Necrosis VS. Apoptosis

		النخر الخلوي	الموت الخلوي المبرمج
كيفية الموت		غير منظم Accidental	منظم programmed
حدوثها		منفعل Passive	فاعل Active
حجم الخلية	تناسب عكسي	يزيد (انتباج)	ينقص (انكماش)
كثافة الخلية		تنقص	تزداد
تركيز Ca++ البلازمي		ينقص	يزداد
انحلال الغشاء البلازمي		الخطوة الأولى	الخطوة الأخيرة
انحلال ال DNA		الخطوة الاخيرة	الخطوة الأولى
السرعة		سريع Rapid	بطيء Slow (3 ساعات)
عضيات الخلية		تنحل Lysis	ترتص (تندمج) Compact
حصول الالتهاب		نعم	لا
التندب Cicatrisation		نعم	لا

المورثات الكابحة للورم

Tumor suppressor genes

- **Chr17 TP53 (P53):** حارس الـ DNA، (ذكرنا سابقاً السرطانات التي تحدث نتيجة طفرته).
- **Chr13 RB1:** طفرته متورطة بحدوث retinoblastoma و **سرطان رئة صغير الخلايا**.
- **Chr5 APC:** تتدخل في سرطان الكولون (تحدثنا عنها في المحاضرة السابقة).
- **Chr18 DCC:** تعمل على **مستوى سطح الخلية** وهي أيضاً متورطة في **سرطان الكولون** والمستقيم مثل APC ولكنها تعمل في مكان مختلف (موجودة على صبغي مختلف).
- **Chr11 WT1:** تعمل **داخل النواة**، وتتورط في حدوث **سرطان ويلمز** و **سرطان الرئة**.
- **BRCAs:** اكتشفت فيها طفرات في حالات **أورام الثدي**.

المورثة الكابحة P53

❖ تحتل **المرتبة الأولى في كبح الورم** لذلك تعد الملاك الحارس لـDNA.

❖ آلية عملها تتجلى في حال تأذي DNA الخلية لسبب ما قد يكون نقص أكسجة Hypoxia، يرتفع التعبير المورثي للمورثات الكابحة للانقسام أو للورم Tumor Suppressor TS، وبالنسبة لـ P53 فهو يعمل حسب الخطط التالية (هام):

A. يحاول **إصلاح الأذية** الحاصلة بتفعيل مورثة GADD45.

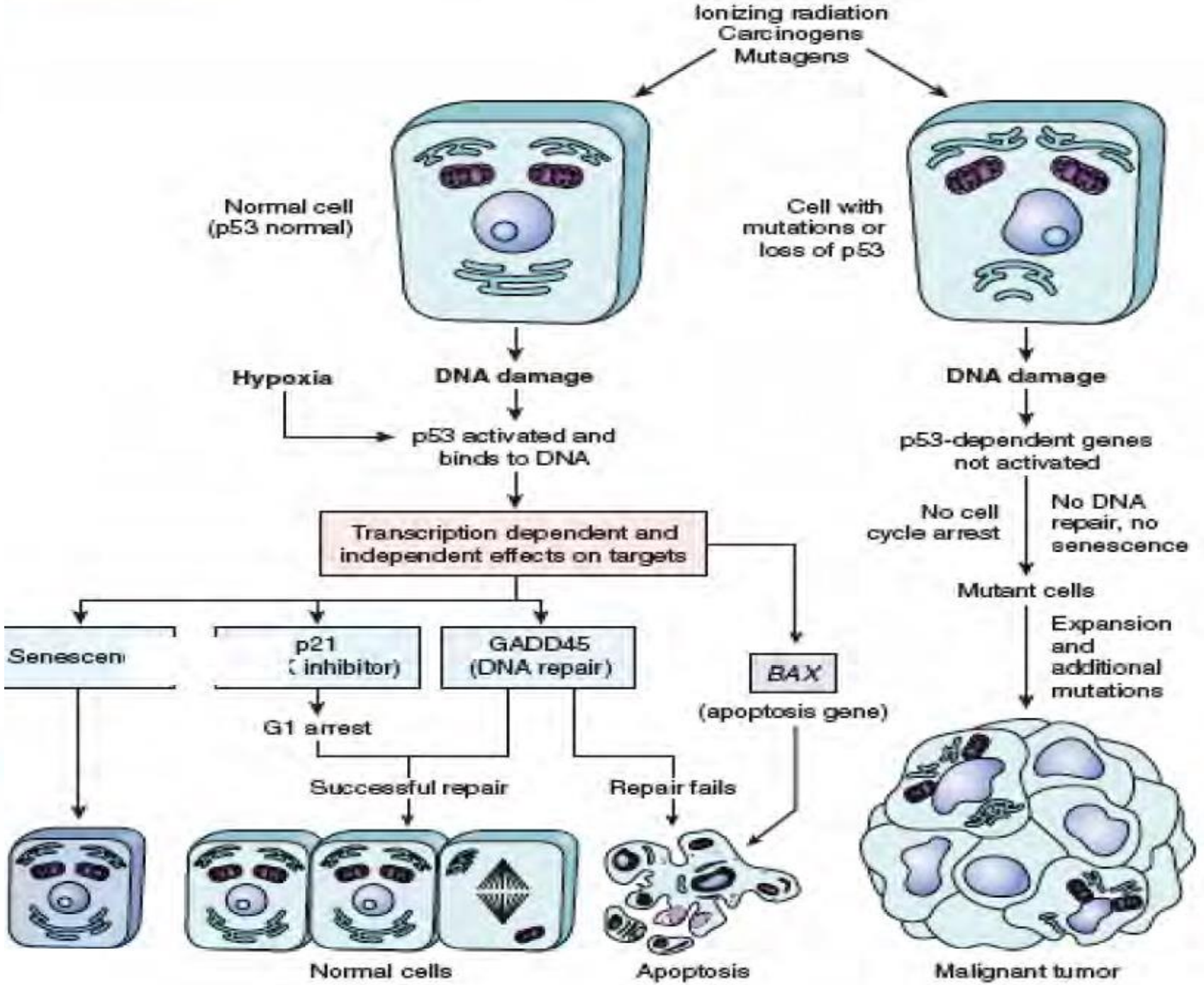
A. يحاول **إصلاح الأذية** الحاصلة بتفعيل مورثة GADD45.

