

مقدمة :

1. المناعة (Immunologia) :

هي مقدرة الجسم على مقاومة مواد معينة ضارة مثل البكتيريا و الفيروسات التي تسبب الأمراض، يدافع الجسم عن نفسه ضد الأمراض و الكائنات الضارة عن طريق جهاز معقد التركيب ، يتكون من مجموعة من الخلايا و الجزيئات و الأنسجة ويسمى جهاز المناعة حيث يوفر هذا الجهاز الحماية ضد مجموعة متنوعة من المواد الضارة التي تغزو الجسم.

- ومن السمات الأساسية لجهاز المناعة مقدرته على تدمير الكائنات الدخيلة دون أن يؤثر على بقية خلايا الجسم السليمة ولكن جهاز المناعة يهاجم هذه الخلايا أحياناً و يدمرها وتسمى هذه الاستجابة الاستجابة المناعية الذاتية أو المناعة الذاتية .
- في بعض الأحيان لا يستطيع جهاز المناعة حماية الجسم من كل الأمراض اعتماداً على نفسه فقط لكنه يحتاج أحياناً مساعدة ما .
- ومن هنا أنت فكرة اللقاحات حيث لجأ بعض الأطباء إلى استخدام لقاحات كوقاية من بعض الأصابات الحادة المهددة للحياة .

❖ من أهم المصطلحات في علم المناعة :

- ✓ علم المناعة: دراسة الجهاز المناعي و مكوناته و آلياته والعوامل الممرضة .
- ✓ الاستجابة المناعية : تشمل كل الخطوات التي يتخذها جهاز المناعة للتخلص من الأجسام الغريبة .
- ✓ الاستجابة المناعية الذاتية : تحدث عندما يهاجم جهاز المناعة أنسجة الجسم نفسها .
- ✓ البلعمة: هي العملية التي تبتلع بها البلاعم أو أي خلية أخرى المادة الغريبة أو تهضمها مفتتاً إياها إلى قطع صغيرة .
- ✓ الخلايا اللمفاوية: نوع من خلايا الدم البيضاء وهي نوعان :لمفاويات بانية و لمفاويات تائية.
- ✓ الضد Antibody: هو البروتين الذي يهاجم الكائنات الغريبة التي تغزو الجسم .
- ✓ المستضد Antigen: هو فيروس أو مادة غريبة داخل الجسم يستحدث الاستجابة المناعية.

1.1 أجزاء جهاز المناعة:

يتألف جهاز المناعة من أجزاء عديدة تعمل معاً للدفاع عن الجسم ضد الأمراض التي تنتج عن غزو الممرضات أو السموم للجسم البشري .

➤ تدخل أنواع عديدة من الخلايا في الاستجابة المناعية ضد العوامل الممرضة منها للمفاويات و الخلايا المهيئة للمستضدات.

1. الخلايا المهيئة للمستضدات (البلاعم): تبدأ مرحلة هذه الخلايا من هجرة الوحيدات إلى النسيج و تتميز إلى البلاعم، حيث تقوم بإبتلاع العوامل الممرضة و تفتيتها.
2. اللمفاويات: أنواع خاصة من خلايا الدم البيضاء يتم أنتاجها في نقي العظم.

➤ ومن اللمفاويات :

1. البائية هي التي تتميز فتعطي الخلايا البلازمية و خلايا الذاكرة .
Bcell → plasma cells , Memory cells
 2. التائية هي التي تتميز وتعطي الخلايا (المساعدة ، الخلايا السامة ، القاتلة الطبيعية NK) .
Tcell → THelper, NC , Tc
- تتشابه اللمفاويات البائية و التائية من حيث مكان انتاجها حيث النوعين يتم انتاجهما في نقي العظام لكن يبقى الاختلاف فقط في مكان نضجها : التائية في التيموس و البائية في نقي العظام.

➤ الفروق الاساسية بين اللمفاويات البائية و التائية :

اللمفاويات البائية	اللمفاويات التائية
مناعة خلطة	مناعة خلوية
تميز البيبتيدات و البروتينات و الشحوم	تميز البيبتيدات فقط
تستعرف المستضدات الموجودة خارج الخلايا	تستعرف المستضدات الموجودة داخل الخلايا
شكل المستضد خطي أو فراغي أو فوق ال 20 حمض أميني (طويل و معقد)	شكل المستضد سوي، خطي من حوالي 20 حمض أميني قصير
تميز و تستجيب للمستضدات الذائبة في سوائل الجسم وكذلك المعروضة على سطوح الخلايا	تميز و تستجيب للمستضدات غير المنحلة المعروضة على سطوح خلايا مقدمة للمستضدات

➤ الضد (Antibody) و المستضد (Antigen) :

1. المستضد (Antigen): أي جزيئة أو جسم أجنبي تدخل جسم الإنسان أو تكون موجودة فيه قادرة على توليد رد فعل مناعي (يملك القدرة على تحريض الجهاز المناعي).
2. الضد (الأضداد) (Antibody): هي غلوبولينات مناعية تنتج عندما تتفاعل للمفاويات البائية و تتمايز إلى خلايا بلازمية تقوم بإنتاج الضد وبالتالي هو أحد أشكال رد الفعل المناعي.

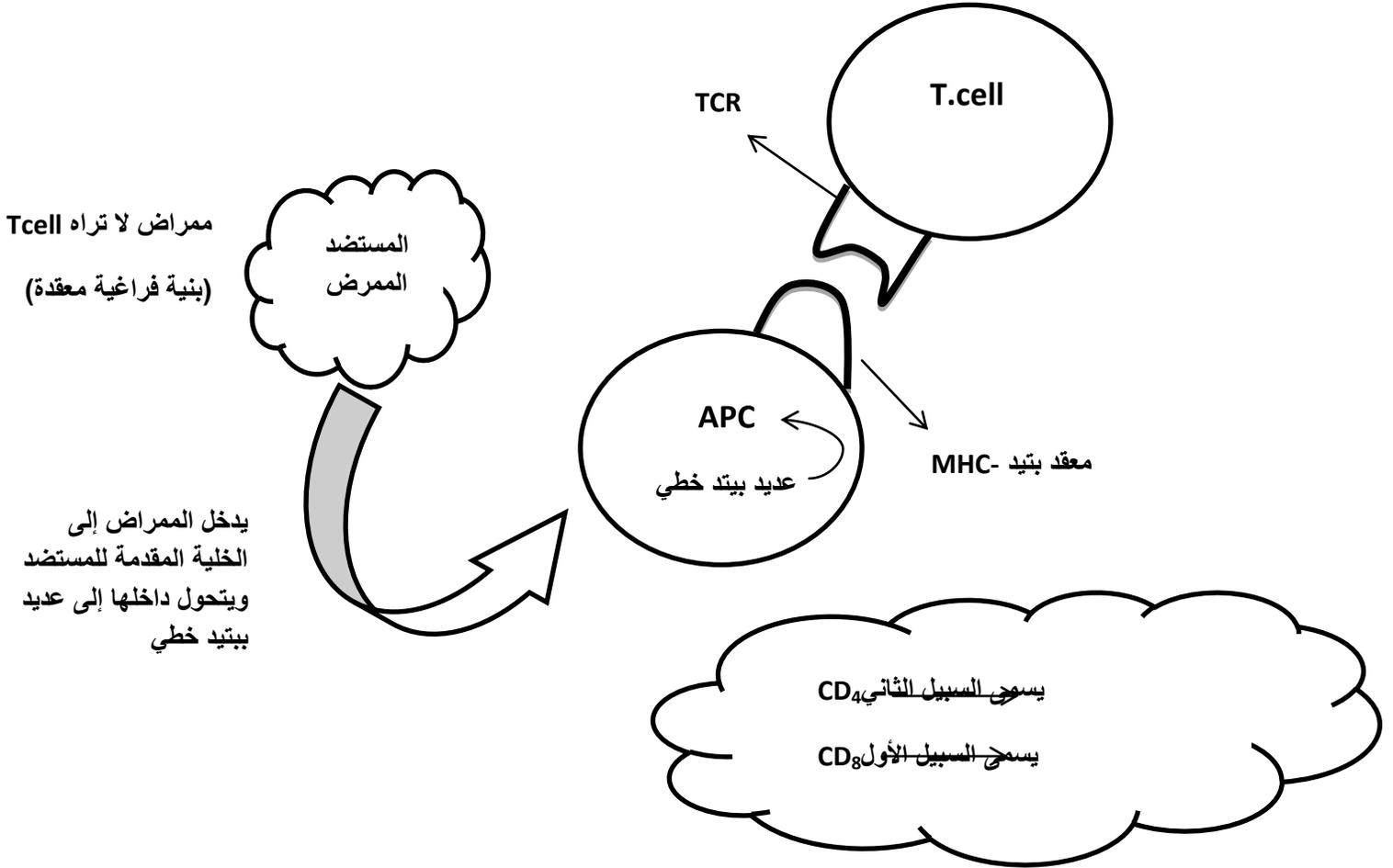
➤ عملية تقديم المستضد (Antigen presentation process):

هي عملية إظهار جزيئات المستضد على سطح البالعات أو الخلايا المقدمة للمستضدات (APCs) (Antigen

Presentation Cells) بالاشتراك مع جزيئات معقدات التوافق النسيجي الرئيسية MHC .وهي نوعين:

- جزيئات الصنف I عندما يقدم المستضد إلى الخلايا T السامة CD8 .
 - جزيئات الصنف II عندما يقدم المستضد إلى الخلايا T المساعدة CD4 .
- رد الفعل المناعي هذا مقيد بنمطين (أي يتخذ إما السبيل الأول أو الثاني) وهو منوط بالمفاويات التائية فقط .

يتم كما يلي :



1. ال TCR هو المستقبل على سطح الخلايا التائية ولا يستطيع التعرف على ممرض بنية معقدة فراغياً فتحتاج إلى وسيط هو (الخلية المقدمة للمستضد) .
2. عندها يدخل الممرض إلى الوسيط (المعمل) .
3. بالنتيجة : ضمن الخلية المقدمة للمستضد ، يتحول الممرض من بنية فراغية معقدة إلى بنية خطية عديدة الببتيد.
4. بنفس الوقت يتشكل إما: **MHC I , MHC II**
5. بعدها يتم تشكيل معقد [ببتيد-] **MHC** .
6. يمزج هذا المعقد على سطح الخلية المقدمة للمستضد فيتفاعل مع ال **TCR**.

MHC I و **MHC II** مورثتهم **HLA** موجودة بكل خلية تعبر عن الغليكوبروتين.

عند حدوث جزيئة معينة من رد فعل مناعي لابد من الإشارة إلى أن هذه العملية تتم معها عمليات أخرى ففي عملية تقديم المستضد لدينا :

1. **MHC**.
2. جزيئات الالتصاق **Adhesion molecules**.
3. جذب كيمائي.
4. تفاعل خلية - خلية مطول أو مقصر.
5. **CD18** وكثير من الآليات التي تحدث بنفس الوقت.

➤ شروط الخلية المقدمة للمستضد (Antigen Presentation Cells):

ليس أي خلية في جسمنا يمكنها أن تقوم بدور خلية مقدمة للمستضد فيجب أن تكون قادرة على معالجة المستضدات الملتزمة وإظهار النمط الثاني من ال **MHC** فهي تعمل على تحويل البروتينات المستضدية إلى ببتيديات ثم تعرض معقدات الببتيدات مع ال **MHC** من أجل التعرف عليها من قبل الخلايا التائية.

2.1 أنواع المناعة:

- تعتبر المناعة على نوعين رئيسيين:
 1. نوعية **specific**
 2. غير نوعية **Non specific**
- أما من ناحية الاستجابات المناعية فتقسم إلى :
 1. خلوية **Cellular Immune** (.)
 2. خلطية **(Humoral Immune)** .
 3. خلقية **(Innate Immune)** .
 4. تلاؤمية **(Adaptive Immune)** .

