

مدخل الى علم مناعة الاورام

تأليف

المدرس علي محمد عبد الامير

الاستاذ المساعد الدكتور ياسر حيدر جليل

الطبعة الأولى / 2025 م



مدخل الى علم مناعة الاورام

تأليف

المدرس علي محمد عبد الامير

الاستاذ المساعد الدكتور ياسر حيدر جليل

الطبعة الأولى / 2025 م



موسسة دار الصادق الثقافية

طبع - نشر - توزيع



مؤسسة دار الصادق الثقافية (طبع - نشر - توزيع)

اسم الكتاب : مدخل الى علم مناعة الأورام
اسم المؤلف : المدرس علي محمد عبد الامير
الاستاذ المساعد الدكتور ياسر حيدر جليل

رقم الإيداع في دار الكتب والوثائق ببغداد () لسنة

الرقم الدولي (ردمك):

رقم الطبعة: الأولى / 2025

القطع الطباعي: 17 × 24 سم

عدد الصفحات:

..... جميع الحقوق محفوظة للناشر

تحذير

لا يسمح بإعادة إصدار هذا الكتاب أو أي جزء منه أو تخزينه في نطاق استعادة المعلومات أو نقله بأي شكل من الأشكال دون إذن خطي من الناشر.

All Rights Reserved. No part of this book may be reproduced. Stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the publisher.

العراق – بابل – الحلة شارع ابوالقاسم - مقابل جامع ابن النما

هاتف: 009647801233129

E-mail: alsadiq@yahoo.com

الإخراج الإلكتروني: مكتب المصطفى / بابل / 009647808133559



مؤسسة دار الصادق الثقافية
طبع - نشر - توزيع

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿وَقُلْ اَعْمَلُوا فِی سَبِیْلِ اللّٰهِ عَمَلِكُمْ وَرَسُوْلُهُ وَالْمُؤْمِنُوْنَ﴾

[سورة التوبة: 105]

الإهداء

إلى والدينا الأعزاء الأحياء منهم والاموات وإلى نزوجاتنا
المخلصات الطيبات وإلى كل طالب علم وإلى كل من ساهم
ودعم هذا المنجز ليظهر بأبهى صورة

المؤلفان

علي محمد عبد الأمير

ياسر حيدر المولى

المحتويات

الصفحة	الموضوع
١	الفصل الاول: مبادئ علم المناعة
٩	الفصل الثاني: البيئة الدقيقة للأورام البشرية
٣٩	الفصل الثالث: الخلايا التائية $CD8^+$ في العلاج المناعي، العلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي.
٦٨	الفصل الرابع: الحوام الطفرية او المتحولة في السرطان
٩٧	الفصل الخامس: أسوار استقطاب الخلايا التائية
١١٣	الفصل السادس: الخلايا التائية التنظيمية: دورها وآلية عملها وتأثيرها على السرطان
١٤٠	الفصل السابع: مراقبة المناعة ضد السرطان بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية وغيرها من الخلايا الليمفاوية الفطرية
١٦٥	الفصل الثامن: المستقبلات المناعية الفطرية في تنظيم مناعة الأورام
١٩٩	الفصل التاسع: العلاجات المناعية الموضعية للسرطان
٢٢٥	الفصل العاشر: الأجسام المضادة الموجهة نحو الأورام
٢٤٠	الفصل الحادي عشر: الآثار الجانبية للعلاج المناعي للسرطان مع مثبطات نقاط التفتيش
٢٦٤	الفصل الثاني عشر: الاجهاد المناعي وموت الخلايا السرطانية في المراقبة المناعية الطبيعية والمحفزة بالعلاج
٢٨٣	الفصل الثالث عشر: الملاحظات الختامية
٢٩١	المصادر والمراجع

الفصل الاول

الفصل الاول

١. مبادئ علم المناعة

تاريخ أبحاث السوطان يتميز بثلاث مراحل رئيسية، تتميز كل واحدة منها بمنهجيات واستراتيجيات علاجية مختلفة.

المرحلة الأولى:

تمتد هذه المرحلة من العصور القديمة وحتى ثمانينيات القرن العشرين، حيث كان يُنظر إلى السوطان كموض خلوي ناتج عن غزو الأنسجة بواسطة خلايا شاذة. وبالتالي، كان التحدي الأساسي هو استئصال الورم مع حواف الأنسجة المحيطة به للتأكد من إزالة جميع الخلايا السوطانية. إلى جانب استخدام تقنيات جراحية مشوهة، قام أطباء الأورام السويديين باستخدام عوامل سامة للخلايا على مواضعهم، بناءً على الفكرة أن الخلايا المتكاثرة يجب أن تُزال من الجسم. تم التعرف على أنوية السوطان من خلال قدرتها على قتل الخلايا الورمية المزروعة في المختبر، ثم تم إعطاؤها للمرضى كـ"علاجات كيميائية" بجرعات قصوى يمكن تحملها لتحقيق تأثيرات مماثلة في الجسم.

المرحلة الثانية:

تمزت هذه المرحلة بفهم أن الأمراض الخبيثة تنتج عن اضطرابات جينية وغير جينية تؤثر على الخلايا السوطانية. وشهدت هذه المرحلة نجاحًا في التعرف على جينات كابحة للورم وجينات مُسوّنة، بالإضافة إلى تطوير أدوات متقدمة لقياس التعبير الجيني وتحديد الطفرات في جينوم السوطان، وتصنيف الأورام الخبيثة إلى فئات جزيئية فعية مختلفة، ومتابعة تطور الخلايا السوطانية كأورام تتشكل وتتقدم

وتهوب من العلاج. وقد أدى التعرف على منتجات الجينات المُسرطنة القابلة للاستهداف إلى تطوير عدد كبير من العوامل المضادة للسرطان الموجهة.

تم تطوير نهج جديد يمهد لعصر "الطب الشخصي". والذي سيجتich تحديد الطفرات الدافعة في سرطان كل مريض تصميم علاج "دقيق" ومخصص.

المرحلة الثالثة من أبحاث السرطان:

تستند هذه المرحلة إلى اكتشاف أن السرطان ليس مجرد مرض جيني وإبيجيني ناجم عن خلايا شاذة، بل هو أيضًا صواع مستمر بين الخلايا الخبيثة (وسابقتها) والجهاز المناعي. وقد تم تلخيص العلاقة المعقدة بين السرطان والجهاز المناعي في فوضوية "3E"، وتشير 3E إلى أخذ الحرف الأول من الكلمات الثلاثة (Elimination، Equilibrium، Escape) التي تشمل ثلاث مراحل:

1. الإزالة Elimination: القضاء الأولي على الخلايا الخبيثة بواسطة تأثيرات الجهاز المناعي الفطري أو المكتسب.
2. التوازن Equilibrium: تحقيق توازن بين الخلايا السرطانية والاستجابة المناعية المحلية داخل آفة ورمية غالبًا ما تكون خاملة.
3. الهروب Escape: الهروب النهائي والقاتل للخلايا السرطانية من السيطرة المناعية.

تشمل هذه المرحلة الأخيرة ظهور الورم سروريًا بسبب اختيار خلايا سرطانية غير محوذة للاستجابة المناعية (عملية تُعرف باسم "الاختيار المناعي" أو "تحرير المناعة") أو التثبيط النشط للاستجابة المناعية المحلية (عملية تُعرف بـ"تثبيط المناعة" أو "التخريب المناعي").

وفقاً لهذا النموذج، يبدو منطقيًا أن تُصمم العلاجات المضادة للسرطان لإعادة ضبط العلاقة بين السرطان والجهاز المناعي من الهروب إلى التوازن أو—بصورة مثالية—الإزالة.

خلال العقد الأخير، دعمت عدة اكتشافات هذه الفكرة. على سبيل المثال، تم إثبات أن كثافة المكونات المناعية، وتكوينها، وبنيتها المعملية، وحالتها الوظيفية داخل الورم لها تأثير كبير على التنبؤ بمسار المرض. وأظهرت العديد من الدراسات أن نجاح العلاج الكيميائي والعلاجات الموجهة يعتمد بشكل كبير على استعادة المراقبة المناعية ضد السرطان، خاصة إذا استمرت تأثيرات العلاج بعد توقفه وأحيانًا، تم تطوير مجموعة واسعة من العلاجات المناعية بنجاح وتطبيقها على المرضى، مما قدم دليلًا على أن استعادة السيطرة المناعية يمكن أن يؤدي إلى فوائد سريرية ملموسة، وغالبًا ما تكون مذهلة. بالطبع، من السابق لأوانه إعلان الانتصار على السرطان بسبب التغيير الأخير في النموذج العلاجي. المستقبل وحده سيحدد ما إذا كانت الانتصارات الحالية للعلاجات المناعية ستتيح لنا الفوز في الحرب ضد السرطان، أو ما إذا كنا سنحصل فقط على انتصار مكلف ومؤقت.

كانت العقود الأولى من العلاج المناعي المطبق على السرطان قد حققت نجاحات متواضعة ومتفرقة، اقتضت إلى حد كبير على علاج عدد قليل من الأورام الصلبة مثل الورم الميلانيني وسرطان الخلايا الكلوية وسرطان المثانة، إما من خلال استخدام مساعدات موضعية مثل BCG أو عبر إعطاء السيتوكينات بشكل منهجي مثل الإنترفيرون-ألفا والإنترلوكين-2 بجوعات نوائية. وعلى الرغم من نقص الأسس الميكانيكية والفهم المناعي، أظهرت هذه النجاحات القوة المحتملة الكامنة في تسخير الجهاز المناعي لمكافحة الأمراض الخبيثة، فضلًا عن استدامة الاستجابات في العدد القليل من المرضى الذين لوحظت لديهم مثل هذه الاستجابات.

وقد نتجت النجاحات العلاجية المبكرة عن التطبيق العوضي لجزيئات التأثير المناعي المكتشفة حديثاً مثل الإنترلوكين-2 بجرعات عالية، بينما كان الفهم للآليات الأساسية مفقوداً. أتاحت التقدّمات الحديثة تطبيق فهما المتطور للمبادئ المناعية ووفرت طرقاً جديدة يمكن من خلالها تسخير الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية لتعزيز العلاجات المضادة للأورام. هناك تقدير متزايد بأن الخلية التائية CD8+ السامة للخلايا، على الرغم من أهميتها، ليست سوى عنصر واحد في بيئة معقدة قد تتعايش فيها التسامح ووظيفة التأثير، مما قد يسهم في تسهيل أو، على العكس، تثبيط نمو الورم.

يُشكّل الاستجابة المناعية و/أو التسامح من بداية نشوء الورم من خلال التفاعل المعقد بين الورم وبيئته الدقيقة والجهلّين المناعيين الفطري والتكيفي، والتحرير المناعي. تتضافر عمليات معالجة وعرض المستضدات، والكيموكينات، والسيتوكينات، والروابط التشركية ومستقبلاتها، بما في ذلك أعضاء عائلة مستقبلات TNF، ومستقبلات تشبه التول ومستقبلاتها، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والإشارات التنشيطية والكابحة، ومجموعة متنوعة من الخلايا ذات الوظيفة التنظيمية المناعية، بشكل منسق لتشكيل النتيجة النهائية للتفاعل بين الجهاز المناعي والورم.

وقد نُسبت الوظيفة التنظيمية المناعية إلى الخلايا التغصنية البلازمية، والبلعميات المرتبطة بالورم، والخلايا الكابحة النقية، والخلايا التائية والبائية التنظيمية، بالإضافة إلى خلايا الورم نفسها التي قد تستغل الآليات الخلوية الطبيعية التي تمنح التسامح المناعي، مثل إنتاج $TGF-\beta$ والإنترلوكين-10 (IL-10)، والتعبير عن

الروابط التشركية التثبيطية مثل PDL-1 و ICOS-ligand، والأشكال القابلة للذوبان من رابط NKG2D، التي قد تؤدي إلى تسامح المضيف.

على الرغم من التعقيد الواضح، فإن النجاحات العلاجية الأخيرة التي أدت إلى الموافقة على استخدام الجسم المضاد المضاد لـ CTLA-4 واستهداف مسار PD1 بنجاح في سوطان الوئة، توضح الإمكانيات الكامنة في التلاعب الانتقائي حتى بمسار واحد مهم لتغيير التوازن بين التحمل المناعي والرفض. وبينما ظهرت مجموعة من الظواهر المناعية الذاتية نتيجة لمثل هذه التلاعبات، فإن النجاحات العلاجية التي تُلاحظ بشكل متزايد تقدم وعدًا حقيقيًا بأن التلاعب بمثل هذه المسارات الرئيسية ممكن وقد يُستخدم لتعزيز الاستجابة في مجموعة متنوعة من الأورام الصلبة وأمراض الدم الخبيثة.

في هذا الكتاب، تم تلخيص التقدّمات المختلّة في فهمنا للكبت المناعي والمناعة المضادة للأورام، وأبرزت طرُقًا جديدة واعدة قد تنبئ بالجيل القادم من التدخلات المناعية. هذا الكتاب ليس شاملاً؛ إذ لم يكن من الممكن تغطية كل شيء ضمن سياق حجم هذا العمل. بدلاً من ذلك، يسعى إلى تسليط الضوء على الأساليب والرؤى الجديدة والمتطورة التي قد تشكل جيلاً جديداً من العلاجات المناعية.

تم استكشاف مجالات أقل بحثاً في محاولة لإلقاء نظرة جديدة على الاتجاهات الجديدة في هذا المجال سويح التطور. تشمل هذه المجالات، على سبيل المثال، دور الخلايا الكابحة النقية في الأورام الخبيثة البشوية والجسم المعرفي المتطور حول الدور المحتمل للخلايا البائية التنظيمية بالإضافة إلى الدور المعروف للخلايا التائية

التنظيمية. بينما تم جمع معظم البيانات البشرية حول وظيفة الخلايا البائية في سياق أمراض المناعة الذاتية، تشير الدراسات الموسعة على الفؤان إلى دور محتمل للخلايا البائية في تشكيل الاستجابة المناعية المضادة للأورام لدى البشر، وهي منطقة واعدة ناشئة تم استعراضها في هذا الكتاب.

تُستعرض الطرق الجديدة التي تسخر المسلات الفطرية القوية، وتم تلخيص بيولوجيا الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) وتلاعبها، مع مراجعة التطورات في هندسة الأجسام المضادة والتجرب المبكرة والتحديات في استخدام الجزيئات ثنائية الوظيفة التي تدمج بين تسلسل استهداف الأجسام المضادة وجزيئات التأثير المناعي مثل السيتوكينات. وعلى الرغم من أن هذه الأساليب لا تزال في مراحلها الأولى، فقد أثبتت نجاحًا غير عادي في النماذج الحيوانية، لكنها أثبتت صعوبة تطبيقها في السياق البشري. ومع ذلك، فإنها تقدم وعودًا كبيرة ومرونة، ويوفر الباحثون الرائدون في هذا المجال وجهة نظرهم.

تم تسليط الضوء على نهج جديد وغير مألوف لتغيير المناعية المتأصلة للأورام من خلال التلاعب بوظائف تحرير الحمض النووي الريبسي غير المعقولة داخل الخلية، وهو نهج مبتكر حظي باهتمام كبير مؤخرًا.

تم تلخيص خلق "مساحة" لتوسع الخلايا التائية في حالة التوازن المتولي وفائدتها لفهم هذه الآلية فيما يتعلق بالعلاج المناعي السوي. ربما لا يوجد مكان يتلاعب فيه بشكل أكثر روتينية وفعالية بالتفاعل المعقد بين التحمل وإعادة تكوين الخلايا NK و B و T مثل حالة زراعة الخلايا الجذعية من متنوع، تم تلخيص الدروس

المستفادة من عقود من التحقيقات ما قبل السريرية والسريرية في فصل شامل يناقش التطورات الحديثة في هذا المجال. تسلط النجاحات الأخيرة في التلاعب الجيني بتحديدات الخلايا التائية وكذلك الإشارات داخل الخلايا التائية بعد تفاعلها مع الخلايا الورمية الضوء على إمكانيات كبيرة، مع الإشارة إلى النتائج الالفة التي تم الإبلاغ عنها مؤخرًا باستخدام تقنية CAR-T، مما يشير إلى وعد كبير لهذه الطريقة.

لا زال سرطان الخلايا الكلوية والورم الميلانيني تمثل أمثلة رئيسية على نجاح الأساليب المناعية العلاجية. تم مراجعة الوضع الحالي للأساليب المناعية العلاجية للأورام في سرطان الخلايا الكلوية، حيث تتقلب الأساليب المناعية وغير المناعية بسعة لتغيير التوقعات.

أخرًا، تمت مراجعة النجاحات الحديثة باستخدام الأجسام المضادة المضادة لـ CTLA4 وأهداف أخرى في عائلة مستقبلات TNF في الأورام الصلبة من منظور سريري، حيث تم تناول المناعة الأساسية بشكل مكثف في أماكن أخرى. هذه الأساليب الجديدة وغيرها في العيادة زادت من الحاجة إلى تحسين وسائل تقييم الاستجابة المناعية وربط هذه الاستجابة بالنتائج السريرية.

ترتبط العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري بقوة بنوع فوعي من سرطان الخلايا الحشفية في الرأس والرقبة، مما يشير إلى أن هذا النوع من السرطان قد يكون عرضة بشكل خاص للتدخل المناعي، وقد يوفر فرصة فريدة لدراسة التوابط. تم

مراجعة الأسس المنطقية والفص لتلاعب الاستجابة المناعية في سرطان الرأس
والرقبة بعناية.

الفصل الثاني

الفصل الثاني

٢. البيئة الدقيقة للأورام البشرية

١.٢ المقدمة

لطالما كان الهدف الرئيسي لعلاج السرطان هو القضاء المباشر على الخلايا السرطانية. في حالات الأمراض غير المنتشرة، يتم ذلك عادةً عن طريق الجراحة التي تزيل الورم الأساسي. كما استهدفت كل من العلاج الإشعاعي والعلاجات الكيميائية التقليدية الخلايا السرطانية بشكل تفضيلي. نظرًا لقوة الخلايا السرطانية العالية على الانقسام مقارنة بالخلايا الطبيعية، فإنها تصبح أكثر حساسية للعوامل التي تهاجم الحمض النووي (DNA) سواء بشكل فيزيائي، كما في العلاج الإشعاعي، أو كيميائي، كما في العلاج الكيميائي، مما يؤدي إلى موت الخلايا. بالإضافة إلى ذلك، تم تطوير علاجات موجهة تستهدف الطوات في الخلايا السرطانية، مثل الطفرة في جين BRAF ومع ذلك، فإن هذه الأساليب تدمر أيضًا الخلايا غير الخبيثة و/أو تسبب آثارًا جانبية. زيادة التحديد نحو الخلايا السرطانية، تم ربط العوامل السامة للخلايا بالأجسام المضادة التي ترتبط بالخلايا السرطانية لتوجيهها بشكل محدد نحو الورم دون الإضرار بالخلايا الطبيعية. ومع ذلك، لا يزال دخول هذه المركبات إلى الأورام يمثل تحديًا رئيسيًا.

شهد مجال علم المناعة السرطانية تقدمًا هائلًا خلال العشرين عامًا الماضية، مما أدى إلى تغيير جذري في فهم الأورام الأولية والانبثاقات وعلاجات السرطان. لم تعد الأورام تُعتبر مجرد تراكم للخلايا التي موت بعمليات جينية سرطانية، بل أصبحت تُفهم على أنها هياكل معقدة وديناميكية مكونة من خلايا سرطانية وأنسجة ملتهبة. تخترق الأورام ووعية دموية تجلب المغذيات وأنواعًا مختلفة من كريات الدم البيضاء إلى داخل الورم وحوله، في المنطقة المعروفة باسم السدى الورمي التي تحوي أيضًا

على بروتينات المصفوفة مثل ألياف الكولاجين. تستغرق عملية تحول الخلية الطبيعية إلى ورم يمكن اكتشافه سريريًا عقودًا من الزمن، كما هو الحال في سرطانات الثدي والقولون.

أثبتت الأبحاث المكثفة في علم المناعة السوطانية على مدى العشرين عامًا الماضية صحة نظرية المراقبة المناعية، التي اقترحها مكفرلين ولويس توماس في خمسينيات القرن الماضي. تنص هذه النظرية على أن المراقبة المناعية آلية فسيولوجية تحمي الجسم من الأورام الناشئة. أظهرت الدراسات أن الخلايا المناعية ذات الوظائف الفاعلة والذاكرة توجد داخل الأورام الأولية والانبثاقات. كما أثبتت وجود ارتباط واضح بين كثافة هذه الخلايا في موقع الورم الأولي وبقاء المرضى على قيد الحياة. الجهاز المناعي قادر على التعرف على الخلايا السوطانية والقضاء عليها باستخدام آليات مشابهة لتلك المستخدمة لمكافحة الفيروسات، مثل فيروس الإنفلونزا.

يعمل كل من الجهاز المناعي الفطري والمكتسب معًا لإطلاق استجابة مناعية مضادة للورم. تتضمن هذه الاستجابة الخلايا التائية $CD4^+$ التي تغرز السيتوكينات، والخلايا التائية $CD8^+$ التي تقتل الخلايا السوطانية وتنتج السيتوكينات، والخلايا البائية التي تتمايز إلى خلايا بلازمية تُنتج الأجسام المضادة. تتوآم هذه الخلايا المناعية داخل الأورام، وتظهر خلايا الذاكرة اللمفاوية التي تنور لفترة طويلة في الجسم، مما يمنح حماية موضعية ضد الخلايا السوطانية وحماية جهازية ضد الخلايا المنتشرة.

قبل أكثر من 15 عامًا، تم اقترآح أن الأورام تنمو إلى أن تصل إلى توازن بين الخلايا السوطانية والجهاز المناعي. الأورام التي تفوق قوة استجابة الجهاز المناعي التكيفية تنمو وتنتشر إلى الأنسجة البعيدة. طورت الخلايا السوطانية آليات متعددة لتجنب الدفاعات المناعية، مثل تقليل تعبير المستضدات الورمية أو إنتاج جزيئات

تثبط وظائف الجهاز المناعي. أظهرت دراسات البيئة الدقيقة للأورام أن الخلايا المناعية تتجمع في مواقع الورم بشكل يشبه تكوين الأنسجة المناعية المنظمة، مما يعزز التفاعل المعقد بين الورم والجهاز المناعي.

تُظهر الأدلة العلمية المتراكمة أن الهياكل اللمفاوية الثانوية، التي تشبه تلك الموجودة في الأنسجة الملتهبة نتيجة استجابة مستمرة للتحديات المستضدية المزمنة، تلعب دورًا مهمًا في تحفيز الدفاعات المناعية المحلية والجهزية، والحفاظ عليها، وتنظيمها.

أدى الفهم العميق للدفاعات المضادة للأورام وتركيب البيئة المكروية الورمية إلى صياغة نموذج جديد لعلاج السرطان. بدلاً من استهداف الخلايا السرطانية باستخدام العلاج الإشعاعي أو الكيميائي فقط، تم تطوير أدوية تستهدف البيئة المكروية الورمية. وقد تحقق هذا التطور الرئيسي في علاج السرطان خلال السنوات الأخيرة. شملت هذه الأدوية مثبطات تُطلق وظائف الخلايا التائية المؤثرة، مثل الأجسام المضادة المضادة لـ CTLA-4 والمضادة لـ PD-1 كما تم تطوير أدوية أخرى تستهدف الأوعية الدموية الورمية، مثل الأجسام المضادة ضد عوامل تعزيز نمو الخلايا المبطنة للأوعية الدموية عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، أو الجزيئات التي تعيق مسارات الإشارات في الخلايا البطانية المرتبطة بـ VEGF مثل عقار (سونيتينيب)، والتي تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج أنواع معينة من السرطان. توفر البيئة المكروية الورمية مجموعة واسعة من الأهداف العلاجية الجديدة المحتملة التي يمكن استخدامها بمفودها أو بالتزامن مع الأساليب التقليدية التي تستهدف الخلايا السرطانية، مثل العلاج الكيميائي أو الإشعاعي، والتي قد تزيد أيضًا في بعض الحالات من الاستجابات المناعية ضد الأورام.

في هذا الفصل، سنبدأ بوصف التاريخ الطبيعي للأورام، وكيف تنمو الخلايا السرطانية تدريجيًا في نسيج يصبح ملتهبًا، وكيف يمكن للنسيج أن يسهم في تطور الأورام أو يساعد في القضاء عليها. ثم سنناقش الأنواع المختلفة من الخلايا الموجودة في البيئة المكروية الورمية، وظائفها، مواقعها، وتنظيمها في الأورام البشرية. سيتم أيضًا مقارنة التأثير التنوي للأنواع المختلفة من الخلايا في البيئة المكروية الورمية، إلى جانب استعراض النهج العلاجية المناعية التي تستهدف هذه البيئة.

لطالما اعتُبر السرطان مرضًا وراثيًا وخليويًا، لكنه الآن يُنظر إليه كموض نسيجي جهلي يعتمد بشكل كبير على التفاعلات مع المضيف، خصوصًا داخل البيئة المكروية الورمية. يمكن للبيئة المكروية الورمية أن تدعم أو تثبط غزو الورم وانتشاره. وتغير هذه البيئة خصائصها أثناء تطور المرض، مما يتيح فهم التفاعلات الديناميكية فيها تحديد عوامل جديدة للتنبؤ بمسار المرض وأهداف علاجية جديدة في جميع مراحل المرض.

٢.٢ التاريخ الطبيعي للسرطان

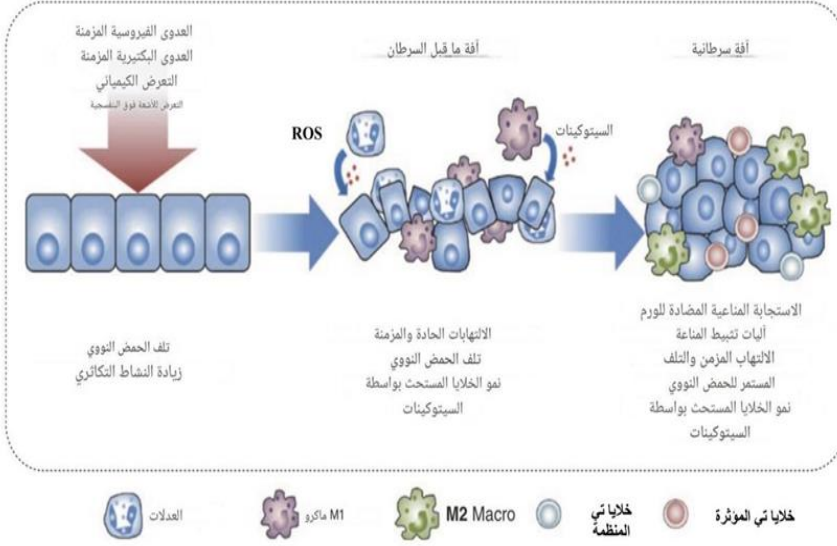
قبل أكثر من 40 عامًا، اقترح بيتر نويل أن التغيرات الجينية، التي تُحفَّز بواسطة محوآت مختلفة محدثة للطوفات، قد تكون مسؤولة عن تحول الخلايا الطبيعية إلى حالات ورمية. ووفقًا لنظريته، تمنح هذه الطوفات العشوائية الخلايا قوة تكاثرية مستقلة وعدم قابلية للشيخوخة. هذا المفهوم بالكاد تغير، ونحن نعلم اليوم أن عدم استقرار الجينوم يمثل السمة الرئيسية التي تُطلق الحدث الأولي في الخلايا السرطانية. في الواقع، تكتسب الخلايا الورمية سلسلة من الطوفات مع مرور الوقت، ويُعتقد أن التراكم التدريجي للشذوذات الجينية يُنتج في نهاية المطاف تحولها الخبيث. في المتوسط، تحوي الخلية الورمية على 120 طفوة غير متوافقة، تمنحها

ليس فقط قوة تكاثرية مستقلة وغير خاضعة للتحكم، بل أيضًا خصائص متعددة أخرى تمكنها من البقاء في البيئة القاسية لجسم الإنسان.

في عام 2011، اقترح هانهاان وو اينوغ السمات الأساسية أو الخصائص الضرورية التي تتميز بها الخلايا السرطانية والتي تُمكنها من دعم تطور كتلة ورمية بشكل ذاتي. ومع تصدّر عدم استتوار الجينوم والقوة التكاثرية المتزايدة القائمة، يُعترف حاليًا بأن الخلايا الورمية تحتاج أيضًا إلى التفاعل النشط مع الخلايا البطانية والخلايا اللحمانية والخلايا المناعية المحيطة بها لضمان بقائها. ومن ثم، غالبًا ما تعزز السرطانات البشرية تكوّن الأوعية الدموية (angiogenesis) وتُسبب التهابات، كما أنها تطور آليات لتجنب الجهاز المناعي. وبينما يُمكن التواكُم التريجي للطفوات الجديدة من تطوير هذه الوظائف الداعمة للورم، يؤدي الضغط الناتج عن البيئة القاسية إلى اختيار أكثر النسل الخلوية خباثة وعدوانية. تشكل الطفوات الجينية الأساس الذي يقوم عليه ظهور الخلايا الورمية وتطورها، وهي الأساس لفهم العمليات الورمية المختلفة. يمكن أن تحدث الطفوات الجينية نتيجة لعوامل متعددة (الشكل ٢.١). نحن نتعرض باستتوار لعوامل مسببة للطفوات مثل الأشعة فوق البنفسجية، التلوث، أو حتى الفيروسات. تمتلك الخلايا الطبيعية عادةً آليات فعّالة لإصلاح الحمض النووي المتضرر أو مسلمات داخلية تعزز موت الخلية عندما تكون الأضرار غير قابلة للإصلاح. بعض الأمراض الوراثية، مثل مرض جفاف الجلد المصطبغ (xeroderma pigmentosum) المرتبط بارتفاع خطر الإصابة بسرطان الجلد في سن مبكرة بسبب خلل في آليات إصلاح الحمض النووي، تمثل أمثلة على أهمية هذه الأنظمة التصحيحية في الوقاية من تطور السرطان ومدى تعرضنا المستمر لعوامل مسببة للطفوات.