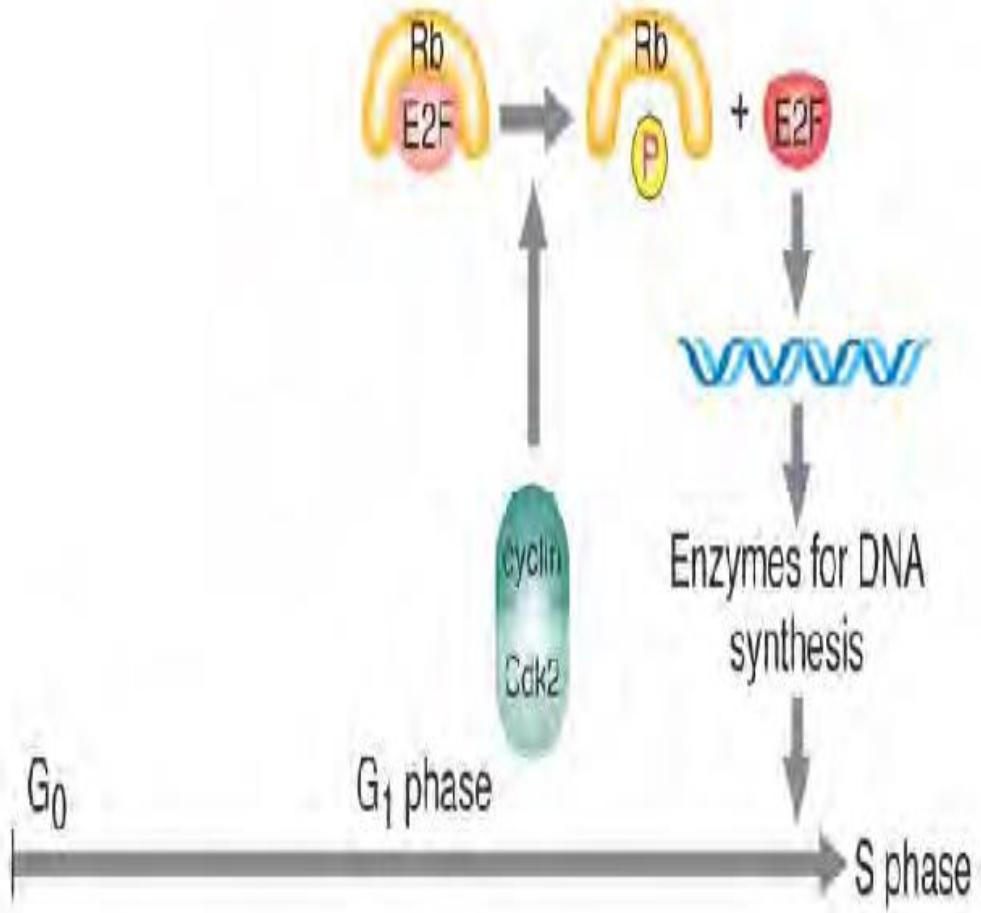
B. إذا لم ينجح بالإصلاح يقوم **بإيقاف الانقسام** أو الدورة الخلوية Cell Cycle في مرحلة G1 من خلال تثبيط CDKs.

C. وإذا لم ينجح بذلك يقوم P53 كمحاولة أخيرة بتفعيل مورثة **الاستموات الخلوي** BAX.

❖ فلو أصاب P53 طفرة ما وأصبحت غير فعالة، فعندها يمكن لخلية حمضها النووي شاذ أن تتقسم بشكل غير مضبوط وتنتج كتلة ورمية.

المخطط التالي يشرح
الكلام السابق
بشكل مبسط وواضح ♥:





أذية الـ DNA ← تفعيل P53 ← تنشيط P21

← منع فسفرة pRb ←

بقاء pRb مرتبطاً بعوامل الانتساخ (E2F..)

← إيقاف تكاثر الخلية في الطور G1

RB

BRCA (Breast Cancer)

BRCA 1:

- هي مورثة **كابحة للورم**، يتم فسفرتها بواسطة ATM kinase
- تترافق طفراتها مع خطر الإصابة بأورام ثدي **مبكرة**، وكذلك أورام مبيض ولكن **بنسبة أقل**.

إن لـ BRCA1 تداخل مباشر بـ : بروتين الـ P53 (تحريض بروتين الـP21)، عامل الإنتساخ CREB
RNA polymerase holoenzyme، و بروتينان هما BAP1 - BARD1

:BRCA 2

- هي مورثة **كابحة للورم أيضاً** أكبر من سابقتها.
- حدوث طفرات فيها يسبب خطورة الإصابة بأورام ثدي بنسبة مشابهة لسابقتها، وكذلك خطورة أورام مبيض ولكن بنسبة أقل.
- كما أن الطفرات في BRCA2 تزيد خطورة حدوث سرطان الثدي **عند الرجال**.
- تسبب زيادة خطورة أورام **البنكرياس والميلانوما**.

♠ عند اليهود الأشكناز نسبة حاملي طفرات BRCA 1 أو BRCA 2 هي 40/1 نسبة عالية.

APC Chr5

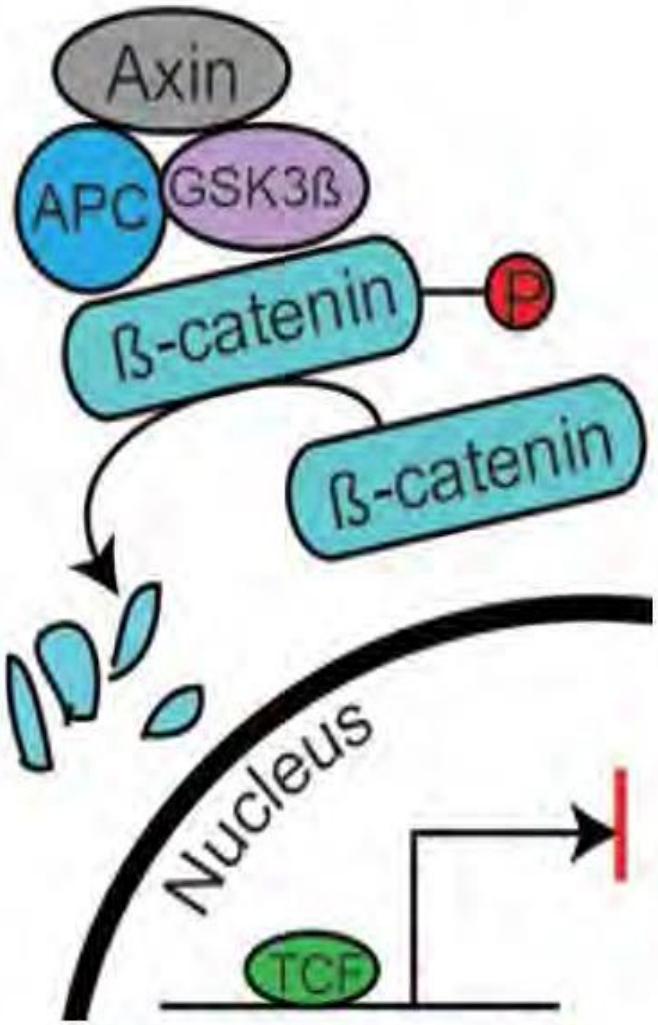
- مورثة **كابحة للورم**.
- في الحالة الطبيعية يتوضع بروتين APC في **السيتوبلاسما**، حيث يتداخل مع عدة بروتينات داخل خلوية مثل (β-catenin) فيشكل معقد complex، ويلعب دور مثبط لها أي:

Negative regulator of β- catenin signaling

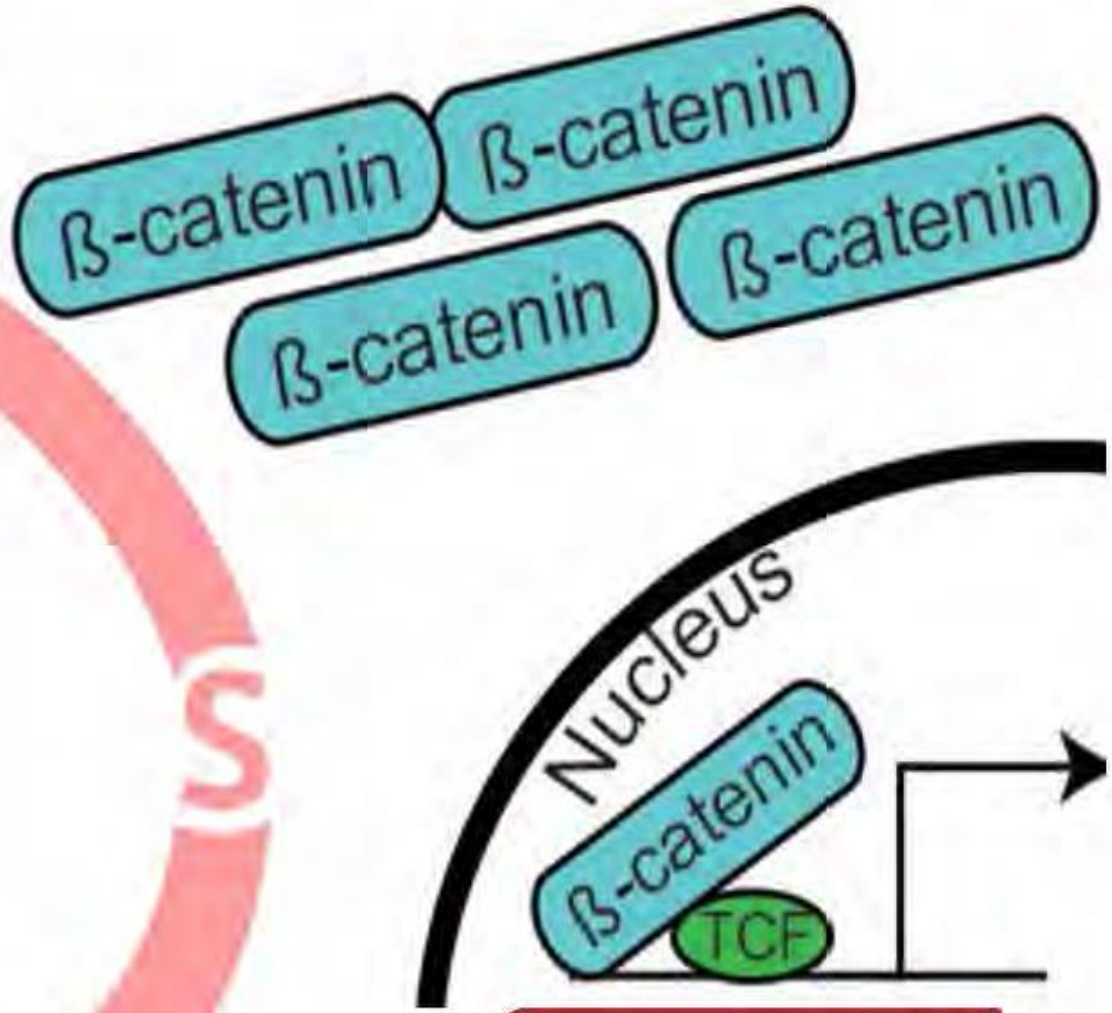
- أما عند تثبيط APC يتحرر β- catenin و يدخل إلى النواة و يحرض التكاثر، وهنا دخلنا في مرحلة الخطر لتكون ورم.

☑ **بالنتيجة:** APC مورثة كابحة للورم تعبر عن بروتين بلاسمي مهمته **ربط** بروتين β- catenin ومنعه من الدخول إلى النواة لتقوم مواد أخرى بتحطيم β-catenin ومنع تحريض الانقسام الشاذ.

☑ إن وجود β-catenin في النواة حصراً يكون خطراً، و يكون طبيعياً في باقي الخلية.



عند عمل APC



عند تثبيط APC

المورثات الورمية Oncogenes

توجد مورثات تدعى في الحالة الطبيعية بطلائع المورثات الورمية Proto-oncogenes، والتي تتحول بفعل طفرات إلى مورثات ورمية Oncogenes تسبب حدوث السرطان.

- سندرس عدة أمثلة عليها وكل مثال منها يؤثر على أحد مستويات الدورة الخلوية:

- HER-2 أو c-erb2: على مستوى مستقبل في الغشاء الخلوي.
- Ras Chr12: على مستوى النقل السيتوبلاسمي.
- cMYC Chr8: تعد عامل انتساخ.
- CDKs: عوامل ضمن النواة، محرّضة للانقسام الخلوي، تفعيلها يزيد التكاثر.
- Bcl2 Chr18: معاكسة لـ BAX و بالتالي مثبطة للموت الخلوي المبرمج.

HER-2 (c-erb2-EGFR)

EGFR: The Epidermal Growth Factor Receptor.