1. الاستجابة المناعية ذات الوسيط الخلوي (الخلية) (Cellular Immune):

يحدث هذا النوع من الاستجابة بفعل اللمفاويات التائية و منتجاتها الكيميائية و اللمفاويات التائية عالية التخصص ولا تستجيب إلا لمستضدات معينة ويساعد نوعان متخصصان من البروتينات هي بروتينات تركيبية التوافق النسيجي الرئيسية و بروتينات مستقبلات الخلايا التائية في تحديد استجابة اللمفاوية التائية ضد مستضد معين.

2. الاستجابة المناعية الخلطية (Humoral Immune):

يسمى هذا النوع من الاستجابة أحياناً الاستجابة المناعية للأجسام المضادة وذلك لاستخدام الأجسام المضادة في الاستجابة المناعية و تشير الصفة الخلطية إلى السوائل الجسمية التي تحمل الأجسام المضادة، و الأجسام المضادة جزيئات بروتينية تنتجها اللمفاويات البائية و خلايا البلازما و تسمى أحياناً الفلو بوليمات المناعية وهي تقي الجسم من العدوى و الذيفانات (السموم) التي تفرزها بعض أنواع البكتيريا.

3. المناعة الخلقية (Innate Immune) :

هي مناعة غير نوعية تتمتع باستجابة سريعة فهي تحدث خلال ثواني وتكون موجودة منذ الولادة و من أهم صفاتها تغير الرد المناعي عند الدخول المنكر للممرض .

4. المناعة التلاؤمية (Adaptive Immune) :

مناعة نوعية (Specific) تحتاج وقت لكي تتكون (Delayed)، رد الفعل المناعي يأتي متأخراً بعض الشيء و تعاملها مع الأذية متطور يتشكل بالدخول الثاني للممرض وليس من الدخول الأول، أهم ما يميزها حدوث شيئين:

1. التفاعل النوعي .

2. تشكل خلايا T الذاكرة وهذا ما يجعل الدخول الثاني مختلف عن الأول.

➤ كيف ينمي الجسم المناعة:

من ناحية تنمية و تطوير المناعة تقسم إلى :

1. مناعة منفعلة (المكتسبة غير الفاعلة (Passive Acaired Immunity).

2. مناعة فاعلة (المكتسبة الفاعلة (Active Acaired Immunity).

1. المناعة الفاعلة (Active Acaired Immunity) .:

يكتسب الجسم هذا النوع من المناعة عند دخول مستضد معين عن طريق العدوى أو التلقيح حيث تصبح الخلايا البائية الذاكرة و الخلايا التائية قادرة على الاستجابة ضد أي هجوم من نفس المستضد بسرعة أكبر من سرعة استجابتها الأولى و تكون الاستجابة المناعية اللاحقة أقوى من الاستجابة الأولى و تدوم لفترة أطول.

2. المناعة المنفعلة (Passive Acaired Immunity) .:

يكتسب هذا النوع من المناعة صفة عامة بتلقي حقنة واحدة أو أكثر من مصل يحتوي على أجسام مضادة للدفاع عن الجسم ضد مرض معين، هذا النوع من الأمصال الذي يسمى عادةً بالمصل المضاد نحصل عليه من دم شخص أو حيوان شفي من المرض أو تلقى لقاح ضده.

حيث يستخدم الاطباء جزء من هذا المصل يسمى غلوبولين غاما يحتوي على معظم الأجسام المضادة التي يحتويها الدم . يعطي الأطباء حقن غلوبولين غاما للمرضى الذين لا يستطيعون إنتاج أجسام مضادة كافية ولمنع أمراض الحصبة و التهاب الكبد الفيروسي لدى أولئك المعرضين للمرض اللذين لم يتمكنوا من تلقي اللقاح.

➤ الاستجابة المناعية الذاتية :

توجه الاستجابة المناعية عادةً ضد المواد الغريبة عن الجسم ولا توجه ضد أنسجة الجسم نفسها.

لكن جهاز المناعة يعامل أنسجة الجسم أحياناً معاملة الأجسام الغريبة و يبدأ في مهاجمتها و تسمى مثل هذه الاستجابة بالاستجابة المناعية الذاتية التي ينتج عنها العديد من الاضطرابات التي من الممكن أن تؤدي إلى تدمير الأنسجة أو ما يسمى بداء الذئب الأحمراري .

بإمكان كل فرد إنتاج أجسام مضادة ذاتية و لمفاوية تائية يمكنها أداء نفس الدور، لكن هذه اللمفاويات و الأجسام المضادة الذاتية توضع عادةً تحت المراقبة عن طريق السيتوكينات التي تنتجها الخلايا التائية و عن طريق قتل الجسم في توفير اشارة التنشيط التائية للخلايا التائية و في بعض الأحيان الأجسام المضادة ، و نتيجة لذلك لا يصاب معظم الأفراد بأمراض المناعة الذاتية.

لكن لم يتم حتى الآن جزم أسباب إصابة بعض الأشخاص و عدم إصابة آخرين في حين عزی معظم العلماء الإصابة لأسباب و عوامل يحملها الفرد عن طريق الوراثة.

➤ أبرز أمراض المناعة :

الأمراض التي تسببها المناعة الذاتية تدمير أنسجة بعض الأعضاء مثل الغدة الدرقية و الجلد و البكتيريا فمرض المناعة الذاتية المعروف باسم مرض جريفز على سبيل المثال يصيب الغدة الدرقية و يجعلها مفرطة النشاط ففي معظم المصابين بهذا المرض يؤدي تفاعل الأجسام المضادة التي تدور في مجرى الدم مع أنسجة الغدة الدرقية إلى نمو الغدة و إنتاج كميات إضافية من هرمونات الغدة الدرقية و بالتالي يؤدي إلى ظهور عدد من الأعراض مثل التوتر، ازدياد سرعة ضربات القلب أو اضطرابها .

➤ اضطرابات جهاز المناعة:

يتعرض جهاز المناعة لعدد من الاضطرابات التي تعيق عمله و تسبب بعض هذه الحالات مثل أعراض الحساسية (الأرجيات) متاعب كثيرة .
و من الاضطرابات ذات الخطورة الشديدة تلك المسماة أمراض عوز المناعة مثل الإيدز (متلازمة عوز المناعة المكتسبة) .

II. السرطان:

من أهم الخلايا العاملة والفعالة في الجهاز المناعي :

هي الخلايا التغصنية (DC) (**Dendritic Cells**) والتي أصبحت لاهتمام العلماء و الباحثين في آخر الأبحاث الطبية لمعالجة العديد من الأمراض والتي من أهمها المرض الخطير الذي يهدد العالم الحديث ألا وهو السرطان (**Cancer**).

السرطان (**Cancer**) وهو مجموعة من الأمراض التي تتميز خلاياها بالعدائية (**Aggressive**) (وهو النمو والانقسام الخلوي غير المحدود)، و قدرة هذه الخلايا المقسمة على غزو

Invasion (الأنسجة المجاورة و تغييرها (تدميرها)، أو الانتقال إلى أنسجة بعيدة، و هذه القدرات هي صفات الورم الخبيث على عكس الورم الحميد، والذي يتميز بنمو محدد و عدم القدرة على الغزو وليس له القدرة على الانتقال كما يمكن أن يتطور الورم الحميد إلى سرطان خبيث في بعض الأحيان.

فالسرطان هو نمو الخلايا و انتشارها بشكل لا يمكن التحكم فيه و بإمكان هذا المرض إصابة كل أعضاء الجسم تقريباً.

وهناك أعراض عامة قد تظهر مع وجود المرض مثل فقدان الوزن و فقدان الشهية و ارتفاع درجة الحرارة إلا أن هذه الأعراض بالطبع لا تعني وجود مرض السرطان فهي قد تصاحب أي مرض آخر .

لذا لا يمكن تشخيص المرض إلا بعد الفحص الطبي الشامل و فحص الأنسجة بأخذ عينة أو خزعة لفحصها تحت المجهر .

يستطيع السرطان أن يصيب كل المراحل العمرية عند الإنسان حتى الأجنة ولكن تزيد مخاطر الإصابة به كلما تقدم الإنسان في العمر و يسبب السرطان الوفاة بنسبة **13%** من جميع حالات الوفاة و يشير مجتمع السرطان الأمريكي **ACS** إلى موت **7,6** مليون شخص مريض بالسرطان في عام **2007** كما يصيب السرطان الإنسان و أشكال منه تصيب الحيوان و النبات على حد سواء.

في الاغلب، يعزى تحول الخلايا السليمة " إلى خلايا سرطانية " إلى حدوث تغيرات في المادة الجينية الموروثة وقد يكون سبب هذه التغيرات عوامل خطورة (**Risk factors**) للسرطان مثل التدخين أو الأشعة أو مواد كيميائية أو أمراض معدية كالإصابة بالفيروسات.

1.11 تصنيف الأورام:

تقسم الأورام إلى نوعين رئيسيين:

1. أورام حميدة : تكون مغلفة بنسيج ليفي وغير قابلة للانتشار وغالباً لا تعود للظهور مرة أخرى بعد إزالتها ويتم إزالة هذا النوع من الأورام بالتدخل الجراحي خصوصاً عندما تكون كبيرة الحجم أو تشكل عبئاً على العضو المصاب أو الأعضاء القريبة منها مما يمنعها من العمل بشكل طبيعي وقد تتحول بعض الأورام الحميدة إلى أورام خبيثة نذكر منها مثلاً على ذلك الورم الغدي في القولون والذي قد يتحول بمرور الزمن إلى سرطان القولون.
2. الأورام الخبيثة (السرطانية) : هي خلايا غير طبيعية تتكاثر بشكل كبير و دون توقف لتضغط و تغطي على العضو المصاب، كما أن لها القدرة على الانتشار إلى الأعضاء الأخرى في الجسم من خلال كلا الجهازين الدموي و اللمفاوي.

وهناك ما يزيد على مئة نوع من أنواع الأمراض السرطانية التي تختلف باختلاف النسيج المصاب مثل سرطان الثدي و الكبد و سرطان الدم النقوي (اللوكيميا) بنوعيه الحاد و المزمن

➤ تحدث التغيرات أو الطفرات الجينية في نوعين من الجينات :

1. جينات ورمية : هي جينات فاعلة في حالة الخلية السرطانية لاكتساب الخلية خصائص جديدة مثل الإفراط في النمو و الانقسام بكثرة و تقدم الحماية ضد الاستجابة (الموت الخلوي المبرمج) (**Apoptosis**) وتساعد الخلية السرطانية في النمو في ظروف غير عادية.
2. مورثات كابحة للورم : وهي جينات يتم توقيفها في حالة الخلية السرطانية لأنها تعارض تكوينه عن طريق تصحيح أي أخطاء في نسج الحمض النووي و تراقب الانقسام الخلوي و تعمل على التحام الخلايا و عدم تثقلها كما أنها تساعد الجهاز المناعي على حماية النسيج.

➤ تسميات:

التسميات اللاحقة عادة تطلق لوصف اي نمو غير طبيعي:

التنشؤ (Neoplasm): وتعني تكاثر Proliperation الخلايا ذات الطفرات الجينية و الخلايا المنتشئة نوعان :

تنشؤ / ورم خبيث (Malignant): وهو ما يقصد به السرطان Cancer.

تنشؤ / ورم حميد (Benign): وهو تنشؤ يتصف بأن نموه و تكاثره محدود (Self-Limiting) وغير غازي-Non)

invasive ولا يتميز بالنعيلة (Metastasis).

ورم غازي (Invasive) وهذا اللفظ مرادف آخر لكلمة سرطان حيث يشير إلى غزو الخلايا السرطانية للأنسجة المحيطة بالسرطان.

