedImmune/AstraZeneca
- BMS-936559, Bristol-Myers Squib
- MSB0010718C, EMD Serono, Rockland, MA
- عقاقير تثبط الخلايا التائية التي يوجد عليها PD-1 (deplete PD-1-
(positive T cells
- AMP-224 (Amplimmune, Gaithersburg, MD/GlaxoSmithKline
- Philadelphia, PA

وسوف نشير إلى دوائين أثبتنا نتائجهما الفعالة في الاستجابة السريرية مع وجود أقل الآثار الجانبية والتي شملت علاج المرضى المصابين بالسرطان

الجلدي الميلانوما الذي يصيب الخلايا الصبغية بالجلد وكذلك سرطان الرئة وسرطان الكلية . حيث أعطت النتائج المبدئية تجاه مرضى الميلانوما استجابة للعلاج بنسبة 32% مقارنة بالعلاج الكيماوي (dacarbazine or carboplatin / paclitaxel) بنسبة 11% ، وفي دراسة منفصلة لعلاج nivolumab مقارنة بالعلاج الكيماوي dacarbazine أثبت العلاج المناعي القدرة الفائقة على علاج المرضى.

العقاقير المستهدفة للمستقبل المناظر PD-L1

عقار النيفلوماب Opdivo

يبدو العلاج المناعي المسمى نيفلوماب أكثر نشاطاً وأماناً من العلاج الكيماوي والذي يُستخدم في علاج المرضى المصابين بسرطان الجلد المتقدم. وقدمت هذه النتائج في الجمعية الأوروبية لطب علم الأورام (ESMO) في 26-30 سبتمبر في مدريد، أسبانيا. في كل عام جديد يمر علينا هناك ما يقرب من أكثر من مليون حالة إصابة جديدة بسرطان الجلد بشكل عام، منها ما يقرب من 68 ألف حالة إصابة بسرطان الجلد من النوع ميلانوما والذي يصيب الخلايا الصبغية بالجلد. وأكثر من ثمانية آلاف شخص يموتون من سرطان الجلد الميلانوما في كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية. سرطان الجلد من النوع الميلانوما خطير لأنه أكثر عرضة من غيره من أنواع سرطان الجلد لقدرته على الانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم (metastasize). نيفلوماب ينتمي إلى فئة جديدة من الأدوية تسمى مثبطات بي دي واحد PD-1 التي لها القدرة الكبيرة لمساعدة الجهاز المناعي للتعرف ومهاجمة السرطان . PD-1 هو البروتين الذي يمنع أنواعاً معينة من الاستجابات المناعية. الأدوية التي تمنع PD-1 قد تعزز قدرة الجهاز المناعي لمحاربة السرطان. نيفلوماب يعمل عن طريق منع PD-1 وقد حصل هذا العقار على موافقة منظمة الغذاء والدواء في 22 ديسمبر 2014 ليتم تسويقه تحت اسم Opdivo

عقار Pembrolizumab

حصل هذا العقار على موافقة منظمة الغذاء والدواء في 4 سبتمبر 2014 ليتم تسويقه تحت اسم keytruda

كيفية اعطاء هذا العقار

يعطي هذا العقار عن طريق الوريد ببطء خلال 30 دقيقة كل ثلاثة أسابيع بعد عمل اختبار حساسية ضد هذه المادة

آلية عمل العلاجات التي تستهدف المستقبلات المثبطة من عائلة PD-1

العلاج المناعي الخلوي

يتوقف نجاح العلاج المناعي للأورام على وجود عدد كبير من الخلايا المناعية ذات كفاءة عالية على قتل الورم حتى بعد الشفاء منه وعودة الورم للظهور. العلاج الخلوي بالخلايا المناعية التائية من الطرق الجديدة والواعدة لعلاج الأورام، إلا إن إمكانية تطبيقه على نطاق واسع يقابل بصعوبة وذلك للحاجة لعدد كاف من الخلايا المناعية المتخصصة للورم. ولذلك اتجهت الأبحاث الحديثة في التغلب على هذه المشكلة عن طريق نقل الجينات المكودة لمستقبلات الخلايا المناعية التائية التي أظهرت قدرة على قتل الورم إلى خلايا تائية غير قادرة على قتل الورم ثم تنمية هذه الخلايا في المزارع الخلوية للحصول على عدد كاف منها. وحديثاً، تم استحداث طريقة جديدة وفعّالة في علاج الأورام بالعلاج الجيني وذلك عن طريق تعديل الخلايا المناعية جينياً بإدخال جينات لمستقبلات خلوية تستطيع التعرف على الورم بدرجة عالية من التخصص والتفاعل مع الخلايا الورمية وقتلها. وبعد إدخال هذه المستقبلات في الخلايا المناعية يتم حث الخلايا المناعية على التكاثر في المزارع الخلوية للحصول على أعداد كبيرة تكفي لإجراء التجارب بنجاح مع ثبات التعبير الجيني للمستقبلات الخلوية في هذه الخلايا لفترات طويلة دون أن تتأثر بعملية الزرع. وقد أشارت نتائج الدراسات الحديثة على نجاح هذه الطريقة الجديدة في العلاج الجيني للأورام مما يعتبر إضافة جديدة في التطبيقات الإكلينيكية ضد الأورام.