تُعدّ الوسائط الالتهابية عوامل معروفة أخرى للتهورات الجينية. في الواقع، العديد من المواد التي تنتجها الخلايا المناعية الالتهابية (مثل البلاعم والعدلات) يمكن أن تسبب ضررًا مباشرًا للحمض النووي في الخلايا غير المناعية. في ظل وجود

محوات ضرة، يمكن أن تؤدي الالتهابات المزمنة إلى تطوير طفوات ورمية محركة وتُعزز عدم استتوار الجينوم اللزم لتطور تغييرات جينية إضافية. وقد وُصف هذا المسار للسوطان الناتج عن الالتهابات المزمنة (الشكل ٢.١) في عدة أمراض، بما في ذلك سوطان المعدة المرتبط بعوى بكتريا هيليكوباكتر بيلوري، والتعرض للأسبستوس أو دخان السجائر وسوطان الوئة، والتعرض للزرنخ وسوطان الجلد، ورتجاع المريء لسوطان العويء، وأمراض الأمعاء الالتهابية لسوطان القولون، والتهاب البنكرياس المزمن لسوطان البنكرياس، وأمراض الحوض الالتهابية لسوطان المبيض. تشمل الأمثلة على الوسطاء الالتهابيين المسببة للسوطان الأنواع التفاعلية من الأكسجين والإتريمات المحللة للمصفوفة، والتي يمكن أن تُسبب ضررًا للحمض النووي واضطرابًا في المصفوفة خلج الخلية، على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض السيتوكينات تعزيز نمو الخلايا غير الطبيعية أو ما قبل السوطانية، مثل $IL-1\beta$ في سوطان المعدة و $IL-8$ في سوطان الجلد. كما تم وصف الإمكانات ما قبل السوطانية للعديد من السيتوكينات الأخرى، بما في ذلك $IL-1\beta$ و $IL-6$ و $IL-23$ و $TNF-\alpha$. في السوطانات المرتبطة بالفيروسات، بالإضافة إلى الالتهاب الناجم عن العوى نفسها، يمكن أن يدمج الحمض النووي للفيروس في الجينوم الخاص بالمضيف ويُسبب تحول الخلايا من خلال تغيير مسارات مسوطنة متنوعة. تمثل السوطانات المرتبطة بالفيروسات حوالي 20% من جميع أنواع السوطان، وتشمل سوطان عنق الرحم (الناجم عن فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)).



الشكل ١.٢: الأحداث المناعية المرضية والجينية الرئيسية التي تحدث أثناء عملية التسرطن. عند التعرض المستمر لمحفزات الالتهاب المزمن، تتحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا ما قبل سرطانية. يؤدي الالتهاب الموضعي إلى استقطاب الخلايا المشتقة من السلالة النخاعية، والتي تسهم في تعزيز عملية التسرطن من خلال إنتاج مشتقات الأوكسجين أو السيتوكينات. لاحقاً، يتم التحكم في نمو الورم وغزوه للأنسجة بواسطة توازن بين الآليات المضادة للورم وآليات الهروب المناعي.

٣.٢ البيئة المناعية الدقيقة للورم

كما ذكر سابقاً، تُعد البيئة الدقيقة للورم نظاماً بيئياً معقداً وديناميكياً للغاية، حيث تتعايش مجموعات خلوية مختلفة. تشمل العناصر الرئيسية الخلايا الورمية والخلايا المناعية والخلايا الداعمة (مثل الخلايا الليفية والخلايا البطانية). تدخل الخلايا المناعية التي تدور في الدم إلى الورم من خلال الهجرة عبر الخلايا البطانية، وتُجذب بواسطة الكيموكينات التي تنتجها الخلايا الورمية أو الخلايا الليفية أو الخلايا

الالتهابية. داخل كتلة الورم، تتكاثر الخلايا المناعية محلياً، وتتمايز، وتؤدي وظائفها، ثم تموت، بينما تعود بعض الخلايا إلى الدورة الدموية. ضمن هذه المجموعة، يمكن غالباً العثور على خلايا مرتبطة بالالتهاب الحاد (بما في ذلك العدلات والخلايا القاعدية والحمضية)، وخلايا من الاستجابة المناعية الفطرية (بما في ذلك البلعميات والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المتغصنة)، وخلايا من الاستجابة المناعية التكيفية (بما في ذلك خلايا T السامة للخلايا CD8+، وخلايا T المنحرفة لنمط Th1/Th2، وخلايا B. ركزنا في هذا القسم على الفئتين الأخيرتين.

١.٣.٢ البلعميات المرتبطة بالورم

تمثل البلعميات المرتبطة بالورم (TAM) مجموعة كبيرة العدد، حيث تفوق في العديد من الأورام أعداد الخلايا المناعية الأخرى. وعلى الرغم من أن الغالبية العظمى من TAM تتواجد في الحواف الغزلية للورم، يمكن أيضاً العثور على كثافات مرتفعة منها داخل لب الورم. تُظهر TAM خصائص ووظائف بالغة المرونة، وقد وُصف نوعان رئيسيان منها:

1. TAM من النوع M1: يتم تحفزها بواسطة روابط مستقبلات Toll-like (مثل الليبوساكريد والإنترفيرون- γ)، وتُعتبر بشكل أساسي عن السيتوكينات المؤيدة للالتهاب وإثريم أكسيد النيتريك المحفز.
2. TAM من النوع M2: يتم تحفزها بواسطة الإنترلوكين-4 أو الإنترلوكين-13، وتُعتبر عن الأرجيناز 1، CD163، CD206، مستقبل IL-4، $\beta 1$ -TGF، وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF).

تشير بعض الدراسات إلى أن TAM من النوع M1 تعزز الاستجابة المناعية المضادة للورم من نوع Th1 وتُعرض الأنشطة المثبطة للخلايا المناعية التنظيمية،

في حين أن TAM من النوع M2 تعزز تكون الأوعية الدموية، نمو الورم، والانبثاث

٢.٣.٢ الخلايا القاتلة الطبيعية

الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) هي خلايا ليمفاوية ذات تأثير سام للخلايا، تُعد جزءًا من الجهاز المناعي الفطري، وتتمثل وظيفتها الأساسية في المساعدة على التحكم في العدوى والأورام. تم وصف آليتين رئيسيتين للتعرف على الخلايا الورمية من قبل هذه الفئة:

1. التعرف على الخلايا التي قامت بخفض تعبير معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الأولى (I-MHC)، وهي ظاهرة شائعة لتحمل المناعة تم توثيقها في أنواع عديدة من السوطانات.
2. الارتباط بجزيء الوابط (الليغاندات) المحوّة للإجهاد المعبر عنها على الخلايا الورمية (مثل MICA أو MICB)، التي ترتبط بمستقبل NKG2D الموجود على الخلايا القاتلة الطبيعية.

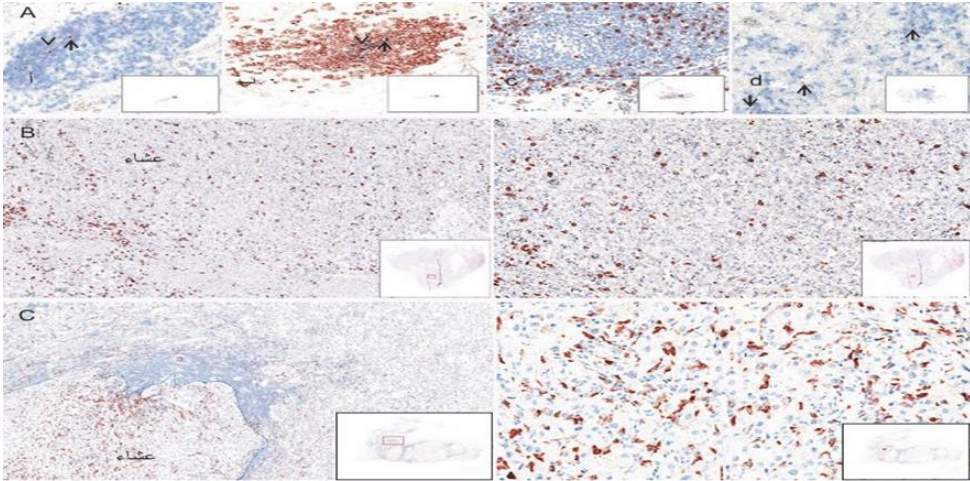
٣.٣.٢ الخلايا المتغصنة

تتمثل الوظيفة الرئيسية للخلايا المتغصنة (DC) في بناء جسر بين الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية. في الظروف الفسيولوجية، تلتقط الخلايا المتغصنة المستضدات الغريبة وتعالجها، وعندما تتعرض لإشعاعات الخطر أو التنشيط، تنتقل وتنتقل إلى الهياكل الليمفاوية الثانوية في العقد الليمفاوية، حيث تُنشط خلايا B أو T الساذجة (ذات نمطًا بدئيًا). يتميز النمط الظاهري للخلايا المتغصنة بمرونة عالية، حيث يمكنها إنتاج مجموعة واسعة من السيتوكينات المؤيدة للالتهاب أو المثبطة للمناعة، بالإضافة إلى التعبير عن سلسلة كبيرة من المستقبلات المحوّة أو المثبطة،

اعتمادًا على البيئة التي توجد فيها. تُعد الأعضاء الليمفاوية الثانوية بيئات محمية غالبًا، مما يوفر ظروفًا مثالية لتعزيز نمط ظاهري للخلايا المتغصنة يعمل بفعالية على تنشيط الاستجابة المناعية التكيفية . في العديد من أنواع السوطان، تنتج الخلايا الورمية جزيئات تحفز خلايا متغصنة مؤيدة للالتهاب أو متسامحة مناعيًا وتوقل نضجها في مراحل مختلفة. غالبًا ما تظهر الخلايا المتغصنة داخل الورم نمطًا ظاهريًا غير ناضج ومثبطًا. ومن المثير للاهتمام، أنه في السنوات الأخيرة، وصفت العديد من الواسات وجود تراكيب ليمفاوية ثلاثية (TLS) في الحافة الغزلية للعديد من أنواع السوطان، حيث تكون الخلايا المتغصنة نظريًا محمية من المواد المثبطة التي تنتجها الأورام، ومن هذه المواقع يمكنها تنشيط الاستجابة المناعية المضادة للورم بفعالية .

٢.٣.٤ التراكيب اللمفاوية الثلاثية (TLS) هي تجمعات لمفاوية منظمة للغاية تتطور في الأمراض الالتهابية. في السوطان، غالبًا ما تتكون هذه التراكيب عند الحواف الغزلية للأورام و/أو في اللحمية، وتُشبه تلك التي تظهر في الأمراض المزمنة المعدية أو المناعية الذاتية. يوضح (الشكل ٢.٢ أ) التراكيب اللمفاوية الثلاثية الموجودة في سوطان الخلايا الكلوية الصافية (ccRCC) تتميز TLS بتنظيم يشبه الأعضاء اللمفاوية الثانوية، بما في ذلك منطقة خلايا T (الشكل 2.2Aa) ومنطقة جريبية لخلايا B (الشكل ٢.٢ ب) ، وغالبًا ما تُحاط بالأوردة البطانية العالية . في TLS ، تُشكل خلايا B مراكز الإنتاشي germinal centers وهي مناطق تتطور فيها خلايا B داخل التراكيب اللمفاوية، حيث تمر بعمليات تكاثر ونضج وتبدلات جينية لاختيار الخلايا ذات الألفة الأعلى للمستضدات. بينما تُظهر خلايا T نمطًا ظاهريًا للذاكرة المركزية (CD62L+/CD45RO+) أو نمطًا بدئيًا، ويمكن العثور على بعضها على اتصال مع خلايا متغصنة ناضجة تُعبر عن واسم DC-Lamp أو عند محيط الجريبات الخاصة بخلايا B. كما يمكن اكتشاف

الخلايا المتغصنة الجريبية التي تُشكل شبكة يتم فيها تكوين معقدات مناعية وعضها لاختيار خلايا B عالية الألفة. توجد الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة بالقرب من TLS تتواجد التراكيب اللمفاوية الثلاثية في الأورام الأولية والنقائل بتفاوت في الكثافة حسب نوع الورم وحالة المريض. وكما سناقش لاحقاً، يُفترض أن TLS تعكس التفاعل المناعي الجلي داخل الأورام. فهي تتيح عرض المستضدات الورمية من قبل الخلايا المتغصنة الناضجة لخلايا T، مما يؤدي إلى تمايز خلايا $CD4^+$ Th1 كما يُستدل عليه من تعبير واسم $bet^- T$ ، إضافة إلى التعاون بين خلايا T و B لتمايز خلايا B إلى خلايا بلازمية. وبالتالي، يمكن حدوث كل هذه العمليات محلياً داخل نسيج الورم. ومع ذلك، يبقى التساؤل حول مدى قدرة TLS على تجاوز الحاجة إلى الأعضاء اللمفاوية الثانوية لتنظيم أو التحكم في التفاعل المناعي المضاد للورم دون إجابة واضحة.



الشكل 2.2: البيئة المكروية للورم في سرطان الخلايا الكلووية الصافية البشري كما تم الكشف عنها بواسطة IHC على مقاطع بارافينية. (A) التراكيب اللمفاوية الثلاثية: (a) خلايا متغصنة ناضجة موجبة لـ (DC-Lamp بنبي) في منطقة خلايا T الموجبة لـ $CD3^+$ (أزرق)؛ (b) خلايا B موجبة لـ $CD20^+$ (بنبي) وخلايا متغصنة جريبية موجبة لـ $CD21^+$ (أزرق) تحدد مركز الإنبات؛ (c) خلايا T موجبة لـ $CD8^+$ (بنبي) تتوزع حول مركز الإنبات؛ (d) خلايا

متغصنة موجبة لـ (DC-Lamp بنبي) غير مرتبطة بالتواكيب المفلوية الثلاثية. (B) خلايا T موجبة لـ CD8+ (بنبي) (يسار ×5، يمين ×20). (C) الضامة الموجبة لـ CD163+ (أحمر) (يسار ×5، يمين ×20)، = Tum منطقة الورم.

٥.٣.٢ خلايا CD8⁺ T و CD4⁺ T

تنقسم خلايا T المساعدة الموجبة لـ CD4⁺ إلى أنواع فوعية مختلفة، بما في ذلك Th1، Th2، Th17، Tfh، و Treg؛ حيث تقوم كل فئة فوعية بدور محدد في الاستجابة المناعية المضادة للورم. بشكل عام، تتعرض الاستجابة الموجهة نحو Th1 مع نمو الورم وغالبًا ما تكون مرتبطة بنتيجة سوية جيدة. في الواقع، تعزز خلايا Th1 في الموقع وظيفة خلايا T السامة للخلايا المضادة للورم، من خلال إنتاج عدة سيتوكينات مثل IL-2 و IFN- γ . تتفاعل خلايا Tfh مع خلايا B في التواكيب المفلوية الثلاثية، مما يساعد في إنتاج الأجسام المضادة. نور الفئات الفوعية الأخرى من خلايا CD4⁺ T المهاجمة للورم (Th2، Th17، و Treg) أقل فهمًا ولكنه غالبًا ما يكون مرتبطًا بتشخيص سيء في الأورام المختلفة. تشير العديد من الدراسات إلى أن خلايا Treg في السوطان قد تثبط الاستجابة المناعية المضادة للورم من خلال آليتين رئيسيتين: (1) إنتاج سيتوكينات مثبطة (مثل IL-10، TGF- β ، و IL-35) و (2) قمع تطور ونضوج خلايا المتغصنة.

تؤدي خلايا T الموجبة لـ CD8⁺ دورًا مهمًا جدًا في الاستجابة المناعية المضادة للورم، حيث تكون مسؤولة عن التعرف على خلايا الورم والقضاء عليها. بسبب عدم استقرار جينوم خلايا الورم، غالبًا ما تعبر هذه الخلايا عن بروتينات طاقة على سطحها. العديد من هذه البروتينات هي مستضدات جديدة يمكن أن تحفز استجابة مناعية نوعية للورم. تتحمل خلايا CD8⁺ T المهياة مسؤولية التعرف على خلايا الورم وتحللها، من خلال آليات موصوفة بشكل جيد في الأدبيات العلمية، بما في

ذلك إواز الحبيبات السامة للخلايا .من المثير للاهتمام أنه في الغالبية العظمى من الأورام، تعبر خلايا T السامة للخلايا المهاجمة عن مستقبلات مثبّطة (مثل PD-1، Tim-3، و Lag-3)، التي تعمل تحت الظروف الفسيولوجية على تقليص الاستجابة المناعية عند ارتباطها بالوسائط الخاصة بها. العديد من خلايا الورم يمكنها الاستفادة من هذه الآلية المثبّطة، وفي الواقع تعبر عن مجموعة واسعة من الوسائط (مثل PD-L1، و L2-PD) التي تساعد على الهروب من هجوم خلايا T.

٦.٣.٢ الخلايا المفلوية B

في البيئات الالتهابية غير السوطانية، تغرز خلايا B استجابات خلايا T من خلال إنتاج الأجسام المضادة والسيطوكينات والجاذبات الكيميائية (الكيموكينات) المنشطة، وتعمل كخلايا تقديم مستضدات محلية وتنظم تشكيل التراكيب المفلوية الثلاثية التي تدعم الاستجابة المناعية. في السوطان، يمكن لخلايا B أن تؤدي جميع هذه الوظائف ولها تأثير مضاد للورم بشكل عام. بالإضافة إلى ذلك، تشير الأدلة الحديثة إلى أنها قد تلعب أيضًا دورًا مناعيًا عن طريق إنتاج IL-10، إلى جانب سيطوكينات أخرى .

٧.٣.٢ الديناميكيات الترمكانية للبيئة المناعية للورم

تضمن الكيموكينات الهجرة المحلية لهذه الأنواع المختلفة من الخلايا، وتسمح السيطوكينات بتعاونها. بالإضافة إلى ذلك، فإن العديد من الأورام محاطة بنسيج سدى يحوي على مصفوفة خارج الخلية تتكون من خلايا ليفية تشكل ألياف الكولاجين وتنتج إتريمات مثل الميتالوبروتيازات التي تسهل الغزو المحلي داخل

الأنسجة وفي النهاية إطلاق خلايا الورم التي تهاجر إلى البصرة الدموية وتنقل إلى أنسجة أخرى.

نتيجة مباشرة لهذه العمليات هي أن البيئة المناعية للورم هي هيكل منظم يعتمد على الأنسجة حيث تعد الخلايا المناعية من المكونات الأساسية. توضح (الشكل 2.2B) وجود خلايا في المنطقة الورمية لسوطان الخلايا الكلوية الصافية. عند النظر عن كتب في تنظيم البيئة المناعية للورم، يتبين أن الخلايا ليست موزعة بالتساوي في منطقة الورم. الخلايا للمفاوية (T و B) أكثر وفرة في منطقة حدود الأنسجة المعروفة بالهامش الغري مقرنة بمركز الورم. يمكن العثور عليها متفرقة أو ضمن تجمعات، مكونة ترايب لمفاوية ثلاثية في الهامش الغري و/أو في السدى ، معظم خلايا T و B لها نمط ذاكرة، حيث يتم اكتشاف خلايا $CD8^+$ ، $CD4^+$ Treg، $Th1$ ، $Th2$ ، $Th17$ ، و B بمستويات كثافة متفاوتة، بينما توجد خلايا T غير الناضجة و $CD4^+$ Tfh حصرياً ضمن التراكيب للمفاوية الثلاثية. يتم اكتشاف خلايا NK في سدى الورم. بعض خلايا T توجد في اتصال وثيق مع خلايا الورم في مركز الورم. توجد الخلايا المايلويدية مثل الخلايا البالعة، والخلايا المثبطة المشتقة من المايلويد، والخلايا البدنية، والخلايا العدة بكثافة عالية، سواء في الهامش الغري أو في مركز الورم. توضح (الشكل 2.2C) كثافة خلايا البلعمة M2 + $CD163$ الموجهة بالقرب من الهامش الغري لسوطان الخلايا الكلوية. توجد الخلايا المتغصنة غير الناضجة بكثافة منخفضة، منتشرة في جميع أنحاء منطقة الورم، بينما توجد الخلايا المتغصنة الناضجة عادة ضمن التراكيب للمفاوية الثلاثية، في اتصال وثيق مع خلايا T (الشكل 2.2Aa). من المهم أن تتطور التركيبة المناعية للبيئة المناعية للورم مع مراحل تقدم الورم بطريقة تعتمد على نوع الورم. وبالتالي، تكون خلايا T أكثر عددًا في المراحل المبكرة من المرض في سوطانات القولون والمستقيم، وفي المراحل المتأخرة في سوطانات الخلايا الكلوية ، تزيد كثافة

خلايا B مع مرحلة الورم في سرطانات القولون والمستقيم، كما هو الحال مع خلايا المايويد مثل الخلايا العدلية، والخلايا البدنية، والخلايا المتغصنة غير الناضجة، والخلايا البالعة. وبالتالي، تعد البيئة المناعية للورم هيكلًا معقدًا، يشكل "منظرًا مناعيًا" يعتمد على الورم ويتطور أثناء تقدم الورم.

٤.٢ البيئة المناعية للورم تحدد النتائج السريرية للمرضى

تم بواسطة قياس التسلسل المناعي وعلاقته بالتوقعات السريرية لمدة تزيد عن 20 عامًا. بعد الملاحظة التي أظهرت أن كثافة خلايا T العالية ترتبط ببقاء أطول في سرطان المبيض، أظهرت دراسات غالون، بيجيس، وفريدمان للمرة الأولى في مجموعات كبيرة من المرضى الذين يعانون من سرطانات القولون والمستقيم (CRC) العلاقة بين كثافة خلايا T الذاكرة، والعلامات المبكرة للانتشار، وبقاء المرضى، مما شكل خطوة هامة في هذا المجال، ومنذ ذلك الحين، تحققت تقدمات هامة في مجال الكيمياء المناعية (IHC) مع تزايد استخدام الأجسام المضادة القوية، وتطوير تقنيات عالية الإنتاجية، بالإضافة إلى التصوير الكمي الآلي، مما أدى إلى العديد من الدراسات حول توكية الخلايا المناعية في البيئة المناعية للورم. وقد زادت هذه الحماسة بشكل أكبر خلال السنوات الخمس الماضية مع ظهور العلاج باستخدام تثبيط نقاط التفتيش (CBT)، الذي يهدف إلى عكس رهاق خلايا T. وبالتالي، فإن وفرة خلايا T في البيئة المناعية للورم وارتباطها بالنتائج السريرية و/أو الاستجابة للعلاج بتثبيط نقاط التفتيش هي موضوع عمل مكثف من قبل العديد من الفرق في جميع أنحاء العالم.

١.٤.٢ خلايا T

١.١.٤.٢ خلايا CD8⁺T

تمت بواسطة وفرة خلايا T في البيئة الميكروية للورم (TME) بشكل موسع عبر غالبية أنواع الأورام. نشرت مجموعتنا في عام 2012 مراجعة شاملة للعدد الكبير من المقالات الأصلية التي تربط بين تجمعات الخلايا المناعية التي تنتسل إلى الورم والتوقعات السيرية. أفدنا أن كثافة خلايا CD3⁺T ، وخلايا CD8⁺T السامة، وخلايا T CD45RO⁺ الذاكرة كانت مرتبطة ببقاء أطول خالٍ من المرض (DFS) و/أو بقاء إجمالي (OS) في معظم الأورام (بما في ذلك الأورام الميلانينية، وأورام الرأس والعنق، والثدي، والمثانة، والأورام البولية، وسرطان المبيض، والقولون والمستقيم، وسرطان الوئة). لاحظنا في ذلك الوقت أن سرطان خلايا الكلى الكلوية الواضحة (ccRCC clear cell renal cell carcinoma) كان من الاستثناءات النادرة لهذه القاعدة. قمنا بتحديث هذه البيانات العام الماضي ووجدنا نتائج مماثلة. بالإضافة إلى ذلك، أفدنا عن أنواع أورام جديدة مثل GIST، ولورام السبيل الصفولي، والغدة الدرقية، أو أورام البلعوم الفمي حيث كانت تسلل خلايا CD8⁺T مرتبطة بتوقعات سيرية جيدة، تم تأكيد القيمة التنبؤية السيئة المرتبطة بخلايا T⁺ CD8 في ccRCC من قبل مجموعتنا، سواء في الأورام الأولية للكلية أو في نقائل سرطان خلايا الكلى الكلوية الواضحة إلى الوئة. بالإضافة إلى ccRCC، أفادت دراسات في سرطان الغدة الوئية وسرطان الكبد الأولي أيضًا بقيمة تنبؤية سيئة. كانت زيادة تسلل خلايا CD8⁺T مرتبطة بتوقعات سلبية، وهو ما يتناقض مع الدراسات المنشورة الأخرى. في سرطان الغدة البروستاتية أيضًا، تتناسب كثافات خلايا CD8⁺T مع نتائج سيرية غير إيجابية، وهو ما يتوافق مع بياناتنا الخاصة.

الحالة "الكلاسيكية" لسرطان القولون والمستقيم

يُعتبر سرطان القولون والمستقيم نموذجًا نموذجيًا للأورام التي ترتبط فيها كثافة خلايا $CD8^+ T$ العالية بتوقعات سريرية إيجابية. ففي الواقع، يُظهر التسلسل المكثف لخلايا $CD8^+ T$ ، ولا سيما الأنواع الفوعية للذاكرة المؤثرة (TEM)، ارتباطًا بانخفاض احتمالية انتشار النقائل وزيادة فترة البقاء على قيد الحياة الخالية من المرض (PFS) وفترة البقاء على قيد الحياة الكلية (OS)، مما يشير إلى أن خلايا T قد تساهم في التحكم بالغزو المحلي في الأورام الأولية وتوفر حماية مناعية طويلة الأمد ضد النقائل. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات المناعية الهستوكيميائية (IHC) أن توزيع خلايا T في مركز الورم وحافة الورم الغزوية له تأثير كبير على النتائج السريرية. تم تطوير مقياس المناعة (IS) الذي يقيس كثافة خلايا $CD3^+$ و T و $CD8^+$ في مركز الورم وحافته الغزوية من قبل فريق جيروم جالون، وقد تم التحقق من صحته من خلال تعاون عالمي شمل حوالي 4000 مريض مصاب بسرطان القولون والمستقيم، على الرغم من أن كثافة خلايا T كانت أكثر شوعًا في الأورام الصغيرة والأورام إيجابية حالة عدم الاستتار الميكروساتيلي (MSI)، فإن القيمة التنبؤية لمقياس المناعة كانت مستقلة عن مراحل TNM وحالة MSI. بالإضافة إلى ذلك، كان مقياس المناعة أكثر دقة في التنبؤ بتوقعات المرضى في المراحل المبكرة من سرطان القولون والمستقيم.

الحالة المتناقضة لسرطان خلايا الكلى الواضحة (ccRCC)

أفدنا مؤخرًا بوجود ارتباط سلبي واضح بين التسلسل الخلوي لخلايا $CD8^+ T$ والنتائج السريرية في سرطان خلايا الكلى الواضحة (ccRCC) ضمن مجموعة من 135 مريضًا مع أورام أولية متاحة لسرطان خلايا الكلى، وجدنا أن كثافة عالية من خلايا $CD8^+ T$ ، كما تم تقييمها باستخدام المناعة الهستوكيميائية (IHC)، كانت مرتبطة بانخفاض فترة البقاء الخالية من المرض وفترة البقاء على قيد الحياة الكلية (OS).

تم التحقق من هذه النتائج فيما يتعلق بفترة البقاء على قيد الحياة الكلية في مجموعة مستقلة من 51 مريضاً مع نقائل رئوية من ccRCC تم استئصالها. الآلية الأساسية لهذه القيمة التنبؤية السلبية لخلايا $CD8^+$ T غير مفهومة بالكامل. أظهرنا أن معظم خلايا T داخل الورم تتمتع بظاهرة الإرهاق، مما قد يعكس ضعف تقديم المستضدات نتيجة لوجود خلايا DC غير وظيفية ذات نمط غير ناضج (انظر الشكل Ad.2.2). هذه الخلايا تعبر عن علامة DC-Lamp الخاصة بالخلايا DC الناضجة، ولكنها تفتقر إلى المستويات العالية من جزيئات MHC من الفئة الثانية و $CD83$ التي تعبر عنها خلايا DC الناضجة. قد تكون هذه الخلايا متورطة في إعاقة استجابة خلايا T المضادة للأورام. بشكل متسق، في المرضى الذين لديهم كثافة أعلى من خلايا DC داخل الهياكل المفلوية الثلاثية (TLS)، كانت كثافة عالية من خلايا $CD8^+$ مرتبطة بتوقعات إيجابية. وبالتالي، يبدو أن تقديم المستضدات بواسطة خلايا DC الناضجة في TLS هو حدث حاسم لتحفيز الاستجابة المناعية المضادة للأورام في ccRCC، بما يتوافق مع ملاحظتنا السابقة في سوطانات الورثة. علاوة على ذلك، أظهرنا باستخدام التآلق المناعي (IF) أن خلايا $CD8^+$ T تعبر عن مستقبلات تنظيم المناعة مثل PD-1 و/أو LAG-3، مما يشير إلى ظاهرة إرهاق شديدة، وهما كلاهما مرتبطان بتوقعات سلبية .

٢.١.٤.٢ - $CD4^+$ ، $Th2^-$ و $Th17^-$ الموجهة نحو خلايا T

يتماشى مع تسلل خلايا T من فرع $CD8^+$ ، فقد تم ربط زيادة تسلل خلايا T من فرع $CD4$ الموجهة نحو $Th1^-$ بتوقعات إيجابية في معظم أنواع السوطان التي تم واصلها، بما في ذلك سوطان الثدي أو السوطان القولوني المستقيمي . تم التحقق بشكل أقل في القيمة التنبؤية لبقية المجموعات النوعية من خلايا T ($Th2$ و

(Th17)، وُلّا بسبب توددها المنخفض في معظم الأورام، وثانيًا بسبب التحديات التقنية في تحديد هذه المجموعات الوعية بشكل دقيق.

٣.١.٤.٢ خلايا T التنظيمية (Tregs)

يعد مثال خلايا T التنظيمية (Tregs) واضحًا في هذا السياق. فقد تم ربط كثافة خلايا Tregs العالية في البداية بتوقعات سلبية في سرطان المبيض، وقد تم تأكيد ذلك لاحقًا في مجموعة متنوعة من الأورام مثل سرطان الثدي، الورثة، الميلانوما، أو سرطان القولون والمستقيم. ومع ذلك، أفادت دراسات أخرى بوجود بقاء أطول مرتبط بكثافة عالية من خلايا Tregs في أورام القولون والمثانة، والرأس والعنق، أو المبيض. أحد أسباب هذه النتائج المتناقضة هو صعوبة تحديد مجموعة خلايا Tregs. فـ Tregs هي مجموعة غير متجانسة ينبغي تحديدها بشكل مثالي من خلال مجموعة من المؤشرات ($CD25^+$ ، $CD4^+$ ، $Foxp3^+$ ، خلايا T). إن تطوير تقنيات التصوير الفلوري متعدد الألوان يتيح زيادة عدد مؤشرات سطح الخلايا للكشف عنها. وما وراء التحديات التقنية، تُظهر هذه النتائج أن التأثير التنوي لمجموعات خلايا المناعة يعتمد على نوع الورم وبيئة الورم المناعية (TME).