ورم محتمل الخباثة (Pre-malignancy)، ورم السرطنة (Pre-cancer)، ورم غيرغازي (Non-invasive) و هي مرادفات لنتشؤ غير غازي ولكن يوجد احتمال كبير لتحولها إلى تنشؤات خبيثة إذا تركت بلا علاج و تزداد إمكانية تحول الأفة (Lesion إلى سرطان كلما تدرجت الخلايا من خلايا لا نمطية (Atypa) ثم إلى خلايا مختلة التنسج (Dysplasia) وتنتهي بخلايا سرطانية (Carcinoma).

➤ التسميات اللاحقة تستخدم من قبل الأطباء عن السرطان:

درجة الورم Grade: وهو رقم (في الغالب من 1 إلى 3) يعطى من اخصائي الباثولوجيا ليصف درجة التشابه بين الخلايا السرطانية و الخلايا السليمة المحيطة بالسرطان.

مرحلة الورم (Stage): وهو رقم (في الغالب من 1 إلى 4) يعطى من اخصائي الباثولوجيا ليصف درجة غزو السرطان لجسم الإنسان.

عودة الحدوث (Recurrence): وهي الأورام الجديدة التي تظهر بنفس مكان الورم الأول.

النعيلة (Metastasis): وهي الأورام الجديدة التي تظهر في أماكن تبعد عن الورم الأول.

التحول (Tranformation): وهو تحول ورم منخفض الدرجة Low-grade tumor إلى ورم عالي الدرجة High gradue-tumor خلال وقت معين .

مثال ex: تحول ريتشتر Richter tranformation s.

➤ تصنيفات السرطانات بناءً على التشابه بين الخلية السرطانية و الخلية السليمة:

أمثلة على أنواع السرطانات:

1. **سرطانة (Carcinoma):** وهي تشكل أكبر مجموعة من السرطانات عامة و خصوصاً في سرطان الثدي والبروستات و الرئة و البنكرياس.
2. **ساركومة (Sarcoma):** وهي سرطانات تتبع من النسيج الضام) **(Connective tissue)** أو من خلايا اللحم المتوسطة **(Mesenchymal cell)**.
3. **ليمفوما (Lymphoma) واللويميا (Leukemia):** وهما سرطانان ينبعان من الخلايا المكونة للدم **Hemopoietic cells**.
4. **ورم بلاستيكي أرومي (Blastic tumor):** و هو ورم يشابه الأنسجة غير الناضجة أو الأنسجة الجنينية.

2.ii أسباب السرطانات :

1. **مسرطنات كيميائية:** مواد تحدث طفرات تسمى بالمواد المطفرة وعند تراكم عدة طفرات في الخلية قد تصبح سرطانية وتسمى المواد التي تحدث سرطانات مواد مسرطنة.
 2. **الإشعاع:** التعرض إلى الأشعة قد يسبب سرطانات مثل الإشعاعات المنبعثة من الرادون أو التعرض إلى الأشعة فوق البنفسجية من الشمس قد يؤدي إلى حدوث سرطانات.
 3. **أمراض معدية:** قد تتبع بعض السرطانات من عدوى فيروسية عادةً ما يحدث بصورة أوضح في الحيوانات و الطيور ولكن هناك 15% من السرطانات البشرية والتي تحدث بسبب عدوى فيروسية .
 4. **خلل هرموني:** قد يحدث الخلل الهرموني آثار تشابه آثار المسرطنات غير المطفرة فهي تزيد سرعة نمو الخلايا، و زيادة الأستروجين التي تعزز حدوث سرطان بطانة الرحم.
 5. **الوراثة :** هي انتقال جين يحمل طفرة من أحد الأبوين إلى الابن، ولكن حدوث السرطان غير خاضع إلى القواعد الوراثة بالشكل المطلق .
- A. ترتبط طفرات في جينات $BRCA_1, BRCA_2$ بشكل كبير مع سرطان الثدي أو سرطان المبيض.
- B. مرض متلازمة لي فراؤميني مرتبط بسرطان العظم و سرطان الثدي و غدة سرطانات أخرى بسبب طفرة في جين P53 .

➤ لمحة عن نسب أنواع السرطان:

بناءً على إحصائيات المعهد القومي للأورام في عام 2007:

السرطانات الأكثر إصابة للإناث

- سرطان الثدي 36%
- سرطان المفاوي 7%
- ابيضاض الدم 6%
- سرطان المثانة 4%
- سرطان القولون 5%
- سرطان الكبد 4%
- سرطانات أخرى 37%

السرطانات الأكثر إصابة للذكور

- سرطان المثانة 15%
- سرطان الكبد 12%
- الورم اللمفي 10%
- ابيضاض الدم 9%
- سرطان الرئة 6%
- سرطان الرئة 5%
- سرطانات أخرى 43%

في الولايات المتحدة يتقدم سرطان الرئة في صدارة السرطانات التي تؤدي إلى وفاة المصاب ذكراً أو انثى ثم يليه سرطان البروستات عند الذكور و سرطان الثدي عند الإناث .

13.ii الأعراض السرطان :

تتقسم أعراض السرطان إلى 3 أقسام هي كالتالي:

أعراض تدل على الانتشار	أعراض موضعية	أعراض عامة
كحدوث تضخم في الغدد اللمفاوية المختلفة في الجسم أو في الكبد أو ألم في العظام	• كظهور كتلة صلبة • تغير في شكل سطح الجلد الخارجي	• فقدان الوزن • تعب و ارهاق عام • فقدان الشهية • التعرق خصوصاً أثناء الليل

➤ من أبرز الأعراض و العلامات التي يمكن ذكرها:

1. نقص غير معلوم السبب في الوزن يتجاوز 10% من الوزن خلال 6 أشهر.
2. تغير في عادات التغوط أو التبول.
3. صعوبة في البلع أو عسر هضم حديث.
4. سيلان أو نزف غير طبيعي من فوهات البدن.
5. كتلة أو تسمك في أي مكان من الجسم و خاصة الثدي عند المرأة.
6. تغير في لون أو حجم الشامة.
7. بحة أو سعال مزعج لا يستجيب للعلاج وخاصة إذا ترافق مع نفث دموي.
8. تقرح لا يستجيب للعلاج خلال 20 يوم.
9. تعرق ليلي غزير غير طبيعي.

4.ii التشخيص (Diagnosis):

يتم فحص الأشخاص الأكثر عرضة للسرطان عن طريق اختبارات طبية مثل اختبار الدم و تصوير مقطعي محوسب (Computed axial tomography) أو بالتنظير الداخلي .

يتم التشخيص من خلال التالي :

1. فحوصات الدم المخبرية .
2. إشعاعات مقطعية.
3. خزعة (عينة من الورم).

➤ الخزعة أو العينة :

تقدم الخزعة أو العينة للأخصائي الباثولوجي ليتم التعرف على درجة السرطان و مرحلته.
بعض الخزعات (كخزعة سرطان الجلد أو الثدي أو الكبد) يمكن أخذها بعيادة الطبيب .

5.ii علاجات مرض السرطان:

1. العلاج الجراحي (Surgical therapy).
2. العلاج الإشعاعي (Radiation therapy).
3. العلاج الكيميائي (Chemo Therapy).
4. العلاج المناعي (Immunotherapy).
5. العلاج الهرموني (Hormonal Therapy).

1. العلاج الجراحي (Surgical therapy):

نظرياً السرطانات الصلبة يمكن شفائها بإزالتها عن طريق الجراحة، ولكن ليس هذا ما يحدث واقعياً ، عند انتشار السرطان و انتقاله إلى أماكن أخرى في الجسم قبل إجراء العملية الجراحية، تنعدم فرص إزالة السرطان. يشرح نموذج هالستيديان (Halstedian Model) عن تقدم السرطان الصلب فهو ينمو في موضعه ثم ينتقل إلى العقد اللمفاوية Lymph Nodes ثم إلى جميع أجزاء الجسم هذا أدى إلى البحث عن علامات موضعية للسرطانات الصلبة قبل انتشارها وقبل العلاج الجراحي.

الجراحات مثل جراحة استئصال الثدي (Mastectomy) أو جراحة استئصال البروستات (Prostatectomy) يتم فيها إزالة الجزء المصاب بالسرطان أو قد تتم إزالة العضو بالكامل.

2. العلاج الإشعاعي (Radiation therapy أو X-ray therapy أو Radio therapy)

هو استخدام قدرة الأشعة في تأين الخلايا السرطانية لقتلها أو تقليص أعدادها ، و يتم تطبيقه على جسم المريض من الخارج ويسمى بعلاج حزمة الأشعة الخارجي (External Beam Radio Therapy EBRT).

أو يتم تطبيقه داخل جسم المريض عن طريق العلاج المتفرع Branchy Therapy.

يستخدم العلاج الإشعاعي لجميع أنواع السرطانات الصلبة، كما يمكن استخدامه في حالة سرطان ابيضاض الدم و اللوكيميا.

جرعة الأشعة تحدد حسب مكان السرطان و حساسية السرطان للإشعاع (Radio Sensitivity).

3. العلاج الكيميائي (Chemo Therapy):

هو علاج السرطانات بالأدوية الكيميائية (أدوية مضادة للسرطان Anti Cancer Drug) قادرة على تدمير الخلايا السرطانية .

يستخدم حالياً لفظ العلاج الكيميائي للتعبير عن أدوية سامة للخلايا **Cytotoxic Drugs** وهي تؤثر على جميع الخلايا المتميزة بالانقسام السريع في المقابل يوجد علاج بأدوية مستهدفة العلاج الكيميائي يتداخل مع انقسام الخلية في مناطق شتى.

أحياناً يكون تقديم نوعين من الأدوية إلى المريض أفضل من دواء واحد ويسمى هذا بتجميع الأدوية

الكيميائية (Combination Chemotherapy).

4. العلاج المناعي (Immunotherapy):

يختلف عن العلاج المستهدف **Targeted Therapy** بأنه مصمم لتحفيز جهاز المناعة في جسم المريض للقضاء على الخلايا السرطانية، كحث الطرق الحالية من توليد رد مناعي ضد السرطان ومنها استخدام عضوية كالميت جيران **Bacillus calmette-Guérin BCG** داخل المثانة لمنع سرطان المثانة أو استخدام الأنترفيرون أو السيتوكين لتحفيز الجهاز المناعي ضد سرطانة الخلية الكلوية **Renal Cell Carcinoma** .

أو سرطان الميلانوما، أيضاً تستخدم اللقاحات مثل لقاح سيبوليوسيل-تي (**Sipuleucel T**) ويتم تكوينه عن طريق اخذ خلايا التغصنية **Dendritic Cell** خلايا محفزة للجهاز المناعي من جسم المريض و تحميلها و اعادتها ثانية للجسم، فتقوم بتحفيز الجهاز المناعي لرد فعل محدد ضد الخلايا السرطانية في البروستات.

في 2007 قام الباحث اللبناني د. ميشيل عبيد و زملائه باكتشاف مادة تحتوي على مجموعة **Anthracycline** (مجموعة تتميز بمقاومتها للسرطان).

حيث أعطى عبيد هذه المادة للفئران المصابة بسرطان.

فأرغمت هذه المادة الخلايا السرطانية على إنتاج مادة تدعى الكارتيكولين **Calreticuline** و وضعها على الغشاء الخلوي للخلايا السرطانية فقط، وجود هذه المادة على سطح الخلية تمكن الجهاز المناعي من التمييز بين الخلايا السرطانية التي تفرز الكالويتيكولين و الخلايا السليمة التي لا تفرزه مما يؤدي إلى استنفار الجهاز المناعي فتقوم خلاياه بالتهام الخلايا السرطانية و دفع السرطان إلى الموت و تسمى العملية بإحداث الموت المناعي **Immunogenic Cell Death** لم يتم تجريب هذا الدواء على الإنسان.