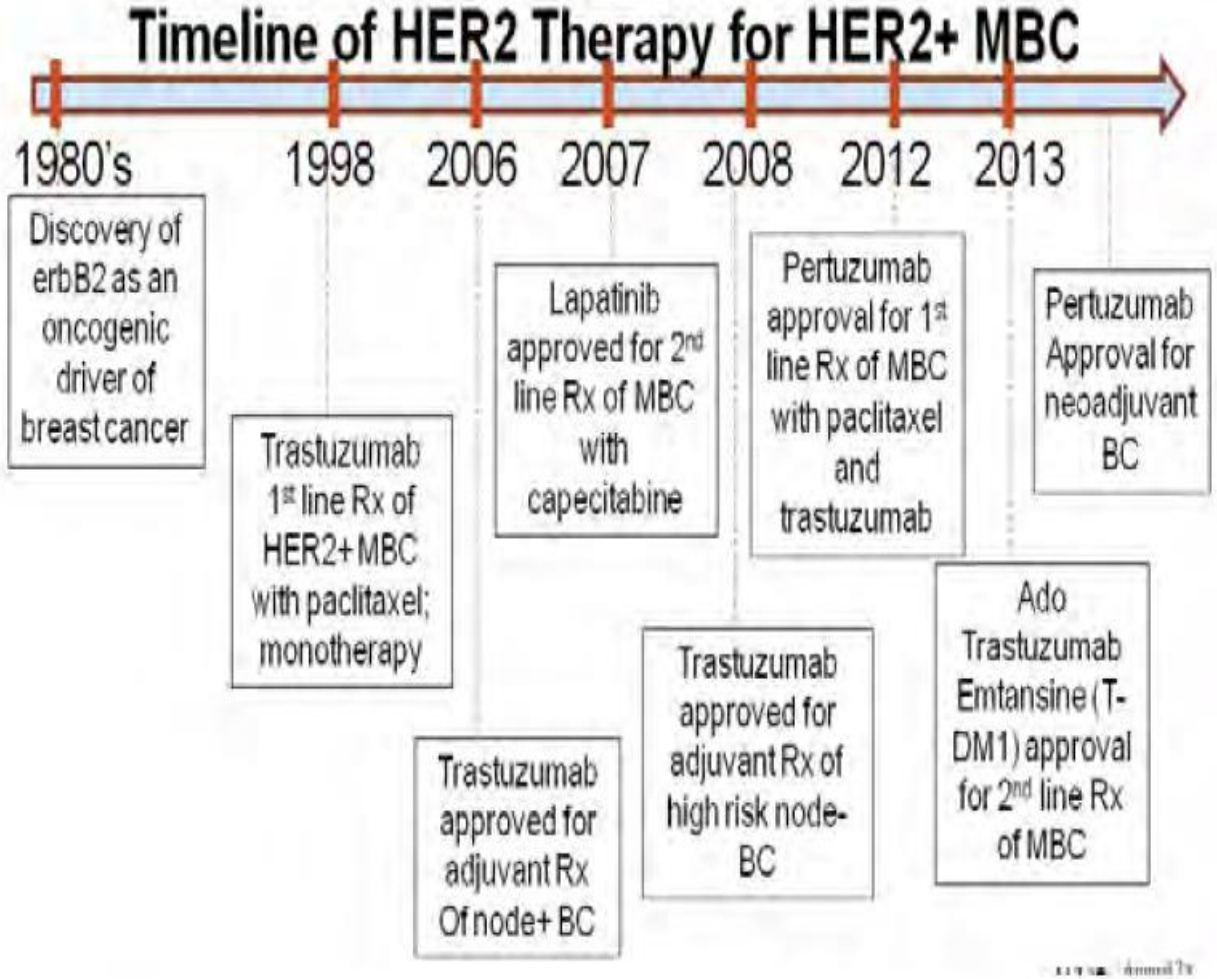
HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2.

- منتج جين HER-2 هو البروتين HER-2 وهو مستقبل غليكوبروتيني عابر للغشاء Trans membrane glycoprotein receptor، وهو مستقبل لعامل النمو EGF ووجودها عامل إنذاري سيئ Poor-prognosis.

- يحدث فيها في 25٪ من حالات سرطان الثدي: تضخم Amplification أو فرط تعبير Overexpression.

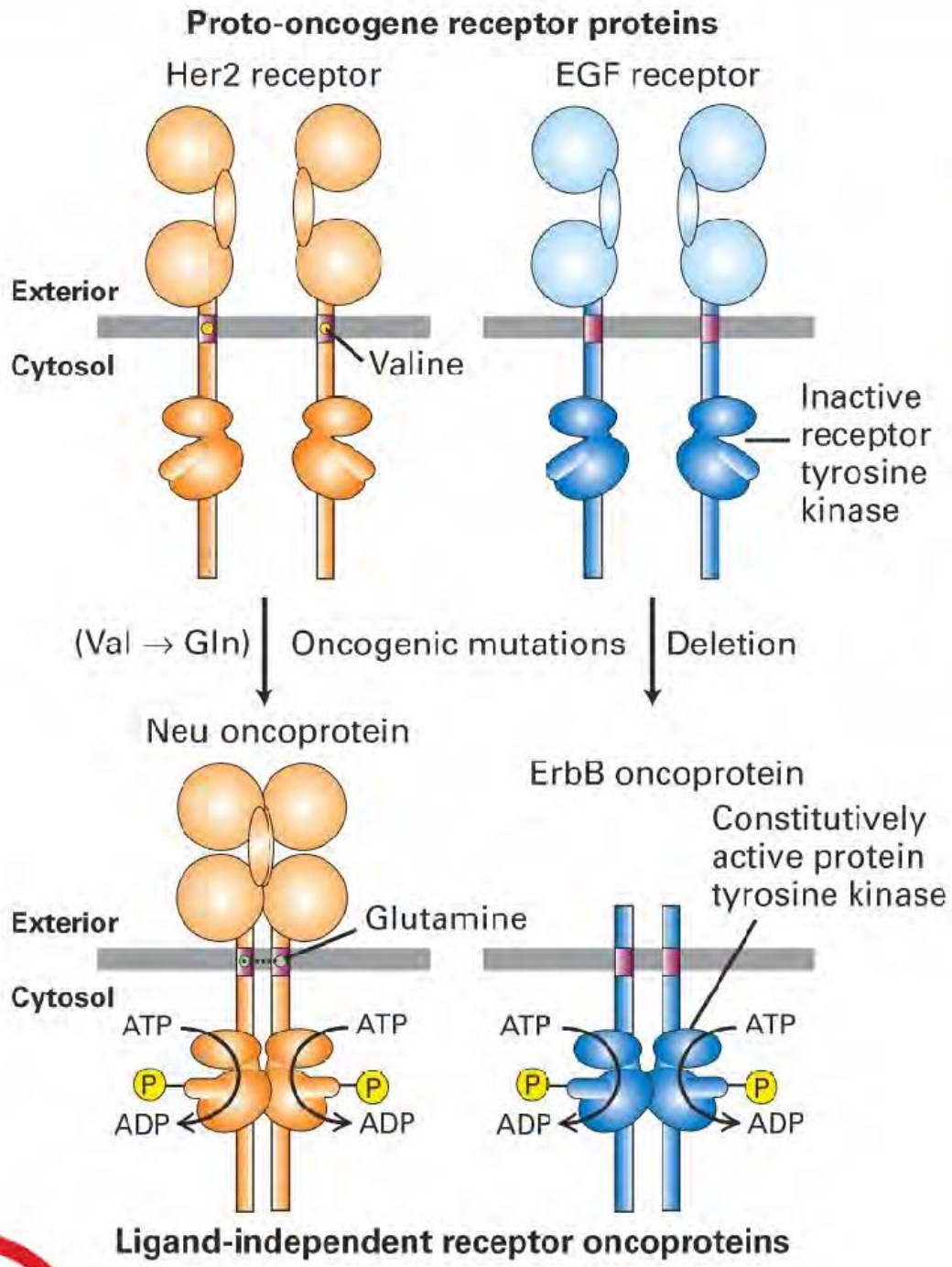
- عامل جيد للتنبؤ بالاستجابة للعلاج الهرموني و الكيماوي والجزيئي (إمكانية العلاج أكبر).

من العلاجات الضدية وحيدة النسيلة Monoclonal antibody therapies:



- Herceptin الذي يستهدف HER-2.
- Cetuximab الذي يستهدف الـ EGFR.

مخطط زمني للعلاجات المستهدِفة
للـ HER2.
نلاحظ اكتشاف erbB2 كمورثة ورمية
لسرطان الثدي في الثمانينات.