٢.٤.٢ خلايا B

تمت مناقشة الدور الإيجابي أو السلبي لخلايا B في المناعة المضادة للأورام على مدار العديد من السنوات، بدعم رئيسي من الدراسات على الفئران. مقلنةً بالخلايا التائية، هناك عدد قليل من الدراسات السريرية التي تناولت الدور التنوي لخلايا B داخل الورم. أظهرت الغالبية العظمى من الدراسات السريرية أن كثافة عالية من خلايا B داخل البيئة المجهوية للورم (TME) مرتبطة بتوقعات أفضل، بما في ذلك سرطان الثدي، سرطان الورثة غير صغير الخلايا، سرطان الرأس والعنق، سرطان المبيض، سرطان القولون والمستقيم المنقول، سرطان القنوات الصفراوية، والميلانوما

الجلدية الأولية. يمكن تفسير الدور الإيجابي لخلايا B في الاستجابة المناعية المضادة للأورام من خلال عدة آليات غير حصوية، بعضها يعتمد على الأجسام المضادة من خلال قوتها على تحفيز المكملات والسمية المعتمدة على الأجسام المضادة (CDC و ADCC) أو تشكيل المجمعات المناعية التي تقفل الخلايا التغصنية (DCs)، والبعض الآخر عن طريق عملها كخلايا عوض للمستضدات (APC) لاستجابات خلايا T^+CD4 و T^+CD8 المناعية. في الواقع، تم إثبات أن خلايا B تلعب دوراً رئيسياً خلال التحفيز الأولي وتوسع خلايا T^+CD4 وأنها قاوة على عرض المستضدات لخلايا T^+CD8 ، ويمكنها تعزيز بقاء وتكاثر الخلايا اللمفاوية السامة للأورام. من ناحية أخرى، أُوردت بعض الدراسات السويوية دوراً موائياً للأورام لخلايا B داخل البيئة المجهرية للورم. قد تلعب خلايا B دوراً موائياً للأورام من خلال الحفاظ على الالتهاب المزمن، أو تعزيز التكون الوعائي الجديد و/أو من خلال تثبيط الاستجابة المناعية للخلايا السامة للأورام بشكل مباشر. علاوة على ذلك، تم وصف مجموعة فوعية من خلايا B المناعية التنظيمية تُسمى "Bregs"، والتي تبين أنها تفضل تمايز وتجنيد خلايا Tregs، مما يعزز البيئة المثبطة للمناعة بعيداً عن كثافة خلايا B، أُوردت العديد من الدراسات الموائدة أن الموقع المكاني لهذه الخلايا له تأثير على نتائج المرضى. على وجه الخصوص، فإن كثافة الجريبات اللمفاوية B التي تميز الهياكل اللمفاوية الثانوية (TLS) ترتبط ارتباطاً إيجابياً مع النتائج. وأظهرت دراسات أن زيادة كثافة خلايا B داخل الـ TLS مرتبطة ببقاء أطول للمرضى سرطان الوئة غير صغير الخلايا. تم الإبلاغ عن نتائج مشابهة في سرطان القولون والمستقيم وسرطان الفم الحشفي .

٣.٤.٢ الخلايا البلعمية

تعد الخلايا البلعمية المرتبطة بالأورام (TAM) من المكونات الرئيسية للبيئة المجهرية للورم (TME)، حيث توجد في كل من مركز الورم وحدوده الغزوية. يبدو

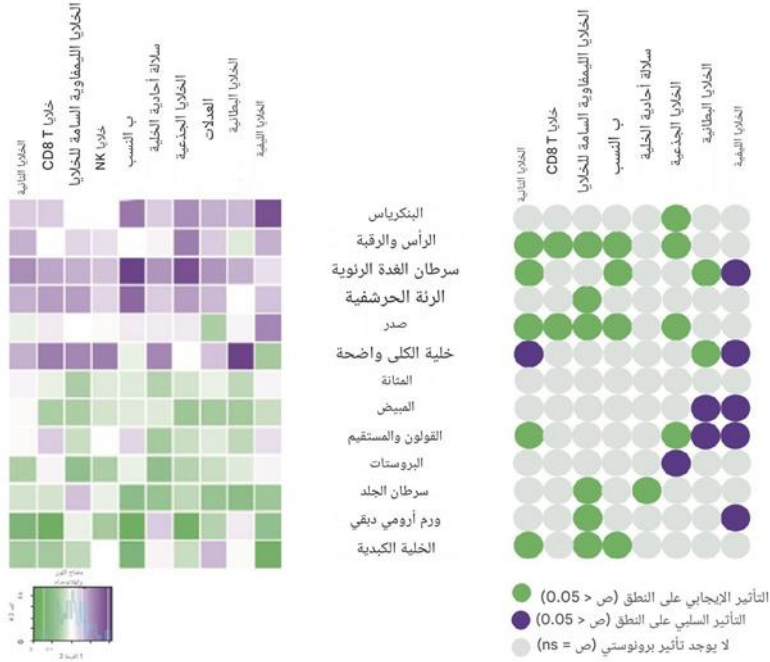
أن القيمة التنبؤية لـ TAM تعتمد على نوع الورم. فقد تم ربط زيادة كثافة خلايا TAM بتوقعات جيدة في سرطان القولون والمستقيم، وسرطان الكبد، وسرطان البروستاتا، وسرطان عنق الرحم. بالمقابل، تم ربط زيادة كثافة خلايا TAM بتوقعات سيئة في الأورام السوطانية في الرحم، والمعدة، والمثانة، وسرطان الكبد، والميلانوما، والثدي، والمبيض، وسرطان القولون والمستقيم المنتقل، وسرطان الرئة غير صغير الخلايا. قد تفسر هذه التناقضات من خلال البلاستيكيات (القوة على التغيير) التي تتمتع بها هذه الخلايا، حيث نعلم أنها يمكن أن تتحول من وظيفة مواتية للأورام (M2) إلى وظيفة مضادة للأورام (M1) والعكس بالعكس. تم ربط خلايا TAM من نوع M2 بتوقعات بقاء أقصر، بينما تم ربط خلايا TAM من نوع M1 بتوقعات بقاء أطول. للأسف، لا توجد مؤشرات محددة أو معتمدة لتعريف خلايا TAM من نوع M1/M2. في معظم اللواسات، تم استخدام CD11c أو NOS2 لخلايا M1 و CD163 و CD204 أو CD206 لخلايا M2، لكن استخدام هذه المؤشرات لا زال محل نقاش.

تحتوي الأورام أيضًا على مجموعة فعية غير متجانسة من الخلايا المشتقة من الخلايا النخاعية، وهي الخلايا المثبطة المشتقة من الخلايا النخاعية (MDSC). تتميز هذه الخلايا بظاهرة غير ناضجة وتملأ أنشطة مثبطة للمناعة بشكل كبير. ولا تزال الأدوات المحددة والفعالة ضرورية لتحديد هذه الخلايا في البيئة المجهوية للورم البشوية.

تقنيات جديدة لتقدير تجمعات الخلايا المناعية في الأورام

أكثر الطرق شيوعًا لقياس الخلايا المناعية المتسللة إلى الورم هي الكشف عن التعبير البروتيني للعلامات المحددة باستخدام الكيمياء المناعية (IHC) أو التألق المناعي (IF). تم تحسين هذه التقنيات في العقد الماضي، مما سمح بالكشف عن

عدة بروتينات (IHC أو IF متعدد) وقياس الخلايا تلقائيًا. ومع ذلك، تظل هذه التقنيات مكلفة وصعبة المعيارية عبر المختبرات المختلفة، وقد تفتقر الأجسام المضادة المتاحة إلى الحساسية أو التحديد الدقيق للكشف عن بعض تجمعات الخلايا المناعية. تم بذل جهود لاستخدام الترانسكريبتوم (المصفوفة الجينية) لتقدير تكوين البيئة المجهوية للورم (TME). ومع ذلك، فإن التباين في الإشوة قد حد من قابلية تطبيق هذه الطرق حتى وقت قريب. تهدف طرق جديدة مثل CIBERSORT أو MCP-counter إلى توفير معلومات كمية دقيقة للغاية حول محتوى الخلايا في العينات غير المتجانسة. باستخدام MCP-counter، تم تقدير وفوة الخلايا المناعية، الخلايا الليفية، وتسلسل الخلايا البطانية في الترانسكريبتومات لخمسة وعشرين نوعًا مختلفًا من السوطان. (n = 19,000) أظهرت النتائج التباين النسبي في تكوين الخلايا للبيئة المجهوية للورم في أنواع السوطان المختلفة وأكدت أن الكثافة المستخلصة من خلايا CD8⁺ أو الخلايا التائية السامة ترتبط بتوقعات أفضل في معظم أنواع السوطان (الشكل ٢.٣).



الشكل ٢.٣ تقدير وفوة الخلايا المناعية والخلايا الداعمة المهاجمة وأهميتها التنبؤية عبر الأورام الصلبة البشرية. على اليسار، تمثل المتوسطات لدرجات MCP-counter عبر الأنسجة الخبيثة (أكثر من 19,000 ورم) في ثلاثة منصات جينومية. على اليمين، القيم التنبؤية الأحادية (البقاء على قيد الحياة الكلي) المرتبطة بدرجات MCP-counter في الأورام الصلبة البشرية. اللون الأخضر يمثل التأثير التنبؤي الإيجابي المعنوي، بينما اللون البنفسجي يمثل التأثير التنبؤي السلبي المعنوي. اللون الرمادي يمثل عدم وجود تأثير تنبؤي معنوي

٥.٢ البيئة الدقيقة للورم كوامل تنبؤية لاستجابة للعلاج

بعد عقود من التركيز على الخلايا السوطانية وتغواتها الجزيئية، سلطت العوامل المناعية المستهدفة (IO) مثل العلاجات المعتمدة على حاصوات نقاط التفتيش

المناعية (CBT) الضوء على النور الحاسم للبيئة الدقيقة للورم (TME). وتشمل العوامل المعتمدة حاليًا على حاصوات نقاط التفتيش المناعية الأهداف مثل 4 - CTLA (إبيلوبوماب) أو محور (PD-1/PD-L1) نيفولوماب، بيمبروليزوماب، أتيزوليزوماب، أفيلوماب). تعمل هذه الأجسام المضادة الأحادية على حجب الإشارة السلبية التي تتلقاها الخلايا التائية بعد تفاعلها مع الخلايا العوزية للمستضدات أو مع الخلايا السوطانية، مما يمكنها من عكس تعب الخلايا التائية. نظرًا لأن الهدف الرئيسي لهذه العوامل هو الخلايا التائية المهاجمة للورم، فقد تركزت الجهود للتنبؤ بفعالية حاصوات نقاط التفتيش المناعية على تحديد خصائص هذه الخلايا من حيث الكثافة، والموقع، والنمط الظاهري، والوظيفة، قبل العلاج و/أو خلاله. ما زالت بعض العوامل المعروفة والمثورة للجدل قيد التحقيق كـ "علامات حيوية للفعالية" مثل تعبير PD-L1 بواسطة تلوين الأنسجة المناعية (IHC) أو عبء الطواف/مستضدات جديدة، ولكن هذه المواضيع خرج نطاق هذا الفصل .

١.٥.٢ البيانات الأولية الناشئة من المرضى الذين تلقوا علاجًا باستخدام حاصوات نقاط التفتيش المناعية

١.١.٥.٢ الخلايا المفلوية المتسللة إلى الورم

مع وَايد عدد المرضى الذين يتلقون العلاج باستخدام الأنوية المضادة لـ PD-1/PD-L1، تظهر البيانات الانتقالية حول تأثير هذه العلاجات على الديناميكا النوائية في البيئة المجهوية للورم (TME). أفاد تومه وزملاؤه في بواسطة على موزى الميلانوما بأن هناك كثافة أعلى من الخلايا المفلوية التائية CD8 المتسللة إلى الورم في المرضى المستجيبين للعلاج باستخدام بيمبروزوماب (مضاد لـ PD-1). كما أظهرت جرعات متعددة أثناء العلاج باستخدام إبيلوبوماب زيادة في كثافة الخلايا المفلوية التائية CD8⁺ في مجموعة المستجيبين. في بواسطة استكشافية أخرى على 53 مريضًا بالميلانوما، تم إعطؤهم إبيلوبوماب وُلأ ثم بيمبروزوماب

(مضاد لـ PD-1) عند حدوث التقدم في المرض، وقد تم أخذ جرعات متعددة قبل العلاج وأثناءه. أظهرت تحليلات الأنسجة المناعية (IHC) أن زيادة كثافة الخلايا اللمفاوية التائية + CD8 خلال فترة العلاج المبكرة كانت مرتبطة بالاستجابة للعلاج بإيبيلوميوماب، بينما لم تكن كثافة الخلايا اللمفاوية التائية في البداية مرتبطة بالاستجابة. بالنسبة لـ 46 مريضاً الذين تلقوا العلاج بـ PD-1 بعد التقدم في المرض باستخدام إيبيلوميوماب، كانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية كبيرة في كثافة الخلايا اللمفاوية التائية + CD8 و CD3⁺ و CD45RO⁺ في عينات ما قبل العلاج من المستجيبين مقارنة بغير المستجيبين. بالإضافة إلى ذلك، تم ملاحظة فروق ذات دلالة إحصائية كبيرة في تعبير علامات وعية للخلايا التائية مثل CD8 و CD4 و 3CD والجزيئات المناعية مثل PD-1 و AG3L في عينات الأورام المبكرة أثناء العلاج، مما يبرز تأثيرات العلاج المناعي على استجابة الخلايا التائية. كما أبلغ المؤلفون عن زيادة في نسبة الخلايا اللمفاوية التائية + CD8 في مركز الورم (TC) مقارنة بالحافة الغزوية (IM) في الجرعات المبكرة للمستجيبين مقارنة بغير المستجيبين، مما يشير إلى تسلل الخلايا اللمفاوية من الحافة الغزوية إلى المركز كنتيجة للعلاج. تم تأكيد نتائج IHC من خلال تحليلات التعبير الجيني. أجرى فريق آخر تحليلات شكلية للخلايا اللمفاوية التائية المتسللة إلى الورم (باستخدام فحص التدفق الخلوي) على 40 مريضاً (واسة اكتشافية وتحقق من 20 مريضاً في كل مجموعة) من مرضى الميلانوما النقيلي الذين عولجوا بمضاد PD-1. كان تعبير CTLA-4 من قبل الخلايا اللمفاوية التائية هو العامل الوحيد المرتبط بشكل كبير بالاستجابة السريرية في التحليل متعدد المتغيرات. كانت نسبة الاستجابة (RR) وبقاء المرض دون تقدم (PFS) مرتبطة ارتباطاً كبيراً بوفرة خلايا التي تعبر عن CTLA-4^{hi} PD-1^{hi} CD8⁺ TILs. في واسة متعددة المجموعات من المرحلة الأولى على المرضى الذين عولجوا بالأتيزوليزوماب (مضاد لـ PD-1) كانت هناك علاقة بين زيادة كثافة الخلايا

التائية CD8⁺ باستخدام IHC وتوقيعات الخلايا التائية الفعالة (Teff) (الجينات المنظمة بواسطة إنترفيرون غاما (IFNγ)، بما في ذلك IFNγ و CD8A و جواتيم A و جواتيم B و EOMES و بروفورين) مع الاستجابة في الميلانوما، ولكن لم يتم ملاحظة أي ارتباط مع الفائدة السريرية في سرطان الكلى (RCC) ومع ذلك، كان هناك ارتباط بين نسبة أعلى من الخلايا التائية الفعالة (Teff) (Effector T cells) إلى الخلايا التائية المنظمة (Treg) كما أظهرته تحليلات التعبير الجيني مع استجابة المرضى للأنتيزوليزوماب في سرطان الكلى. أظهرت دراسة انتقالية مكروسة للتحقيق في كيفية تحسين حظر VEGF باستخدام بيفاسيزوماب فعالية تثبيط PD-1 باستخدام الأنتيزوليزوماب في سرطان الكلى النقلي (mRCC) أظهر المؤلفون أن بيفاسيزوماب بمفرده يميل إلى زيادة توقيعات الجينات المرتبطة بكموكينات الخلايا التائية المساعدة من النوع 1 (Th1) والخلايا التائية CD8⁺ الفعالة، وأن الجمع مع الأنتيزوليزوماب يزيد من تعبير هذه التوقيعات. أظهرت نتائج IHC نتائج مشابهة مع زيادة في كثافة الخلايا التائية CD8⁺ بعد العلاج ببيفاسيزوماب، وكانت الزيادة أكثر وضوحًا عند الجمع مع الأنتيزوليزوماب. من المثير للاهتمام أن زيادة كثافة الخلايا التائية CD8⁺ يبدو أنها تعكس زيادة في التسلل إلى الورم بدلاً من زيادة تكاثرها المحلي (لم يتغير نسبة خلايا Ki67+/Ki67- بين الخلايا التائية CD8⁺).

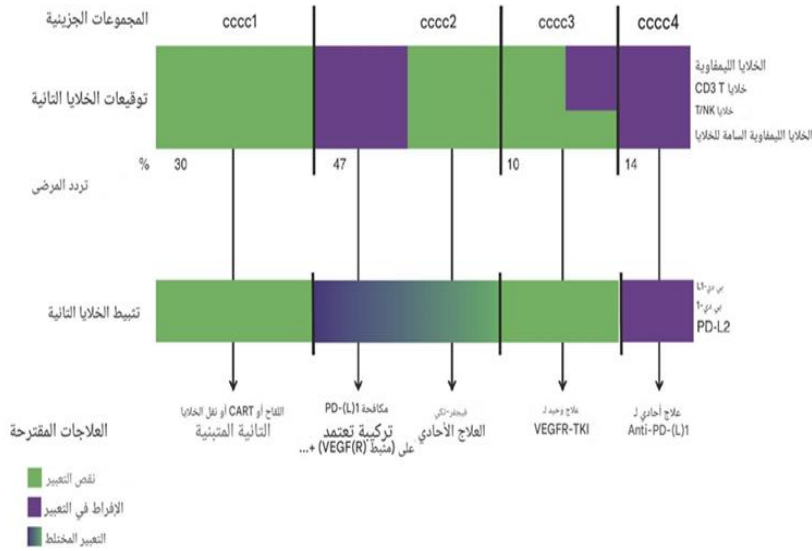
٢.٥.٢ من التوقيعات الجزيئية إلى التوقيعات المناعية

تم اقتراح الهروب من المراقبة المناعية كآلية رئيسية للمقاومة للعديد من العلاجات النظامية بما في ذلك العلاجات المستهدفة مثل العوامل المضادة للتكون الوعائي. في الواقع، يُعد الهروب المناعي أحد الآليات الرئيسية للمقاومة للأدوية المثبطة لمستقبلات عامل النمو الوعائي (VEGFR-TKI) في سرطان الكلى الخوي (ccRCC) تم الإبلاغ مؤخرًا أن سرطان الكلى الخوي النقلي المعالج

بالسونيتينيب (VEGFR-TKI) يمكن تصنيفه إلى أربع مجموعات جزيئية متميزة (ccrcc1 إلى 4) باستخدام تحليل النسخ الجيني وكانت هذه المجموعات تتمتع بتوقعات بقاء واستجابة للعلاج تختلف بشكل كبير، حيث كانت ccrcc1 و 4 تملك أسوأ نتائج بقاء واستجابة للسونيتينيب. ومن المثير للاهتمام أن الخلايا المناعية المتسللة كانت تختلف وفقاً للمجموعات الجزيئية. على سبيل المثال، كانت أورام ccrcc4 الأكثر تحللاً بالخلايا التائية، وكانت تعبر عن أعلى مستويات من العلامات المثبطة للمناعة مثل PD-L1 و PD-1 و LAG-3 و TIM-3، مما يشير إلى استنفاد الخلايا التائية داخل هذه الأورام. على العكس من ذلك، كانت أورام ccrcc1، التي كانت مرتبطة أيضاً بتوقعات سيئة، تملك أقل كثافة من الخلايا التائية وكانت تعبر عن مستويات منخفضة من علامات الخلايا التائية. نظراً لأن كثافة الخلايا التائية CD8⁺ المتسللة إلى الورم قد ارتبطت بفعالية العلاج المناعي الموجه (CBT)، افترضنا أن أورام ccrcc4 قد تستجيب لحجب PD-1/PD-L1 فقط. على النقيض من ذلك، قد لا يكون حجب PD-1/PD-L1 بمفوده فعالاً بشكل كامل في أورام ccrcc1 بسبب نقص خلايا CD8 التائية في الورم. قد تكون هناك علاجات أخرى قاوة على جذب الخلايا التائية إلى الأورام، مثل مثبطات التكون الوعائي VEGFR-TKI أو الأجسام المضادة المضادة لـ (VEGF) أو حجب CTLA4، التي قد تجعل الأورام أكثر حساسية للعلاج بحجب PD-1/PD-L1. لذلك، نفترض أن الجمع بين التوقيعات الجزيئية والمناعية قد يكون أفضل مؤشر على فعالية CBT من كل توقيع بمفوده. (الشكل ٤.٢) يعوض مثلاً على هذا الرأي المتكامل.

لتأكيد هذه الفرضيات، بدأنا في مارس 2017 أول تجربة سريرية تعتمد على العلامات البيولوجية في سرطان الكلى الخوي (ccRCC) تسمى BIONIKK التجربة المعتمدة على العلامات البيولوجية مع نيفولوماب وإيبيلوموماب أو مثبطات تيروزين كيناز VEGFR في سرطان الكلى النقيلي غير المعالج،

NCT02960906 . تقوم هذه التجربة بتوزيع المرضى المصابين بسرطان الكلى النقيلي (mRCC) بشكل عشوائي لتلقي أول علاج نظامي باستخدام نيفولوماب (مضاد لـ PD-1)، إبيلوموماب (مضاد لـ LA4TC)، أو توكيبة العلاج، أو مثبطات تيروزين كيناز (TKI) وفقاً لمجموعة الجينات الجزيئية الخاصة بهم. الهدف الأساسي من التجربة هو تحديد معدل الاستجابة الموضوعية حسب العلاج والمجموعات الجزيئية. سيتم تقييم التسلسل المناعي وارتباطه بالنتائج والمجموعات الجزيئية باستخدام التحليل المناعي النسيجي (IHC) وتحليل التعبير الجيني (MCP-counter).



الشكل ٢.٤: الرؤية التكاملية للعلاج المعتمد على العلامات البيولوجية: مثال على سرطان الكلى الخوي (ccRCC) باستخدام تصنيف جيني يتضمن 35 جيناً، حدد تقسيم أربع مجموعات من المرضى (ccrcc1 إلى 4) مع استجابات مختلفة للسونيتينيب، حيث كانت ccrcc3 الأكثر استجابة للسونيتينيب. تظهر مجموعات ccRCC الجزيئية اختلافات في أنماط التعبير الجيني للمناعة: الأورام المناعية الفقيرة (المركوة في ccrcc1)، الأورام المناعية القابرة (المركوة في ccrcc3)، الأورام المناعية العالية (المركوة في ccrcc4)، والأورام المختلطة (المركوة في ccrcc2). تم تأكيد تخلل الخلايا التائية + CD8 بواسطة التحليل المناعي النسيجي لهذه

الأنماط الأربعة. توقيعات تثبيط الخلايا التائية بناءً على التعبير الجيني لنقاط التفتيش المناعية وتنظيمها عن طريق الروابط الخاصة بها تعزز التوقيعات المناعية الأربعة وتوفر معلومات إضافية لتوجيه اختيار المرضى والعلاج. الأورام من نوع *CCrcc1* تعتبر فقيرة في المناعة وقد يستفيد المرضى من علاج يعتمد على جذب الخلايا التائية مثل اللقاحات أو خلايا *CAR-T* أو نقل الخلايا التائية المتبنية؛ أما أورام *CCrcc4* فهي ذات مناعة عالية مع كثافة عالية من الخلايا التائية وتعتبر مرتفع عن نقاط التفتيش المناعية؛ قد يستفيد مرضى *CCrcc4* من العلاج باستخدام *PD-1(L)* فقط. أما أورام *CCrcc3* فهي مناعية قادرة مع تخلل مرتفع للخلايا التائية ولكن بتعبير منخفض عن نقاط التفتيش المناعية؛ يوفر العلاج باستخدام *VEGFR-TKI* نتائج ممتازة في هذه المجموعة من المرضى. أورام *CCrcc2* تعتبر مختلطة من حيث تخلل الخلايا التائية وتعتبر نقاط التفتيش المناعية؛ قد يتم علاج مرضى *CCrcc2* وفقاً لتخلل الخلايا التائية وتعتبر نقاط التفتيش المناعية.

الخاتمة

أدت نتائج التفاعلات المعقدة بين خلايا الورم والمضيف إلى تعريف مفهوم "التوكيب المناعي"، الذي يشمل تنظيم، موقع، كثافة، واتجاه الوظيفة لخلايا المناعة في البيئة المجهرية للورم (TME). يساعد هذا التوكيب المناعي في فهم الآليات المرضية التي تدعم التأتوات السيرية للخلايا المختلفة في استجابة المناعة. إن ارتفاع معدل الموافقة على العلاج المناعي المستهدف الذي يوجه محور *PD-1/PD-L1* عبر العديد من أنواع الأورام يحفز الفرق البحثية في جميع أنحاء العالم للغوص بشكل أعمق في فهم التوكيب المناعي لتحسين فعالية هذه العلاجات. بالإضافة إلى ذلك، فإن العدد الكبير من العوامل المناعية التي يتم تقييمها حالياً في التجارب السيرية يوفر منافسة ضخمة بين الشركات، مما يدفعها إلى فهم أهمية اختيار المرضى وإجراء جهود مالية لدعم اللوات التوجيهية. تُبذل حالياً جهود كبيرة للعثور على طرق لاختيار المرضى الذين سيستفيدون بشكل مستدام من العلاج المناعي المستهدف. قد يوفر تحديد خلايا المناعة المتسللة إلى الورم أحد أكثر العلامات البيولوجية الواعدة

للفعالية. ومع ذلك، تفسر بعض التحديات التقنية سبب عدم قابلية تكرار مثل هذه العلامات البيولوجية أو صعوبة تقييمها. إحدى هذه التحديات تتعلق بتقنيات التحليل المناعي النسيجي (IHC) أو التألق المناعي (IF). على الرغم من التقدم الكبير في هذا المجال، ما زلنا نواجه مشكلة التباين الكبير داخل الورم ونقص العلامات الخاصة، بالإضافة إلى الحاجة إلى تفسير تقييم ثابت لعملية ديناميكية. يمكن حل النقاط الأولى جزئياً من خلال التقدم في تحليلات النسخ الجيني، وبشكل خاص في التوقيعات المناعية التي تم تطويرها مؤخراً مثل تلك الموجودة في MCP-counter. يوفر هذا النظام دقة عالية في تحديد نسبة خلايا المناعة، وهو قابل للتكرار، وأقل اعتماداً على التباين داخل الورم، وأخيراً يسمح بالمقارنة بين أنواع الأورام. سيسمح تحديد البيئة المناعية للورم مع التصنيف العميق للخلايا الخبيثة باستخدام تقنيات التسلسل الجيني المتقدمة (NGS)، والتسلسل الجيني للـRNA، بالإضافة إلى التحليل المناعي متعدد الأطياف (multiplex IF) بمعالجة المرضى باستخدام الطب الدقيق الأكثر ملاءمة، ومراقبة التغوات الديناميكية عن كثب أثناء العلاج المناعي المستهدف.

الفصل الثالث

الفصل الثالث

الخلايا التائية $CD8^+$ في العلاج المناعي، العلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي.

١.٣ المقدمة

الخلايا التائية $CD8^+$ تُعرف عمومًا بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (CTLs) نظرًا لدورها الحيوي في مكافحة الأورام من خلال القضاء المباشر على الخلايا السرطانية. أظهرت دراسات مكثفة أن تسلل الخلايا التائية، وخصوصًا الخلايا التائية $CD8^+$ ، إلى البيئة المكروية للورم يُعد مؤثرًا إيجابيًا للتكهن بمآل العديد من أنواع السرطان، مثل الميلانوما وسرطان الرأس والعنق، والثدي، والمبيض، والكلية، والمثانة، والسرطان البولي، والقولون والمستقيم، والبروستاتا، والبنكرياس، والرئة. يرتبط وجود كثافة عالية من الخلايا التائية $CD8^+$ داخل الورم بفترات أطول من البقاء بدون مرض وزيادة في البقاء الكلي على قيد الحياة.

الجدير بالذكر أن الاتصال المباشر بين الخلايا التائية $CD8^+$ والورم قد لا يكون ضروريًا لتحقيق هذه الفوائد. فقد أظهرت الأبحاث أن الخلايا التائية $CD8^+$ داخل الظهارة والحممة (intraepithelial and intrastromal) ترتبط بتوقعات إيجابية في سرطانات الثدي والمبيض لدى البشر.

تلعب الخلايا التائية $CD8^+$ دورًا حاسمًا في المناعة المضادة للأورام بفضل قدرتها على قتل الخلايا المستهدفة مباشرة. عند التحفيز بالمستضد، تخضع الخلايا التائية $CD8^+$ لعملية تمايز تدرجية من خلايا تائية غير ناضجة إلى خلايا ذاكرة موكوية (cMT) وخلايا ذاكرة فعالة (eMT). مع تمايز هذه الخلايا، تزداد وظائفها الفعالة بينما تقل قدرتها على التذكر والانقسام. يتميز النوع الفعال من الخلايا التائية $CD8^+$ بوجود علامات سطحية مثل $CCR7^- CD62L^- - CD45RO^+ CD95^+ IL2Rb^+$ بالإضافة إلى تعبوها عن مستقبلات بالإضافة إلى التعبير عن مستقبلات

الخلايا القاتلة الشبيهة بالكتلين (KLRG-1) ومستقبل الموت الخلوي المبرمج -1 (PD-1). هذه الخلايا تغرز كميات عالية من $IFN\gamma$ و $TNF\alpha$ بينما تنتج كميات ضئيلة من IL2. تتحكم حركة الخلايا التائية + CD8 من خلال التفاعل بين الكيموكينات ومستقبلاتها، مثل CXCL9 و CXCL10 مع مستقبلها CXCR3. يرتبط ارتفاع تعبير CXCL9/10 بزيادة أعداد خلايا $CD8^+$ التائية في البيئة المكروية للورم. تعتبر خلايا $CD8^+$ التائية عنصراً أساسياً في المناعة المضادة للأورام، حيث تقضي على الخلايا السوطانية بآليات متعددة. ولأولاً، تتعرف على مستضدات مرتبطة بالورم وتطلق جزيئات مثل الغواتيم B والبورفورين، التي تحفز موت الخلايا السوطانية من خلال تفعيل الكاسبرازات. ثانياً، يمكن أن تسبب هذه الخلايا موت الخلايا السوطانية عبر مسار Fas/FasL، وقد أثبتت أهمية FasL في تقليص الأورام في نماذج فئران مصابة بسرطان الرئة والليمفوما. وأخيراً، تساهم $IFN\gamma$ و $TNF\alpha$ المُعززين من خلايا $CD8^+$ التائية في النشاط المضاد للأورام من خلال التحكم في نمو الورم وتحفيز الشيخوخة الخلوية للخلايا السوطانية.

على الرغم من وجود خلايا $CD8^+$ التائية في عينات الأورام، قد يستمر تقدم السوطان. تبين أن البيئة المكروية المثبطة للمناعة قد تدفع خلايا $CD8^+$ التائية إلى الشيخوخة أو الإهراق. تتميز الخلايا التائية الشائخة بقصر التيلوميرات وتفعيل جينات استجابة تلف الحمض النووي، مع إفراز عوامل ذات صلة بالشيخوخة (SASP). تظهر هذه الخلايا انخفاضاً في تعبير الجزيئات المساعدة مثل CD27 و CD28، وارتفاعاً في تعبير CD57 و KLRG1. على الرغم من توقف دورة انقسام هذه الخلايا، قد تظل قادرة على أداء وظائفها السامة.