يعتبر زرع نخاع العظمي من متبرع آخر نوع من العلاج المناعي بحيث الخلايا المناعية المنتجة من النخاع المزروع سيقوم بمهاجمة الخلايا السرطانية وتطلق على هذا العلاج تأثير الزرع ضد الورم **Graft-Versus-Tumor Effect** وقد تحدث أضرار جانبية شديدة من هذا العلاج.

5. العلاج الهرموني **Hormonal Therapy**:

قد يتوقف نمو بعض السرطانات عن طريق العلاج الهرموني **Hormonal Therapy** حيث يوجد نوعين من السرطانات تتأثر بالعلاج كسرطان الثدي و البروستات حيث يكون إزالة أو تعطيل الاستروجين أو التسترون من الفوائد المضافة للعلاج.

➤ السيطرة على أعراض السرطان:

غالباً ما تكون السيطرة على أعراض السرطان غير مجدية لعلاج السرطان نفسه ولكنه مهم جداً لتحسين نوعية حياة المريض، وقد تحدد أيضاً إذا كان المريض يستطيع أن يخوض أنواع أخرى من العلاجات.

رغم وجود الخبرة لدى الأطباء لمداواة الأعراض مثل الألام و الغثيان و القيء و الإسهال و النزيف و أعراض أخرى إلا أنه قد ظهر نوع جديد من التخصص في العلاج المسكن **Palliative Care** لأعراض المرضى تشمل إعطاء الأدوية المسكنة مثل المورفين و أوكسيكودون و مضادات القيء.

➤ التأثير العاطفي:

بعض الدراسات الأولية تقترح أن الأسرة و العلاقات الاجتماعية ومالها من تأثير نفسي و عاطفي على المريض قد تقلل من احتمالية وفاة المريض كما تساعد عوامل مثل الدين و التعلم في تقبل المريض لمرضه أو حتى تقبل قرب أجله.

➤ مضاعفات السرطان:

مرض السرطان وعلاجه قد يؤديان إلى ظهور مضاعفات عدة تشمل:

1. تأثيرات جانبية ناتجة عن علاج السرطان.
2. ردود غير طبيعية تصدر عن جهاز المناعة للإصابة بمرض السرطان.
3. تفشي السرطان.
4. نكس السرطان (عودته بعد بيان شفائه (Relapse).

III. الخلايا التغصنية **Dendritic Cells** ():

تعرف باسم الخلايا العارضة للمستضد المتخصصة APC فهي خلايا مناعية تشكل جزءاً من النظام الخلوي النسيجي الشبكي، وهي أهم الخلايا المقدمة للمستضد و الأكثر فاعلية وتسمى بهذا الاسم لوجود نتوءات سيتوبلازمية فيها تسمى تغصنات.

➤ وظيفتها:

تقوم الخلايا التغصنية بعملية عرض المستضد على سطحها الخارجي حيث تبتلع الخلايا التغصنية العوامل الممرضة خارجية المنشأ مثل البكتيريا وتقوم بتقطيعها بواسطة الأنزيمات إلى أجزاء أصغر من المستضدات وتقوم بنقلها إلى العقد اللمفاوية الغنية بالخلايا التائية، وفي أثناء عملية النقل تمر الخلايا التغصنية بعملية نضج تفقد فيها معظم قدرتها على ابتلاع العوامل الممرضة الأخرى و تكتسب قدرة على الاتصال بالخلايا التائية، وفي العقد اللمفاوية تعرض الخلية التغصنية هذه المستضدات غير الذاتية (Foreign) على سطحها عن طريق ربطها بمستقبل ذاتي يسمى معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) مما يؤدي إلى تنشيط الاستجابة التلاؤمية لتحريض الخلايا التائية المساعدة (CD₄) المارة عبر العقد اللمفاوية والتي تقوم بدورها بتحفيز إفراز السيتوكينات مثل الأنترفيرون جاما و الأنترلوكين 4 اللذان يقومان بتنشيط الخلايا الملتهمة (Phagocytes) وتحريض الخلايا البائية على إنتاج الأجسام المضادة (Antibodies).

اكتشاف وجود الخلايا التغصنية في السرطان مما يسهل البحوث حول إيجاد لقاح له...!؟

يحاول جهازنا المناعي دائماً منع الخلايا السرطانية من التكاثر و الإنقسام ولكن دائماً لدى السرطان طرقه للهروب منها.

اعتقد الخبراء فيما مضى أن الخلايا السرطانية تمنع الخلايا التغصنية كلياً من تفعيل الجهاز المناعي.

في الدراسات الحديثة التي أجريت مؤخراً ظهرت النتائج وجود هذه الخلايا التغصنية.

للتذكير فإن الخلايا التغصنية هي خلايا مناعية وظيفتها إطلاق رد الفعل المناعي عن طريق معالجة العناصر الغريبة الموجودة في الدم وجعلها ظاهرة للخلايا المناعية الأخرى.

وجد الباحثون في هذه الدراسة نوعين من الخلايا التغصنية التي تعيش داخل الورم، وهي من نوع (cDC₁, cDC₂) و (Committed DC) وكلا النوعين يرتبط برود فعل مناعية مختلفة عن الآخر و يتواجد كلا النوعين في الجسم عند حدوث أورام عند الفئران و البشر .

وكان وجود هذين النوعين من الخلايا داخل الورم هو أمر مفاجئ جداً بالنسبة للباحثين، لكن هذه النتائج المفاجئة دفعت المختصين إلى التركيز على نوعية السرطان وذلك من أجل محاولة صنع لقاح باستخدام الخلايا التغصنية لحثها على كبت نمو الورم.

وتقترح الفكرة أن يتم استخراج الخلايا التغصنية جراحياً من الورم من أجل صنع اللقاح.

ونحن نؤمن هنا بأن الخلايا التغصنية المأخوذة من الورم ستساهم في تطوير العلاج المناعي للسرطان، ذلك بعد أن تم رصد وجودها في الأورام المستأصلة وستشكل مضاداً ورمياً قوياً حتى ولو كانت بكميات قليلة.

إن الصلة بين السرطان والعلاج المناعي هو أمر تم بحثه بشكل كبير، والآن يجري التخطيط لمعرفة لماذا تستجيب بعض الأورام للخلايا التغصنية من النمط الثاني أكثر من النمط الأول.

فالخطورة تكمن في معرفة ما إذا هناك لقاحات فعالة في العلاج علينا استئصال الورم ومن ثم نعزل الخلايا التغصنية من هذا الورم ومن ثم نحققها مجدداً في دم المريض نفسه لتكشف ما إذا كان يمكننا منع تشكل أورام جديدة.

1.111 علاج الخلايا التغصنية:

يعتمد علاج الخلايا التغصنية على استخدام الخلايا العارضة للمستضد لجهاز المناعة لدى المريض، يتم زراعة الخلايا و إنضاجها من الخلايا الوحيدة لتصبح خلايا تغصنية، ثم يتم إعادة زراعتها في المريض.

➤ عملية العلاج بالخلايا التغصنية:

1. جمع خلايا الدم البيضاء من دم المريض.
2. نشر و إنضاج الخلايا التغصنية باستخدام العوامل الصيدلانية.
3. فصلها عن العامل الوراثي.
4. التخزين المبرد لجرعات متعددة من الخلايا التغصنية.
5. إعادة ضخ الخلايا التغصنية في المريض.

➤ العلاج بالخلايا التغصنية للتغلب على السرطان:

تم تصميم العلاج بالخلايا التغصنية بمرض السرطان لتحفيز نظام المناعة الخاص بالمريض ضد مستضدات الورم من خلال تحفيز الجهاز المناعي يمكن للخلايا التغصنية أن تبدأ استجابة دائمة مضادة للورم تمكنها من مهاجمة الخلايا السرطانية مما يؤدي إلى زيادة فرص البقاء على قيد الحياة.

فمثلاً الأطباء المناعيون في مركز (*Immune Cell₂₁*) قاموا بالعمل مع التطبيقات الصحية للخلايا التغصنية لعدة سنوات وقد تم تحسين التجارب في علاج السرطان بالفعل وتم تحسين أعراض المرضى في جميع أنحاء العالم.

➤ دليل الخلايا المناعية للوصول إلى السرطان (الخلايا القاتلة الطبيعية):

تؤدي الخلايا المناعية التي تسمى الخلايا القاتلة الطبيعية دوراً رئيسياً في الحملة التي يشنها الجسم ضد السرطان حسب ما كشفت دراسة عن الأورام في الفئران و البشر .

كانت الأبحاث السابقة قد أظهرت أن الجهاز المناعي يعتمد على قوات متعددة القدرات تسمى الخلايا التغصنية للتعرف على خلايا الأورام و تحفيز بدء عملية ضدها، لكن لم يكن واضحاً ما الذي يجعل هذه الخلايا تندفع نحو الأنتسجة السرطانية، و مؤخراً وجدت إجابة لذلك:

الإجابة تتمثل في أن المواد الكيميائية التي تنتجها الخلايا القاتلة الطبيعية تجذب فئة من الخلايا التغصنية إلى الأورام في الفئران .

فتمت دراسة الجينات التي تميل إلى أن تكون نشطة في الخلايا القاتلة الطبيعية فوجدوا أن المرضى اللذين كان لديهم أعلى مستويات نشاط في تلك الجينات عموماً عاشوا لفترة أطول من المرضى اللذين يظهرون نشاطاً جينياً منخفضاً، لكن الباحثين وجدوا أيضاً أن الأورام يمكنها ان تنتج مركباً يسمى البروستاغلاندين E₂، حيث يضعف وظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية و الخلايا التغصنية.

➤ لقاح السرطان ! إلى أين ؟؟؟

في جامعة هارفورد لجأ الباحثون إلى البيبتيدات وهي كالبروتينات ولكنها أصغر حجماً وأقل تعقيداً ، إذ كما في اللقاحات فإن حقن هذه البيبتيدات الموجودة على سطوح الأورام - أي المستضدات - بعد تعديلها يؤدي إلى إثارة نوع من الخلايا المناعية هي الخلايا التغصنية التي تحرض نوعاً آخر من الخلايا المناعية وهي الخلايا التائية، فتهاجم الخلايا التائية الخلايا السرطانية الحاوية على هذه المستضدات على سطحها، مما يعني أنها تنبه الجهاز المناعي في جسم المريض و تقوده إلى تدمير الورم. ولتطبيق هذه التجربة ، استخدم مجموعة من العلماء مادة مصنوعة من قضبان السيليكا الصغيرة ذات المسامات ، والتي تحقن تحت الجلد فتتجمع مع بعضها عفوياً لتشكل هيكلأ (سقالةً أو أساساً) ثلاثي الأبعاد يعمل على جذب و تنشيط الخلايا المناعية التغصنية، و تغطى هذه و البروتينات إلى الخلايا، DNA القضبان بمادة ال " بولي إيثيل أمين " أيضاً، والتي وظفت سابقاً في نقل كل من الحمض النووي و يعتقد بأنها تمتلك تأثيرات تنبيهياً للجهاز المناعي، فساعد ذلك على تحقيق هدفين اثنين، الأول هو امتصاص الجسم للعديد من البيبتيدات -بغض النظر عن خواصها - دون الحاجة لإجراء مزيد من التعديلات عليها ، والثاني هو نقل هذه البيبتيدات إلى الخلايا التغصنية بواسطة مادة ال "بولي إيثيل أمين" التي زادت من تحفيز هذه الخلايا التغصنية، ومن استجابة الخلايا التائية القاتلة السمية ضد الخلايا الورمية.