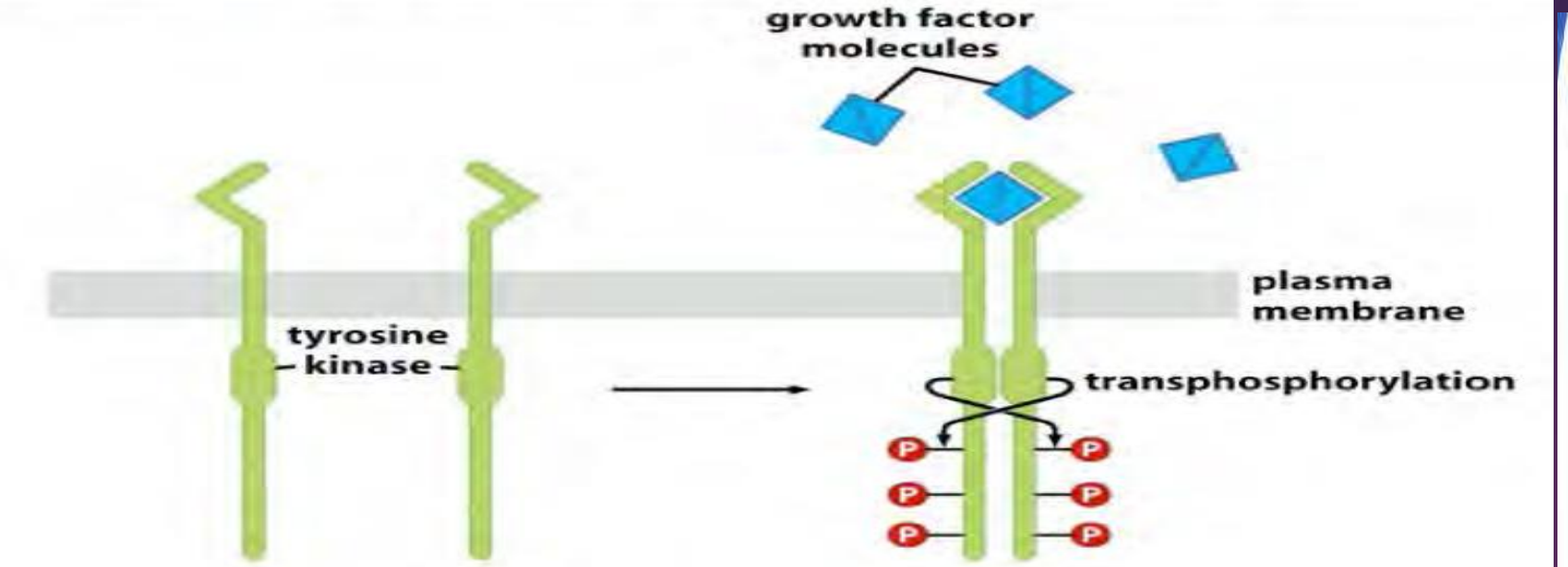


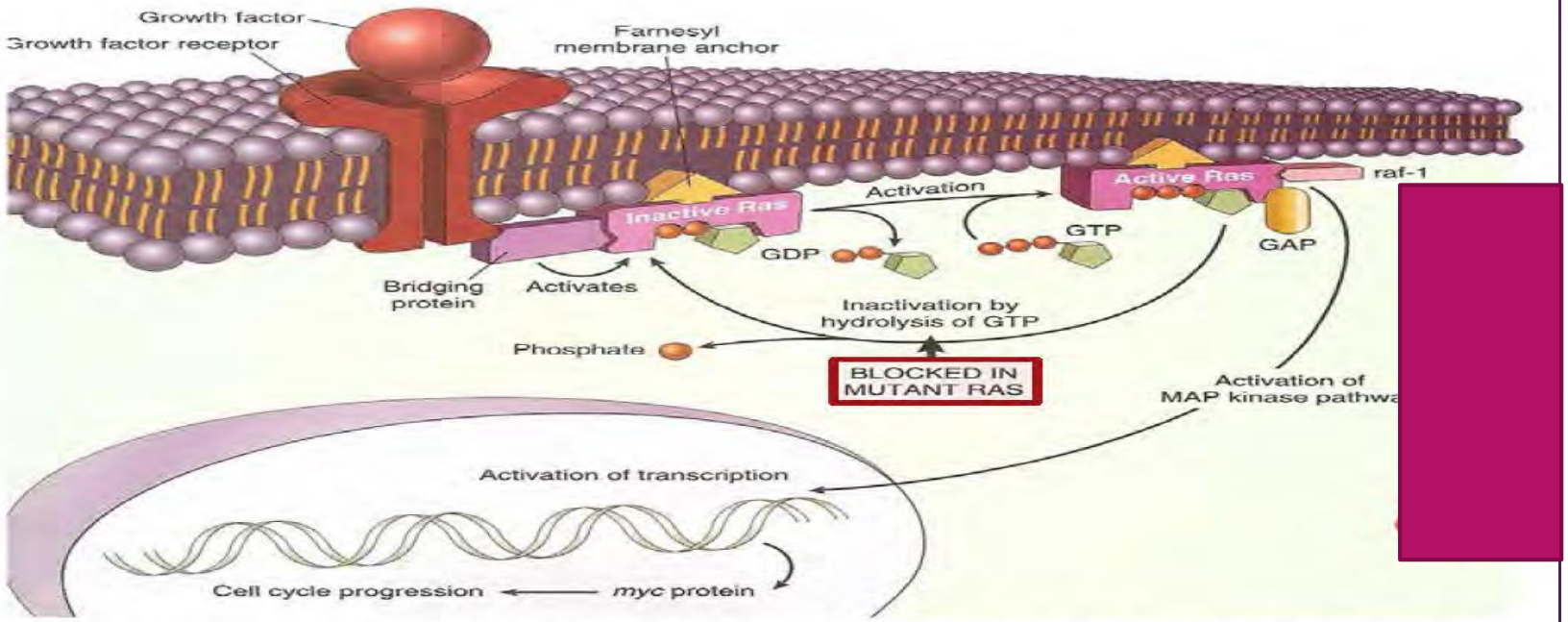
يمثل الشكل المجاور تأثير الطفرات الورمية على طلائع المورثات الورمية التي ترمّز لمستقبلات سطح الخلية، نلاحظ أن تقارب الذراعين أو حذفهما يسبب تفعيلاً مستمراً لبروتين التيروزين كيناز.

ننتقل لدراسة طليعة مورثة ورمية هامّة تعمل منتجاتها بالارتباط مع الغوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP binding proteins) وهي مورثة الـ Ras..