أما الخلايا التائية $CD8^+$ الموهقة، فتتميز بضعف تكاثرها وانخفاض إنتاج السيتوكينات ووظائفها السامة، بالإضافة إلى التعبير عن جزيئات تثبيط مثل PD-1، 3-Lag، 4-CTLA، CD160، CD244، و Tim-3. ومع ذلك، فإن الإهراق

قابل للعكس إلى حد ما. أظهرت تقنيات حجب CTLA-4 أو PD-1 تحسینًا في وظائف الخلايا التائية CD8⁺ الفعالة واستجابات سريرية أفضل. بالإضافة إلى ذلك، حقق نقل الخلايا التائية المستهدفة للأورام، وخاصة CD8⁺، الموسعة خارج الجسم، استجابات طويلة الأمد وقد تؤدي أحيانًا إلى شفاء الأمراض الخبيثة.

أظهرت دراسات حديثة أن العلاجات المستندة إلى الأجسام المضادة، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي قد تعزز المناعة المضادة للأورام من خلال آليات تعتمد جزئيًا على خلايا CD8⁺ التائية.

تتركز هذه المراجعة على تقاطع نقل الخلايا التائية التكوينية، وحجب النقاط المناعية، والعلاجات المستندة إلى الأجسام المضادة، والعلاج الإشعاعي، والعلاج الكيميائي على خلايا CD8⁺ التائية الفعالة. نلخص المعرفة الحالية حول كيفية تعزيز هذه العلاجات لتسلل الخلايا التائية CD8⁺ داخل الأورام، وتحفيز استجابات محددة لهذه الخلايا، وإطلاق وظائفها الفعالة، وتحسين حساسية الأورام تجاهها. وأخيرًا، نناقش كيفية الجمع بين العلاج المناعي والعلاج الإشعاعي و/أو الكيميائي لتحسين نتائج مرضى السرطان.

٢.٣ الخلايا التائية CD8⁺ في العلاج المناعي

١.٢.٣ نقل الخلايا التائية التكوينية

يعد العلاج بالخلايا التائية التكوينية (Adoptive T-cell Therapy, ACT) أحد أشكال العلاج بالنقل الخلوي لعلاج السرطان، حيث يتضمن حقن تجمعات من الخلايا التائية التي تم تعزيز نمو الخلايا التائية متعددة النسائل خارج الجسم (ex vivo). تعد أول استراتيجيات طُبقت في ACT والأكثر واعدة سريريًا هي النقل التكويني للخلايا الليمفاوية المتسللة للأورام (TILs) الموسعة خارج الجسم. مؤخرًا، تم

تطوير واستخدام نقل الخلايا التائية المعدلة وراثيًا في التطبيقات السريرية، حيث تشمل هذه الاستراتيجيات استخدام الخلايا التائية المشتقة من الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي (PBLs) التي تعبر عن مستقبلات خلوية نوعية لمستضدات الورم (TCR) أو مستقبلات مستحدثة تعرف بـ"مستقبل المستضد الكيموي (CAR) .

الخلايا التائية + CD8 في علاج الخلايا الليمفاوية المتسللة للأورام

يتبع العلاج بالخلايا التائية التكيفية بروتوكولاً عاماً يتضمن:

1. جمع الخلايا الليمفاوية المنتشرة أو المتسللة للأورام.
2. اختيار وتعزيز نمو الخلايا التائية متعددة النسائل تجمعات الخلايا التائية المستهدفة للأورام خروج الجسم.
3. إعادة حقن الخلايا التائية إلى المريض بعد تهيئة الجسم باستخدام نظام زالة الليمفاويات وإعطاء IL-2.

يُعتبر العلاج بالخلايا الليمفاوية المتسللة للأورام الموسعة خروج الجسم أفضل خيار متاح حالياً لعلاج المرضى الذين يعانون من الورم الميلانيني النقلي المقاوم للعلاج الكيميائي . بعد جمع TILs من المريض، يتم استخدام تحفيز طويل الأمد بـ IL-2 و CD3 و CD2 تعزيز نمو الخلايا التائية متعددة النسائل $CD4^+$ و $CD8^+$ التي تعبر عن مستقبلات $\alpha\beta$ TCR+ T cells تتفاعل الخلايا التائية $CD8^+$ مع معقد التوافق النسيجي من الصنف الأول (I-MHC) المعبر عنه على خلايا الورم، مما يجعلها تلعب دوراً رئيسياً في النشاط المضاد للأورام للعلاج بالخلايا التائية التكيفية، مع عدم استبعاد الأنوار غير المباشرة للخلايا $CD4^+$.

أظهرت دراسة سويدية حديثة ثلاثة تجارب متابعة على الورم الميلانيني النقلي عولج باستخدام TILs الذاتية مع زالة الليمفاويات وإعطاء IL-2 وتولحت

معدلات الاستجابة الموضوعية في التجارب الثلاث التي استخدمت أنظمة مختلفة للإزالة الليمفاوية بين 47% و 72% كما تبين وجود ارتباط إيجابي بين عدد الخلايا + CD27 + CD8 المحقونة والاستجابة الموضوعية.

تعزيز نمو الخلايا التائية متعددة النسائل

يؤدي تعزيز نمو الخلايا التائية متعددة النسائل غير الانتقائي للخلايا التائية متعددة النسائل المتسللة للأورام إلى إنتاج تجمعات من الخلايا التي تتعرف على مستضدات الورم المتعددة، بما في ذلك مستضدات مثل NY-ESO-1 و MAGE المرتبطة بتطور السوطان، ومستضدات سلالة الخلايا الميلانينية مثل gp100 و MART-1 والتيروزيناز، والمستضدات الناتجة عن الطوات. أظهرت دراسة حديثة أن الخلايا TILs الفعالة سوريًا من مرضى الميلانوما الذين حققوا انحدرًا كاملًا ومستدامًا للمرض لأكثر من 5 سنوات تعرفت على مستضدات متحورة وغير متحورة .

مؤخرًا، تم عزل الخلايا التائية النوعية للمستضدات الجديدة، بما في ذلك الخلايا التائية +CD8، بنجاح من الدم والورم الأولي لدى مرضى الميلانوما . وثقت حالة سوريّة أظهرت أن ACT من TILs في مريض بسوطان القولون النقيلي ذو طوة KRAS أدى إلى انحدر دائم لجميع اليور النقيلي. كشفت الدراسات الارتباطية أن أربعة نسائل مختلفة من الخلايا + CD8 التائية المستجيبة لطوة KRAS G12D كانت مسؤولة عن هذا التأثير .

أهمية حالة التمايز للخلايا التائية

تشير الدراسات الحديثة إلى أن حالة التمايز التي تصل إليها تجمعات الخلايا التائية تُعدّ عاملاً أساسيًا في تحديد فعاليتها المضادة للأورام ضمن استراتيجيات علاج نقل الخلايا التائية (Adoptive Cell Transfer- ACT) تظهر الخلايا التائية +CD8 الموجودة في الخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم (Tumor-Infiltrating

(Lymphocytes - TILs)، والتي يتم توسيعها ومعالجتها خارج الجسم، تتوَعًا ملحوظًا من حيث مراحل التمايز التي تشمل:

1. خلايا الذاكرة الفعالة الأقل تمايزًا (Effector Memory T Cells - T_{EM}):

- تُعتبر هذه الخلايا في مرحلة متوسطة من التمايز، حيث تمتلك مزيجًا من القوات الوظيفية المناعية الفعالة مع قوات تكاثرية أعلى مقرنة بالخلايا الأكثر تمايزًا.

2. الخلايا الفعالة الأكثر تمايزًا (Effector T Cells - T_{EFF}):

- تُظهر هذه الخلايا قوة وظيفية عالية على تنفيذ الاستجابات المناعية السريعة ضد الأورام، لكنها تفقد القوة على التكاثر بشكل كبير، مما يجعلها أقل استدامة في مكافحة الأورام على المدى الطويل.

3. الخلايا الفعالة المتميزة بشكل نهائي (Terminally Differentiated Effector T Cells - T_{TDE}):

- تُعتبر هذه الخلايا في المرحلة الأخيرة من التمايز، حيث تمتلك قوة وظيفية محدودة مع فقدان معظم إمكانات التكاثر والبقاء لفترات طويلة.

ورغم وجود هذه الأنواع المتعددة، تُعتبر خلايا الذاكرة المركزية (Central Memory T Cells - T_{CM}) نادرة جدًا في الخلايا المزروعة خارج الجسم. ومع ذلك، أظهرت الدراسات قبل السريرية والسريرية أن خلايا CM_T تتميز بفعالية أكبر في مكافحة الأورام مقرنة بالخلايا الفعالة (EFF_T) في نماذج الفؤان المصابة بالميلانوما .

تتميز خلايا CM_T بقوتها على:

- الاحتفاظ بذاكرة طويلة الأمد: تُمكنها من التعرف على الأورام واستهدافها بفعالية أكبر .

- التكاثر السريع: مما يسمح بتعزيز الاستجابة المناعية بشكل مستدام.

- مرونة وظيفية عالية: تُساهم في مقاومة بيئة الورم المناعية المثبطة.

ومع أن هذه النتائج تسلط الضوء على إمكانيات خلايا CM^T، إلا أن الواسات الحالية تفتقر إلى فهم شامل للحالة المثلى لتمييز الخلايا التائية CD8⁺ التي تُستخدم في علاج ACT لدى البشر. لذلك، هناك حاجة ماسة لإجراء مزيد من الأبحاث لتحديد أفضل التكوينات الخلوية التي تضمن تحقيق أقصى فعالية علاجية مع تقليل الآثار الجانبية المحتملة.

الخلايا التائية المعدلة وراثيا

يمكن تعديل الخلايا التائية وراثيا للتعبير عن مستقبل الخلايا التائية (TCR) ذو افراضية عالية وخصوصية تستهدف المستضدات. يتم إدخال هذه الجينات الخاصة بـ TCR بواسطة الفيروسات الراجعة أو الفيروسات القهوقية. هذه الخلايا التائية المعدلة بـ TCR تمتلك خصوصية للمستضدات المرتبطة بالأورام ويمكن توسيعها بسواعة خروج الجسم ثم إعادتها إلى المرضى من أجل العلاج بنقل الخلايا التيفية (ACT) على سبيل المثال، تم استخدام نقل TCR لاستهداف MART-1 و 1 - ESO-NY في التجارب السريرية للمرضى المصابين بالميلانوما. تم ملاحظة تراجع الأورام واستجابة موضوعية مستدامة في مجموعة من المرضى.

المستقبلات المستضدية الهجينة (CARs)

المستقبلات المستضدية الهجينة (CARs) هي وسيلة أخرى لتوفير خصوصية للخلايا التائية المعدلة. يتكون جزيء CAR من مستقبل صناعي يتكون من قطعة سلاسل متغورة مفودة (scFv) مستخلصة من الأجسام المضادة، ملتحمة مع مناطق عبر الغشاء السيتوبلازمي. القطعة scFv تتعرف على المستضدات السطحية الخاصة بالأورام بشكل مستقل عن معقد التوافق النسيجي (MHC). تتكون المناطق السيتوبلازمية من مجال تنشيط CD3 أو تا ومجالات مشتوكة للتحفيز مثل CD28

و BB 1-CD137/4. عند لقاء المستضد، ينقل CAR إشارات التنشيط إلى الخلايا التائية، مما يؤدي إلى تكاثرها وتوسعها مع وظائف سامة للخلايا . أظهرت التجارب السريرية نتائج ممتازة لعلاج الخلايا التائية المعدلة باستخدام CAR في المرضى المصابين بالأورام الدموية . تقريبا جميع الأورام الخلية B، بالإضافة إلى خلايا B الطبيعية، تعبر عن CD19، الذي يكون غائبا في الأنواع الخلية الأخرى. لذلك، تم تصميم خلايا T-CAR المعدلة ضد CD19 لاستهداف خلايا B الإيجابية لـ CD19، وقد حققت استجابة رائعة بنسبة 60-90% في المرضى الذين يعانون من سرطان الدم الليمفوي المتكرر أو المقاوم . كما يتم تطوير علاجات T-CAR لاستهداف الأورام الصلبة في عدة مواقع مرضية ، إلا أن هذه الجهود قد تعوقلت تليخيا بسبب سمية الأهداف غير المرغوب فيها.

الخلايا التائية المعدلة وراثيا في العلاج بنقل الخلايا التيفية

على غرار خلايا TILs، تحوي الخلايا التائية المعدلة وراثيا في ACT أيضا على كل من تجمعات الخلايا التائية CD4+ و CD8+، حيث أن كل منها يساهم في الاستجابة المضادة للأورام. في إحدى التجارب السريرية الأخوة على مرضى الأورام اللمفاوية B، تم توليد خلايا T-CAR ضد CD19 من فئات الخلايا التائية CD8+ و CD4+ التي تم توسيعها خارج الجسم بشكل منفصل وتم نقلها بنسبة 1:1. أظهر هذا المنتج المكون المحدد نشاطا مضادا للأورام بشكل رائع حيث حقق 93% من المرضى في هذه التجربة شفاء في نخاع العظم. بالمقارنة مع خلايا TILs متعددة النسائل، فإن الخلايا التائية المعدلة وراثيا تمتلك خصوصية أحادية النسيلة ضد مستضد واحد، مما قد يسهل عملية تعديل المناعة ضد الورم ويسمح بتطور وانتشار سلالات ورمية تهب من المستضد.

٢.٢.٣ تثبيط نقاط التفتيش (Checkpoint Blockade)

يتسم جهاز المناعة بوجود آليات تثبيط تعويضية تهدف إلى منع حدوث استجابة التهابية قد تؤدي إلى المناعة الذاتية. تُحتجز الخلايا التائية المتسللة إلى الورم، والتي تتعرف على الخلايا السوطانية وتكون مهياًة للتخلص منها، بواسطة إشارات سلبية تقلل من تنشيطها ووظائفها المؤثرة. تم تحديد عدة جزيئات كمنظمات سلبية أو نقاط تفتيش لتنشيط الخلايا التائية، مثل مستضد الخلايا السامة التائية CTLA-4، و PD-1، و PD-L1 يمكن للأوعية التي تعوق هذه النقاط أن تُطلق النشاط المضاد للأورام للخلايا التائية وتساهم في تحقيق تراجعات سوطانية مستدامة. تم اعتماد العديد من الأجسام المضادة العلاجية التي تمنع CTLA-4 و PD-1 أو PD-L1، وقد أظهرت فوائد سريرية في مجموعة واسعة من أنواع الأورام الصلبة والسائلة، بما في ذلك الميلانوما، وسوطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، وسوطان الكلى، ولأورام هودجكين .

بيولوجيا مسار CTLA-4

يعد CTLA-4 (مستقبل فرع 4 المرتبط بالخلايا التائية السامة) مستقبلاً يُعبّر عنه حصوياً على الخلايا التائية (T cells)، ويتولى بشكل أساسي تنظيم شدة المراحل الأولى لتنشيط الخلايا التائية. يؤدي ارتباط CTLA-4 إلى تقليل وظيفة الخلايا التائية، إلى حد كبير من خلال معاكسة نشاط المستقبل المساعد للخلايا التائية، CD28 (مستقبل 28 المرتبط بالخلايا التائية). إن التعرف على معقد ببتيد-مركب التوافق النسيجي الكبير (MHC) بواسطة مستقبل الخلايا التائية (TCR) (مستقبل الخلايا التائية) غير كافٍ لتنشيط الخلايا التائية، ويجب أن يتم تكبوه بواسطة ارتباط CD28 مع روابطه CD80 و CD86. يشترك CTLA-4 في نفس مجموعة الروابط مع CD28، لكن مع (Affinity) ألفة أعلى بكثير؛ وبالتالي، يؤدي تعبوه

على سطح الخلايا التائية إلى تقليل تنشيط الخلايا التائية من خلال التنافس مع CD28 في ربط CD80 و CD86، بالإضافة إلى توصيل إشارات مثبطة إلى الخلايا التائية بشكل نشط . كما يساهم 4-CTLA في تثبيط الخلايا التائية عبر إواغ CD80 و CD86 من سطح الخلايا العرصة للمستضد (APC) خلايا عرض المستضد .تظهر أهمية دور 4-CTLA في الحفاظ على التوازن المناعي الطبيعي من خلال الظاهرة المميّنة لفوط النشاط المناعي الجهزي في الفؤان التي تفنقر إلى CTLA-4.

استناداً إلى بيولوجيا CTLA-4، تم تطوير الأجسام المضادة العلاجية ضد 4-CTLA مثل إيبيليموماب (Ipilimumab)، وتمت الموافقة عليها لعلاج مرضى الميلانوما المتقدمة. يرتبط إيبيليموماب بـ 4-CTLA ويمنع ارتباطه مع CD80 و CD86، مما يمنع انتقال الإشارة المثبطة ويسبب زيادة في التنشيط المساعد بواسطة CD28. يُعبّر عن 4-CTLA بشكل رئيسي على الخلايا التائية CD4+ (الخلايا التائية المساعدة من نوع 4+)، وقد تم إثبات أن تثبيط 4-CTLA يعزز الاستجابة المناعية المضادة للأورام من خلال تعزيز نشاط الخلايا التائية + CD4 المؤثرة، بالإضافة إلى تثبيط نشاط الخلايا التائية المنظمة (Treg) (الخلايا التائية المنظمة) المثبطة للمناعة. في خلايا Treg، يتم تنظيم 4-CTLA بواسطة عامل النسخ Forkhead FOXP3 عامل النسخ فوكهيد FOXP3 وبالتالي يتم التعبير عنه بشكل ثابت. وقد تم إثبات أن الأجسام المضادة ضد 4-CTLA يمكن أن ترفع تجمعات خلايا Treg في بيئة الورم بطريقة تعتمد على Fc من خلال السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) .

الخلايا التائية + CD8 في تعطيل CTLA-4

بالإضافة إلى الخلايا التائية CD4+، يعزز تعطيل CTLA-4 استجابة الخلايا التائية + CD8 في بيئة الورم. بما أن CTLA-4 يُعبّر أيضًا على الخلايا التائية CD8+ المؤثرة المنشّطة، فإن تعطيل CTLA-4 يُعتبر تنظيمًا مباشرًا لنشاط الخلايا التائية CD8+. ينظم CTLA-4 وظائف الخلايا التائية CD8+ المؤثرة من خلال كبح إنتاج IFN γ (إنترفرون غاما) و eomesodermin في الخلايا التائية CD8+ الفودية. أظهرت الدراسات أن تعطيل CTLA-4 يعزز مباشرة تكاثر وتفعيل الخلايا التائية CD8+ المحددة في المختبر وفي الجسم الحي، بطريقة مستقلة عن مساعدة الخلايا التائية CD4+

ومع ذلك، أظهرت الدراسات باستخدام نماذج أورام فؤان مختلفة أن تعطيل CTLA-4 يمكن أن يعكس أيضًا تحمل الخلايا التائية CD8+ ويساهم في الاستجابة المناعية المضادة للأورام عبر آلية تعتمد على الخلايا التائية CD4+، بغض النظر عن أنواع الخلايا التي يتم استهدافها بواسطة تعطيل CTLA-4، فإن النتيجة الوظيفية للعلاج بتعطيل CTLA-4 هي تعزيز الخلايا التائية CD8+ المحددة للورم وتراجع الورم.

أدى علاج إيبليموماب في مرضى الميلانوما إلى التوسع النسلي للخلايا التائية CD8+ المحددة للورم في بيئة الورم والدورة الدموية النظامية، على الرغم من ارتباطه بالسمية الناجمة عن إيبليموماب. كما يزيد إيبليموماب من العدد المطلق للخلايا التائية CD8+ في الدورة الدموية، وهو ما يرتبط بتحسين في النتائج السريرية.

بيولوجيا مسار PD-L1/PD-1

يُعتبر PD-1: مستقبل موت الخلايا المبرمج (Programmed Cell Death-1) (1) مستقبلاً على سطح الخلية ينتمي إلى نفس عائلة المستقبلات المناعية التي تشمل كلاً من CD28 و CTLA-4 (مستقبل 4 المرتبط بالخلايا التائية السامة). مشابهاً لـ CTLA-4، فإن PD-1 لا يُعبّر عنه في الخلايا التائية الساذجة (ذات نمطاً بدنياً) وذاكرة غير المنشّطة، بل يتم تحفيز تعبيره بعد تنشيط الخلايا التائية. ومع ذلك، وعلى عكس CTLA-4، فإن التعبير عن PD-1 في الخلايا التائية المنشّطة يحدث على المستوى النسخي، مما يؤدي إلى تأخر ظهوره مقارنة بـ CTLA-4 بينما ينظم CTLA-4 بشكل أساسي تنشيط الخلايا التائية في المراحل المبكرة من الاستجابة المناعية، يُعتقد أن PD-1 يُثبط نشاط الخلايا التائية المؤثرة في مرحلة المؤثر ضمن الأنسجة المحيطة والأورام. يرتبط PD-1 بالجزيئات الوابطة الخاصة به مما يؤدي إلى تنشيط الفوسفاترات المثبطة SHP-2 و PP2A، التي تقوم بإشارات كيناز اللازمة لتنشيط الخلايا التائية، الجزيئات الوابطة لـ PD-1 تشمل PD-L1 (جزء الوابط لموت الخلايا المبرمج 1)، B7-H1، CD274 و PD-L2 (جزء الوابط لموت الخلايا المبرمج 2)، B7-DC، CD273، يمتلك PD-L1 وظائف تنظيمية للمناعة مستقلة عن PD-1، ويمكنه أيضاً التفاعل مع CD80 (مستقبل 80 المرتبط بالخلايا التائية) على سطح الخلايا التائية المنشّطة والخلايا العارضة للمستضدات (APCs): الخلايا العارضة للمستضدات)، مما يرسل إشارات مثبّطة. لم يتم بعد تحديد دور هذا التفاعل في مقاومة المناعة ضد الأورام. علاوة على ذلك، يؤدي ارتباط PD-L1 إلى إشارات ثنائية الاتجاه تنقل إلى كل من الخلايا التائية والخلايا الورمية، مما يساعد في تنظيم بقائهما، من هذا المنطلق، يمكن لـ PD-L1 أن ينظم مناعة الورم عن طريق عمله كجزء رابطة ومستقبل في آن واحد. بالمثل، يمكن لـ PD-L2 إرسال إشارات مثبّطة

عبر PD-1، كما يمكنه أيضًا إرسال إشارات عبر RGMb: جزيء الإرشاد الدافع بآء (Repulsive Guidance Molecule B) لتعزيز التحمل التنفسي .على الرغم من ذلك، لا يزال نور إشارات PD-L2 في مناعة السوطان غير واضح، حيث أنها ليست معرًا عنها على نطاق واسع في الخلايا الورمية أو الخلايا المناعية.

سويًا، أظهر تثبيط مسار PD، بما في ذلك الأجسام المضادة ضد PD-1 و PD-L1، استجابات عالية وطويلة الأمد مع سمية محدودة عبر مجموعة من أنواع الأورام المختلفة، التي تشمل الأورام الصلبة والأورام الدموية. من الناحية النظرية، قد يؤدي استهداف PD-1 إلى تأثيرات بيولوجية مختلفة مقرنة مع استهداف PD-L1 بسبب الاختلاف في التوزيع الخلوي لهذه الجزيئات. بالإضافة إلى الخلايا التائية المنشطة، وُجد أن PD-1 يُعبّر عنه أيضًا في خلايا B والخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، وبالتالي فإن تثبيط PD-1 قد يؤثر أيضًا على وظيفة هذه الخلايا ، من ناحية أخرى، كان PD-L1 معرًا عنه بشكل كبير في خلايا الورم والخلايا العرصة للمستضدات المرتبطة بالورم، بما في ذلك الخلايا الجذعية (DCs)، الخلايا البلعمية، الأرومات الليفية، والخلايا التائية .يمكن أن يؤدي PD-L1 على أنواع مختلفة من الخلايا إلى تنظيم المناعة من خلال آليات فريدة. لا يمكن إجراء مقرنة فعالية بين الأجسام المضادة ضد PD-1 و PD-L1 حتى الآن، بسبب البيانات السويية التي لم تنضح بعد، وقد تكون الاستنتاجات البيولوجية من الدراسات السويية محدودة بسبب توجات التشتت المختلفة وأنواع الأجسام المضادة المختلفة.

الخلايا التائية CD8+ في تثبيط PD

على الرغم من أن الآليات الخلوية والجزيئية ليست محددة بشكل كامل، تشير الدراسات السريرية والتجريبية إلى أن كل من تثبيط PD-1 و PD-L1 يتداخلان مع الخلايا التائية CD8+ المهاجمة للورم. في البيئة الدقيقة للورم، يُعبر عن PD-1 بشكل كبير على الخلايا للمقاومة المهاجمة، بما في ذلك الخلايا التائية CD8+ الخاصة بالورم، ويؤدي ارتباطه ب PD-L1 على خلايا الورم أو الخلايا العارضة للمستضدات (APCs) إلى تعطيل وظيفة الخلايا التائية CD8+. أظهرت التحليلات على مرضى الميالنوما الذين عولجوا بالأجسام المضادة ضد PD-1 (بمغزويوماب) أن التوسع في الخلايا التائية CD8+ الذاكرة داخل الورم كان ملحوظًا لدى المرضى الذين استجابوا للعلاج. قد يعزز تثبيط PD-1 تكاثر الخلايا التائية الذاكرة الفعالة CD8+ ذات النمط الشيخوخي. بالإضافة إلى ذلك، أظهر تثبيط PD-L1 أنه يمكن أن يعكس تعطيل وظيفة الخلايا التائية CD8+ الموهقة، ويمكن أن يتحقق ذلك بالتزامن مع الأجسام المضادة ضد CD27. تشير هذه الدراسات إلى أن الأجسام المضادة ضد PD-1 و PD-L1 يمكن أن تعزز تكاثر الخلايا التائية CD8+ وتحسن إنتاج السيتوكينات الفعالة لتعزيز النشاط المضاد للأورام. أظهرت الدراسات السريرية الحديثة على مرضى الميالنوما أن الأورام "المتهبة" أو "الحرّة" تستجيب بشكل كبير لتثبيط مسار PD. يتميز الورم "المتهب" بتوقيع مناعي من نوع Th1 الذي يتضمن Th1 كيميوكينات، وخلايا CD8+ التائية، ومستوى عالٍ من التعبير عن PD-L1. يتطلب التراجع الورمي المعتمد على تثبيط PD وجود خلايا CD8+ تائية مسبقة في البيئة الدقيقة للورم.

٣.٢.٣ العلاج المستهدف باستخدام الأجسام المضادة

لقد تم تطوير العلاج باستخدام الأجسام المضادة لعلاج السوطان منذ أكثر من عقد من الزمن. الأساس الجوهري لهذا العلاج هو التنظيم المفوظ أو الطفوة في المستضدات الموجودة على سطح الخلايا السوطانية مقلنة بالأنسجة الطبيعية. تم العثور على أن إرتيمات كيناز التيروسين المستقبلية، مثل EGFR: المستقبل النوعي لإشارة عامل النمو الطلائي (Epidermal Growth Factor Receptor) وHER2: المستقبل 2 لعامل النمو البشري (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)، يتم التعبير عنها بشكل مفوظ أو أنها متحررة في أنواع متعددة من السوطانات، بما في ذلك سوطان الثدي والرئة والدماغ والأنف والحنجرة وسوطان القولون. يمكن للنشاط الشاذ لأرتيم كيناز التيروسين لـ EGFR وHER2 أن يعزز تكاثر الخلايا السوطانية وتكون الأورام ، تمت الموافقة على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف HER2 وEGFR من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)، ويتم استخدامها حالياً في العديد من مواقع الأمراض ، تقوم هذه الأجسام المضادة بمعاودة هذه المستقبلات المسوطة، مما يؤدي إلى تقليل التكاثر وزيادة الخلايا الميتة (الموت الخلوي المبرمج) بالإضافة إلى ذلك، يتم تحقيق التأثير المضاد للأورام لهذه الأجسام المضادة أيضاً من خلال منطقة Fc: المنطقة المتبلورة (Fragment Crystallizable) للأجسام المضادة، التي يمكن أن ترتبط بمستقبلات Fc: مستقبلات المنطقة المتبلورة (Fc Receptors) الموجودة على الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا القاعدية والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) وتحفز موت الخلايا من خلال تفعيل السمية المعتمدة على المكمل CDC: السمية المعتمدة على المكمل (Complement-Dependent Cytotoxicity) والسمية المعتمدة على الأجسام المضادة ADCC: السمية المعتمدة على الأجسام المضادة (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity).

من المثير للاهتمام أن الواسات الحديثة تشير إلى أن المناعة التكيفية، بما في ذلك استجابة الخلايا التائية CD8+، تساهم في فعالية الأجسام المضادة ضد HER2 وEGFR. أظهر نموذج سوطان الثدي الذي يعبر عن HER2 بشكل مفوط في الفؤان أن العلاج باستخدام الأجسام المضادة ضد HER2/neu يتطلب خلايا CD8+ التائية. العلاج بالأجسام المضادة ضد HER2/neu زاد من اختراق الخلايا التائية CD8+ في الورم. أظهرت دراسة أخرى باستخدام نموذج سوطان الثدي HER2 المفوط التعبير في الفؤان أن الخلايا التائية CD8+ المنتجة لـ IFN γ ضرورية لفعالية العلاج باستخدام الأجسام المضادة. وبالمثل، أظهرت دراسة استخدمت نموذج سوطان الورم EGFR+ في الفؤان أن العلاج باستخدام الجسم المضاد ضد EGFR (سيتوكسيماب) يحفز استجابة الخلايا التائية CD8+ الخاصة بالأورام، وهي ضرورية لفعالية الجسم المضاد. علاوة على ذلك، ثبت أن سيتوكسيماب يعزز نزوح الخلايا الجذعية التغصنية وتحفيز الخلايا التائية CD8+، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا التائية الخاصة بالأورام في مريض سوطان الرأس والعنق.