إضافة إلى ذلك، فقد أشار التقرير إلى وجود عوامل إضافية ضمن هذه اللقاحات، جاذبة للخلايا التغصنية، و معززة لوظائف الجهاز المناعي، وهو بروتين ورمي تعبر عنه جينات فيروس الورم الحليمي، E7 وبدأت مرحلة التطبيق بتصميم لقاح يحوي

نموذجاً من الببتيد البشري، ويسبب العديد من السرطانات كسرطان عنق الرحم، إذ أدت حقنه واحدة منه إلى زوال كامل وسريع للورم عند الفئران، مع بقاء 80% منهم على قيد الحياة مدة تزيد عن 150 يوماً، وذلك بالمقارنة مع الفئران التي لم تحقن باللقاح، والتي لقت حتفها بعد 30 يوماً من الإصابة.

وفضلاً عن ذلك، حاولت بعض الدراسات اعتماد المبدأ الأساسي ذاته لإيجاد لقاحات نوعية لأنواع محددة من السرطانات كسرطان الكولون، فقد اختبر باحثون لقاحاً قد يكون دافعاً للمرضى الذين يعانون من سرطان الكولون في مراحله الأولى أو الثانية أو الثالثة، وذلك بعد الاستئصال الجراحي للورم، إذ يعد العمل الجراحي الخط الأول لعلاج هؤلاء المرضى، ولكن في بعض الأحيان فإن المرض يعاود الظهور بعد الجراحة نتيجة وجود انتقال للورم إلى الرئتين أو الكبد أو غيره من أعضاء الجسم، ويكون إنذاره في تلك الحالات سيئاً.

لذا فقد يكون اللقاح هو الحل الأمثل في مثل هذه الظروف، إذ يعمل هذا اللقاح عند حقنه بعد العملية الجراحية على تعزيز جهاز المناعة الخاص بالمرضى، فيقوم على مبدأ تدريب الجهاز المناعي على التعرف إلى بروتين نوعي وخاص يعد واسماً لخلايا سرطان الكولون، فيحرض الجهاز المناعي -ما إن يتعرف إليه- على مهاجمة الخلايا السرطانية الحاملة له عندما تبدأ بالتكاثر في أي موقع من الجسم، وبذلك يقضي على الأعشاش الدقيقة المتبقية من الخلايا الورمية قبل أن تتحول إلى تهديد حقيقي.

ومن جهة أخرى، بينت دراسات تأثير التأزر بين اللقاح و المعالجة الشعاعية إلى تحقيق استجابة شديدة ضد الورم، إذ يؤدي الإشعاع إلى قتل الخلايا السرطانية و تحريض استجابة التهابية في موقع الورم، ثم يأتي دور المعالجة المناعية باللقاح بعد ذلك، إذ أوضحت الدراسات ضرورة تعريض الورم لكميات كبيرة من الإشعاع لتحفيز الاستجابة المناعية، ومن ثم تعزيز هذه الاستجابة باللقاح الحاوي على الأنترلوكين-2، والذي يعد عاملاً مناعياً محرضاً.

IV.التوصيات و النصائح في سبيل الوقاية من الإصابة بالسرطان:

1. الإقلاع عن التدخين.
2. تجنب التعرض الزائد لأشعة الشمس.

3. المحافظة على نظام غذائي متوازن وصحي.
4. ممارسة النشاطات الجسدية في معظم أيام الاسبوع.
5. المحافظة على وزن طبيعي و صحي.
6. الحرص على إجراء فحوصات و تقيسات الكشف المبكر بانتظام.
7. استشارة الطبيب بشأن اللقاحات المتوفرة.

• **كما ينصح بتناول الأطعمة التي تقي من السرطان:**

1. البروكلي (القرنبيط) : العنصر الفعال هو السلفورانين.
2. فول الصويا: العنصر النشط الايسو فلافون.
3. الكتان : العنصر النشط هو ألفا اللينولينيك.

• **الأطعمة التي تقتل الخلايا السرطانية:**

1. الشاي الأخضر .
2. الكركم.
3. الطماطم.
4. الشوكولاته الداكنة.
5. تناول العنب و التوت البري.

• **الأطعمة التي تعمل على تقوية المناعة لمرض السرطان:**

1. البصل.
2. الثوم.

3. بذور عباد الشمس.
4. الشومان.
5. بذور السمسم.
6. الجزر.

الآثار العلاجية لموت الخلايا المناعية في سرطان الإنسان

نبذة مختصرة :

تعتبر الخلايا التغصنية **Dendritic cells(DCs)** أساسية للاستجابة المناعية الخاصة بالتبني(المتبادلة) ، ويتم تنظيم وظائفها من خلال إشارات متنوعة بطريقة محددة السياق.

تم توصيف هذه الخلايا فيظروف فيزيولوجية مختلفة، وفي الالتهابات **Inflammation**، والسرطان **Cancer**، مما أثار سلسلة من الأسئلة حول كيفية الاستجابات المناعية المتبادلة، أو نسب التحمل التي يتم تطويرها ضد الأورام. هنالك تزايد في الأدلة في الوقت الراهن يشير إلى أن العلاج بالأورام يسبب تغييراً جذرياً في الخلايا للمفاوية المرتبطة في الأورام **on-tumor-infiltrating Lymphocytes**، وعلى وجه الخصوص، على بعض انماط الخلايا التغصنية **DENDRITIC CELLS (DCs)**

سنقوم في هذا البحث بعرض أحدث الأدلة على دور الخلايا التغصنية **DCs** في السرطان والأدلة الأولية على المستضدات المرتبطة بالعلاج الكيميائي التي تم تحديدها في سرطانات الإنسان.

الكلمات المفتاحية :

الخلايا التغصنية **DENDRITIC CELLS (DCS)**.

الخلايا التائية **T.CELL**.

العلاج الكيميائي **CHEMOTHERAPY**.

موت الخلايا المناعي **IMMUNOGENIC CELL DEATH**.

مستضدات الأورام **TUMOR ANTIGENS**.

مقدمة:

لا يتميز السرطان بنمو الخلايا غير طبيعي فقط، وإنما أيضاً بزيادة وتنوع طرق موت الخلايا، حيث يتم الكشف عنه من خلال الخلايا المناعية غير متخصصة بما في ذلك البالعات **MACROPHAGES** والخلايا التغصنية **(DCS)DENDRITICS** .**CELLS**

يمكن للخلايا في طور الموت أن تفعل إما تصفية الانسجة من خلال البالعات macrophage أو المعالجة بواسطة (DCs)، والتي يمكن أن تتوسط الإشارات القادمة من الخلايا في طور الموت لعرضها على الخلايا التائية في حالة التمتع أو توليد التحمل.

من المعروف جيداً أن المستضد النوعي للخلايا التائية T. ($CD8^+_{-} CD4^+$)

CD4: CLUSTER OF DIFFERENTIATION 4

CD8: CLUSTER OF DIFFERENTIATION 8

يتم الكشف عنه في مراحل الورم المتقدمة وأن عملية نقل الخلايا T يمكن أن تكون فعالة جداً في علاج السرطان.

الخلايا التغصنية تعتبر ضرورية في الاستجابة الأولية للخلايا التائية

بناءً على تواجد كل من :

المستضدات الخارجية **EXOGENOUS ANTIGENS**، التي يتم تقديمها بشكل تفضيلي على جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير **MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC)** من النمط II إلى خلايا $CD4^+$.

المستضدات الداخلية **ENDOGENOUS ANTIGEN**، والتي يتم تقديمها بشكل تفضيلي على جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير MHC النمط I إلى الخلايا التائية $CD8^+ T$.

يتم تعريف قدرة الخلايا التغصنية DCs على تقديم المستضدات الخارجية المشتقة من الخلايا الأخرى (عادة الخلايا الميتة **NERCROTIC** أو المتخرجة (**OPOPTOTIC CELL**) أو المستضدات القابلة للذوبان (**SOLUBLE ANTIGENS**) في جزيئات النمط على أنها مناعة متصالبة **CROSSPRESENTATION**.

تم وصف أنواع مختلفة من DC وفقاً لمقاييس مختلفة، بما في ذلك مكان وجودها ونوع المستضدات التي تعرضها، وقدرتها على تقديم المستضدات إلى الخلايا التائية .

من وجهة نظر مبسطة، تقوم DCs بالتجول في الأنسجة المحيطة بحثاً عن مستضدات محتملة مستمدة من خلايا مصابة بمرض (مستضدات أجنبية **Foreign antigens**)؛ مثل مستضدات الخلايا السرطانية التطورية المعاد التعبير عنها، والتي يكون تحملها المناعي منخفضاً؛ أو الخلايا السرطانية التي تعبر عن البروتينات الطافرة كنتيجة لعملية تكون الأورام.

تتجذب هذه المستضدات إلى الأنسجة التهابية من خلال نواتج استقلاب الخلايا في طور الموت مثل ATP أو يتم توجيهها بواسطة الكيموكينات **Chemokines** المفروز من الخلايا المناعية غير متخصصة مثل البالعات **macrophage**.

خلال هذه العملية، يتم توصيفها بوجود زيادة في سعة البالعات و قلة في تواجد المستضدات، هذه الحالة يطلق عليها اسم الحالة غير الناضجة.

يمكن للعديد من العوامل المنبهة المرتبطة بالإنتانات البكتيرية *bacterial* أو الفيروسية *Viral infections* أو الإشارات *Signals* المتضررة أن تقوم بتفعيل الDCs.

في الأنسجة اللمفاوية *Lymphoid tissue*، تقدم DC المستضدات إلى الخلايا B و T لبدء الاستجابة المناعية المكتسبة، اعتمادا على وجود إشارات ناضجة تقود إلى ارتكاس مناعي مكتسب *Direct adoptive response*.

تم افتراض الأنماط الجزيئية المرتبطة بالمرض *Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)* للمرة الأولى بواسطة جانوي *Janeway* ومن ثم تم تحديدها في الأنواع المختلفة بما في ذلك الحشرات *Insects*.

في جوهر فرضية جانوي، كانت تفترض أن مسببات المرضية المختلفة تتشارك في بنى متشابهة وأن المستقبلات المناعية [مستقبلات التعرف النمطي *Pattern recognition receptors (PRRs)*] التي عبرت عنها عدة أنواع من الخلايا المناعية غير متخصصة، قد تطورت مرآجل أن تقوم بالتعرف عليها.

على نفس النهج، أصبح من الواضح أن الخلايا المناعية يمكن تفعيلها عن طريق إشارات الضرر (الخطر) ، والتي تشترك في خصائص كونها غير قابلة للكشف من قبل أجهزة الاستشعار المناعية أثناء العمليات الفيزيولوجية ولكنها قابلة للكشف في حالات الإصابة.

مع وجود بعض الاستثناءات (على سبيل المثال ، ارتباط سرطان عنق الرحم مع تواجد فيروس الورم الحليمي ، أو سرطان الخلية الكبدية مع فيروسات التهاب الكبد B أو C) معظم الأورام تحرر الحيوية الخلوية

مع غياب وجود إشارة غير ذاتية ، ومع ذلك ، يمكن تنشيط الاستجابات المناعية من خلال إشارات الخطر التي يشار إليها (في تشابه مع *PAMPs*)، بتسمية الأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر (*DAMP*).

تقوم الخلايا التغصنية بتنفيذ العديد من المهام المعقدة بما في ذلك أخذ عينات المستضدات في المحيط ، ونضج الخلية في الطحال والغدد اللمفاوية ، وعملية صنع القرار الحاسمة بين المناعة والتحمل (عدم الاستجابة المناعية) *Lack of immune response*.

يتم تنفيذ هذه المهام بواسطة DCs من خلال مرونتها الملحوظة وقدرتها على دمج الإشارات من مجموعة متنوعة من المستقبلات التي تستشعر ببيئات خارج الخلايا وداخل الخلايا. من المحتمل أن هذا النظام المتقدم قد تطور في الفقاريات

كطريقة لتفادي أمراض المناعة الذاتية بواسطة المناعة المكتسبة. ومع ذلك ، يمكن أن تحد من الاستجابة المناعية الفعالة ضد الأورام ، والتي تتبع من الذات

الخلايا التغصنية للإنسان والفئران في الفيزيولوجيا والسرطان

:Human and mouse dcs in physiology and cancer

يتم تصنيف الخلايا التغصنية للإنسان و الفئران على أنها (cDCs) الكلاسيكية والبلازماويات (pDCs) **Plasmacytoids** وتأتي بأشكال مورفولوجية مختلفة:

pDCs لها شكل دائري، في حين أن cDCs لها شكل التغصنات، وعلامات الغشاء تكون مميزة، وتكون ذات وظائف مختلفة، وتشتق من السلالات المختلفة داخل السليلة النقية **Myeloid Lineage**.