ما هو العلاج CAR T CELL THERAPY

يطلق على هذا العلاج بمستقبلات الخلايا التائية المصنعة Artificial T cell receptors وهي عبارة عن مستقبلات معدلة وراثياً، مما يساعدها على أن يكون لها تعبير جيني في صورة مستقبلات خاصة بالخلايا السرطانية. كرس الباحثون في مجال العلاج المناعي للأورام جهودهم لاكتشاف الطرق المؤدية لتحسين الخلايا التائية لمرضى السرطان لمساعدتها على مهاجمة سرطان الدم . ومن إحدى هذه الطرق هي استخدام المستقبلات المصنّعة والمعدّلة وراثياً لدخالها للخلايا التائية لمهاجمة السرطان . حيث قام فريق من الباحثين بجامعة بنسلفانيا بمعالجة مرضى مصابون بسرطان اللوكيميا باستخدام الخلايا التائية للمستقبلات المصنّعة، و في عام 2007 قام العلماء المتخصصين في علم المناعة لبدء تجاربهم في علاج المرضى بالخلايا التائية المعدلة وراثياً، وكانت هناك معاناة لاقتناع المرضى بالمشاركة في إجراء هذا العلاج الجديد بالرغم من أن التجارب المعملية كانت مبشرة حيث تتلخص فكرة هذا العلاج على استخلاص الخلايا التائية من المرضى ومعالجتها وراثياً لبعض المستقبلات لتتعرف على الخلايا السرطانية في المختبر ثم إعادة حقنها ثانياً في المرضى. وتجرى الخطوات التالية لإجراء العلاج:

1. استخلاص الخلايا التائية من الدم

2. إعادة برمجة الخلايا التائية: حامل فيروسى يتم إدخاله إلى الخلايا التائية لتوجيه الجينات الخاصة بالمستقبل Chimeric antigen receptor والذي يتكون من جسم مضاد للتعرف على الخلايا السرطانية.
3. التصنيع: وهو عبارة عن إنتاج عدد كبير من الخلايا التائية المعدلة لمدة 10 أيام
4. تهيئة المريض بالعلاج الكيماوي لتهيئة الجهاز المناعي لاستقبال الخلايا التائية.
5. إعادة حقن CAR T cell

لقد كانت حتى وقت قريب تعتبر فكرة مجنونة وظل العلماء وراء تلك الفكرة لاستكمال نتائجهم المبشرة في التجارب المعملية. حيث اعتقدوا أن هذه الفكرة يمكن أن تقضي على الخلايا السرطانية لدى المرضى المصابون بسرطان الدم، خصوصاً بعد أن فشل العلاج الكيماوي التقليدي في تلك المهمة. ولكن مع مرور السنين وها نحن في عام 2015 يكافح مركز كيترنج التذكاري للسرطان بمدينة نيويورك لاستيعاب المرضى الذين يريدون العلاج بهذا العلاج المناعي الذي سمي CARR-T cell therapy وفي ديسمبر 6-9 عام 2014 وفي اجتماع الجمعية الأمريكية لأمراض الدم ASH عرضت عشرات من النتائج المبشرة لهذا العلاج الجديد لمرضى اللوكيميا واليمفوما، وكانت هناك مخاوف بشأن السلامة والصعوبات التي تواجه صناعة هذا العلاج الجديد بشكل يتسع ليشمل مرضى من جميع أنحاء العالم، ولكن هذه المخاوف كانت من الخيالات خصوصاً أن النتائج التي أظهرتها في علاج المرضى ومساعدتهم في البقاء على قيد الحياة لسنوات وليست لشهور كالعلاج الكيماوي. وقد بدأت ما لا يقل عن خمس شركات أدوية كبرى في تطوير العلاج المناعي CAR-T على مدى السنوات الثلاث الماضية وقاموا باستثمار ملايين الدولارات لتطوير هذا العلاج.

الخلاصة

قدمنا هنا نوعين من العلاجات المناعية المستخدمة حالياً في أمريكا في علاج مرضى الأورام. وما نتمناه هو العمل على كيفية الاستفادة من هذه العلاجات لخدمة المريض في أوطاننا.

مع تمنياتنا لمرضى السرطان بالشفاء

البريد الإلكتروني للكاتب: mohamedlabibsaleem@yahoo.com