بيفاسيزوماب، هو جسم مضاد وحيد النسيلة موجه ضد عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية أ (VEGF-A)، يستخدم في علاج العديد من الأورام، بما في ذلك سوطان القولون وسوطان الورم الأرومي الدبقي المتعدد الأشكال وسوطان الخلايا الكلوية. يعد VEGF-A عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية- أ (Vascular Endothelial Growth Factor A) عاملاً مفزراً يلعب دوراً حاسماً في التكون الوعائي الورمي من خلال ارتباطه بمستقبلات عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية 1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1) VEGFR1 و VEGFR2. يرتبط بيفاسيزوماب بجميع الأشكال المتعددة لـ VEGF-A للبشر ويقوم بتحييدها، مما يؤدي إلى حجب التكوين الوعائي. بخلاف تأثيره المباشر على

التوعية الورمية، ثبت أن الجسم المضاد ضد VEGF-A يمكنه تعديل الخلايا المناعية في بيئة الورم الدقيقة. أظهرت دراسة أن حجب VEGF-A يعزز نضوج الخلايا الجذعية التغصنية (DCs) ويمنع تسلل الخلايا المثبطة للمناعة، مثل الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) والخلايا الجذعية المكونة للأورام. (MDSCs) في نموذج سوطان القولون في الفؤان، تم الإبلاغ عن أن VEGF-A ينظم استنفاد الخلايا التائية CD8+ عن طريق تعزيز تعبير PD-1 وغوه من نقاط التفتيش المثبطة، ويمكن إبطال هذه الظاهرة بواسطة علاج الجسم المضاد ضد VEGF-A. يمكن لـ VEGF-A أيضًا تثبيط تسلل الخلايا التائية عن طريق تقليل تعبير جزيئات الالتصاق في الخلايا البطانية. يمكن أن يؤدي تعديل أو تطبيع الأوعية الدموية الورمية بواسطة الجسم المضاد ضد VEGF-A إلى زيادة تجنيد وتسلل الخلايا التائية إلى الأورام، في المرضى الذين يعانون من سوطان الخلايا الكلوية النقيلية، أدى العلاج باستخدام بيفاسيزوماب إلى زيادة تسلل الخلايا التائية CD4+ و CD8+ داخل الورم. كما لوحظ زيادة الخلايا التائية داخل الورم في العلاج المركب لبيفاسيزوماب مع الجسم المضاد ضد PD-L1 في سوطان الخلايا الكلوية .

٣.٣ الخلايا التائية CD8+ في العلاج الإشعاعي

١.٣.٣ علاج الإشعاع يحفز الاستجابات المناعية

يُعد علاج الإشعاع من العلاجات الفعالة للغاية التي تُستخدم في العلاج الشافي والتلطيفي لمعظم أنواع السرطان. غالبًا ما يتم دمجه مع أساليب علاجية أخرى مثل الجراحة والعلاج الكيميائي، وأحدًا للعلاج المناعي، لزيادة فرص السيطرة على المرض، يعد العلاج الإشعاعي علاجًا غير جراحي يُطبق الإشعاع المؤين (IR) على الورم. يؤدي هذا إلى تكوين كسور في الحمض النووي (DNA) من نوعي

السلسلة المفردة والمزدوجة في الأنسجة المعالجة بالإشعاع. وبما أن الخلايا السرطانية أكثر حساسية للموت الخلوي الناتج عن تلف الحمض النووي مقارنةً بالخلايا الطبيعية، وذلك بسبب القصور في مسارات إصلاح الحمض النووي، فإن العلاج الإشعاعي المؤين يمكن أن يتلف الخلايا السرطانية بشكل انتقائي .

ويتفق ذلك مع النماذج التقليدية لعلم الإشعاع البيولوجي التي أظهرت أن العلاج الإشعاعي يحفز الكثرة الانقسامية الذاتية للخلايا السرطانية والموت الخلوي. ومع ذلك، فقد سلطت الدراسات الحديثة الضوء على الآليات الخلوية غير الذاتية التي من خلالها يُعدل الإشعاع الاستجابات المناعية المحلية أو الجهازية، وأكدت التحديات والفرص المرتبطة بدمج العلاج الإشعاعي مع العلاج المناعي. تم استخدام العلاج الإشعاعي بجرعات منخفضة للجسم بالكامل قبل زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم لخلق بيئة مثبطة للمناعة توفر مكاناً مناسباً للخلايا الجذعية . تُعد الحجرة الدموية، التي تتكون من الخلايا الجذعية المكونة للدم، وخلايا السلالة الأولية، ومعظم خلايا المناعة الفطرية والتكيفية، عرضة للإشعاع بسبب سعتها العالية في التنوير. وبالتالي، حتى الجرعات المنخفضة من الإشعاع كافية لتحفيز موت الخلايا وإتلاف الخلايا اللمفاوية التائية، والبائية، وكذلك خلايا NK والخلايا الجذعية السلفية في نقي العظام التي تُنتج الخلايا الأحادية والخلايا الحبيبية. كما تم استخدام العلاج الإشعاعي منخفض الجرعة تليخياً لإدارة الحالات الالتهابية الحميدة بكفاءة معتدلة. أخيراً، غالباً ما يتم تطبيق العلاج الإشعاعي المتخوئ حيث تُعطى جرعات صغيرة من الإشعاع في أيام متتالية على مدى فترة تصل إلى 7 أسابيع للسماح بشفاء الأنسجة الطبيعية وتقليل تأثيرات العلاج. عند استخدام العلاج الإشعاعي المتخوئ في منطقة واسعة بالتزامن مع العلاج الكيميائي، قد يحدث نقص في كريات الدم الليمفاوية يستمر لعدة أشهر. هذا النقص قد يضعف الجهود المبذولة لتعزيز المناعة ضد الأورام.

على العكس من الجرعات المنخفضة من الإشعاع التي تُطبق على الجسم بالكامل، تُظهر الأدلة الجديدة أن الإشعاع الموضعي بجرعات عالية يمكن أن يُحفز أو يعزز الاستجابة المناعية ضد الأورام. وقد تبين أن فعالية العلاج الإشعاعي تعتمد جزئياً على مناعة الجسم الطبيعية والمكتسبة.

خلال السنوات الأخيرة، ساعدت التطورات في تقنيات التصوير الطبي وطرق تطبيق الإشعاع على تحسين دقة العلاج، مما سمح باستهداف مناطق أصغر من الورم دون التأثير على فعالية العلاج في القضاء عليه. وقد أثبتت تقنيات مثل العلاج الإشعاعي المعدّل الشدة فعاليتها في تقليل الآثار الجانبية، بما في ذلك تقليل احتمالية نقص كريات الدم الليمفاوية .

بالإضافة إلى ذلك، أصبحت الأساليب التي تستخدم جرعات إشعاعية محدودة مثل العلاج الإشعاعي الجسدي التجسيمي والحواحة الإشعاعية التجسيمية أكثر شيوعاً. تقدم هذه التقنيات نتائج مماثلة أو أفضل من الطرق التقليدية، وغالباً ما يتم تنفيذها في جلسة واحدة إلى خمس جلسات علاجية.

على المستوى البيولوجي، يؤدي الإشعاع إلى موت الخلايا بطريقة تحفز الجهاز المناعي، حيث يسبب إطلاق مستضدات الورم وجزئيات تعرف بـ "الأنماط الجزيئية الموافقة للضرر" (DAMPs) مثل الكالويكتولين وATP وبروتين HMGB1. هذه الجزيئات، عند إطلاقها، تُحفز استجابات مناعية من خلال ارتباطها بمستقبلات خاصة على خلايا المناعة الفطرية.

بالإضافة إلى ذلك، يؤدي الإشعاع إلى خلق بيئة التهابية موضعية من خلال تحفيز إنتاج السيتوكينات والكيموكينات. هذه البيئة تجذب خلايا مناعية مهمة مثل الخلايا التغصنية (DCs)، والبلعميات، والخلايا التائية السامة للخلايا، وأحياناً بعض الخلايا المثبطة للمناعة.

تعمل جزيئات DAMPs على تحفيز الخلايا المقدمة للمستضدات (APCs) عبر مستقبلات TLR4، مما يُحسن من عملية معالجة مستضدات الورم وتقديمها للجهاز المناعي. بعد ذلك، تنتقل الخلايا المقدمة للمستضدات الناضجة إلى العقد الليمفاوية، حيث تُعزز تنشيط الخلايا التائية، مما يؤدي إلى استجابة مناعية شاملة ضد الورم.

٢.٣.٣ الخلايا التائية CD8+ ودورها في العلاج الإشعاعي

تشير الأدلة الحديثة إلى أن العلاج الإشعاعي يمكن أن يحفز استجابات مناعية تعتمد على خلايا CD8+ التائية الخاصة بالورم، والتي تعتبر ضرورية لتقليل الأورام نتيجة للإشعاع. في نموذج ميلانوما الفأر (B16)، أظهر لي وزملاؤه أن الإشعاع التجسيمي بجوعات محددة ومخوأة يؤدي إلى تقليل الورم بشكل كبير، وذلك اعتماداً على تنشيط خلايا CD8+ التائية وتجنيدتها. كما تبين أن الإشعاع يعزز تنشيط الخلايا التغصنية المرتبطة بالورم (DCs)، التي تدعم الخلايا التائية CD8+ الفعالة الخاصة بالورم. وتعتمد فعالية العلاج الإشعاعي على الخلايا التغصنية وخلايا CD8+ التائية، في حين أن الخلايا التائية CD4+ أو البلعميات لا تلعب دوراً أساسياً.

في دراسة أخرى، أشرت النتائج إلى أن خلايا CD8+ التائية وإنترفيرون جاما γ IFN يسهمان في تحقيق التوازن الورمي بعد العلاج الإشعاعي في نموذجين حيوانيين. وأظهر البحث أن استتواف خلايا CD8+ التائية أو تثبيط IFN γ يؤدي إلى نمو الورم مرة أخرى، في حين أن حجب PD-L1 يعزز استجابة خلايا CD8+ التائية ويؤدي إلى رفض الورم.

إلى جانب تعزيز تنشيط الخلايا التائية، يُمكن أن يُزيد العلاج الإشعاعي من تنوع مستقبلات الخلايا التائية (TCR) الخاصة بخلايا CD8+ المتسللة إلى الورم. يُزيد الإشعاع من تعبير جزيئات MHC من النوع الأول وإنتاج بروتينات جديدة تُفضّل

تقديم مستضدات جديدة (Neoantigens) كما أظهرت بواسطة أخرى أن الإشعاع يزيد من تعبير مستضدات السرطان-الخصوية، مما يعزز التعرف المناعي على الخلايا السرطانية بواسطة الخلايا التائية. وفي دراسة حديثة تشمل مرضى الميلانوما ونموذج ميلانوما الفأر، كشفت نتائج تسلسل TCR أن الجوعات العالية من الإشعاع تزيد من تنوع الأنماط الكلونية لمستقبلات خلايا CD8+ التائية المتسللة للورم. وحققت الاستجابة المضادة للورم أفضل نتائجها عند الجمع بين ثلاث علاجات: الإشعاع بجرعة عالية، وحجب CTLA-4، وحجب PD-L1.

يمكن أيضًا أن يعزز الإشعاع تسلل خلايا CD8+ التائية إلى الورم من خلال تعديل الأوعية الدموية للورم وتحسين توجيه الخلايا التائية. يخلق الإشعاع بيئة التهابية تتضمن زيادة في IFN γ والعديد من السيتوكينات والكيموكينات، مما يؤدي إلى تجنيد مجموعات مختلفة من الخلايا المناعية، بما في ذلك خلايا CD8+ التائية. تشمل الكيموكينات المحوثة بالإشعاع CXCL9 و CXCL10 و CXCL11 و CXCL16، التي ترتبط بمستقبلات متوافقة على خلايا CD8+ التائية الفعالة، مما يعزز هجرتها إلى البيئة الدقيقة للورم. علاوة على ذلك، وُجد أن الإنترفيرونات من النوع الأول (Type I IFNs) ضرورية لإنتاج CXCL10 داخل الورم بعد العلاج الإشعاعي. وكان تعبير CXCL10 المرتبط بالإشعاع متصلًا بعدد خلايا CD8+ التائية داخل الورم.

٤.٣ دور الخلايا التائية CD8+ في العلاج الكيميائي السام للخلايا

١.٤.٣ العوامل الكيميائية السامة للخلايا تنشط الاستجابات المناعية

يُعتبر العلاج الكيميائي السام للخلايا وسيلة فعالة لعلاج العديد من السرطانات المتقدمة. يعمل هذا النوع من العلاج عن طريق تحفيز موت الخلايا الورمية أو

تثبيط تكاثرها. بناءً على آلية عملها الأساسية، يمكن تصنيف العوامل الكيميائية التقليدية إلى عدة فئات:

1. العوامل المؤكدة أو العوامل التي تسبب تلف الحمض النووي (DNA):
تصنيف مجموعات ألكيل إلى المجموعات الكهربية السالبة، مما يؤدي إلى تكوين روابط متصالبة بين خيوط الحمض النووي، وبالتالي تحفيز موت الخلايا الناتج عن تلف الحمض النووي (مثل السيكلوفوسفاميد والـ *cisplatin*).

2. مضادات الأيض:
تعمل كحماكيات لبنات البناء مثل البيورين أو البوريميدين لتثبيط تخليق الحمضين النووي والريبوزي (*DNA* و *RNA*) (مثل 5-فلورويوراسيل).

3. السموم المغولية:
تعيق وظيفة الأنابيب الدقيقة وتجميع المغول الانقسامية، مما يؤدي إلى توقف دورة الخلية (مثل باكليتاكسيل والـ *taxanes*).

4. مثبطات التوبوزومواز:
تمنع التفاف الحمض النووي بشكل صحيح أثناء النسخ والتكاثر والإصلاح (مثل إرينوتيكان والإيتوبوسيد).

5. المضادات الحيوية المضادة للأورام:
يتم استخلاصها من منتجات فطر التربة *Streptomyces*، وتُظهر تأثيرات مضادة للأورام بآليات مختلفة، تشمل الإدخال بين خيوط الحمض النووي، وتغيير سيولة الغشاء، وإنتاج الجنور الحرة (مثل نوكسوروبيسين والـ *bleomycin*).

التكامل مع العلاج المناعي

يمثل دمج العلاج الكيميائي السام مع العلاج المناعي محورًا للعديد من التجارب السريرية الجارية.

التأثير المناعي للعلاج الكيميائي

كان يُعتقد أن العلاج الكيميائي التقليدي يسبب كبتًا مناعيًا لأنه يؤثر بشكل غير تمييزي على انقسام الخلايا، بما في ذلك الخلايا السوطانية والخلايا المناعية الفاعلة وخلايا الدم البيضاء الفطرية. ومع ذلك، أظهرت الدراسات الحديثة أن بعض العوامل الكيميائية يمكن أن تغزز المناعة المضادة للأورام.

1. تحفيز الموت الخلوي المناعي (ICD):

- مثل العلاج الإشعاعي، يُحفّز العلاج الكيميائي إطلاق مستضدات الورم وأنماط جزيئية مرتبطة بالضرر (*DAMPs*) في البيئة الميكروية للورم.
- تشمل *DAMPs* المرتبطة بالعلاج الكيميائي الكالويتيكولين (*CRT*)، وبروتينات الصدمة الحولية (*HSP70, HSP90*)، و *ATP*، والأنكسين *A1*، والبروتين عالي الحركة *B1* (*HMGB1*)، مع اختلاف هذه الجزيئات حسب العقار المستخدم .
- على سبيل المثال، أفاد أوبيد وزملاؤه أن الكالويتيكولين، أثناء الموت الخلوي المحفز بعقار الأنثواسيكلين، يتعوض على سطح الخلايا مما يُسهّل بلعمتها من قبل الخلايا التغصنية (*DCs*)، وبالتالي تحفيز استجابة خلايا التائية السامة للورم (*CTLs*).

2. تنشيط المناعة الجهزية:

- بعض العقاقير الكيميائية تعزز النشاط الفاعل للخلايا المفاوية أو المايولية.
- أظهر *Paclitaxel* تعزيز نضوج الخلايا التغصنية والتقديم العرضي في نموذج سرطان الثدي في الفؤان وزيادة تسلل الخلايا القاتلة الطبيعية (*NK cells*) لدى مريض سرطان الثدي .
- السيكلوفوسفاميد يُعزز استجابات ذاكرة *Th17* و *Th1* من خلال تعديل تركيبة الميكروبيوم المعوي .
- أظهر الجيمسيتابين إعادة تقديم مستضدات الورم المعيبة بواسطة الخلايا التغصنية .

3. استهداف الخلايا المثبطة للمناعة:

- تعمل بعض العقاقير مثل الجيمسيتابين، و5-فلوروراسيل ، والنوكسيتاكسيل ، والأوكالباتين، والباكليتاكسيل على استتواف الخلايا التائية التنظيمية (*Tregs*) أو الخلايا النخاعية الكابتة المناعية (*MDSCs*) في الدم أو الورم، مما يعزز الاستجابة المناعية المضادة للأورام بشكل غير مباشر.

٢.٤.٣ تأثير العلاج الكيميائي في تعزيز الوظيفة المضادة للأورام للخلايا التائية

CD8+

تُعتبر الخلايا التائية السامة CD8+ من العناصر الحاسمة في الجهاز المناعي الفطري أو المكتسب المرتبط بالعلاج الكيميائي، حيث تلعب دورًا جوهريًا في تقليل حجم الأورام. تعتمد الفعالية المضادة للأورام للعديد من العلاجات الكيميائية جزئيًا

على هذه الخلايا. في نموذج سرلكوما الفؤان، أدى استنفاد الخلايا التائية CD8+ باستخدام أجسام مضادة موجهة ضدها إلى إلغاء تأثير الأنثواسيكلينات في تقليل حجم الورم، مما يشير إلى أن هذه الخلايا ضرورية لتحقيق الفعالية المضادة للسرطان للأنثواسيكلينات .

في نماذج الفؤان المصابة بسرطان الرئة الغدي، أظهر العلاج الكيميائي باستخدام الأوكربلاتين والسيكلوفوسفاميد استجابة مناعية مضادة للأورام تعتمد على التحسس المناعي الفطري عبر إشارات مستقبلات TLR4، وتطلبت في النهاية مناعة الخلايا التائية CD8+. في نموذج أورام PyMT الفؤان، أظهر التاجع الورمي الناتج عن الجمع بين الباكليتاكسيل وحجب مستقبلات IL-10 اعتمادًا واضحًا على خلايا CD8+. كما أظهرت دراسات موزية في سوطان الثدي لدى البشر أن تعبير جين CD8A كان مؤشرًا للتنبؤ بالاستجابة الكاملة المرضية (pCR) للعلاج بالباكليتاكسيل قبل الجراحة، وهو ما يرتبط بتحسين النتائج السريرية .

تعزيز استجابات الخلايا التائية السامة الخاصة بمستضدات الورم

عندما يؤدي العلاج الكيميائي إلى موت الخلايا السرطانية، يتم تحرير المستضدات المرتبطة بالورم من هذه الخلايا، لتلتقطها الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) وتعرضها للخلايا التائية، مما يزيد من استجابة الخلايا التائية ويؤدي إلى توسع الخلايا التائية CD8+ الخاصة بالورم. في نموذج ميزوثليوما الفؤان المُعبر عن الألبومين، أظهر السيسبلاتين والجيمسيتابين تحسُّنًا في تقديم المستضدات وزيادة في استجابة الخلايا التائية السامة . في مويضة بسرطان الثدي عولجت بالجيمسيتابين والعلاج الإشعاعي، كشفت التحليلات الخلجية *ex vivo* لتسلسل مستقبلات الخلايا التائية β TCR-V توسعًا في خلايا CD8+ الخاصة بمستضدات الورم . كما

أظهر الجمع بين داكلربزين واللقاح الببتيدي لدى مرضى الميلانوما زيادة في نطاق المستضدات التي تتعرف عليها الخلايا التائية وزيادة في التفاعل المناعي ضد الورم مقلنةً باللقاح وحده .

زيادة تسلل الخلايا التائية CD8+ إلى الورم

لوحظت زيادة في تسلل الخلايا اللمفاوية التائية إلى الأورام بعد استخدام بعض نظم العلاج الكيميائي، ويوجع ذلك إلى تحفيز التعبير عن الكيموكينات الجاذبة للخلايا التائية في الخلايا السرطانية. أظهرت أدوية مثل داكلربزين، تيموزولوميد، وسيسبلاتين قدرتها على تعزيز التعبير عن كيموكينات مثل CXCL9، CCL5، وCXCL10 في خطوط خلايا الميلانوما البشرية في المختبر. في نموذج وراثي معدل لفقوان الميلانوما، أظهر الباحثون أن التعبير عن هذه الكيموكينات داخل الورم زاد من تسلل الخلايا التائية إلى الأورام الجلدية. في المرضى الذين يعانون من الميلانوما، ارتبطت هذه الكيموكينات بزيادة تسلل الخلايا التائية وتحسن معدلات البقاء على قيد الحياة .

تحفيز حساسية الخلايا السرطانية للخلايا التائية CD8+

أظهرت الدراسات أن العلاج الكيميائي يزيد من حساسية الخلايا السرطانية للقتل بواسطة الخلايا التائية CD8+. في دراسة سابقة جمعت بين لقاح فيروس *vaccinia* والعلاج الكيميائي التقليدي، أدى العلاج بالسيسبلاتين أو السيكلوفوسفاميد بعد التطعيم إلى تراجع كامل للأورام المستوية، مما عزز التأثير المضاد للأورام للخلايا التائية CD8+. كما أظهر السيكلوفوسفاميد زيادة حساسية الخلايا السرطانية لموت المبرمج الناتج عن مسار TRAIL المعتمد على خلايا CD8+ في نموذج ميزوثليوما الفؤان .

علاوة على ذلك، حسنت أوية مثل الـوكسوروبيسين، السيبلاتين، والباكليتاكسيل تأثير الخلايا التائية CD8+ القاتل عبر زيادة نفاذية الخلايا السرطانية لإتيم *granzyme B*. هذا التأثير تم بواسطة زيادة تنظيم مستقبلات مانوز-6-فوسفات على سطح الخلايا السرطانية بفعل العلاج الكيميائي .

٣.٤.٣ تحسس الخلايا التائية CD8+ الخلايا السرطانية للعلاج الكيميائي

في حين أن معظم الواسات ركزت على تأثير العلاج الكيميائي على الخلايا المفلوية المتسللة إلى الورم (TILs)، قد يكون للعلاقة التبادلية بينهما أهمية مماثلة. أظهرت دراسة حديثة أن الخلايا التائية CD8+ الفعالة يمكنها التغلب على مقاومة العلاج الكيميائي بواسطة الخلايا الليفية في سوطان المبيض. تقوم الخلايا الليفية في البيئة المكروية الورمية بتنشيط الفعالية العلاجية للسيبلاتين من خلال إواز السيستين والجلوتاثيون، اللذين تستخدمهما الخلايا السرطانية لحمايتها من الموت المومج الناجم عن السيبلاتين. تعمل الخلايا التائية CD8+ على استعادة حساسية الخلايا السرطانية للسيبلاتين من خلال تغيرات في أيض الجلوتاثيون والسيستين بواسطة إشارات *IFN γ* في الخلايا الليفية.

تم الربط إيجابياً بين وجود الخلايا التائية CD8+ واستجابة العلاج الكيميائي وتحسين البقاء على قيد الحياة لدى مرضى سوطان المبيض . وفي نموذج سوطان المبيض، ثبت أن جزيء *mir-424* ينظم مباشرة تعبير *PD-L1* و *CD80* في الخلايا السرطانية، مما يعزز من فعالية العلاج الكيميائي عبر تنشيط الخلايا التائية CD8+ وتقليل إواز السيبتوكينات التنظيمية .

٥.٣ الاتجاهات المستقبلية

تعتبر العلاجات المناعية، بما في ذلك نقل خلايا T المعتمدة وحصار نقاط التقنيش، فعالة في مجموعة واسعة من السوطانات ويمكن أن تحفز استجابات سوية

مستدامة. ومع ذلك، يتم تحقيق هذا النتائج في أقلية من المرضى. لم يتم ملاحظة أي فائدة في بعض أنواع الأورام السرطانية، بما في ذلك سرطان المبيض، وسرطان القولون والمستقيم المقاوم للإصلاح، وسرطان البنكرياس. تشير الأدلة الناشئة إلى أن العلاج المناعي يفيد بشكل أكبر المرضى الذين لديهم خلايا T + CD8 مهاجمة الأورام مسبقاً. أحد التحديات الحالية هو تحويل الأورام "غير الملتهبة" إلى أورام "ملتهبة" لزيادة اختراق خلايا T CD8 في الأمل أن يساعد ذلك في تعزيز الفعالية المناعية ضد الورم. يبحث العلماء والأطباء الآن عن الاستراتيجيات المثلى لتحقيق هذا الهدف.

إحدى الاستراتيجيات الواعدة هي تعزيز حركة خلايا T المؤثرة عبر إعادة البرمجة الإبيجينية. يرتبط اختراق خلايا T المؤثرة للأورام بمستوى الجاذبات الكيمائية من نوع Th1 داخل الورم، مثل CXCL9 و CXCL10، والتي غالباً ما تكون مثبطة إبيجينياً من خلال تعديل الهستونات وميثلة الحمض النووي في خلايا الورم. يمكن أن تعزز العلاجات باستخدام معدلات الإبيجينيتك إنتاج كيميائيات الورم من نوع Th1، مما يزيد من اختراق خلايا T + CD8 للورم ويعزز فعالية علاج PD-L1 ونقل خلايا T التكوينية في النماذج ما قبل السريرية. علاوة على ذلك، تم إظهار أن مثبط ميثيل ترانسفيراز الحمض النووي 5-أزاسيتيدين يزيد من الجينات المناعية المحوّمة مثل إشارات الإنترفيرون، وعوض المستضدات، والسيتوكينات/الكيميائيات في العديد من سرطانات الأنسجة الظهلية البشرية. كما يمكن لمثبط ميثيل ترانسفيراز الحمض النووي الآخر، ديستابين، أن يزيد من إنتاج الكيميائيات واختراق خلايا T + CD8 في نموذج سرطان المبيض الفئري وبالتالي، قد تكون العلاجات الإبيجينيتك قادرة على زيادة جاذبات كيمائية Th1، وجينات إشارات IFN، ومناعة T + CD8، وفي النهاية زيادة الاستجابة لعلاج حصار نقاط التفتيش.

استراتيجية واعدة أخرى هي دمج العلاج المناعي مع العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيمائي. تم إثبات الأسس العلمية الأساسية لدمج أساليب العلاج التقليدية مع

العلاج المناعي في العديد من الدراسات ما قبل السريرية. للأسف، يعتمد الكثير من هذا العمل على نماذج الفئان المناعية السليمة، وهناك اختلافات هامة بين مناعة الفئان وبيولوجيا السرطان البشرية . سيتطلب الجمع الناجح بين العلاج المناعي والعلاجات التقليدية للسرطان التمييز التجريبي والإدارة الميكانيكية المنطقية. لتقييم الجمع مع العلاج الكيميائي بشكل شامل، سيكون من الضروري تحسين المتابع، والتوقيت، واختيار عقاقير العلاج الكيميائي. من منظور العلاج الإشعاعي، سيحتاج الجرعة، والهدف، والتوقيت إلى التقييم والتحسين. بالإضافة إلى ذلك، سيكون من الضروري إجراء نماذج ما قبل سريرية وتجرب سريرية صرامة لتحقيق أمل دمج العلاجات الفعالة المتاحة حالياً في العيادات مع العلاج المناعي الثوري لإطلاق خلايا T +CD8 وتحقيق أفضل تحكم في المرض وعلاج لمرضى السرطان.

الفصل الرابع

١.٤ الحواتم الطفرية او المتحولة في السرطان

العلاج المناعي المستهدف في السرطان يُعدُّ مجالاً سريع النمو والتطور، حيث يمتد تـريـخـه التطوري لما يزيد عن ثلاثة عقود. بدأ هذا المجال مع اكتشاف وتصنيف المستضدات النوعية للأورام (Tumor-Specific Antigens, TSA)؛ وهي جزيئات بروتينية تقتصر على الخلايا المتحوّلة فقط. ومؤخراً، شهدنا بروز تفاعلية خلايا المناعة تجاه المستضدات الجديدة (Neoantigens)، والتي تعززت بفضل العلاجات المعتمدة على كبح نقاط التفتيش المناعية. يشير هذا التطور إلى أن التدخلات المناعية ستلعب دوراً جوهرياً في تشكيل مستقبل علاج السرطان.

تظهر المستضدات الجديدة نتيجة معالجة طبيعية لجزيئات بروتينية مستضيفة متحررة، تُنقَد في النهاية كنواتج ببتيدية مناعية للجهاز المناعي. ومع ذلك، فإن فهمًا أعمق لآليات توليد هذه المستضدات والتعرف عليها يظل ضرورة حتمية لفهم الأسس المناعية والبيولوجية المرتبطة بالتشخيصات والتطبيقات العلاجية، مما يسهم في تحسين الرعاية الصحية للمرضى السرطان.

في هذه الفصل، نَقَدُ للقرئ مقدمة موجزة حول آليات معالجة وعرض المستضدات في السرطان، ونستعرض بإيجاز تـريـخ اكتشاف مستضدات السرطان مع تسليط الضوء على الاكتشافات الرئيسية. وأخيراً، نناقش أحدث التطورات في هذا المجال.

التطورات في العلاج المناعي للسرطان تركز بشكل كبير على الاستراتيجيات الموجهة نحو المستضدات الجديدة المستضدات الجديدة، والتي يمكن تحسينها مستقبلاً في سياق الترجمة السريرية والعلاج. نقتصر في هذا الفصل على العلاج الخلوي النشط (ACT) للمرضى المصابين بالسرطان وإمكانية استخدام الحواتم الطفوية (المستضدات الطافوة) بالاقتران مع العلاج الخلوي.

إن الاستفادة من الإمكانيات الكامنة لخلايا T المستجيبة للحوام الطافوة تعد أمراً جذاباً للغاية بسبب قوتها على التعرف على خلايا الورم والاستجابة لها مع تقليل السمية خارج الهدف، وتحقيق كفاءة فائقة، وإمكانية تقديم نتائج مستدامة وذات معنى سوري للمرضى المصابين بالسرطان. هذه الاستجابة المناعية المضادة للسرطان، التي تستهدف الخلايا المتحولة، تعتبر في جوهرها استجابة مناعية ذاتية مستهدفة ولكنها منتجة، وتعتمد على وجود مجموعة من مستقبلات خلايا T (TCR) القادرة على التعرف على الأهداف الطافوة.

تم التعرف على بعض مستضدات السرطان باعتبارها "مستضدات سرطانية" نظراً لتعبورها الانتقائي في الأنسجة أو الإفراط في التعبير عنها في الخلايا المتحولة أو الخبيثة، مثل مستضد الميزوثيلين أو مستضدات سرطانية-خصوية (والتي ستناقش لاحقاً في هذا الفصل). في حالات أخرى، قد تؤدي الطوافات التي تحدث في البروتينات الوظيفية الطبيعية إلى تحولها إلى عوامل مسببة للسرطان. قد تكون هذه الجزيئات الطافوة من العوامل المساهمة في بدء السرطان (التسوطن)، أو الحفاظ على المرض، أو انتشار النقائل.

وبما أن بعض الطوافات تعتبر حاسمة للتحول الخبيث وبقاء خلايا الورم، فإنها قد تلعب دوراً أساسياً في آليات الهروب المناعي، سواء من خلال اختيار استجابات خلايا T التي تغرز الورم، أو (وبشكل غير حصوي) من خلال "تعطيل" الاستجابات المناعية المضادة للسرطان عن طريق فقدان الكفاءة المناعية.