هذا النظام المترابط بشكل معقد جعل من الصعب التمييز بين DCs والخلايا النقية الأخرى **Myeloid cells**.

لحل هذه المشكلة في الفئران، تم تمييز الأنواع الفرعية ل DC من خلال الإجتثاث الجيني للجينات الرئيسية، ونقل الخلايا المنقاة ، والدراسات الوظيفية.

تقليدياً ، يتم تحديد cDCs في الفئران عن طريق الترميز (CD11c).

ومع ذلك ، أدى استنفاد الخلايا التي تعبر عن هذه العلامة إلى استئصال ليس فقط cDCs ولكن أيضاً pDCs .

للحصول على صورة أكثر دقة لمجموعات DC ، تم تحديد عوامل النسخ الخاصة بالسليلة.

هناك عاملان للنسخ ، Flt3 و Xcr1 ، مرتبطان بـ DCs الفئران، ولكن ليس مع الخلايا البالعات ، وهذا ما يتماشى مع وظيفتها أثناء تطور ال DC ومع ذلك ، يمكن للتعبير عن عوامل النسخ أن يكون محدد للأنسجة.

على سبيل المثال، يميز Zbtb46 الخلايا cDCs من الخلايا النخاعية والخلايا للمفاوية الأخرى ، ولكن يتم تقليدها بعد تحفيز **cDCs** كما أنه يوجد على الخلايا البطانية ، سليلة الارومات الحمراء ، وحيدات النوى المحفزة بواسطة العامل المحفز لمستعمرة البالعات المحببة (**GM-CSF**) و الانترليوكين 4 (**IL-4**).

تتقسم **cDCs** في الفئران في الأنسجة للمفاوية إلى خلايا CD8⁺ و CD4⁺ وتصنف وظيفياً وفقاً لتواجد المستضد على MHC الى : النمط I إلى خلايا CD8⁺ T والنمط II إلى CD4⁺ T على التوالي.

والأهم من ذلك ، أن $CD8^+$ cDCs تقوم بوظيفة فريدة وهي العرض المتصالب للمستضدات **Cross-presentation** الخارجية على جزيئات النمط I .

في الآونة الأخيرة ، تم تنقيح سليلة CDC في الفئران بشكل أكبر باستخدام تاريخ التعبير لجين DNGR-1 .

يؤدي نقل سليلة DC (التي تعبر عن DNGR-1 في الفئران المستفدة من خلايا الدم النقوي) إلى تطوير خلايا cDCs بدون تطوير خلايا pDCs ، كما هو ملاحظ في نقل سليلة DC غير المجزأة.

في البشر ، يمكن تصنيف خلايا cDCs إلى : $CD1c^+(BDCA1C^+)$ و $CD11a^+CD141^+(BDCA3^+)DCs$.

وقد اعتبرت الخلايا الأخيرة معادلة للخلايا $CD8^+DCs$ من الفئران ، خاصة لأنها تعبر عن مستقبلات ليكتين Lectin من النمط CLEC9A ، التي تتوسط امتصاص الخلايا الميتة أو المتخثرة والتواجد المتصالب للمستضدات ذات الصلة.

ومع ذلك ، أظهرت الأدلة الأخيرة من الدراسات المنهجية للخلايا DC للسكان ان التخصص الوظيفي لخلايا DCs البشرية يختلف تماماً عن خلايا DCs في الفئران.

على النقيض من نماذج الفئران ، فإن جميع مجموعات خلايا DC البشرية المختبرة ($BDCA1^+$ او $BDCA3cDCs^+$ او حتى $BDCA2^+pDCs$) قد عبرت عن وظائف متشابهة بما في ذلك التواجد المتصالب وسعة نقل المستضد منالجسيمات الحالة البلعمية إلى العصارة الخلوية.

بالإضافة إلى ذلك ، يتم التعبير عن المستقبلات الشبيهة بالأوتار (TLRs) بشكل مختلف من قبل مجموعات CDC عند البشر والفئران، حيث: يعبر كل من cDCs في البشر والفئران عن TLR1 و 2 و 3 و 4 و 5 و 6 و 8 ، بينما يتم التعبير عن TLR11 و TLR12 و TLR13 فقط من خلال خلايا cDCs عند الفئران . TLR 10 مميزة فقط عند البشر .

تمثل الخلايا DCs البلازمية الشكل نسبة صغيرة من DCs ولها شكل مستدير يشبه خلايا البلازما التي تفرز المستضدات.

بالنسبة إلى الواسمات السطحية ، فإن pDCs تتميز عن cDCs بالتعبير عن B220 و Siglec-H و Bst2 في الفئران و BDCA2 (CD303) في البشر .

في كل من البشر والفئران ، تعبر pDCs عن TLR7 و 9 . ينتمي TLR7 و 8 و 9 إلى فصيلة وظيفية وتكشف عن PAMPs في الأجزاء الداخلية/ الجسيمات الحالة بعد التحميص .

بعد التعرض لمكونات TLR7 أو TLR9 الاصطناعية [على سبيل المثال، مركبات إيميدازوكوينولين *imidazoqionoline* أو نظائر *guanidine analogs* 8- / TLR7 ، فوسفوريوثيوات *phosphorothioate* للسيتوزين *cytosin* -*guanidine* قليلات النوكليوتيد منقوصة الأكسجين (CpG-ODNs) (TLR9) تفرز pDCs الإنترفيرون ألفا والسيتوكينات الالتهابية (IL-8 وعامل نخر الورم ألفا) وتخضع للنضج، وهو برنامج تمايز يتميز بزيادة تنظيم الجزيئات المفعلة CD80 و CD86 و CD40؛ التعبير عن مستقبلات الكيموكين الوظيفية 7 (CCR7) وواسمة النضج CD83 ؛ وزيادة القدرة التنشيطية للخلايا النائية.

يعتبر عامل النسخ E2-2 ضروري لتطور pDC في كل من الفئران والبشر حيث يتحكم في التعبير عن علامات pDC مباشرة .
(على سبيل المثال ، TLR7 ، TLR9 ، BDCA2) وحذفها في pDCs الناضجة ، وإعادة توجيهها نحو النمط الظاهري cDC .
وعلى النقيض من cDCs ، فإن pDCs في الفئران ليست من البالعات، وتحافظ على معدل امتصاص مرتفع من MHC من النمط II، مما يحد من قدرتها كخلايا متخصصة بعرض مستضد.

وفي الآونة الأخيرة، تم وصف مجموعة فرعية جديدة من DC تُعرف باسم خلايا DCs الالتهابية (infDCs) في الأنسجة البشرية الملتهبة، بما في ذلك استسقاء سرطان المبيض (OC) وسرطان الثدي.

تم فصل (CD14⁺CD16⁻BDCA1⁺) InfDCs في استسقاء السرطان من البالعات (CD14⁺CD16^{c+}BDCA1⁻) ، ومن ثَمَّ تم توصيفها بشكل إضافي للتعبير عن واسمات إضافية

(CD11c⁺CD11b⁺HLA-DR⁺BDCA1⁺CD206⁺)

تم تحديد InfDCs في الأنسجة الملتهبة ولكن ليس في الغدد اللعابية التي تستنزف الورم باستثناء سرطان المعدة، والذي يعرف أنه يرتبط بالتهاب المزمن المستمر.

كشف التمييز الجزيئي لـ *infDCs* المنقاة عن تشابه وثيق مع DCs المشتقة من الوحيدات. هذه الخلايا تحرض على تمايز Th17 في المختبر وتعبر عن اثنين من عوامل النسخ الخاصة بالنسب، ZBTB46 و CSFR1 ، والتي تم تحديدها مسبقاً في infDCs عند الفئران.

أظهرت الاختبارات الوظيفية أن infDCs يمكن أن تحفز خلايا T CD4⁺ للذاكرة من نفس الاستسقاء لإنتاج IL-17، على الأرجح من خلال إفراز IL-1b ، IL-6 ، و IL-23 ، وهي سيتوكينات TH17 لاستقطاب الخلايا.

يمكن للأورام ان تؤثر بشكل كبير على وظائف DC، و من المعروف جيداً أن الـ DCs المشتقة من الورم غير فعالة في تحفيز الاستجابة المناعية وأن عدم الفاعلية هذه قد تساهم في تقادي الورم للتمييز المناعي.

يمكن أن تؤدي عوامل إطلاق الورم إلى تكون نقويات متبدل يؤدي إلى إطلاق خلايا نقوية غير الناضجة، والتي، في داخل النسيج الورمي، تؤدي إلى ارتفاع في الخلايا المثبطة للاشتقاق النقوي. **Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs).**

هذه النتائج، التي تم تأكيدها في الدراسات السريرية، تشير إلى وجود انخفاض واضطراب في وظائف خلايا DCs الناضجة في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي، وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة وسرطان البنكرياس وسرطان عنق الرحم وسرطان خلايا الكبد، والأورام الدبقية.

وقد تم اجراء اختبارات لمعرفة مصير MDSCs في مختلف أنواع الورم فيما يتعلق باستخدام الأدوية الورمية ذات الطبيعة الكيميائية المختلفة بما في ذلك العوامل الكيماوية الكلاسيكية، مثبطات كيناز، والاضاد العلاجية.

ومع ذلك، أظهرت التدخلات الدوائية تأثير هامشي على DCs فيما يتعلق بالبالعات macrophages التي كانت منحرفة من M2 (الموالية للورم) نحو النمط الظاهري M1 (المضاد للورم). تم تحفيز التمايز نحو الخلايا DCs الموالية للالتهاب من قبل مثبطات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية أو حاصرات الكيموكينا.

آلية تمييز الجهاز المناعي للأورام ليست معروفة بشكل جيد كآلية التمييز للمستضدات الغير شخصية. تقترح نظرية الخطر أن اكتشاف الخلايا المجهدة أو التالفة بواسطة DCs هو قوة دافعة للاستجابات المناعية المكتسبة، بغض النظر عن مستويات تكرار طفرة ورم معين.

علاج السرطان، تفعيل DC، ردود الفعل المناعية، واكتشاف المستضدات الورمية :

يعالج السرطان حتمًا بالعقاقير المختلفة التي تختلف إما في آلية العمل (بدءًا من عوامل الأكللة الكيميائية الأصلية إلى مثبطات مسار محددة) أو في طبيعتها الكيميائية (عقاقير جزيئية صغيرة، وتحديد الأجسام المضادة، ولقاحات السرطان، وما إلى ذلك).

ومن المرجح أن يتم استخدام الترسانة المتنامية باستمرار من الأدوية المضادة للسرطان الخاصة بالسياق في حالات الورم غير المتوقعة وذلك بفضل التقدم التقني في تسلسل الجينوم العالمي، والتي جعلت أسعارها المنخفضة منهجًا تشخيصيًا منخفض التكلفة.

إلا أن الأساليب العلاجية الأكثر استخدامًا تبقى تلك المستندة إلى العلاج الكيميائي السام للخلايا.

على الرغم من أنه من المعروف جيداً أن هذه الأدوية تحفز كثرة اللمفاويات ، إلا أنها أصبحت أكثر تقديراً لأن مجموعة فرعية منها تحرض أيضاً سلسلة من DAMPs، والتي يتم التعرف إليها من خلال PRRs على الخلايا المناعية الغير متخصصة.