Ras Chr12

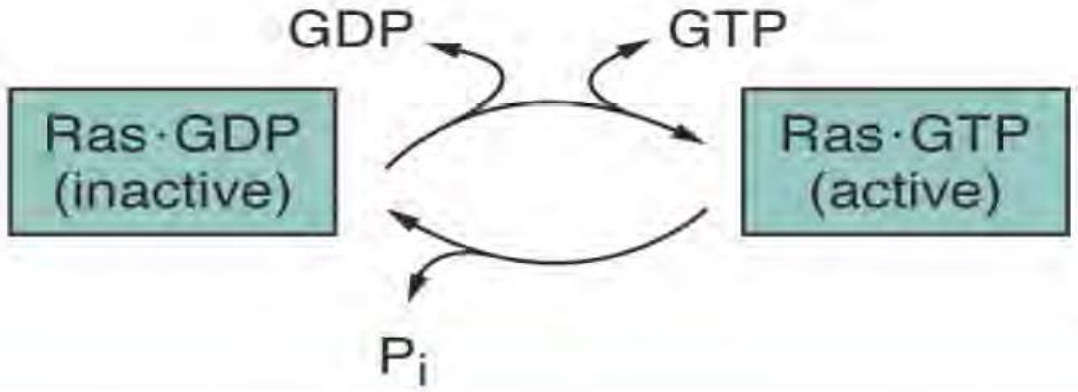
- لها دور في نقل إشارة النمو.
- هي الأكثر شيوعاً كشذوذ في المورثات الورمية عند الإنسان (30٪ من أورام البشر).
- أكثرها تورطاً في استدعاء عوامل نمو الأوعية vEGF.
- تربط بالـ GTP و الـ GDP.
- ترتبط في الحالة غير الفعالة بالـ GDP، عند تفعيلها تحدث فسفرة ويتحول GDP إلى GTP.
- فترة حياة الـ Ras المفعل قصيرة بسبب وجود الـ GTPase الذي يحلمه GTP إلى GDP.





شكل توضيحي لانتقال الإشارات من خارج الخلية إلى السيتوبلازما عبر مستقبلات التيروزين كيناز (RTKs).

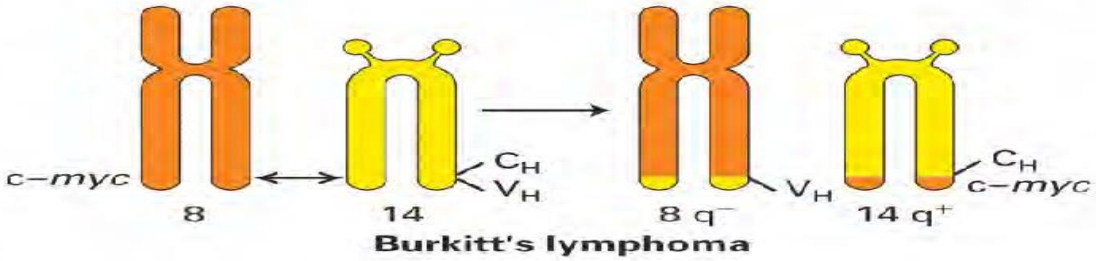
راسة طليعة مورثة ورمية هامّة تعمل منتجاتها بالارتباط مع
لثي الفوسفات (GTP binding proteins) وهي مورثة الـ Ras



حدوث طفرة في مورثة الـ Ras، تعد من مراحل التحول إلى كارسينوما في الكولون.

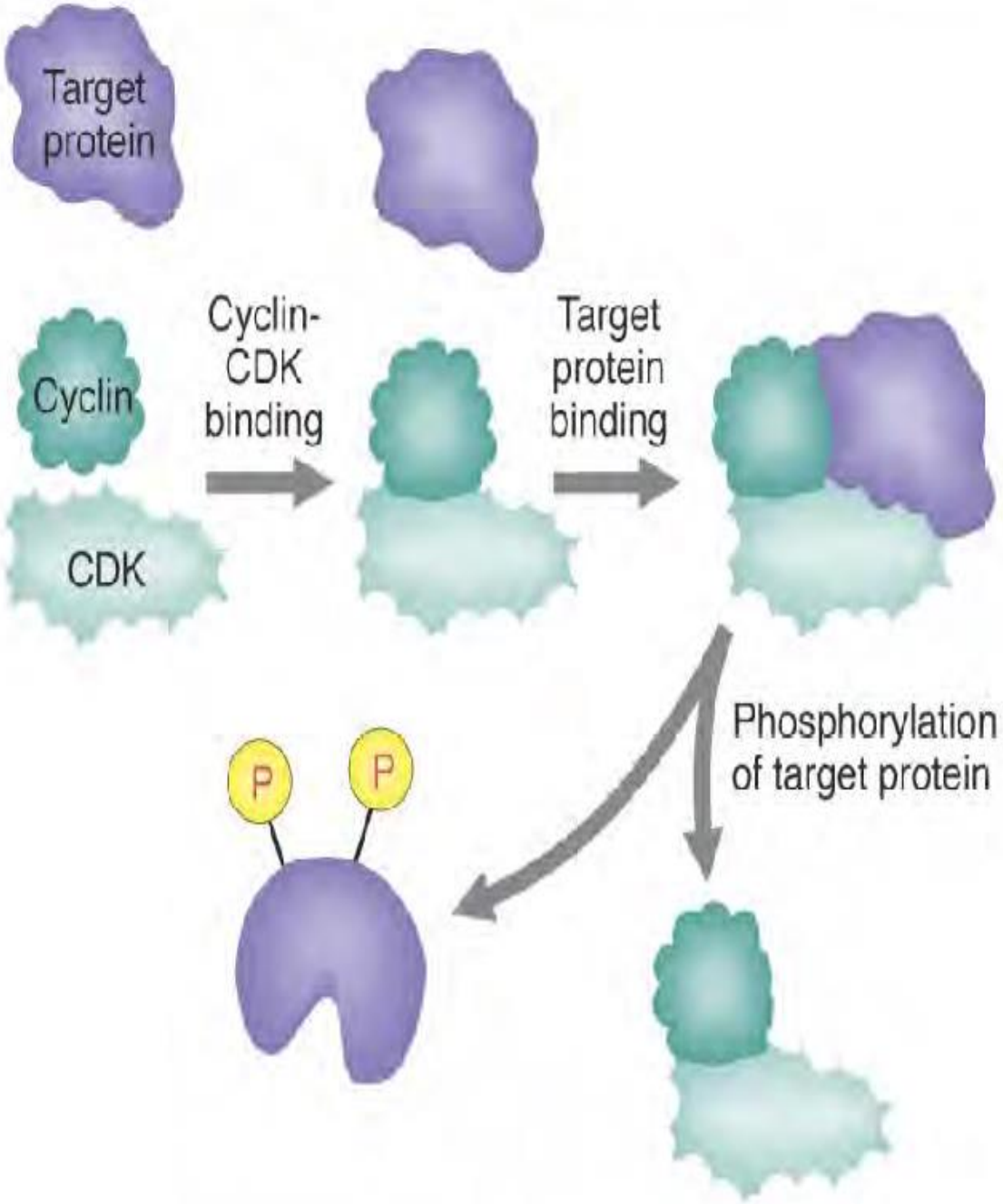
c-MYC

- **في الحالة الطبيعية:** عندما تصل الإشارة إلى الخلية المستريحة لتنقسم، يرتبط MYC بـ DNA مسببة تفعيلاً نسخياً لعدة مورثات، ومنها CyclinD1 وهي مورثة يقود الناتج عنها الخلية إلى الدورة الخلوية ويعود مستوى MYC إلى الخط القاعدي حالما تبدأ الدورة الخلوية.
- **في الأشكال الورمية:** تترافق باستمرار التعبير أو فرط التعبير، حتى في حال غياب عوامل النمو.
- تكون طفرة الـ MYC:
  - تضخيم (Amplification): نوروبلاستوما
  - إزفاء (translocation) مع مورثات الغلوبيولينات المناعية (22-14-8,2)t: لمفوما بوركيت.