تشير الاكتشافات الحديثة في أبحاث السرطان إلى أن نجاح العلاجات المناعية يعتمد على مجموعة مستقبلات خلايا T القادرة على التعرف على الأهداف الطافوة، إلى جانب استجابات مناعية خلوية موجهة ضد السرطان (مثل السمية الخلوية واستجابات من النوع Th1). ووفقاً لذلك، يكتسب العلاج المناعي للسرطان المستند

إلى خلايا T زخمًا، حيث تعتمد أنجح التدخلات الجديدة ضد الأورام الصلبة على نشاط خلايا T الموجهة ضد السوطان وتعبئتها إلى مواقع العوض، مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية، ومستقبلات المستضدات الكيميرية (CARs)، ومنتجات خلايا T المعدلة بمستقبلات TCR.

تفعيل الخلايا الليمفاوية التائية المخترقة للورم (TILs) في الأنسجة يعزز إعادة تنوير الخلايا، والقضاء القوي على خلايا الورم، وتقليل كتلة الورم، وتنظيم الاستجابات المناعية المضادة للورم في الأنسجة. وقد أحدثت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة لـ PD-1 و CTLA-4 ثورة في علاج السوطان، مع إشارات لاحتمالية استخدامها في علاج الأمراض المعدية المزمنة مثل التهاب الكبد الفيروسي، وعوى فيروس نقص المناعة البشوية (HIV)، والملاريا، والسل.

على وجه الخصوص، أظهرت العلاجات المضادة لـ PD-1 قوتها على تفعيل خلايا T CD8 المستجيبة للمستضدات الطاقوة (المستضدات الجديدة) المرتبطة بتطور السوطان في حالات الورم الميلانيني النقيلي. وأظهرت البيانات أن المرضى الذين حققوا استجابات مستدامة بعد العلاج المناعي لديهم أعداد متزايدة من خلايا T المستجيبة للمستضدات الجديدة في دمهم، مما يبرز الآلية الكامنة للعلاج المضاد لـ PD-1.

٢.٤ معالجة المستضدات وعرضها في السوطان

لفهم ديناميكيات توليد المستضدات و"ظهورها" للجهاز المناعي، من المفيد تقديم نظرة عامة حول عملية معالجة المستضدات وعرضها على الخلايا الفعالة مناعياً. يمكن تصنيف المستضدات عمومًا إلى نوعين: داخلية (Intrinsic) أو خارجية (Extrinsic) بطبيعتها. تتم معالجة هذه المستضدات كيميائياً داخل الخلايا، ثم

تُعرض على مجموعات مختلفة من خلايا T، وخلايا B، بالإضافة إلى الخلايا القاتلة الطبيعية (NK).

الخزيء الأساسي المرتبط بعرض المستضدات للجهاز المناعي يُعرف باسم معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC)، أو تحديداً في البشر، مستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA). تم اكتشاف وظيفة نظام MHC/HLA ووصفها لأول مرة بواسطة رولف زينكوناجل وبيتر نوهوتي في أوائل السبعينيات. وكان هذا العمل الرائد سبباً في حصولهما على جائزة نوبل في الطب وعلم وظائف الأعضاء عام 1996.

يمكن أن تنشأ المستضدات من مسببات الأمراض الكاملة، مثل البكتيريا، الفيروسات، والكائنات الطفيلية، أو من بروتينات غير متحورة أو متحورة ترتبط بالخلايا المتحولة. تُعرف المستضدات الذاتية، التي تُسمى أيضاً "المستضدات الداخلية"، بأنها تُعالج وتُعرض للجهاز المناعي على شكل ببتيدات محددة تُعرف باسم الحواتم. يُطلق على هذه العملية اسم مسار معقد التوافق النسيجي الكبير من الصنف الأول (MHC/HLA class I pathway)، والذي يُشار إليه لاحقاً باسم "مسار HLA class I"، ويلعب دوراً حاسماً في إثارة الاستجابات المناعية تجاه الفيروسات (مكونات فيروسية تُصنع داخل الخلية المضيفة)، والبكتيريا داخل الخلايا، وكذلك تجاه المستضدات المرتبطة بالسوطان، حيث يعتمد هذا المسار على قوة الجهاز المناعي على التعرف على المستضدات الذاتية أو الذاتية المتحورة.

جميع خلايا الجسم (باستثناء كريات الدم الحمراء) قادرة على معالجة وعرض المستضدات عبر مسار HLA class I تشمل عملية معالجة المستضدات في هذا المسار خطوة حاسمة، حيث يقوم البروتياز المناعي (الموجود في السيتوبلازم) بتقطيع البنى البروتينية المشوهة (غير المطوية) إلى سلاسل ببتيدية صغيرة يتراوح طولها بين 8 و 10 أحماض أمينية. تحدد نقاط القطع التي ينفذها البروتياز على

البروتين طبيعة الببتيدات أو الحواتم التي تُعرض بشكل طبيعي للخلايا المناعية. تُعرف الحواتم المعروضة بواسطة جزيئات HLA من الصنف الأول من قبل خلايا T الموجبة لـ CD8+، والتي يمكن أن تستجيب عبر: (1) التكاثر، (2) إنتاج السيتوكينات، و/أو (3) إنتاج جزيئات سامة قاهرة على قتل الخلايا المتحولة.

يمكن لخلايا T الموجبة لـ CD8+ إنتاج البيرفورين، والجرانيمات، والجرانيلوليسين (التي يمكن قياسها بسهولة باستخدام اختبار الحث CD107a)، أو - بشكل غير حصري - إنتاج الإنترفيرون-غاما (IFN- γ) (استجابة للخلايا المتحولة. إذا تم تحديد حواتم الهدف السوطاني باستخدام "استراتيجية علم المناعة العكسي"، أي باختيار الحواتم بناءً على قهرتها المتوقعة على الارتباط بجزيئات MHC من الصنف الأول أو الثاني، فلا يمكن افتراض بدرجة عالية من اليقين أن خلايا T ستتعرف أيضًا على الحواتم المعالجة والمعروضة بشكل طبيعي على الخلايا الورمية. وُصفت هذه الظاهرة قبل أكثر من عقدين، حيث تبين أن خلايا T المحددة لببتيدات معينة لم تكن قادرة على التفاعل مع الحواتم المعالجة والمعروضة طبيعيًا على الخلايا الورمية.

أحد الأسباب التي تُفسر هذه الظاهرة هو أن آليات معالجة وعرض المستضدات المتخصصة أو "المنحرفة" في الخلايا المتحولة قد تختلف مقلنة بالخلايا المنحرفة وغير المنحرفة في عرض المستضدات، والتي تُعتبر مسؤولة عن تنشيط وتوسيع خلايا T التفاعلية مع المستضدات. بدلاً من ذلك، قد تكون الحواتم قد تشكلت عبر تعديلات ما بعد الترجمة (مثل الفسفرة)، وهي تعديلات لا يمكن التنبؤ بها من خلال البنية الأولية للبروتين البري و/أو البروتين المتحور.

تُعد المستضدات التي يتم امتصاصها من البيئة الخلوية بواسطة الخلايا العارضة للمستضدات المنحرفة (APCs)، مثل الخلايا المتغصنة والبلعميات، بما في ذلك

الخلايا البائية التي تمتلك أيضًا وظائف عرض مستضدات محوّفة، عادةً ما تُعالج وتُعرض للجهاز المناعي عبر مسار معقد التوافق النسيجي الكبير من الصنف الثاني (HLA class II pathway). يتم امتصاص مسببات الأمراض الكاملة، وكذلك البروتينات الناتجة عن تدمير الخلايا السوطانية بألية معتمدة على الأجسام المضادة أو بواسطة خلايا القاتلة الطبيعية (NK) أو خلايا T الموجبة لـ CD8، بشكل نشط بواسطة الخلايا العرّضة للمستضدات داخل الحويصلات الالتقامية التي تُسمى الجسيمات البلعمية. بعد ذلك، تندمج الإتريمات المحللة الموجودة في الحوات للليوزومية مع الجسيم البلعمي لهضم المستضد وتحويله إلى سلاسل ببتيدية أصغر يتّوّلح طولها عادةً بين 13 و17 حمضًا أمينيًا.

تُعرض هذه الحوات بعد ذلك على خلايا T الموجبة لـ CD4⁺، والتي تُعرف أيضًا باسم خلايا T المساعدة (Th)، ولها دور لا غنى عنه في تنسيق الاستجابات المناعية، وذلك بشكل رئيسي من خلال إنتاج السيتوكينات المؤثرة مثل الإنترفيرون-غاما (IFN- γ)، عامل نخر الورم ألفا (TNF- α)، الإنترلوكين-2 (IL-2)، وللخلايا Th1، والإنترلوكين-4 (IL-4)، والإنترلوكين-10 (IL-10) وللخلايا Th2، وفي بعض الحالات الإنترلوكين-17 (IL-17) وللخلايا Th17. لا تقتصر النشاطات السامة للخلايا على خلايا T الموجبة لـ CD8⁺ فقط، فقد تم الإبلاغ عن أن خلايا T الموجبة لـ CD4⁺ السامة تمتلك القدرة على التوسط في استجابات مناعية بيولوجية ذات صلة في حالات السرطان والعدوى الفيروسية. يرتبط مستقبل خلية T (TCR) الموجود على سطح خلايا T بمركب HLA-الحوات، إلى جانب المستقبلات المساعدة CD8 أو CD4، لتكوين المشبك المناعي. تتحكم التفاعلات بين خلايا T والخلايا الورمية بعملية تعرف بتقييد HLA، وهو ما يرتبط بالأليات التي تشفر لمجموعة HLA الخاصة بالشخص وتطابق مستقبلات خلايا T المتوّفة في البيئة الدقيقة النسيجية و/أو في الدم. يلعب تقييد أليات HLA للحوات والتفاعلية

المناعية المتصالبة المرتبطة بها دورًا لا غنى عنه في تحديد طبيعة وقوة الاستجابة المناعية.

تُحدد طبيعة الاستجابات المناعية بجوانب متعددة، مثل ارتباط متغيرات HLA-DQ بزيادة القابلية للإصابة ببعض الأمراض المعدية. على سبيل المثال، قد تؤدي الطوافات في الوحدة الوعية $\beta 57$ لجزيء HLA-DQ إلى تسريع تطور الأمراض الوعوية. ومن المثير للاهتمام أن الطوافات في أليلات HLA-DQ قد ارتبطت بالقابلية للإصابة بمرض السكري من النوع الأول (T1DM). وبينما يُعتبر HLA-DQ شائعًا بين سكان القوقاز في الأمريكيتين وأوروبا، فإن سكان شرق آسيا وأفريقيا أقل عرضة للتعبير عن هذه الأليلات.

علاوة على ذلك، قد تُفضل بعض أليلات HLA استجابات مناعية معينة، بغض النظر عن التشكيلة الببتيدية التي يعرضها عنصر MHC المقيد. على سبيل المثال، يعزز HLA-DQ0602 إنتاج الإنترلوكين-17 (IL-17) بشكل مستقل عن ارتباط الببتيدات، كما أظهر ذلك نموذج الفؤان المعدلة وراثيًا لمرض التصلب المتعدد. هذا النشاط المرتبط بـ IL-17 يمثل سببًا ذا حدين؛ حيث قد يساعد على احتواء بعض الالتهابات البكتيرية بشكل أكثر فعالية كما أن IL-17 قد يكون مفيدًا في جذب الخلايا المناعية إلى موقع الورم. ومع ذلك، فإن التعرض المزمن لـ IL-17 قد يعزز التحول الخبيث.

بناءً على ذلك، تعتمد طبيعة ونوعية وكمية الاستجابات المناعية الناتجة عن التطعيم بشكل كبير على ملف HLA الخاص بالفرد، والذي يشكل جودة وكمية الاستجابات المناعية الخلوية التالية. يشمل ذلك زيادة أو تقليل مخاطر العنوى، والاستجابات المناعية الذاتية، أو القوة على عرض الحوام (الجديدة) للخلايا التائية اعتمادًا على القيود التي يفرضها معقد MHC-الببتيد والتشكيلة المتوفرة لمستقبلات

خلايا T. على سبيل المثال، حتى إذا تم توليد حواتم جديدة أثناء التحول الخبيث، فقد لا تكون موفية للجهاز المناعي الخلوي إذا لم تتم معالجتها وتكوين معقد مع الجزيء المناسب من HLA ليتم عوضها على خلايا T المستجيبة.

الاستجابات Th1 - Th2 وتقييد MHC

تعتمد معظم الرواسات على قياس إنتاج الإنترفيرون-غاما ($\text{IFN-}\gamma$) كدليل على استجابة خلايا T للحواتم الطبيعية والمتحورة التي تُشتق من الخلايا السرطانية. ومع ذلك، قد تكون هناك أيضًا استجابات من نوع Th2 تتميز بإنتاج السيتوكينات IL-4، IL-5، وIL-13، سواء كانت استجابة "Th2 أصلية" أو نتيجة لببتيدات محوّة جزئيًا، ناتجة عن الأحداث الطفوية التي قد تحول خلايا Th1 إلى خلايا Th2 منتجة للسيتوكينات.

لا تعني استجابات خلايا Th2 بالضرورة استجابة مناعية غير فعالة أو محتملة للتسامح المناعي؛ فقد أشرت تقرير حديثة إلى أن استجابات Th2 المناعية قد تتمكن من التوسط في تفاعلات مناعية مضادة للسرطان ذات أهمية سريرية. في نموذج قبل سريري، أظهرت خلايا Th2 المستهدفة لمستضد معين قدرتها على القضاء على الورم النخاعي دون الحاجة إلى مساعدة خلايا T الموجبة لـ CD8، مما أدى إلى حدوث التهابات كبيرة في موقع الورم .

لقد تبين أن تدمير الورم بواسطة Th2 يرتبط بإنتاج السيتوكينات (IL-1 و TNF-alpha) لخلايا Th1 وسيتوكينات (IL-4، IL-5، IL-13) لخلايا Th2 في الموقع، بينما أظهرت خلايا Th2 التي تم نقلها بشكل سلبي قدرتها على تحقيق استجابات مناعية خلوية مضادة للسرطان طويلة الأمد. كما تبين أن خلايا T المستقلة عن CD8 والمحددة بالمستضد في استجابات Th2 تعتمد على الإيوتكسين (eotaxin) ومسار STAT6.

بشكل عام، لم تُدرس تسلاطات Th2 في الأورام البشوية بشكل مكثف، بل أُشـرت بعض الـواسـات إلى نتائج أفضل مع سيتوكينات فـع Th2 ومع ذلك، فإن طبيعة استجابات Th2 في التعرف على الحوام المتحررة لم تُستكشف بشكل كاف حتى الآن.

تُشير الـواسـات إلى أن ارتباط استجابات Th2 من خلايا CD4 قد يكون له علاقة أوثق بعناصر MHC من الصنف الثاني المقيدة. على سبيل المثال، أبلغت نواسات سابقة عن استجابات خلايا Th1/Th2 الموجبة لـ CD4 ضد ESO-NY-1 في مرضى سرطان المبيض الإيجابييين للأليلات DPB1*0401/0402.

هناك معلومات أكثر تفصيلاً عن طبيعة الاستجابة المناعية الخلوية الموجهة ضد الببتيدات التي تُعرض بواسطة جزيئات HLA-DP الأقل تنوعاً (مقرنة بجزيئات HLA-DR) والمشتقة من مسببات الأمراض المعدية، مثل فيروس التهاب الكبد B أو جزيئات MHC من الصنف الثاني التي تُسبب بعض الأمراض المناعية الذاتية (مثل التهاب القولون المرتبط بالجلوتين)

أما تأثير الحوام الطفوية المرتبطة ببعض أليلات MHC التي ترتبط بأنماط معينة من إنتاج السيتوكينات (مثل IL-17، Th1، Th2)، فلا زال غير مستكشف بشكل كافٍ

قد تؤدي معالجة وعوض المستضدات الجديدة إلى إنتاج حوام مستحدثة (Neoepitopes) يمكن أن تكون مشتركة بين المرضى أو محددة بفرد معين (تُعرف بـ "الخاصة"). يعتمد ذلك بطبيعة الحال على موقع الطفوة، مثل الطفوات النقضية التي قد تُعطل موقع القطع الطبيعي، وطبيعة الطفوة ذاتها، مثل الطفوات النقضية مقابل الحذف الكروموسومي أو وجود أكواد توقف مبكرة.

أظهرت دراسة شاملة للطفرات الجسدية في مسار HLA من الفئة الأولى، باستخدام الحمض النووي المستخلص من الأنسجة الورمية وغير الورمية لدى مرضى يعانون من 20 نوعًا مختلفًا من السرطان، وجود احتمال كبير لحدوث طفرات تؤدي إلى فقدان الوظيفة في النهاية الأمامية لجزيء HLA من الفئة الأولى. هذه الطفرات تُعيق نقل معقد الببتيد -HLA إلى سطح الخلية .

علوة على ذلك، أظهرت الدراسة أن الطفرات الأكثر شيوعًا في جميع أنواع السرطان التي تم اختبارها كانت في المنطقة $\alpha 3$ من جزيء HLA من الفئة الأولى، وهي المنطقة المسؤولة عن ارتباط المستقبل المساعد CD8 على خلايا T أثناء تكوين المشبك المناعي، وهو ضروري لتنشيط معقد CD8-TCR لاحقًا.

٣.٤ مستضدات وأهداف السرطان: من الاكتشاف إلى التطبيقات العلاجية

قُدمت الدراسات قبل السريرية باستخدام نماذج الفؤان المحاكية للسرطان البشري، وخاصة الميلانوما، رؤى أولية حول اكتشاف مستضدات السرطان ووصفها الوظيفي في سياق رفض الورم. في أواخر الثمانينيات، أظهر تيوري بون وزملاؤه أن مستضد الورم P19A، المُعبر عنه بشكل غير متجانس في خلايا الورم P815 للفؤان (المستخلصة من فؤان DBA/2 المصابة بسرطان مستحثة بواسطة ميثيل كولاترين)، يحتوي على حاتمة تنتمي إلى مسار HLA من الفئة الأولى (ضمن تسلسل مكون من 13 حمضًا أمينيًا يحوي على طفوة نقطية) قادرة على تحفيز استجابات قوية للخلايا التائية السامة (CTL) وتحلل الخلايا المستهدفة.

تم إجراء أول عملية لاكتشاف الحواتم في سياق السرطان البشري باستخدام أنسجة أورام مشتقة من آفات الميلانوما البشرية، بقيادة مجموعات بحثية في أوروبا والولايات المتحدة. اكتشف تيوري بون وببير كولي وزملاؤهم في معهد لودفيج

بيروكسل، بلجيكا، أول مستضد مرتبط بالورم (TAA) في عام 1991 بعد توصيف استجابات CTL في المختبر باستخدام خطوط خلوية ميلانومية مشتقة من مريض مجهول الهوية يُعرف باسم MZ2، وكان يعاني من مرض انتقالي. تم التعرف على هذا المستضد، الذي أطلق عليه اسم E-MZ2 ثم أعيد تسميته مستضد الميلانوما 1 (MAGE-1)، بواسطة خط خلايا CTL ذاتي المنشأ وأدى إلى تحلل الخط الخلوي الورمي المعبر عن الحمض النووي الخاص بـ MAGE-1، وكان مقيدًا بواسطة HLA-A1 [48] وأدى العمل الإضافي على خط الخلايا من المريض نفسه إلى

اكتشاف MZ2-F، المعروف اليوم باسم GAGE-1

ركز الكثير من العمل الجلي في ذلك الوقت على اكتشاف مستضدات جديدة مقيدة بـ HLA من الفئة الأولى والتي تحفز استجابات CTL وتحلل خلايا الميلانوما في المرضى، مع اهتمام قوي بفهمها أولاً ثم تطوير تدخلات علاجية قائمة على المناعة. ومن بين المستضدات المكتشفة Melan-A (حاتمة +HLA-A2) ومستضد (MAGE-3 حاتمة +HLA-A1) والذي أظهر استجابة CTL محددة لدى مريض تم تطعيمه بالببتيد MAGE-3.A1.

بالوامن، كشفت جهود الباحثين في أوروبا والولايات المتحدة عن مستضد مهم آخر للسرطان، وهو مستضد ESO-NY-1 (مستضد السرطان-الخصية). تم اكتشافه من خلال التحليل المصلي لمكتبات التعبير الجيني باستخدام الحمض النووي التكميلي (cDNA) المستخرج من خلايا سرطان البروستاتا الحشوية وأظهر لاحقاً إلكي ياجر وزملاؤه (فانكفورت) أن ESO-NY-1 يحوي على حواتم وظيفية بيولوجياً لخلايا CD8+ (مقيدة بـ HLA-A2/B51) وخلايا CD4+ مقيدة بـ (HLA-DRB*1)، بناءً على دراسات أجريت على خلايا الميلانوما البشرية وخلايا T2 المحولة كنموذج.

تحوي خلايا T2 على خلل في الناقل المرتبط بمعالجة المستضد (TAP)، مما يمنعها من عرض الببتيدات السيتوبلازمية الذاتية باستثناء بعض تسلسلات الببتيدات القائدة المحملة على جزيئات HLA-A2، لكنها تُتيح إدخال حواتم HLA من الفئة الأولى المضافة خلجياً لاختبارات التعرف الخاصة بـ CTL.

ساهم ستيفن روزنوغ وزملاؤه في الؤوع الحواحي بمعهد السوطان الوطني (NCI) في معاهد الصحة الوطنية (NIH)، بيثيسدا، ميريلاند، بشكل محوري في اكتشاف مستضدات الميلانوما البشوية، خصوصاً تلك التي تحفز استجابات بين الخلايا التائية المخترقة للأورام (TILs) مثل بروتين التيروزين المرتبط 1 (TRP-1) أو gp75 المقيد بجزيء HLA-A31 في عام ١٩٩٥ (المقيد بجزيء HLA-A31-TRP-2 peptide (LLPGGRPYPYR، الذي كان هدفًا رئيسياً لخلايا TIL المحقونة في مريض مصاب بالميلانوما النقيلية، والذي أظهر بعد ذلك تراجعاً في المرض؛ وكذلك الحواتم من TRP-1 و (TRP197-205) TRP-2 المقيدة بواسطة HLA-A31 وكذلك HLA-A33؛ وحاتمة مُتحررة مشتقة من إقريم ثلاثي فوسفات الإيزومواز المقيدة بـ HLA-DR1 والمعترف بها بواسطة خلايا CD4+ TIL وحاتمة بروتين نورة الخلية 27 النظير (CDC27) المقيدة بـ HLA-DR4. بشكل جماعي، وفوت هذه الجهود المبكوة (على مدار 15 عامًا من أواخر الثمانينيات إلى أوائل الألفية الثانية) أساسًا ممتزًا أدى إلى توسيع مجال العلاج المناعي المستهدف للسوطان.

تم التعرف على سلسلة من الجزيئات الأخرى المرتبطة بالخلايا المتحولة. على سبيل المثال، تم اكتشاف ميسوثيلين كعلامة للعديد من السوطانات الصلبة المهمة، مثل الميسوثيليوما وسوطان المبيض وسوطان القنوات البنكرياسية، بناءً على التحليل المصلي (الأجسام المضادة الفرية "Ki" التي تتعرف على الميسوثيلين البشري) والتحليل الجيني أظهرت المزيد من الواسات حول الأهمية السوية لهذا الجزيء في

سوطان المبيض والميسوثليوما وسوطانات الخلايا الحشوية، وبالاشتراك مع الميسوثيلين القابل للقياس وكذلك الاستجابات المناعية للأجسام المضادة في مصّل المرضى، الإمكانية المناعية للميسوثيلين وتصنيفه كمستضد شرعي للسوطان كانت مادة سُمّية مناعية تجريبية تم تطويرها استناداً إلى منطقة ربط الميسوثيلين من الجسم المضاد K1 من بين أولى محاولات التدخلات العلاجية المناعية المستهدفة، مع إجراء الدراسات قبل السريرية في نموذج الفئران لزراعة السوطان البشري .

ركز العمل الذي تم تنفيذه في أواخر التسعينيات بشكل أكبر على دراسة البروتينات المتحرّرة في خلايا السوطان البشري، وإمكانية اكتشاف الحوامّ المستضدية المتحرّرة (النيوببتيدات) المقدمة بواسطة عناصر تقييد HLA، ذات الصلة البيولوجية والسريرية في العلاج. مثال مبكر هو الحاتمة المستضدية المتحرّرة المشتقة من بروتين 1- MUM (الميلانوما المعتادة المتحرّرة 1، التي كانت تُسمى سابقاً LB33-B، نسبة إلى المريض الذي استخلصت منه خلايا الورم الميلانومي، LB33)، والمقيدة بـ HLA-B4402. تم التعرف على هذه الحاتمة mer-9 بعد إجراء دراسات السمية الخلوية في المختبر موجهة ضد خط خلايا الميلانوما الذاتية 1-MEL.A-LB33؛ ولم يتم ملاحظة نفس النشاط السمي مع تسلسل الببتيد الويء. كما تم إظهار حاتمة نيونيببتيد mer-10 (الأحماض الأمينية 23-32) من بروتين CDK4R24C المتحرّور، المقيد بـ HLA-A0201، أنه يسبب نشاط سمي بواسطة خلايا CTL الذاتية بطريقة تعتمد على الجرعة، عند تعويضها لخلايا T2 المحوّلة مع الحمض النووي لـ CDK4R24C كما ساعدت حاتمة ببتيد متحرّور مشتق من كاسبوز 8 المقيدة بـ HLA-B 3503، والتي أظهرت نشاطاً سميّاً قوياً ضد خلايا السوطان الذاتية للعنق والرأس وكذلك الخلايا اللمفاوية من ب- الخلايا المحوّلة باستخدام الحمض النووي للورم، في تعزيز مجال اكتشاف النيوببتيدات من خلايا السوطان البشري.

كشفت التحليل واسع النطاق للحمض النووي الجيني وكذلك الإكسومي من عينات الأورام السريرية الممثلة لأنواع مختلفة من السوطان البشري عن العيب التحويري الفريد في كل نوع من السوطان، بالإضافة إلى السمات التحويلية المحددة التي تميز هذه السوطانات. على الرغم من أن هذا يوفر رؤية أنيقة للمنظر العام للعيب التحويري في السوطانات البشرية، إلا أن السمة التحويلية في كل مريض تختلف، مما يؤدي إلى ظهور "مجموعة" من السمات التحويلية الخاصة التي تشترك ليس فقط في دفع وصيانة التحول الخبيث، ولكن أيضًا في تنشيط وتوسيع خلايا الخلايا المناعية.

إن الشكل المتحور من V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog، والمعروف اختصارًا بـ KRAS، هو مستضد نيوببتيدي معروف ومشترك في مرضى سوطان البنكرياس وسوطان القولون والمستقيم وسوطان الرئة. تم اكتشاف KRAS الأصلي في عام 1982 بعد تسلسل جين سوطان الرئة البشرية، وهو عبارة عن جزيء فوسفاتاز الجوانين يشترك في انتقال الإشارة الخلوية؛ ومع ذلك، فإن الطفرات في المواقع 12 و13 و16 مرتبطة بالتسوطن، مما يجعله جينًا أوليًا في البشر.

طور ستيفن روزنوغ وزملاؤه في النوع الجراحي لمعهد السوطان الوطني (NCI) مؤخرًا نهجًا متقدمًا لفحص الاستجابات المناعية الخاصة بالواتم neopeptide لمرضى فوديين. تم تسمية هذه الطريقة بـ "الجين المصغر التوافقي (TMG)"، والذي يتطلب أولاً بيانات تسلسل كاملة من الحمض النووي الجيني المعزول من عينات ورم المرضى. ثم تسفر بيانات التسلسل عن جميع الطفرات غير الجسدية الموجودة في الحمض النووي لترميز الجينات للمريض. وهذا يسمح لمزيد من بناء مكتبة مخصصة للطفرات "الخاصة" للمريض التي قد تكون النيوببتيدات. يتم تجميع هذه التسلسلات الجينية القصيرة معًا، ثم إوجها في بلازميد تعبير اصطناعي، والذي يتم نقله لاحقًا إلى ناقل فيروسي لنسج خلايا العرض المستضد (APCs)، مثل الخلايا

الشجرية (DCs) من المبيض. ثم يتم تربية خلايا TIL الذاتية (من نفس المبيض) مع الخلايا الشجرية المحملة بـ TMG للسماح بتحفيز الاستجابة المناعية. تشير الاستجابة الإيجابية، الممثلة بإنتاج γ IFN من قبل خلايا TIL، إلى أن الخلايا الشجرية العروبة تحوي على TMG الذي يتضمن تسلسلاً (أو تسلسلات) لنيوببتيد يُعالج ويُقدّم بشكل طبيعي إلى الجهاز المناعي .

يمكن أن تؤدي الطفوات إلى تأثيرات مختلفة، غير متبادلة بالضرورة، على مجموعة خلايا T المستجيبة بناءً على الشروط المسبق بأن الحاتمة المتحوّرة قد تم معالجتها وتقديمها إلى خلايا (1) T: قد يتم تجنيد خلايا T جديدة تتعرف حصويًا على التسلسل المتحوّر، (2) قد يحدث تفاعل متبادل بين المستقبل (TCR) بين التسلسل الويء والتسلسل المتحوّر (إذا تم معالجة وتقديم كل من الحاتمتين الوئية والمتحوّرة إلى خلايا T). من المهم بيولوجيًا ما إذا كان هناك بالفعل مجموعة خلايا T موسّعة تتعرف على الحاتمة الوئية، ثم بعد التحول الخبيث، تتعرف على الهدف المتحوّر، حيث قد تؤدي هذه الحالة إلى تفعيل متباين لمستقبلات خلايا T، وبالتالي إلى وظائف خلايا T فعالة متباينة.

٤.٤ الدلالة السريرية للاستجابات المناعية المحددة للبيبتيدات المستحدثة

تظهر القيمة السويوية للاستجابات المحددة للنيوببتيدات بشكل واضح في العلاج باستخدام حاصوات نقاط التفقيش المناعية. تشير تقرير الحالات المتعلقة بالموضى المصابين بالميلانوما أو سرطان الوئة غير صغير الخلايا (NSCLC) الذين عولجوا بالأجسام المضادة الأحادية ضد PD-1 وCTLA-4 إلى أن مجموعة الاستجابات المناعية من خلايا CD8+ T الموجهة ضد النيوببتيدات (بناءً على تنوع المستقبلات التائية (TCRs) التي تتعرف على البيبتيدات المتحوّرة) ترتبط بالاستجابات السويوية. من الأمثلة الأكثر صلة هي استجابات خلايا T من الموضى

المصابين بالميلانوما النقيلية أو سوطان الوئة غير صغير الخلايا (NSCLC)، حيث يرتبط عدد خلايا T الملتصقة بـ PD-1 في الدورة الدموية والموجهة ضد النيوببتيدات (المؤنثة عبر تحليل التدفق الخلوي) بالنتائج السوية للمرضى. علاوة على ذلك، تشير الملاحظات السوية الأحدث إلى أن الاستجابات المناعية المحددة للنيوببتيدات في الدم المحيطي يمكن استخدامها كعلامة تنبؤية لعدة أنواع من السوطانات الصلبة .