حيث يتم إفراز أو إطلاق الأنماط الجزيئية المصاحبة للأضرار ATP و **high mobility group box 1 protein** و (HMGB1) ، في حين أن مركبات اخرى مثل الكالريتيكولين **Calreticulin (CRT)** و **بيروتينات** الصدمة الحرارية **Heat shock protein** يتعرضون للإفراز من جديد أو يصبحون مدعّمين على الوريقة الخارجية للغشاء البلازمي.

بالإضافة إلى ذلك، يتم إنتاج DAMP كمنتجات تحلل في نهاية المرحلة مثل حمض اليوريك خلال مسار موت الخلية. معظم هذه الجزيئات لها وظائف غير مناعية في الغالب داخل الخلية قبل تعرضها على سطح الخلية أو إفرازها.

وجدت مجموعة Kroemer و Zitvogel أن العلاج بالانتراسيكلين في الفئران يزيد من موت الخلايا المناعي (ICD) ، والذي يتم بوساطة تعرض الخلايا المبرمجة للموت ل CRT .

وقد أفاد الباحثون أيضاً أن توقيت التعرض لـ CRT فيما يتعلق بالمؤشرات الإستماتية والتغيرات المورفولوجية أمر بالغ الأهمية خلال موت الخلايا المناعي وأنه عادة ما يتنبأ بعلامات الموت المبرمج.

هذه عملية منظمة تحدث من خلال مسارات مختلفة بما في ذلك RNA كيناز البروتين المشابه للكيناز في الشبكة الهيولية **protein kinase –like endoplasmic reticulum kinase (PERK)** بتوسط فسفرة $eIF2\alpha$ ، والمسار الإفرازي، كاسباس 8-caspase المرتبط بمستقبلات الخلايا البائية مع البروتين 31 **B-cell receptor – associated (BCAP31)** و **protein31** بتفعيل مستقل من بروتينات **BAX/BCL2 associated x** و **BAK** Biking across kansas.

يتم اصدار إشارات DAMP إضافية أثناء موت الخلايا المبرمج هي HMGB1. وقد أبرزت الدراسات ما قبل السريرية أهمية تفعيل TLR4 بوساطة HMGB1 المرتبط.

وقد أظهرت الأبحاث أن نضوب HMGB1 في أورام الفئران المزدرة يمنع النشاط المضاد للورم الذي يسببه الأنتراسيكلين ، والذي يتم ترميمه بوساطة بروتين HMGB1 المؤتلف المنشأ.

وقد أظهرت الدراسات السريرية في سرطان الثدي وجود علاقة بين وجود تعدد أشكال النوكليوتيدات في الجين TLR4، والذي يمنع ربط HMGB1 إلى TLR4، والانتكاس المبكر بعد علاج بالانتراسيكلين.

ومع ذلك، فإن دور HMGB1 يمكن أن يكون محددًا حسب السياق ، وفقاً لحالة الأكسدة:

انخفاض HMGB1 يؤدي إلى الجذب كيميائي لل DAMP، في حين أن الشكل المؤكسد بالكامل يكون غير نشط

حددت دراسة حديثة قام بها Ma وزملاؤه الوسيط الخلوي في ICD وهو عبارة عن خلايا التهابية تشبه خلايا DC في الفئران.

علو جها لخصوصها الكو حيد اتنو بيتم تجنيد ها في النسيج الورمي بتتحرف نحو النمط الظاهري لل DC ،والذي يتضمن التعبير عن اوسامات DC الالتهابية $CD11c^+CD11b^+Ly6C^{hi}$

الاورام التي تتم معالجتها بالميتوكسانترون تكون مرتشحة بخلايا $CD11c^+CD11b^+ Ly6C^{hi}$ خلال 12 ساعة من العلاج و بعد ذلك ترتشح بالبالعات.

هذا الارتشاح المبكر مسؤول عن استجابة $CD8^+$ Tcell الخاصة بالورم والنشاط المضاد للورم، حيث يتم إلغاء هذه التأثيرات بالتعبير المحلي للإنزيم المحول للخلايا -ATP إنزيم CD39 ،بالإضافة الى الحصار الدوائي من مستقبلات purinergic، وتحديد الأجسام المضادة ضد CD11

لا يستخدم الإفراز خارج الخلوي من ATP فقط في مسارات مختلفة، مثل البقاء على قيد الحياة، والوفاة ، والالتصاق، والانتشار، والتمايز، والتنقل، ولكن أيضا كإشارة " العثور find-me " من الخلايا في طور الموت، والتي تجذب الخلايا الوحيدات للتعبير عن مستقبلات purinergic.

يتم التوسط في إطلاق ATP خلال عملية الموت المبرمج بواسطة البلعمة الذاتية ، التي يسببها بعض انواع العلاج الكيميائي. وقد أظهرت الأبحاث أن الاقصاء للجينات الذاتية (ATG5 ، ATG7 ، و BECN1) تقلل من إفراز ATP في الخلايا في طور الموت المعالجة بواسطة الانتراسيكلين ويؤدي إلى انخفاض النشاط المضاد للورم في الجسم الحي.

على ما يبدو ، يؤثر ATP على DC من خلال العمل على مسارين: ATP في تركيز $1 \mu M$ ترتبط و ينشط مستقبلات P_2Y_2 التي تزيد من جذب الوحيدات.

وعند التركيزات الأعلى من $30 \mu M$ ، يرتبط ATP بمستقبل P_{2x7} وينشط NALP3-ASC-inflammasome ، مما يحفز إفراز IL-1b ، الذي يحرف تواجد المستضد إلى خلايا $CD8^+T$ نحو النمط الظاهري Th-1 .

تناسب عتبة التنشيط المختلفة لمستقبلات P_{2x7} و P_2Y_2 مع نموذج التنشيط / الهجرة ، حيث تثير تركيزات ATP المنخفضة في المحيط

هجرة الوحيدات وارتفاع تركيزات ATP في النسيج الورمي تحفز التمايز DC .

يقدم مفهوم ICD أسئلة وتحديات جديدة. استندت معظم نماذج أورام الفئران المستخدمة لفحص ICD في الجسم الحي على خطوط الخلايا السرطانية التي لم تتطور تحت ضغط مناعي ولكن تم توسيعها في المختبر .

على النقيض من ذلك، فإن فعالية العلاج الكيميائي المناعي، مثل الجمع من **doxorubicin** و **oxaliplatin** ، في نماذج ورم الفئران العفوي قد اثبت بانها تكون مستقلة عن الاستجابات المناعية.

وبالتالي، فمن المهم تحديد المناعة من العلاجات المضادة للسرطان في البشر وتحديد الخلايا النقية التي يتم تجنيدها عن طريق العلاج الكيميائي.

تشير بعض الأدلة إلى أن العلاج الكيميائي في الإنسان يرتبط بالاستجابات المناعية المحددة للمستند.

تم إجراء بحث عن المستضدات الاستماتية التي أجريت سابقا في المختبرات و أظهر أن الانقسام caspase من المستضدات الذاتية المنحرفة من الخلايا المبرمجة للموت يسهل تواجدهم المتصالب بواسطة DC .

عند بلعمة الخلايا المبرمجة للموت، يمكن نقل المستضدات المجزأة caspase بكفاءة من قبل الجسيمات فيمفرزات الخلايا، حيث تتم معالجتها من خلال المسار التقديمي النمط I- والتواجد المتصالب في شكل البيبتيدات على جزيئات النمط الاول.

على وجه الخصوص، المستضدات الذاتية، مثل **lamin B1**، الأكتين السيتوبلازمي 1، و **vimentin**، عادة ما يتم احتجازها في سقالات الخلايا. وبالتالي، فهي غير متوفرة للتواجد المتصالب ما لم يتم شطبها بواسطة caspases

تتواجد الاستجابة للخلايا التائية CD8+ لهذه القمم في الالتهابات الفيروسية المزمنة بما في ذلك تلك الناجمة عن فيروس نقص المناعة البشرية الأول وفيروس التهاب الكبد الوبائي سي فضلا عن مرضى التصلب المتعدد، وترتبط مع انذار المرض.

للتحقق مما إذا كان الاستموات الذي يسببه العلاج الكيميائي مناعيا لدى البشر، يجب القيام بتحليل OC للمرضى الذين تم علاجهم بالعلاج الكيميائي في الإعداد المساعد.

من أجل تحديد المستضدات المرتبطة بالعلاجات الكيميائية المناعية (CAAs) ، تم تقييم استجابة خلايا الذاكرة T من مرضى OC مع بروتينات معزولة عن خلايا OC الابتدائية من خلال تقييم استجابتها لبروتينات OC ثنائية البؤرة داخل الهلام الكهربائي.

ثم يتم تمييز CAA جزيئيا من قبل الاستناد الى التحليل الطيف (MS) . استجابات الخلايا T- المرجعي ضد CAAs المستمدة من الخلايا OC المبرمجة للموت (ولكن ليست حية) ترتبط مع البقاء على قيد الحياة لفترات طويلة كاستجابة للعلاج الكيميائي.

وبالتالي دعم نموذج من العلاج الكيميائي الناجم عن موت الخلايا المبرمج كمساعد للمناعة المضادة للورم.

بالإضافة إلى ذلك، تم استنباط خلايا الذاكرة $CD8^+ T$ الخاصة ببروتينات OC الفردية عند التواجد المتصالب لـ CAAs أو بخلايا OC بأكملها (ولكن ليست حية، مما يشير إلى أن التواجد المتصالب لمستضدات الورم واستجابات الخلايا T يمكن أن يسهم في فعالية المضاد الكيميائي المضاد للسرطان).

تم تأكيد استجابات خلايا CD-C و $CD8^+ T$ -specific الخاصة بالمستضد والتي لوحظت أصلاً في الفحص مع البروتينات المستخرجة من الخلايا السرطانية الأولية باستخدام بروتينات مأشوية مقابلة.

من المثير للاهتمام أن نلاحظ أن خلايا $CD4^+$ و $CD8^+ T$ الخاصة بالمستضدات أنتجت إما $IFN-\gamma$ أو IL-17 ، وهو ما يتماشى مع infDCs استقطاب الخلايا Th17 الموصوفة حديثاً في حالات OC البشرية

أظهر التحليل القائم على مرض التصلب العصبي المتعدد من خلال التخصيب لبروتينات مسارات الإجهاد مثل البروتين