Cyclin and cyclin depending kinase (CDKs)

- إن السكلين (والكيناز المعتمد عليه) يؤمن **الدخول النظامي** في دورة الحياة الخلوية عن طريق **تسهيل فسفرة pRb**.
- الـCDKs يمكن أن تنقلب إلى مورثات ورمية.
- يتم تفعيل الكيناز عن طريق ربطها بعائلة من البروتينات تدعى السكلين[3].
- عند تحريض الخلايا في G1 بواسطة عوامل النمو يرتفع السكلين D وهذا يقود إلى فسفرة pRb وبالتالي تتحرر عوامل النسخ(E2F) وبالتالي تحريض تركيب الـDNA.
- كل تحول ضمن أطوار الدورة الخلوية يحتاج إلى تفعيل سكلينات محددة(A,B,C,D).



نلاحظ كيف يرتبط السيكلين مع الـ CDK ثم يربطان البروتين الهدف وتتم فسفرته (تكون هذه الفسفرة عابرة).

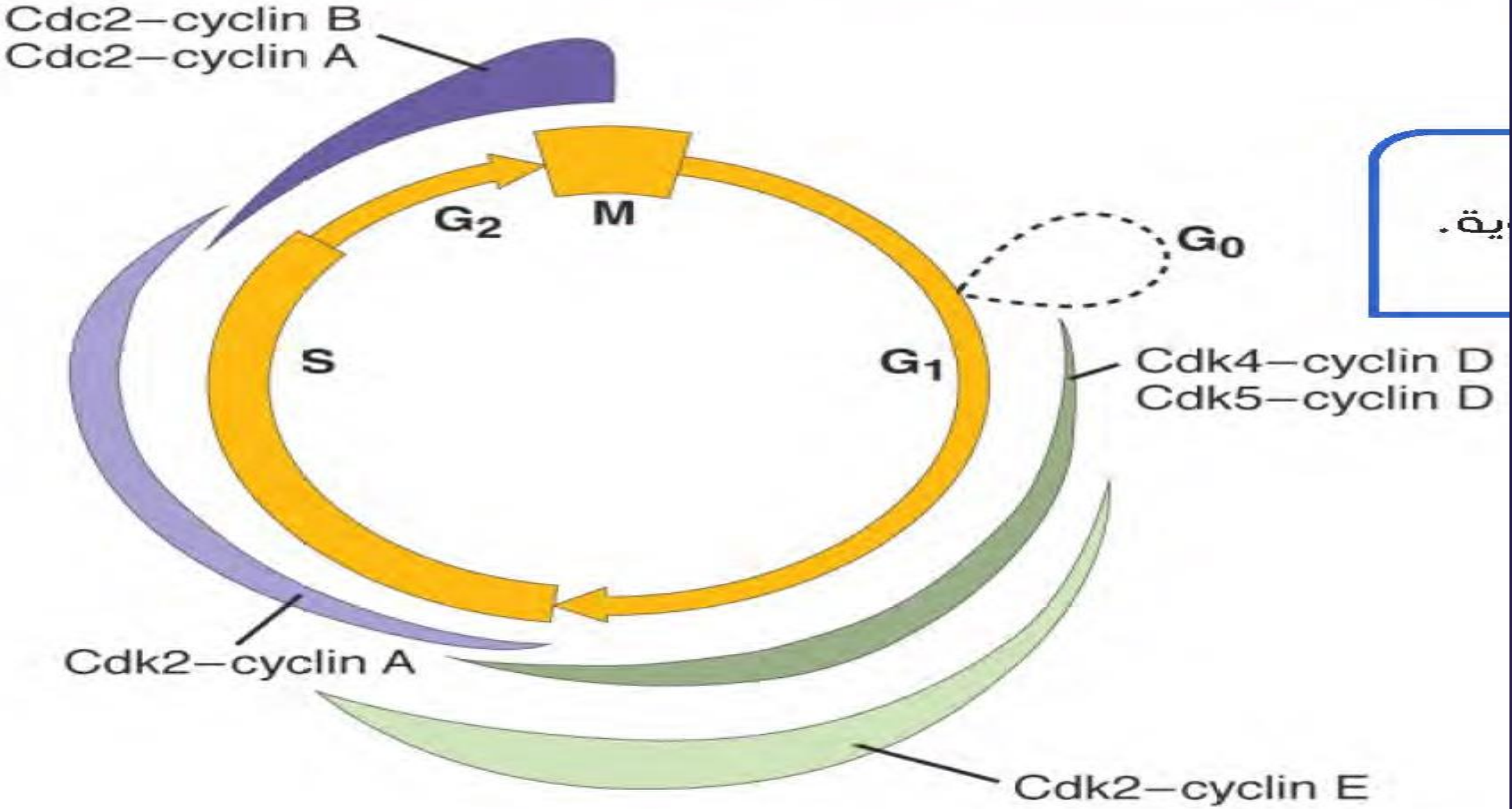
الدورة الخلوية Cell Cycle:

M: من كلمة Mitosis، و فيه تقوم الخلية بالانقسام.

G1: الطور بين نهاية الانقسام و بدء تضاعف الـ DNA.

S: من كلمة Synthesis و فيها يحدث اصطناع الـ DNA.

G2: الطور بين نهاية تضاعف الـ DNA و بداية الانقسام الجديد.


Cdc2–cyclin B
Cdc2–cyclin A
G2
M
G0
S
G1
Cdk4–cyclin D
Cdk5–cyclin D
Cdk2–cyclin A
Cdk2–cyclin E

	المورثات الكابحة للورم	المورثات الورمية
نوع طفراتها	أغلب طفراتها مقهورة	أغلب طفراتها قاهرة
وجودها	موجودة بشكل طبيعي ضمن الخلية و هي ضرورية للغاية	تنشأ بعد حدوث طفرة على مورثات تدعى Proto-oncogene
أمثلة عنها	DCC / APC / RB1 / P53 MSH2 / BRCAs / WT1	HER-2 أو Ras / c-erb2 Bcl2 / CDKs / cMYC

البيولوجيا الجزيئية للأورام وتأثيراتها على العلاج

عند علاج مرضى السرطان يتبادر إلى ذهننا السؤال التالي

لماذا تكون الاستجابة على العلاجات الكيميائية و العلاجات الأخرى..
مقتصرة على **بعض** مرضى السرطانات!!