يمكن أن يؤدي تدب الأنسجة، الناجم عن العمليات الالتهابية المرتبطة بالعدوى، إلى حدوث انحرافات جينية قد تساهم في تكوين الأورام بمرور الوقت. أظهرت الملاحظات في المرضى الذين يعانون من السوطان الوئي الغدي والذين أصيبوا سابقًا بعدوى *Mycobacterium tuberculosis* في الوئة، أن الاستجابات المناعية ضد المستضدات الميكروبية (آثار العدوى القديمة بمرض السل) قد تسببت في تغييرات طفوية في الجين المرمز لمستقبل عامل النمو الليفي (EGFR)، بما يتوافق مع تطور السوطان والأكثر لفتًا للنظر أن هؤلاء المرضى كان لديهم توقع بقاء أسوأ لمدة عام مقترنة بأولئك الذين لم يكن لديهم آثار لآفات السل القديمة في الوئة عند تشخيص السوطان. كما أن المرضى الذين يعانون من "آفات سل قديمة" وسوطان الغدد الوئي في نفس الوئة لم يحملوا طفوة (EGFR L858R) الموجودة في الإكسون 21 من جين EGFR، الذي يرمز لمنطقة التيروسين كيناز الداخلية للمستقبل)، والتي ترتبط بنتائج سوية إيجابية لدى المرضى الذين يعانون من سوطان الوئة الذين يعالجون بمتشط التيروسين كيناز جيفيتينيب. وقد أظهرت الدراسات أن طفوة EGFR L858R تؤدي إلى إنتاج نيوببتيدات تحفز استجابات مناعية ضد الأجسام المضادة في المرضى الذين يتلقون علاج جيفيتينيب. كما أن الطفوة المرتبطة بـ EGFR، EGFR T790M، التي توجد في حوالي 60% من مرضى سوطان الوئة غير صغير الخلايا، تنتج نيوببتيدات مقيدة بـ HLA-A2

ترتبط باستجابات مناعية مضادة للأورام التي يمكن تطبيقها لتصميم علاجات مناعية أفضل .

إن النشاط الناهض للبتيدات، أي قوتها على تحفيز تفعيل الخلايا التائية، يمكن أن يشكل في الواقع بيئة الاستجابة المناعية الخلوية نتيجة للتغرات الطفوية في هيكلها الجزيئي. أظهر بول ألين وزملاؤه في منتصف التسعينيات بشكل أنيق أن نظائر الببتيدات المستخلصة من السميات المعوية المكورة العنقودية A، المشتقة من الهيموغلوبين، يمكن أن تمنع وظائف التأثير وتثبط تكاثر خلايا المساعدة التائية (خلايا $CD4^+ T$ من النمط $Th1$ أو $Th2$) بينما أثرت بعض الطوفات في ببتيدات الهيموغلوبين على تكاثر الخلايا التائية، لم يكن لبعض الطوفات الأخرى تأثير ضار على الخلايا التائية. أظهرت أبحاث إضافية أن الفسفة الجزيئية للموتيف النشط للمستقبلات المناعية المعتمدة على التيروزين (ITAM)، والذي يشكل مكونًا لا غنى عنه في سلسلة TCR (زيتا) داخل الخلايا، يمكن أن تعطل تمامًا أو حتى تؤدي إلى موت الخلايا التائية أثناء تفاعل المناعة . من المهم أن هذه الظاهرة قد تكون ناتجة عن ارتباط TCR مع جزيئات HLA التي تقدم ببتيدات متحورة، والأهم من ذلك هو طبيعة الطفرة نفسها وموقعها في تسلسل الإيبيتوبي. لا يمكن إنكار أن البيئة الالتهابية المحلية في آفات السوطان (مثل تلك التي تم وصفها في العنوى المزمنة) قد تساهم أيضًا في التثوهات الكروموسومية التي تؤدي إلى انخفاض قوي أو فقدان سلسلة TCR. تم الإبلاغ لأول مرة عن هذه الاكتشافات الائدة في نموذج حيواني تجريبي لسوطان القولون، ولاحقًا في خلايا TIL من مريض سوطان الخلايا الكلوية وخلايا الدم المحيطية من مريض للمفوما اللاهودجكينية .

قد توفر الوراثة التجريبية لنماذج الأمراض المعدية نظرة حول تشكيل مجموعة TCR فيما يتعلق بالاستجابات المناعية المحددة للنيوببتيدات. أظهرت تحليلات خلايا T المأخوذة من الطحال والسوائل التنفسية في القورص التي تم تحفؤها

باستخدام سلالة فيروس إنفلوذا A من النوع الوري (HK/PR8) من خلال العنوى داخل الصفاق أن مجموعة TCRV β لخلايا CD8 قد تم تشكيلها بواسطة التحدي الفيروسي الأولي للتعرف بفعالية على الاستجابة لتحدي ثانٍ باستخدام سلالة فيروسية أخرى من النوع الوري ولكن ليس النسخة المتحورة لأي من الفيروسين [123]. (HK/PR8-NPN3A) علاوة على ذلك، بينما قدم التحدي باستخدام سلالة فيروسية من النوع الوري مجموعة TCRV β أوسع، فإن سلالة الفيروس المتحورة تسبب في تحفيز مجموعة ضيقة ومرتبطة بالأنتيجين لخلايا T، مع أنماط إعادة ترتيب دقيقة للمستقبلات التائية. علاوة على ذلك، حفز الإبيتوبي المناعي من الفيروس من النوع الوري (NP366)، ASNENMETM استجابة قابل للقياس من خلايا CD8+ التائية في القورض التي تم تحفزها وأعيد تحفزها باستخدام سلالة فيروسية متحورة. وعلى النقيض، لم يعزز النسخة المتحورة من الإبيتوبي NP366، التي تحقوي على تغيير في حمض أميني واحد فقط (NPN3A366)، (ASAENMETM)، الارتباط القوي بين MHC و TCR في خلايا T من القورض التي تعرضت لتحدي مع الفيروس من النوع الوري، مما يظهر "معدل انفصال" مرتفع (نسبة كبيرة من التوايومات الحاملة للبيتيد المتحور تنفصل عن TCR في وقت قليل جداً)، مما يتطلب اعتمادية أكبر على ارتباط مستقبل CD8 مع MHC لإثارة استجابة مناعية. وهذا ذو صلة بالاستجابات المناعية في السوطان؛ قد يتم تقليص تفاعل الخلايا التائية ضد النيوببتيدات بسبب ضعف ديناميكيات الارتباط بين عنصر HLA المقيد و TCR. ومع ذلك، قد يساعد التطعيم مع مجموعة أوسع من النيوببتيدات الشخصية في تحفيز الجهاز المناعي لإما إعادة تنشيط مجموعات أصغر من خلايا الذاكرة التائية المركزية التي تستجيب للأورام، أو يمكن أن تولد مجموعة جديدة من الخلايا التائية الموجهة ضد الأنتيجين والتي لم تُفعل بعد.

٥.٤ تسخير المناعة الأساسية لتحسين النهج العلاجية المناعية السريرية

لقد كان تأثير البكتيريا المعوية الطبيعية في تشكيل (عادة تشكيل) الاستجابات المناعية في الصحة والموض في قلب الأبحاث المناعية الحالية. وقد أظهرت دراسة حديثة أن تحفيز استجابات الخلايا التائية ضد بعض البكتيريا المعوية "المناعية" (مثل *Bacteroides thetaiotaomicron* و *B. fragilis*) المدفوع بالعلاج باستخدام مضادات CTLA-4 يرتبط بنتائج سريرية مفيدة لدى مرضى الميلانوما النقيلية. في نموذج فئوي حساس للغاية للأورام، ساهم إدخال *Bifidobacterium sp.* في تحسين التحكم في عبء الورم المعتمد على الخلايا اللمفاوية السامة للخلايا. علاوة على ذلك، فإن دمج تحصين *Bifidobacterium* مع إعطاء الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد PD-L1 أدى إلى تعزيز أكبر في التحكم في الورم لدى هذه الحيوانات، مما يبرز الدور الحاسم للميكروبات المعوية في تحديد الاستجابات المناعية المضادة للسرطان. وبالتالي، قد يؤدي إضافة مواد بيولوجية نشطة من البكتيريا المعوية مع العلاج المناعي أو العلاج بالخلايا التائية إلى تحسين الاستجابات المناعية الخاصة بالنيوببتيدات لدى المرضى المصابين بالسرطان المتقدم.

يمكن استخدام الجزيئات الصغيرة والسيتوكينات التي تستهدف تفعيل أكسدة الأحماض الدهنية (FAO) في خلايا CD8+ التائية وتعزيز الحفاظ على الذاكرة الخلوية كمكمل للأنظمة العلاجية الرئيسية في السرطان والأمراض المعدية. على سبيل المثال، ينشط النواء المضاد للسكري ميتفورمين بروتين كيناز الأدينوسين أحادي الفوسفات (AMPK) ويحسن أكسدة الأحماض الدهنية في خلايا الذاكرة CD8+ TILs، كما أظهرت دراسة إثبات المفهوم في نموذج فئوي للسرطان الجلدي المحفز كيميائياً. كما أن IL-15 يعزز أيض الدهون عن طريق زيادة توليد الميتوكوندريا وتحفيز التعبير عن إتريم كلرنتين بالميتوئيل وانسفرز، وهو إتريم

حاسم في أكسدة الأحماض الدهنية في الميتوكوندريا. وقد أظهر هذا العملية في خلايا T + CD8 في الفؤان، مما يعزز بقائها. في علاج السوطان، تم بالفعل تقييم IL-15 كعامل مساعد فعال له تأثيرات ملحوظة على تكاثر TIL وتعزيز النشاط السام للخلايا التائية الموجهة ضد الأنتيجينات الورمية .

على الرغم من أن التسامح المناعي لخلايا T ضروري لمنع الأمراض الواضحة، إلا أن زيادة أعداد خلايا T التنظيمية (Tregs) لها آثار كبيرة على نجاح العلاجات المناعية المعتمدة على الخلايا. بينما يتطلب حقن خلايا الستروما الوسيطة من أجل تقليل الالتهاب الشديد إنتاج TGF- β اللاحق وتنشيط Tregs، يتم السماح لمنتجات الخلايا التائية المعاد حقنها في المرضى المصابين بالسوطان باحتواء أعداد ضئيلة من خلايا Tregs من أجل تحسين النشاط المضاد للأورام الذي تحققه الخلايا التائية الموجهة ضد السوطان. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي إنتاج IL-17 الاستجابة للالتهاب المزمن في البيئة الدقيقة للورم إلى إنتاج TGF- β ووقوع استجابات خلايا CD8+ التائية. كما يمكن أن يتم تحفيز Tregs بواسطة TAAs، على سبيل المثال استجابة Tregs المحددة ضد NY-ESO-170-1157 في مرضى الميلانوما الذين تلقوا لقاح NY-ESO-1/ISCOMATRIXTM العلاجي ؛ يمكن أن يؤدي كل من NY-ESO-143-1119 و TRAG-334-48 (المستمدة من مستضد السوطان / مستضدات الأنسجة التناسلية الأخرى) إلى توسيع خلايا Th1 و FoxP3+ Tregs في مرضى الميلانوما ، وبالتالي تساهم في التهاب المناعي. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفهم ما إذا كانت بعض الطفرات تمثل الإبيتوبات الاسمية لخلايا Tregs الموجهة بشكل خاص ضد طفرات السوطان.

يجب أخذ المعلومات الجديدة الناتجة عن الأبحاث الأساسية في الاعتبار لإواجهها في التقييم قبل السريري (ما قبل GMP) لمنتجات الخلايا التائية. على سبيل المثال،

يمكن أن يكون تحليل BACH2، وهو عامل نسخ يعزز تكوين وصيانة خلايا T التنظيمية وكذلك خلايا الذاكرة المؤكدة في الجسم مع قمع آليات التأثير المناعي، أداة مفيدة في تصنيف مجموعات الخلايا التائية التي قد تستمر في المبيض لمكافحة الخلايا المتحوّلة. أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى BACH2 قوتها على إطلاق استجابة قوية من الخلايا التائية في البيئة الدقيقة للورم (ممنوعة بتكاثر خلايا CD4+ و CD8+ وإنتاج IFN- γ)، مع تقليل أعداد خلايا Tregs من نوع FoxP3+، مما سمح بتحكم محسن في الورم. كما زاد نقص BACH2 من نسخ الجينات الجزيئية السامة، مثل الجواريم والبروفيرين. من منظور ترجماتي، فإن هذا الاكتشاف له تأثيرات مباشرة في تعزيز التأثير المناعي المضاد للورم في العلاج المناعي الخلوي المستهدف. قد يساعد تنظيم التعبير عن BACH2 في الخلايا التائية الموجهة ضد النيوبلاستات في الأنسجة المصابة، مثل TILs وكذلك خلايا الدم المحيطية، في تحسين جودة وفعالية الخلايا المناعية لاستخدامها في العلاج السروي .

تساهم المنصات التكنولوجية الحديثة لاكتشاف خصائص TCR في الأنسجة المصابة، مثل تسلسل (TCR) العميق، المصفوفات الببتيدية، المصفوفات الخلوية، ورواسات التصاق TCR-إبيتوبي بشكل كبير في معرفتنا الحالية حول آليات المرض والديناميكيات المناعية. قد يسمح ذلك بتصنيف تفاصيل أكبر حول مجموعات المناعية الحاسمة لتنظيم الحماية المناعية على المدى الطويل ضد السوطان. إن دمج المعرفة الويضية والفهم البيولوجي لديناميكيات السوطان وخوارزميات تطور الأورام سيعود بفائدة كبيرة على هذا المجال. علاوة على ذلك، فإن تنفيذ الرواسات المقترنة باستخدام هذه التقنيات مع عينات سريرية مأخوذة من مواقع تشويحية متنوعة لدى الأفراد الأصحاء والمعرضى سيوفر معلومات جديدة لتطوير العلاجات الحيوية الجيل القادم. تتعلق الاختلافات في مجموعات TCR في TILs مقابل PBMCs، بالإضافة إلى الحمل الطفوي في مريض السوطان بنجاح مثبطات نقاط التفتيش.

يتضح ذلك في المرضى الذين يعانون من الميلانوما النقيلية و NSCLC، الذين لديهم من بين أعلى الأعباء الطفوية ويستجيبون بشكل جيد للعلاج باستخدام مضاد PD-1 و/أو مضاد CTLA-4، قد يؤدي "التنقيب" في TCRs ذات الصلة البيولوجية والسورية التي تستهدف طوافات السرطان إلى توليد منتجات خلايا تائية للعلاج من خلال استنساخ ونقل TCRs محددة إلى PBMCs؛ وهي منصة قابلة للتطبيق ويمكن السعي وراءها، كما أظهر في مريض مصاب بسرطان القولون والمستقيم النقي. تسلط هذه الأمثلة الضوء على أهمية موضوع تمت مناقشته لعقود، مثلما في مجال الاستجابات المناعية الخلوية الموجهة ضد فيروس HIV: ما هو مدى التركيز على استجابة مناعية موجهة ضد الأبيتوبيات المتحررة؟ ما هو مدى التوع، فيما يتعلق بالتركيز على الأبيتوبيات الفردية، الذي يعد ذا صلة بيولوجيًا وسوريًا مع الأخذ في الاعتبار (1) تشابه الطوافات في الأورام الأولية مقابل الانتكاس، (2) التوع الطفوي الذي يظهر في الورم الأولي والنقائل البعيدة، و(3) التأثير "المحلي" لتعبير الجينات (مع مراعاة أنه ليس كل الحمض النووي المشفر للجينات قد يُوجم إلى RNA ثم إلى بروتين في بعض الأحيان)، العرتبط ببيئة الأنسجة (على سبيل المثال، الورثة مقابل نقائل الكبد). هذه الأسئلة ستشكل مسألة بحثية سورية ذات تأثير على تصميم الرواسات البيولوجية والسورية ذات الصلة. على سبيل المثال، سيتخذ القوار المدروس في الاعتبار تشابه واختلاف الورم الأولي مقرنة بالورم المتكرر المقابل، إذا كانت TIL متاحة فورًا من الورم الأولي عند اكتشاف سوري للانتكاس.

تستدعي الاستجابة المناعية الخلوية ضد مستضدات السرطان، وبالتالي أهميتها في تعزيز الاستجابات المناعية المضادة للأورام ذات الصلة سوريًا والمفيدة للمرضى، المزيد من التركيز. في هذا السياق، تمتلك رواسات المصفوفات الببتيدية الحساسة والدقة لاكتشاف الأبيتوبيات المقدمة طبيعيًا التي تعترف بها الأجسام المضادة

المتداولة في المصل وكذلك تلك المستخلصة من خلايا B لدى المرضى في الثقافة. في المصل المأخوذ من المرضى المصابين بالسوطان، قد تشمل الأبيتوبيات المرتبطة بالمرض تلك التي تنتمي إلى النيوببتيدات، ويمكن فحصها باستخدام منصة المصفوفات الببتيدية عالية المحوى (HCPM). تعد HCPM تقنية جديدة تستخدم لتوصيف الأجسام المضادة في العديد من مجالات البحث، والتي تم تطويرها مؤخرًا، بما في ذلك مجموعة أبحاثنا، من أجل عرض رؤية غير متحيزة لتفاعل المصل مع مجموعة واسعة من الأبيتوبيات. تتيح هذه التقنية المتقدمة عرض 2.9 مليون تسلسل ببتيدي (يقع) على كل شريحة مصفوفة فودية، وهي تمثل أبيتوبيات فريدة. باستخدام حجم عينة صغير (أي 4 ميكرو لتر من السائل البيولوجي لكل شريحة)، من الممكن تحديد أنماط التفاعل المناعي المرتبطة بالنقاط النهائية ذات الصلة على شريحة المصفوفة HCPM التي تحوي على البروتيوم البشري الكامل، بمستوى تفصيلي للغاية من الببتيدات 16-مر. تشير الخوة المدعومة بشكل جيد في استخدام منصة HCPM فيما يتعلق بتصميم الرفائق، والمعالجة المبدئية، وطرق التحليل، والتقنيات، والتطبيقات المختلفة لـ HCPM في بيانات سريرية متنوعة، مثل العوى البكتيرية، العوى الفيروسية، السلوكويد والسعال الديكي، إلى أن هذه المنصة قادرة أيضًا على اكتشاف التفاعلات المناعية المصلية الموجهة ضد الجزيئات المستهدفة المتحورة مقرنة بنمطها الوري. يمكن استخدام هذه التقنية أيضًا للكشف عن الاستجابات المناعية الخلطية ضد النيوببتيدات "الخاصة" في الدم المحيطي للمرضى المصابين بالسوطان. يمكن أن تسهم نتائج دراسات HCPM في تطوير العلاجات الجديدة المعتمدة على الأجسام المضادة، بما في ذلك تحديد الأهداف الجديدة ذات الصلة سريريًا المرتبطة بالسوطان لـ CARs، أو تعزيز الاستجابات المناعية الخلوية الموجهة ضد (المتحورات الداخلية) مستضدات السوطان عبر ADCC. من ناحية أخرى، قد تساعد الاستجابات المناعية المعتمدة على خلايا B في المرض على تعديل بيئة "المناعة المرضية" المدفوعة بالخلايا التائية، كما هو ملاحظ في

المرضى المصابين بداء تضخم الغدد الليمفاوية بعد زراعة الأعضاء (PTLD). دعمت الدراسات المبكرة وتحديد مستضدات السرطان المرتبطة الفوضية القائلة بأن الاستجابات القوية من خلايا B تشير إلى وجود استجابات قوية من خلايا T ضد السرطان في المرضى المصابين بالسرطان. على سبيل المثال، تم تحديد مستضدات السرطان الجنسية مثل MAGE أو ESO-NY-1 ، التي تعتبر أهدافاً سريرية هامة لخلايا T، من خلال استجابات خلايا B، وتستخدم حاليًا في البروتوكولات السريرية لتحفيز استجابات خلايا T المعدلة للمرض التي تستهدف آفات السرطان التي تحمل ESO- NY-1+ .

أين يمكن حصاد خلايا T التفاعلية ضد الطفوات؟ تعبر الخلايا المناعية من الدم المحيطي عن علامات تجوال محددة للأنسجة على سطحها (مثل VLA-4 للجهاز العصبي المركزي، CXCR3 للوثة، CCR6 للأمعاء)، التي يمكن أن تكون مفيدة في قياس خلايا T الدائرة بين PBMCS التي تنتقل من أو إلى العضو المستهدف المعني. سيؤدي تركيز خلايا T التي تعبر عن VLA-4 إلى اختيار خلايا T التي تنتقل إلى ومن الأورام في المريض، والتي يمكن اختبارها بعد ذلك للتعرف على النوايبوتيدات والتفاعل المناعي المحتمل ضد الخلايا المتحجرة. علاوة على ذلك، قد تتداخل بعض الأبيوتوبات المعترف بها في الأعضاء المستهدفة مع أنماط التعرف الملاحظة في PBMCS، بينما لا تتداخل أخرى ويتم التعرف عليها حصريًا في PBMCS أو في خلايا TILs. في هذا السياق، أظهرت دراسة على 15 من أصل 20 مريضًا يحملون A2-HLA+ المصابين بسرطان الثدي، حيث تم تحليل عينات من الأورام والدم، أن 18 نوعًا من TCR مشتوكة بين خلايا TILs وخلايا T المستخلصة من PBMCS. كما أفاد سيم وزملاؤه في عام 2016 بأن المنطقة المحددة للمطابقة (CDR) في TCR، الجزء من المركب الذي يرتبط مع معقد بيبتيدي-HLA على الخلايا المستهدفة، تظهر تنوعًا كبيرًا بين PBMCS و TILs

لدى المرضى المصابين بالورم العصبي الدبقي . من الجدير بالذكر أن هذا الفريق البحثي وجد أيضًا توقيع TCR فريد في الدم المحيطي للمرضى الذين أظهروا تنوعًا ضئيلاً في TCR بين TILs في الأورام منخفضة الدرجة، بينما أظهر المرضى المصابون بالورم العصبي الدبقي متعدد الأشكال تنوعًا أكبر في TCRs. لاحظنا أيضًا هذا بين المرضى المصابين بالورم العصبي الدبقي متعدد الأشكال، حيث يتم التعرف على بعض الطوافات الجسدية بواسطة PBMCs ولكن ليس بواسطة TILs، والعكس بالعكس (بيانات غير منشورة من ليو وآخرين). وبالتالي، فإن المعلومات المستخلصة من هذه الدراسات قد تم تحويلها بالفعل إلى منتجات سوية للمرضى المصابين بالسوطان المتقدم، مثل نقل توكويد TCR المرتبط بالتشخيص الأفضل إلى PBMCs، لإعادة حقنها كعلاج مساعد، بالنظر إلى إمكانية استخدام تقنيات نقل الجينات المتقدمة .

قامت مجموعة الدكتور روزنوغ في المعهد الوطني للصحة (NIH) في الواقع بمعالجة مرضى السوطان المتقدم الذين يحملون طوافات معينة باستخدام منتجات خلايا T ذات TCRs محددة موجهة ضد النويبيوتيدات. تشمل الأمثلة البارزة معالجة مريض مصاب بسوطان القوات الصفاوية النقلي باستخدام خلايا TILs $CD4+ \gamma$ -IFN التي تتعرف على النويبيوتيد المقيد بـ HLA-DQ06 المستمد من بروتين كيناز التيروسين المرتبط بالمستقبل (ERBB2)، أو بروتين التفاعل $HER-2 (ERBB2IP)$ ومعالجة مريض آخر مصاب بسوطان القولون والمستقيم النقلي باستخدام منتج خلايا TCR موجه ضد طفوة $KRASG12D$ (مقيد بـ $HLA-A*0208$)، مع انكماش لاحق للنقائل التي تعبر عن الطفوة $KRASG12D$. تم بدء الاستراتيجية الأخوة من خلال فحص TMG الذي تم على TILs المعزولة من عينات أنسجة الأورام المستخلصة من 10 مرضى

مصابين بسرطان الجهاز الهضمي النقيلي، بهدف الكشف عن التفاعل الموجه ضد النوايوتيدات.

ما زال عملية تحديد والتحقق من النوايوتيدات السريرية والبيولوجية ذات الصلة تمثل تحديًا، أي هل يتم التعبير عن الأبيتوبيات بشكل ممثل، وهل تتم معالجتها وتقديمها على الخلايا السرطانية، وهل توجد مجموعة " TCR مناسبة "قاورة على التفاعل معها مما يؤدي إلى استجابات فعالة مناعياً ستساعد على تحفيز استجابة مناعية قوية وطويلة الأمد ضد الورم. إحدى الطرق المحتملة هي تصميم وتوليد النوايوتيدات المحتملة استناداً إلى تسلسل الجينوم الكامل للمرضى المصابين بالسرطان. بمجرد تصنيع هذه النوايوتيدات كيميائياً، يمكن تقديمها لاختبار واسع النطاق للثقافات الخلوية لخلايا T لاختيار خلايا T ذات النوعية العالية والموجهة ضد الطفرات التي يمكن توسيعها وإعادة حقنها في المرضى. بشكل غير حصري، يمكن استنساخ TCRs التي تستهدف تآؤات TAA المتحررة حصرياً، وليس تسلسل الببتيد الوريء، ثم نقلها بعد ذلك إلى خلايا الهدف (خلايا T) للعلاج الخلوي النشط للمرضى المصابين بالسرطان ، قد تكون PBMCs نقطة انطلاق جيدة جداً لفحص تجمعات خلايا T الموجهة ضد النوايوتيدات التي تور (وتعيد النورة) في المرضى. تم إظهار أن خلايا T التي تتفاعل—أي بدون إعادة التحفيز والتوسع—تتفاعل مع الأبيتوبيات المستهدفة المتحررة التي يتم التعرف عليها على خلايا الورم الذاتية من مريض متوافق مع HLA-B*2705، مما يشير إلى أن خلايا T سابقة الوجود موجودة حتى في TILs بعد التعرض للأبيتوبيات الناشئة من الطفرات "القيادية"، مثل KRAS، SMAD4، p53 أو حتى الطفرات المشتوكة بشكل شائع بين الأؤاد.

تحفيز جهاز المناعة الفطري باستخدام الأؤوية المضادة للسرطان التقليدية، مثل الجيمسيتابين، الديسيتابين، السيسبلاتين والدوريسوبيسين، يمكن أن يؤدي إلى تنشيط خلايا APC مثل البلعميات والخلايا التغصنية، مما يسهل معالجة المستضدات

وتنظيم الاستجابة المناعية المؤيدة للالتهابات، مثل إنتاج IL-12 بالإضافة إلى ذلك، أظهرت العلاجات الكيميائية المناعية باستخدام الديسيتابين قوة على تحفيز استجابات سامة للخلايا مضادة للسرطان من خلال خلايا CD8+ T، بينما أدى استخدامها في المرضى المصابين بسرطان البنكرياس مع خلايا القاتل المنشطة بواسطة السيتوكينات إلى تحسين البقاء بدون تقدم مقرنة بالعلاج الكيميائي وحده .

لم يتم استكشاف زيادة الاستجابات المناعية الخلوية الخاصة بالنيوبيبتيد بعد العلاج المساعد للسرطان بشكل عميق، ولكنها قد تكون محورًا للتقييمات المستقبلية التي تهدف إلى تعزيز "رؤية" الطفرات لدى المرضى لجهاز المناعة لديهم. يمكن استكشاف العديد من الأساليب في هذا المجال، وهو ما يتجاوز نطاق هذا العرض. هناك حجة قوية بأن الاستجابات المناعية ضد السرطان يمكن زيادتها باستخدام "التلاعبات العلاجية التقليدية" وهو ما يظهر من خلال الملاحظة التي تفيد بأن المرضى الذين يعانون من نقائل دماغية والذين خضعوا للعلاج الإشعاعي للدماغ بالكامل (WBRT) قد تم تنشيط استجابات مناعية أدت إلى تراجع الورم في الآفات البعيدة. المرضى الذين يعانون من نقائل دماغية مرتبطة بسرطان الجلد المتقدم يظهرون مدة أكبر في البقاء عندما يتم علاجهم مع إيبليموماب (مضاد لـ 4-CTLA) بالإضافة إلى WBRT.

في هذا السياق، أظهرت التقييمات الأولية لاستجابات خلايا CTL المحوّة بواسطة العلاج الإشعاعي أن المنظر التحتي للطفرات يتغير جنبًا إلى جنب مع تعديلات في معالجة وعض مستضدات HLA من الفئة الأولى، مما يعزز التحكم في عبء الورم . بشكل عام، يشجع الإشعاع المؤين الأحداث المناعية المنشطة مثل (1) زيادة التعبير عن جزيئات HLA، (2) توليد ببتيدات محددة تشترك في التعرف على خلايا T السامة، (3) تعزيز نشاط خلايا T السامة من خلال إطلاق مستضدات مرتبطة بالورم. تؤدي هذه العمليات إلى تنشيط وانتقال خلايا التأثير مما يعزز

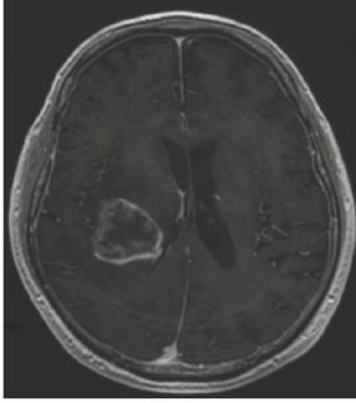
الاستجابات المناعية الخلوية في المكان، على الرغم من أن الاستجابات البعيدة (التفاعلية) قد تحدث أيضًا . في هذا السياق، يبدو أن الجرعة والتجربة تلعبان دورًا حاسمًا في تحفيز التأثيرات المناعية ضد الورم.

تشير الدراسات الأولية لمجموعة ديمليا في نماذج سرطان الثدي والقولون إلى وجود استجابات خلايا T مضادة للورم واضحة عند دمج جداول الإشعاع المحلي المتخوئ (8 حواي × 3، 6 حواي × 5) بالإضافة إلى حظر CTLA-4، تدعم دراسات أولية/سورية أخرى أهمية هذه المقربات المدمجة . بالنظر إلى التأثيرات المثبطة للأجسام المضادة الأحادية على الإجراءات المثبطة للمناعة التي تعدلها CTLA-4 و PD-1 في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقلي، وسرطان الجلد، وسرطان الكلى، فإن الدراسات المستقبلية التي تهدف إلى تحديد التأثيرات المكملة للإشعاع في المواقع المحلية والبعيدة ضرورية بالتأكيد .