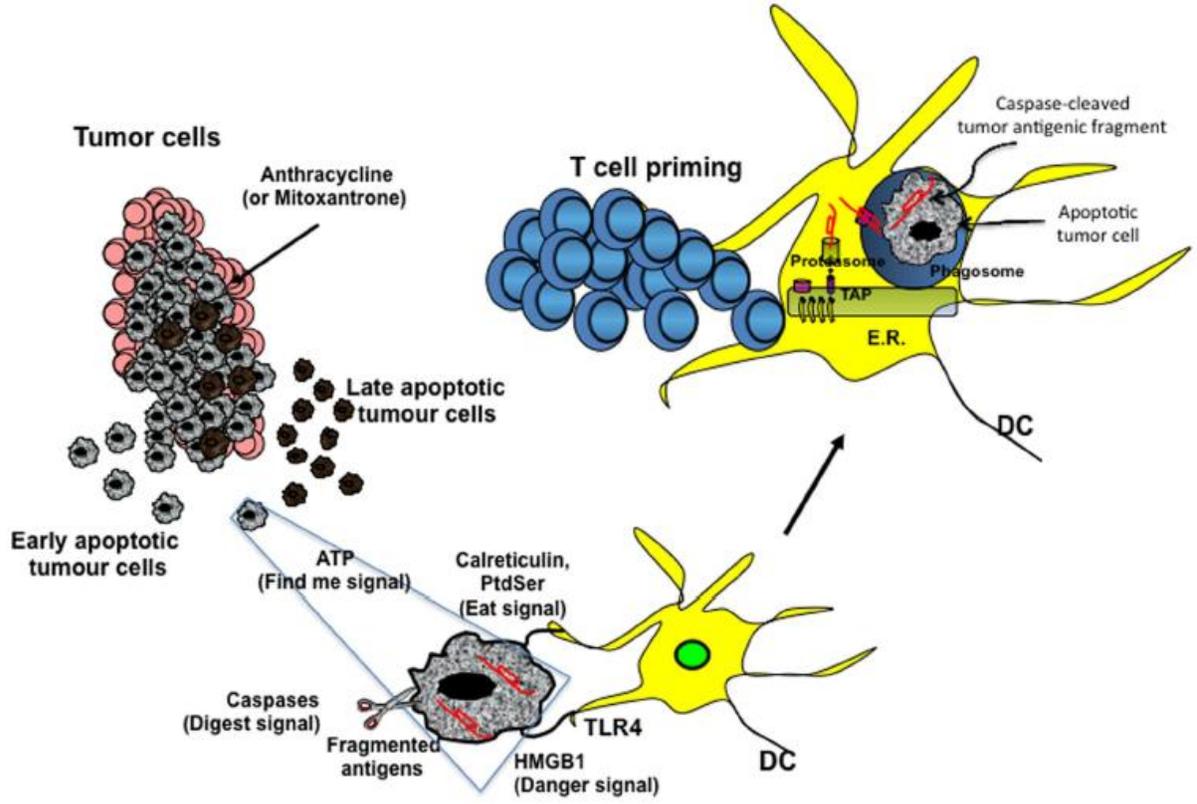
Ras-related ، بروتين الصدمة الحرارية b1 ، وبروتين الصدمة الحرارية **A-B-crystallin**

تقترح هذه البيانات مجتمعةً أن CAAs لا يتطابق بالضرورة مع المستضدات النوعية لخلايا الورم، بل إلى البروتينات المنتشرة في كل مكان ، والتي ، في الظروف العادية ، يتم عزلها في تراكيب الخلايا التي تحد من معالجتها وعرضها على الخلايا التائية. ومع ذلك، نتيجة لتأثير العلاج الكيميائي، يمكن أن يحدث تلاشي الخلايا الورمية على تنظيم مجموعة كبيرة من البروتينات الموجودة في كل مكان والتي تكون كافية للمعالجة اللاحقة والتواجد المتصالب بواسطة DC ، والتي بدورها يمكن أن تقوم بتوليف الخلايا T المناظرة .

هناك العديد من الأسئلة المفتوحة حول كيفية قيام DC بإدارة الاستجابات المناعية أثناء العلاج الكيميائي لدى البشر وما إذا كانت الاستجابة

المناعية للذاكرة ضد CAAs تلعب أي دور في منع انتكاس الورم. كما يمكن الاعتقاد بأن تحديد الارتباطات المناعية الجديدة يمكن أن يساعد في تحسين العلاج المضاد للسرطان ليصبح أكثر استهدافاً وفعالية.

تواجد متصالب من المستضدات المرتبطة بالمعالجات الكيماوية المشتقة من
الخلايا السرطانية التي تؤدي إلى المناعة ضد الورم:



خلايا الورم، بناء على العلاج الكيميائي (انثراسيكلين)، الخضوع لموت الخلايا المناعي.

ووفقاً لنموذج **Kroemer – Zitvogel**, فإن موت الخلايا المناعية (الاستموات، النخر، البلعمة الذاتية، الخ) من الخلايا السرطانية ينطوي على عملية متعددة الخطوات ، بما في ذلك إطلاق إشارات "find-me" (مثل **fractalkine nucleotides** و ATP) جذب الخلايا البالعة أو الخلايا التغصنية (DC)، والتعبير عن إشارات "find-me" [مثل **calreticulin[phosphatidylserine (PtdSer)** التي تسهل التعرف عليها من قبل البالعات أو DCs . وأخيراً ، إطلاق الأنماط الجزيئية المرتبطة بالمخاطر [مثل **high mobility group box 1 protein (HMGB1)** وإشارات أخرى] التي تمكن الخلايا الورمية خلال طور الموت من ان تفقد الميل للحث على التحمل والى تحفيز الاستجابات المناعية القوية المضادة للسرطان.

قد ينشأ عامل إضافي يشارك في نجاح العلاج الكيميائي المناعي وذلك من خلال قدرة **caspases** على قطع وإطلاق شظايا المستضدات الخلوية المرتبطة بالخلية (باللون الأحمر في الشكل)، مما يسهل انتقالها من الجسيمات إلى العصارة الخلوية ومعالجتها بواسطة DCs .

إشارات ("*digest-me*") عبر مسارات المعالجة النمط 1- يركز الشكل على النموذج الذي يقترح أن الشظايا المبرمجة الشبيهة لل*caspase* يتم تقيّمها بواسطة *proteasomes* العصارية في شكل الببتيدات وأن TAPs تنقل نواتج موت الخلايا المبرمج الذاتي الى تجويف الشبكة الإندوبلازمية (ER) حيث يمكن أن تربط جزيء النمط 1 المناسب.

الهدف النهائي من هذه النقاط المتعددة هو تقييم استجابة حواتم الورم واستنباط ذخيرة واسعة من خلايا CD8⁺T الخاصة بالورم في المرضى الذين يخضعون لتراجع الورم استجابة لأنظمة العلاج الكيميائي المناسبة. تمثل هذه الخلايا T الخاصة بالورم الأداة الرئيسية لاكتشاف مستضدات الأورام المناعية من خلال تقييم تلك التي تستجيب لبروتينات الورم المنقى.

.V. المراجع (REFERENCES) :

1. Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, et al. Mining exomic

sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred

tumor-reactive T cells. *Nat Med* (2013) **19**:747–52.

doi:10.1038/nm.3161

2. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and

immunity. *Annu Rev Immunol* (2001) **19**:47–64.

doi:10.1146/annurev.immunol.

19.1.47

3. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing

machines. *Cell* (2001) **106**:255–8. doi:10.1016/S0092-

8674(01)00449-4

4. Satpathy AT, Wu X, Albring JC, Murphy KM. Re(de)fining the dendritic cell

lineage. *Nat Immunol* (2012) **13**:1145–54. doi:10.1038/ni.2467

5. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self.

Science (2002)

296:301–5. doi:10.1126/science.1071059

6. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of

myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* (2012) **12**:253–68.doi:10.1038/

nri3175

7. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*

(1998) **392**:245–52.doi:10.1038/32588

8. Bennett CL, Clausen BE. DC ablation in mice: promises, pitfalls, and challenges.

Trends Immunol (2007) **28**:525–31. doi:10.1016/j.it.2007.08.011

9. Schraml BU, van Blijswijk J, Zelenay S, Whitney PG, Filby A, Acton SE, et al.

Genetic tracing via DNGR-1 expression history defines dendritic cells as a

hematopoietic lineage. *Cell* (2013) **154**:843–58.

doi:10.1016/j.cell.2013.07.014

10. Zelenay S, Reis e Sousa C. Adaptive immunity after cell death. *Trends Immunol*

(2013) **34**:329–35. doi:10.1016/j.it.2013.03.005

11. Segura E, Durand M, Amigorena S. Similar antigen cross-presentation capacity

and phagocytic functions in all freshly isolated human lymphoid organ-resident

dendritic cells. *J Exp Med* (2013) **210**:1035–47.
doi:10.1084/jem.20121103

12. Hammer GE, Ma A. Molecular control of steady-state dendritic cell maturation and immune homeostasis. *Annu Rev Immunol* (2013) **31**:743–91.
doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074929

13. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small antiviral compounds activate immune cells via the TLR7MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* (2002) **3**:196–200. doi:10.1038/ni758

14. Honda K, Sakaguchi S, Nakajima C, Watanabe A, Yanai H, Matsumoto M, et al.

Selective contribution of IFN- α / β signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. *Proc Natl Acad*

Sci U S A (2003) **100**:10872–7. doi:10.1073/pnas.1934678100

15. Reizis B, Colonna M, Trinchieri G, Barrat F, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic

cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? *Nat Rev Immunol*

(2011) **11**:558–65.doi:10.1038/nri3027

16. Cisse B, Caton ML, Lehner M, Maeda T, Scheu S, Locksley R, et al. Transcription

factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell

development. *Cell* (2008) **135**:37–48.

doi:10.1016/j.cell.2008.09.016

17. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiochia G, Hosmalin A, et al.

Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*

(2013) **38**:336–48. doi:10.1016/j.immuni.2012.10.018

18. Pinzon-Charry A, Ho CS, Maxwell T, McGuckin MA, Schmidt C, Furnival C,

et al. Numerical and functional defects of blood dendritic cells in early- and late stage

breast cancer. *Br J Cancer* (2007) **97**:1251–9.

doi:10.1038/sj.bjc.6604018

19. Perrot I, Blanchard D, Freymond N, Isaac S, Guibert B, Pacheco Y, et al. Dendritic

cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature

stage. *J Immunol* (2007) **178**:2763–9.

20. Bellone G, Carbone A, Smirne C, Scirelli T, Buffolino A, Novarino A, et al. Cooperative

induction of a tolerogenic dendritic cell phenotype by cytokines secreted

by pancreatic carcinoma cells. *J Immunol* (2006) **177**:3448–60.

21. Lee BN, Follen M, Rodriguez G, Shen DY, Malpica A, Shearer WT, et al. Deficiencies

in myeloid antigen-presenting cells in women with cervical squamous

intraepithelial lesions. *Cancer* (2006) **107**:999–1007.

doi:10.1002/cncr.22092

22. Ormandy LA, Farber A, Cantz T, Petrykowska S, Wedemeyer SH, Horning M,

et al. Direct ex vivo analysis of dendritic cells in patients with hepatocellular

carcinoma. *World J Gastroenterol* (2006) **12**:3275–82.

23. Pinzon-Charry A, Ho CS, Laherty R, Maxwell T, Walker D, Gardiner RA, et al.

A population of HLA-DR+ immature cells accumulates in the blood dendritic

cell compartment of patients with different types of cancer.
Neoplasia (2005)

7:1112–22. doi:10.1593/neo.05442

24. Kusmartsev S, Eruslanov E, Kübler H, Tseng T, Sakai Y, Su Z, et al. Oxidative

stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor-induced

immune suppression in renal cell carcinoma. *J Immunol* (2008) **181**:346–53.

25. Yang L, Huang J, Ren X, Gorska AE, Chytil A, Aakre M, et al. Abrogation of TGF

beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells

that promote metastasis. *Cancer Cell* (2008) **13**:23–35.
doi:10.1016/j.ccr.2007.

12.004

26. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al.

Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated

genes. *Nature* (2013) **499**:214–8. doi:10.1038/nature12213

27. Spisek R, Charalambous A, Mazumder A, Vesole DH, Jagannath S, Dhodapkar

MV. Bortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity

to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90

on dying tumor cells: therapeutic implications. *Blood* (2007) **109**:4839–45.

doi:10.1182/blood-2006-10-054221

28. Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Agostinis P, Vandenabeele P.

Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* (2012)

12:860–75. doi:10.1038/nrc3380

29. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini JL, et al.

Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *NatMed*

(2007) **13**:54–61. doi:10.1038/nm1523

30. Martin SJ, Reutelingsperger CP, McGahon AJ, Rader JA, van Schie RC, LaFace

DM, et al. Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is

a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition

by overexpression of Bcl-2 and Abl. *J Exp Med* (1995) **182**:1545–56.

doi:10.1084/jem.182.5.1545

31. Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U, Tesniere A, Bjorklund AC, Chapman DC,

et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell

death. *EMBO J* (2009) **28**:578–90. doi:10.1038/emboj.2009.1

32. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al.

Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer

chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* (2007) **13**:1050–9. doi:10.

1038/nm1622.