- ✓ يكمن الجواب في أن بعض السرطانات التي تبدو متشابهة وفقاً لأخصائيي علم الأمراض According to pathologists قد تكون مختلفة عن بعضها على المستوى الجيني - الجزيئي Molecular - Genetic Level.
- ✓ هذا التبرير يبدو منطقياً في ضوء فهمنا أنّه **لا يوجد جين واحد فقط يسبب حدوث السرطان**.

العلاج الشخصي Personalized treatment

يعد عصرنا الحالي "عصر العلاج الشخصي The era of personalized Medicine".

العلاج الشخصي يتم عبر ما يلي:

- ✓ تطبيق العلاج الصحيح، للمريض الصحيح، بالجرعة الصحيحة، و الوقت الصحيح.
- ✓ و بالتالي هناك نمط من العلاج سيتطور من خلال استخدام علاجات نوعية تكون الأفضل و الأكثر ملائمة للنمط الظاهري لكل فرد.

مثال:

مريضة سرطان ثدي **لا يظهر لديها** تبدلات هرمونية **لا تحتاج** إلى علاج هرموني.

مريضة سرطان ثدي و **لديها** تبدلات هرمونية **تكون بحاجة** إلى العلاج الهرموني.

أنماط علاج السرطان

الجراحة: لإزالة الأورام السرطانية.

العلاج الكيميائي: مهاجمة و قتل الخلايا السرطانية للسيطرة على نمو الورم و منعه من الانتشار إلى مناطق مختلفة في الجسم.

العلاج الشعاعي: نوع محدد من الطاقة تدعى الأشعة المؤينة تقتل أو تقلص الورم.

العلاج البيولوجي (الحيوي): مواد بيولوجية (انترلوكينات) تحفز الجهاز المناعي أو نقي العظم.

العلاج الليزري: يستخدم الليزر (أشعة قوية و موجهة من الطاقة الضوئية) للأورام السطحية.

زراعة نقي العظم.

العلاج الموجه.

العلاج الموجه Targeted therapy

صممت العلاجات الموجّهة للتدخل مع جزيئات محددة داخل الخلايا السرطانية التي تعتبر بالغة الأهمية لنمو السرطان، الخلود، الغزو..

العلاج يستهدف عدة مواقع من الغشاء الخلوي حتى النواة، بالإضافة إلى مراقبة الإشارات خارج الخلوية المتورطة في حدوث السرطان.

العلاج الشعاعي و الكيميائي Radiation & Chemotherapy

الإشعاع أو العلاج الكيميائي الذي يعطى **قبل** الجراحة لتقليص القسم المراد استئصاله جراحياً، و جعل التكهن بمعدل بقاء أعلى، و عدم ترك خلايا سرطانية، يدعى Neoadjuvant treatment.

الإشعاع أو العلاج الكيميائي الذي يعطى **بعد** الجراحة لدعم الشفاء و لتحسين السيطرة على الورم (و / أو) خفض خطر النقائل، وإطالة البقاء على قيد الحياة، يدعى Adjuvant treatment.

- هنالك معايير معينة (منها معيار TNM..) لتحديد الحاجة إلى العلاج الشعاعي أو الكيميائي.
- حيث أن هذه العلاجات قد لا تؤدي إلى فائدة إضافية على بقاء المريض و لا تقوم إلا بزيادة إنهاك المريض.
- أو قد تكون العلاجات مكلفة و غير ضرورية فالمريض قادر على البقاء بدونها.

تحديد مراحل السرطان

حسب معيار TNM:

- T من كلمة Tumor تتعلق بحجم أو امتداد الورم.

في سرطان الثدي كلما كان حجم الورم أكبر كان الإنذار أسوأ.

- N من Lymph Nodes و هي تعني حالة العقد اللمفية،

و تختلف دلالتها من عضو لآخر (مثلاً N1 في الثدي دلالتها مختلفة عن N1 في الدرق).

- M مشتقة من كلمة Metastases.

حيث M1 تشير إلى وجود نقائل أما M0 تعني أن الورم غير منتقل (حسب التشريح المرضي).

حسب تعريف السرطان:

المرحلة	تعريفها
مرحلة 0	سرطانة في المكان (In Situ)، الخلايا السرطانية موضّعة و لم تغزو النسج المجاورة و بدون غزو لا يمكن للورم أن ينتشر و معدل نجاح العلاج هو 100٪
مرحلة I	الورم البدئي صغير لكنه يغزو النسج المحيطة به. الورم هنا قام بالغزو لكنه لم ينتشر (لم يعطي نقائل).
مرحلة II	الورم البدئي أكبر لكن لا زال الورم لم يعطي أي دليل على الانتشار.
مرحلة III	الورم هنا انتشر إلى العقد اللمفاوية (الغدد اللمفاوية) الموجودة في المنطقة نفسها من الجسم.
مرحلة IV	السرطان انتشر إلى مكان ما غير المكان النسيجي أو العضو الذي بدأ فيه.

التجارب السريرية على السرطان Cancer clinical trials

☑ هي الأبحاث و التجارب السريرية على السرطان التي تضمن المرضى أو الدراسات المخبرية المجراة على Materials (كالدم و النسج) مأخوذة من المرضى.

☑ يتطوع المرضى في هذه الدراسات **بعد أخذ موافقتهم المستنيرة** Informed Consent.

☑ تهدف التجارب السريرية إلى معرفة مدى سلامة و فعالية الأدوية الجديدة للسرطان.

☑ تتألف التجارب من **4 مراحل** Four Phases.

☑ من اسمها Clinical يجب أن نلاحظ أنّ **جميع المراحل تجرى على المرضى**.

☑ غالباً يكون العلاج موجهاً لسرطان لم يكشف له علاج نهائي بعد.

☑ أنماطها: تجارب تضم دواءً وهمياً Placebo، تجارب عشوائية، تجارب التعمية Blinded.

المرحلة	يتم فيها
مرحلة I	في المرحلة هذه يتم اختبار الدواء على عدد قليل و ذلك بهدف تحديد الحد المفيد و الحد الضار لمعرفة الجرعة المناسبة من الدواء. اخلاقياً يجب أن يكون المريض قد جرب سابقاً كل العلاجات الأخرى دون أن يستفيد، و لا يشترط أن يكون المرضى مصابين بنفس السرطان.
مرحلة II	اختبار الدواء على المرضى المشابهة حالتهم للمرضى الذين يستفيدون بأقصى قدر من المرحلة الأولى.
مرحلة III	يشارك فيها عدد أكبر من المرضى حتى تكون قيمة P مقبولة لأخذ الموافقة.
مرحلة IV	تجرى بعد موافقة الـ FDA، و تشمل كل الدراسات

نهاية المحاضرة الثانية