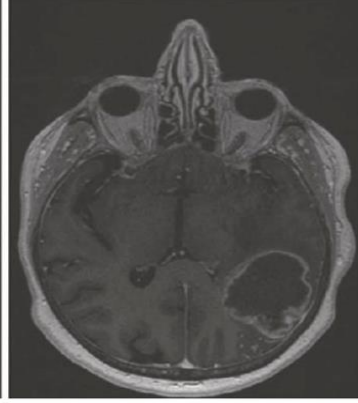
أفاد بوسقوي وزملاؤه بحالة مريض تم تشخيصه بسرطان الجلد النقلي حيث تم علاجه بإيبليوموماب؛ في مرحلة معينة، خضع المريض للعلاج الإشعاعي عالي التجربة لعلاج نقيلة جانبية، وتم علاج المريض بـ 28.5 حواي في ثلاث جوعات على مدى 7 أيام. بعد أربعة إلى خمسة أشهر، تضاءل بشكل كبير الكتلة الجانبية ووجدت مجموعات من العقد اللمفاوية الهيالية والآفات الطحال (غير المستهدفة بالإشعاع).

إعادة إنتاج هذه التأثيرات التي تم وصفها في مجموعة أكبر من المرضى يتطلب النظر في العديد من المتغيرات البيولوجية والسورية، من بين أمور أخرى، النماذج الرياضية التي يمكن أن توفر بيانات تنبؤية نوعية وكمية حول الاستجابات المناعية المستحثة بواسطة الإشعاع. قد تقدم تحليل الصور التي قد تعكس "عبء الطوات "

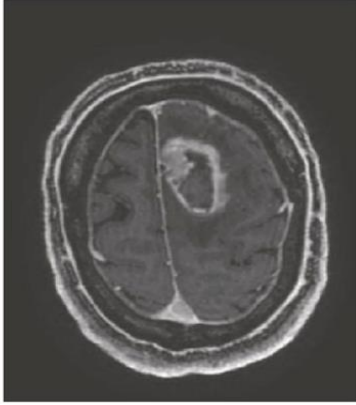
وغزو خلايا T أيضًا أداة تنبؤية، وأداة لقياس مدى "توكيز" أو "توسيع" استجابة خلايا T الموجهة ضد المستضدات المتحررة لتحقيق زيادة في البقاء.



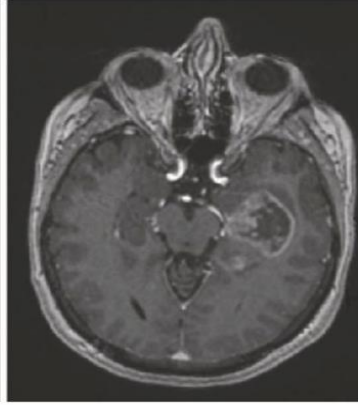
المريض أ: 306 يومًا (16/48)



المريض ب: 447 يومًا (22/9)



المريض ج: 582 يومًا (16/75)



المريض د: 770 يومًا (4/92)

الشكل 1.4 فحوصات التصوير بالرنين المغناطيسي لأربعة مرضى مصابين بالورم الدبقي الدرجة 4 تصنيف منظمة الصحة العالمية) مع (أ) وقت البقاء على قيد الحياة بالأيام بعد الجراحة و (ب) عدد النمط المتحول الذي تم التعرف عليه بواسطة TIL لدى المرضى والذي تم تحديده من خلال إنتاج *IFN-gamma* فيما يتعلق بالعدد الإجمالي للطفرات التي تم التعرف عليها. يبدو أن استجابة TIL المحددة مرتبطة بزيادة البقاء على قيد الحياة، وهي ملاحظة تحتاج إلى متابعتها في دراسات أكبر.

الفصل الخامس

الفصل الخامس

أسوار استقطاب الخلايا التائية

١.٥ مقدمة

تُعتبر الطوافات الجينية محوراً لتحول الخلايا، مما قد يؤدي إلى تطور الأورام. ومع ذلك، فإن الجهاز المناعي، كما افترض بيونت لأول مرة في عام 1957، يلعب دوراً محورياً في منع تكون الأورام التي يمكن اكتشافها سرورياً. تشمل العناصر المشتركة في ما يُعرف بعملية "المراقبة المناعية"، والتي تم مناقشتها في مواضع أخرى من هذا الكتاب، مجموعة من المؤثرات والجزيئات الفطرية مثل الخلايا التائية غاما دلتا، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، والخلايا التغصنية (DCs)، والخلايا التائية القاتلة الطبيعية (NKT)، و TRAIL، والبروفورين/الغواتيم، بالإضافة إلى أعضاء الاستجابات المناعية التكيفية (الخلايا البائية والتائية). على هذا الأساس، أظهرت الدراسات أن الفؤان التي تنفجر إلى جين تنشيط إعادة التركيب ٢ (RAG2)، الضروري لتكوين الخلايا البائية والتائية، أكثر عوزة لتطور الأورام التلقائية والمستحثة كيميائياً مقلنة بالفؤان من النوع الـوي. تعد الخلايا التائية، التي تلعب دوراً أساسياً في القضاء على العدوى الفيروسية والطلائعية والبكتيرية داخل الخلايا

الخلايا التائية هي بالفعل عناصر رئيسية في عملية المراقبة المناعية للسرطان. في النماذج السوطانية قبل السوبرية، أثبتت الأجسام المضادة ضد CD8 فعاليتها في منع رفض الأورام المزروعة عفويًا. لاحقًا، تبين أن الاستجابات المناعية التكيفية تلعب دوراً أساسياً في الحد من نمو الأورام التلقائية المستحثة بالمواد المسوتنة. من المثير للاهتمام أن استتواف خلايا CD4 و CD8 خلال مرحلة التوازن لنمو السوطان، حيث تستمر الخلايا السوطانية ولكن يتم كبحها بواسطة الجهاز المناعي، يؤدي إلى استتواف تطور السوطان، مما يبرز أهمية الخلايا التائية في التحكم في نمو السوطان على مدى فترات زمنية طويلة .

تم أيضًا إثبات أن الخلايا التائية هي خلايا فاعلة أساسية في سياق العلاجات المضادة للسرطان. أظهرت الأبحاث أن فعالية العديد من العوامل المضادة للسرطان تعتمد على قوتها ليس فقط على قتل الخلايا السرطانية بل أيضًا على تحفيز استجابات مناعية مضادة للسرطان تعتمد على الخلايا التائية لذلك، تتمثل مزة مثوة للاهتمام للعلاجات المضادة للسرطان في قوتها المحتملة على تحفيز استجابات مناعية مضادة تستهدف مستضدات الورم. في الواقع، في حين أن نظم العلاج الإشعاعي والكيميائي تحفز موت الخلايا السرطانية بشكل مباشر، فإن إطلاق مكونات خلوية من الخلايا الميتة مثل "أنماط الجزيئات المرتبطة بالضرر" قد أثبت أنه يستثير استجابات مناعية تعتمد على الخلايا التائية وتسهم في القضاء على الورم .

يعتمد تحفيز استجابات الخلايا التائية على التعاون الوثيق بين الخلايا المناعية الفطرية والتكيفية. ولأ، يُعتبر التقاط مستضدات الورم بواسطة الخلايا التغصنية (DC) أمرًا لا غنى عنه للمعالجة اللاحقة للمستضد في الإنوسومات المتأخرة داخل DC. ثانيًا، بعد تنشيطها، تهاجر الخلايا التغصنية من مواقع الأورام إلى العقد الليمفاوية وتصبح ناضجة تمامًا . يؤدي ذلك إلى عوض الببتيدات المستضدية على جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) من الفئة الأولى والثانية الخاصة بالخلايا التغصنية، مما يحفز تنشيط الخلايا التائية CD4 و CD8 (إشارة 1). كما أن التعرف على الجزيئات المشتركة (إشارة 2) وإفراز السيتوكينات بواسطة الخلايا التغصنية الناضجة (إشارة 3) يؤدي إلى استقطاب وتفعيل كامل للخلايا التائية . وأخيرًا، تحفز الخلايا التغصنية تعبير مستقبلات الكيموكينات على الخلايا التائية، مما يمكنها من الهجرة إلى موقع الورم، مما يؤدي إلى القضاء عليه .

إحدى الطرق لتصنيف أنواع الخلايا التائية تتمثل في واسة تعبوها عن CD62L وCCR7. الخلايا التائية التي تعبر بقوة عن هذين العلامتين تستقر في الأعضاء

الليمفاوية الثانوية وقد تصبح نشطة بعد مقابلة الخلايا التغصنية. تنتمي الخلايا التائية الساذجة (NT)، التي لم تُقَعَل بعد بواسطة المستضد، إلى هذه الفئة، بالإضافة إلى نوعين آخرين من الخلايا التائية التي قابلت مستضداتها بالفعل، وهما خلايا الذاكرة الموكوية (cMT) وخلايا الذاكرة الجذعية التائية (scMT). تُفَضَّل هذه الخلايا التمركز في الأعضاء الليمفاوية وتتميز بقوات تكاثرية قوية. في المقابل، أنواع أخرى من الخلايا التائية، بما في ذلك خلايا الذاكرة الفاعلة (EMT) والخلايا التائية الفاعلة (EFFT)، تتركز في الأنسجة المحيطة حيث تنفذ وظائفها الفاعلة. هذه الخلايا التي قامت بتخفيض تعبير CD62L وCCR7 بشكل كبير تُظهر قوة إوزلية قوية وسريعة للسيتوكينات الالتهابية بعد تنشيطها، كما يمكن أن تُظهر نشاطاً سائماً للخلايا المستهدفة التي تعبر عن المستضد.

تتباين الخلايا التائية CD4 الساذجة إلى عدة أنواع فوعية، تعبر عن عوامل نسخ ممزوجة، وتغرز مجموعات مختلفة من السيتوكينات، وتؤدي وظائف مناعية متنوعة. وقد أدى ذلك إلى ظهور مفهوم التوع الوظيفي بين الخلايا التائية CD4 المختلفة. على سبيل المثال، تغرز خلايا Th1 السيتوكين IFN- γ وتحد من العوى الناتجة عن البكتيريا داخل الخلايا، بينما تغرز خلايا Th2 السيتوكينات IL-4، IL-5، IL-10، وIL-13، مما يحوّل الاستجابة المناعية نحو المناعة الخلطية. منذ وصف التفوق الأولية بين Th1 وTh2، تم التعرف على أنواع جديدة من الخلايا التائية الفاعلة والتنظيمية CD4، مثل خلايا Th17 التي تغرز IL-17 وتغرز الالتهاب، وخلايا Tregs التنظيمية التي تعبر عن عامل النسخ Foxp3 وتثبط الاستجابات المناعية، وخلايا Tr1 التي تغرز IL-10 وتتحكم في الاستجابات المناعية وتعتمد على عوامل النسخ c-Maf و AhR لتطورها. أما خلايا Th9، التي يمكن تمازوها من الخلايا التائية الساذجة CD4 في وجود TGF- β وIL-4، فقد تم تحديدها لاحقاً كخلايا تائية CD4 تعبر عن عامل النسخ PU.1 وتغرز السيتوكين IL-9. بينما

أظهرت الدراسات الأولية أن خلايا Th9 تعزز الالتهاب في حالات التهاب القولون، والربو، والتهاب الدماغ والنخاع الشوكي المناعي التجريبي (EAE)، أظهرت الأبحاث الحديثة، بما في ذلك دراساتنا، في نموذج الفأر للتصلب المتعدد أن هذه الخلايا تمتلك خصائص قوية مضادة للسوطان عند نقلها التنبني داخل الجسم الحي.

بوجه عام، فإن قوة الخلايا التائية على التمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا الفاعلة تؤثر على جودة وحجم الاستجابات المناعية التكيفية، مع أهمية واضحة للعديد من الأمراض. في هذا القسم، سنستعرض تنظيم تمايز الخلايا التائية مع التركيز على الآليات الجزيئية التي تحدد مصير هذه الخلايا.

لن يتم مناقشة الاستغلال المباشر لخصائص الخلايا التائية لعلاج السوطان هنا، حيث أن هذا القسم مخصص لتقديم الأسس الجزيئية لتمايز الخلايا التائية. ومع ذلك، سيتم مناقشة أهمية تعديل الخلايا التائية لعلاج السوطان بشكل وافٍ في الأقسام 2، 3، 4، و5. سنختتم هذا الفصل بتقديم العواقب المرضية الناتجة عن خلل في تمايز الخلايا التائية في الأمراض البشوية.

٢.٥ الحالة الأيضية وتمايز الخلايا اللمفوية التائية

يرتبط تمايز سلالات الخلايا التائية بشكل وثيق بالتغوات في وامجها الأيضية الخلوية. تُعد العمليات الأيضية الرئيسية، مثل التحلل السكري (lycolysisG)، واستقلاب الأحماض الدهنية، واستقلاب الميتوكوندريا، عوامل أساسية في تنشيط الخلايا التائية وتمازها. ويمكن أن يؤثر تعديل هذه العمليات بشكل مختلف على مصير الخلايا التائية ووظيفتها.

١.٢.٥ إعادة برمجة الأيض أثناء تنشيط الخلايا التائية

تكون الخلايا التائية الساذجة في حالة خمول أبيض. عند التعرف على المستضد، تصبح خلايا CD4+ و CD8+ التائية الساذجة شديدة التكاثر وتتجه نحو التمايز. يؤدي تنبيه مستقبلات الخلايا التائية (TCR) إلى زيادة تعبير الجينات المرتبطة بالتحلل السكري، بما في ذلك زيادة تعبير النواقل التي تُسهل امتصاص المغذيات الخرجية، مما يؤدي إلى إعادة برمجة أيضية تؤدي بشكل كبير من امتصاص المغذيات، خاصة الجلوكوز.

تخضع هذه البرمجة الأيضية لسيطرة مركب هدف الـ إاباميسين الميكانيكي (mTOR). يُعد mTOR كينزاً بروتينياً يعمل كمحور مركزي لتكامل الإشارات البيئية المختلفة، وهو قادر على تنظيم العديد من العمليات الخلوية وفقاً لذلك (الشكل ١٥.١). وتشمل هذه العمليات الالتهام الذاتي (Autophagy)، وامتصاص الجلوكوز واستهلاكه (التحلل السكري)، والسيطرة على تخليق البروتينات والدهون، وجميعها عمليات أساسية أثناء تنشيط الخلايا التائية.

تتخرط الخلايا التائية النشطة في التحلل السكري الهوائي. ومن المثير للاهتمام أن التحلل السكري يلعب دوراً مهماً في تنظيم GAPDH، الذي يعمل كنقطة تفتيش أيضية تربط وظيفة الخلايا التائية الفاعلة بتوافر الجلوكوز. ففي حالة غياب الركيزة الخاصة به، يتداخل GAPDH مع ترجمة IFN γ في خلايا Th1. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تدخل معظم الإثيمات المرتبطة بالتحلل السكري، مثل GAPDH، إلى النواة، حيث تؤدي وظائف بديلة تؤثر بشكل مباشر على استنوار عوامل النسخ المرتبطة بتكاثر الخلايا.

يُعد تخليق الأحماض الدهنية أيضاً ضرورياً لتكاثر الخلايا التائية وتمازوها من خلال توفير الإمداد بالدهون. كما يشترك تخليق الأحماض الدهنية في التعديلات ما بعد

الترجمة للبروتينات التي تلعب دورًا في تنشيط الخلايا التائية. على سبيل المثال، يُعد التمست (Myristoylation) وهي إضافة مجموعة الميرستويل وتشير هذه المصطلحات إلى العملية البيوكيميائية التي يتم فيها إضافة مجموعة ميرستويل (myristoyl group)، وهي سلسلة دهنية، إلى بروتين، مما يؤثر على خصائصه الوظيفية أو موضعه داخل الخلية، وهو عملية تؤثر على تفاعلات البروتين مع الدهون وتُحدد التوطن الخلوي للبروتينات، ضروريًا للأحداث التي تحدث بعد تنبيه مستقبلات الخلايا التائية. بالتالي، قد تؤثر التعديلات المعتمدة على الدهون، مثل عوامل النسخ (TFs)، على موقعها الخلوي، مثل النقل إلى النواة، حيث يمكنها بدء وامج نسخية محددة.

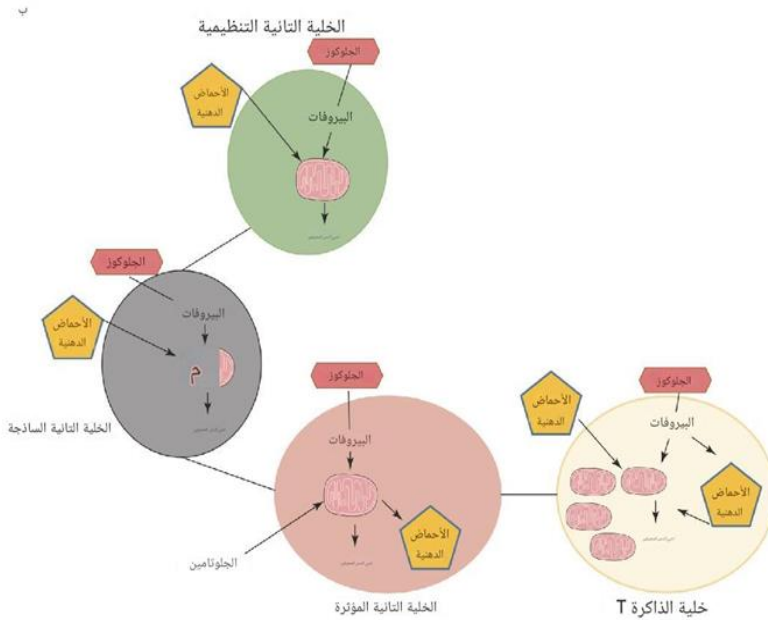
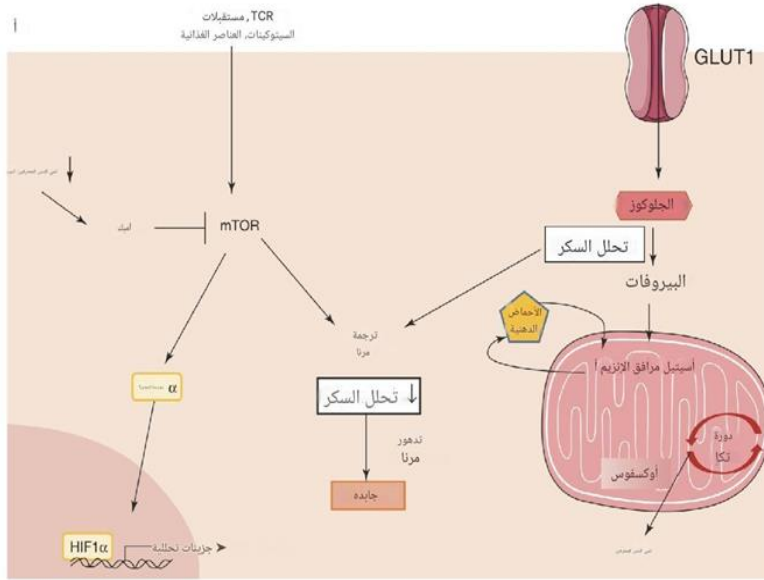
على الرغم من أن الخلايا التائية الفاعلة تعتمد بشكل كبير على التحلل السكري، أظهرت دراسة لسينا وزملائه أن تنشيطها وتكاثرها يمكن أن يعتمدان بالكامل على وجود استقلاب ميتوكوندريا وظيفي. تدعم الميتوكوندريا أيضًا تنشيط الخلايا التائية من خلال تنظيم امتصاص الكالسيوم (Ca^{2+}) في السيترولزم بعد تنشيط مستقبلات TCR. وأظهرت دراسات أخرى أن تكوين الميتوكوندريا يزداد أثناء تنشيط الخلايا التائية. لذلك، قد تسهم إعادة تشكيل الميتوكوندريا وزيادة نشاطها الأيضي بنشاط في دعم نمو الخلايا وتكاثرها بعد التنشيط.

٢.٢.٥ نقاط التفتيش الأيضية والمسارات التي تتحكم في تمايز الخلايا التائية

تحتاج الخلايا التائية إلى تحقيق معايير أيضية معينة لتمييز بشكل صحيح. لذلك، يلعب منظمو الأيض الرئيسيون، مثل mTOR وAMPK، دورًا حيويًا في مساعدة الخلية على استشعار حالتها الأيضية وتحديد ما إذا كان التنشيط والتميز سيحدثان وكيفية حدوثهما. بالإضافة إلى ذلك، يُعد تعديل استقلاب الدهون عنصرًا هامًا في عملية تمايز الخلايا التائية (الشكل ١٥.١). يعمل بروتين mTOR كحلقة وصل

تدمج الإشارات التي تشير إلى وجود العناصر الغذائية والعوامل الأساسية لنمو الخلايا وانقسامها، ويربطها بالعمليات الأيضية المناسبة. من الجدير بالذكر أن تثبيط mTOR، سواء جينياً أو نواتياً، يؤدي إلى إضعاف تمايز الخلايا التائية الفاعلة. على وجه التحديد، يبدو أن نشاط mTOR يدعم تطور خلايا TH17 من خلال التعبير عن S6 K2، الذي يرتبط ب γ TROR ويوجه عمليات التمايز. يسهل mTOR نقل البروتينات داخل الخلية. تؤكد معظم الدراسات حتى الآن أن mTOR هو متطلب أساسي لتمايز خلايا TH17، ومع ذلك، فإن تأثيره على أنواع الخلايا التائية الأخرى أقل وضوحاً وقد يعتمد بشكل كبير على النموذج التجريبي. في الدراسات المخبرية، تتطور الخلايا التائية الساذجة التي تفتقر إلى تعبير mTOR بشكل عفوي إلى Tregs حتى في غياب β -TGF الخرجي. ومع ذلك، في الكائنات الحية، تظهر الفؤان التي تفتقر إلى mTOR استجابات مناعية ذاتية عامة، تم توضيح هذا التناقض من خلال الملاحظات التي أظهرت أن تكاثر خلايا Tregs يحتاج إلى تثبيط مؤقت لـ mTOR. في المختبر، تتعرض خلايا Tregs لوسط غني بالعناصر الغذائية والسيتوكينات، مما يؤدي إلى تثبيط مستمر لـ mTOR، مما يؤدي إلى خلل في تكاثر خلايا Tregs. في الكائنات الحية، قد يرتبط التعرض للظروف المتغيرة باستمرار في البيئة الدقيقة بتغير نشاط mTOR، مما يسمح بتكاثر خلايا Tregs، تشير هذه النتيجة إلى أن الإشارات البيئية التي تشكل نشاط mTOR تعدل الملف الأيضي لخلايا Tregs في الجسم الحي. بالإضافة إلى ذلك، تم إظهار أن الالتهام الذاتي، وهو عملية داخلية لتفكيك الذات تبدأ في ظل ظروف الضغط الغذائي، يدعم استتوار وبقاء خلايا Tregs من خلال تأثيره على إشارات mTOR. خلايا Tregs التي لم تتمكن من أداء الالتهام الذاتي بسبب نقص Atg7 لديها استتوار نسلي منخفض مقارنةً بخلايا Tregs المقاومة على أداء الالتهام الذاتي عند النقل التنبني، فقدت خلايا Tregs التي تفتقر إلى Atg7 تعبير FOXP3 وزادت من إنتاج $IFN\gamma$ أو IL-17. كانت هذه العيوب مرتبطة

بفوط تنشيط mTOR بعد إشارات TCR، وتنشيط c-Myc وزيادة استقلاب الغليكوليز، مما أدى إلى تحول نحو تمايز خلايا T الفعالة. من المهم أن تنشط mTOR عن طريق تعويض الخلايا إلى الواباميسين استعاد استقرها المفقود عند



(الشكل ١.٥ أ) دمج الحالة الأيضية والتعبير الجيني: يتم تنشيط *mTOR* بواسطة الإشارات البيئية والإشارات عبر المستقبلات (*TCR*)، المستقبلات المساعدة، ومستقبلات السيبتوكين) في الخلايا التائية عبر مسارات معتمدة على الكينازات. ينظم *mTOR* نمو الخلايا، بقائها، واستقلابها عبر آليات متعددة، مثل تحفيز التحلل السكري من خلال تثبيط *αHIF1*، وكذلك تخليق الدهون والبروتينات. يعزز *mTOR* بدء الترجمة وتخليق البروتين. يتم تنشيط مركب *AMPK* عندما تنخفض مستويات الطاقة الخلوية (نسبة *ATP:AMP*)، ويقوم بتثبيط نمو الخلايا عن طريق حظر المسارات التخليقية ومنع نشاط *mTOR*. يمكن لـ *AMPK* تحفيز أكسدة الأحماض الدهنية وتثبيط التحلل السكري. يمكن لـ *mTOR* تحفيز نشاط *αHIF1*، عامل النسخ الذي ينسق استجابة الخلية للتوتر المنخفض للأوكسجين، بما في ذلك تحفيز التعبير عن العديد من الجزيئات المطلوبة للتحلل السكري. كمثال على إتريم أبيض يمكن أن يعمل أيضًا كبروتين مرتبط بالـ *mRNA* وينظم ترجمة *mRNA*، تم إظهار أن *GAPDH* ينظم ترجمة *mRNA* المشفر لجزيئات فاعلة مثل *γIFN*. يُستخدم *GAPDH* كإتريم أبيض أثناء التحلل السكري؛ ومع ذلك، عندما لا يكون مشتركًا في التحلل السكري وعندما تولد الخلية *ATP* عبر الفسفرة التأكسدية (*OXPHOS*)، يمكن لـ *GAPDH* الارتباط بمنطقة 3' غير المترجمة لـ *mRNA* المشفر للسيبتوكين وتقلل من الترجمة. (ب) أنواع الخلايا التائية المختلفة وخصائصها الأيضية الرئيسية: تمتلك خلايا *Tregs* والخلايا التائية الساذجة (*Naive*) ملفات أيضية مشابهة، حيث يتم أكسدة معظم الجلوكوز والأحماض الدهنية بالكامل في الميتوكوندريا لتوليد *ATP*. أثناء الانتقال من الخلايا الساذجة إلى الخلايا الفاعلة، يحدث تحفيز كبير لامتصاص الجلوكوز. كما يزداد امتصاص الجلوتامين ويشرك تخليق الأحماض الدهنية لتغذية التنشيط. في خلايا الذاكرة التائية، يزيد كتلة الميتوكوندريا وقد تم الإبلاغ عن حدوث دورة غير مجدية لتخليق الأحماض الدهنية وأكسدتها.

النقل التنبئي. من المثير للاهتمام أن البيانات من مجموعتنا أظهرت أنه في خلايا *TH9*، يزيد تثبيط الالتهام الذاتي الوراثي والنوائي من تمايز خلايا *TH9* بطريقة مستقلة عن *mTOR*. في الواقع، يؤدي غياب الالتهام الذاتي إلى زيادة استتوار المنظم الرئيسي لخلايا *TH9* *PU.1*. كما يؤثر *mTOR* على قرارات مصير الخلايا أثناء تمايز خلايا *T + CD4* و *T + CD8* قصوة العمر وذاكرة طويلة

العمر. النشاط غير المتناظر لـ mTOR في خلايا TH التي تتكاثر أدى إلى انخفاض نشاط mTORC1، أحد أعضاء معقد mTOR، في إحدى الخلايا الابنة، مما ارتبط بظاهرة شبيهة بالذاكرة مثل زيادة العمر الافتراضي. وبالتالي، تشير هذه النتائج إلى أن مستويات نشاط mTOR يمكن أن تحدد ما إذا كانت الخلية ستتطور إلى ظاهرة خلايا T قعالة أو ذاكرة في وقت مبكر بعد تحفيز TCR وانقسام الخلايا.

يتم تنشيط AMPK استجابةً لنقص العناصر الغذائية أو أي إجهاد فيزيولوجي آخر، مما يجعل AMPK جهاز استشعار مهم لمستويات الطاقة الخلوية (الشكل أ ٢.٥). أظهرت الدراسات باستخدام الميتفورمين، المنشط لـ AMPK، أن تمايز خلايا TH1 و TH17 كان معاقاً بعد التعرض لهذه المركبات 260. رغم هذه النتائج، يبدو أن AMPK غير ضروري لتمايز خلايا T في الظروف الأيضية الطبيعية، حيث أن خلايا T التي تقتصر إلى AMPK وظيفياً لا تزال قادرة على اكتساب الوظائف الفعالة. بالنظر إلى أن خلايا T تتعرض لبيئات دقيقة متغيرة بشكل كبير، تشير هذه النتائج إلى أن AMPK يعمل كوعود ضد الظروف البيئية دون المثالية. علاوة على ذلك، فإن توليد خلايا T الذاكرة يعتمد على AMPK، حيث أن خلايا T + CD8 التي تقتصر إلى AMPK، بعد التعرض الثاني للمستضد، تُظهر خللاً في قدرتها على التوسع السكاني. تؤثر مسارات تخليق الدهون أيضاً على تمايز خلايا T. خلال الغليكوлиз، يؤدي الأسيتيل-كوA الناتج إلى تخليق الأحماض الدهنية *de novo* في حين أن FAS هو عملية أنابولية تدعم تكاثر الخلايا، يمكن أيضاً استخدام الأحماض الدهنية في عملية هدمية تسمى أكسدة الأحماض الدهنية β -FAO. بعد التنشيط، تتحول خلايا T من FAO إلى FAS، وبالتالي، تم تثبيط تكاثر خلايا T CD4+ و T + CD8 بواسطة تثبيط FAS، بينما أدى تثبيط FAS *de novo* في خلايا T إلى إعاقة تمايز خلايا TH17 و TH1، تم تعزيز تطور خلايا Tregs. علاوة على ذلك، أدى حجب FAS إلى تحول من تمايز خلايا TH17

نحو خلايا Treg في ظروف مزرعة TH17، تم أيضًا إظهار أن تثبيط FAS في خلايا TH17 أدى إلى تغيير في الموقع النووي لـ γ tROR وانخفاض في ارتباط هذا العامل النسخي مع مناطق التعزيز في موضع β 17a ومن المثير للاهتمام أن تركيب الأحماض الدهنية والكوليسترول في الخلايا تم إظهاره كعامل معدّل لارتباط γ tROR مع المحوّات الجينية لمختلف الجينات مثل β 17 و β 10.

٢.٣.٥ الحالة الأيضية وتمايز خلايا T

تتمتع خلايا Tregs وخلايا T الذاكرة بصفات أيضية مشابهة لتلك التي في خلايا T الساذجة. لقد تم الإبلاغ عن أن خلايا Tregs التي تم تمازوها في المختبر أقل اعتمادًا على الغليكوليز وأكثر اعتمادًا على أكسدة الأحماض الدهنية (FAO) و الفسفرة التأكسدية (Oxphos) مقارنةً بخلايا T الفعالة (الشكل ٥.١ أ، ب). على عكس خلايا T الفعالة، لا تتكاثر خلايا T الذاكرة وتنتج القليل من السيتوكينات أو لا تنتج أي منها، وتعرض عمومًا عملية أيضية هدمية، معتمدة بشكل أساسي على أكسدة الجلوكوز والأحماض الدهنية، ومع ذلك، تتمتع خلايا T الذاكرة بعدة خصائص تمازوها أيضًا عن خلايا T الساذجة. على سبيل المثال، تمتلك خلايا CD8+ و CD4+ الذاكرة كتلة ميتوكوندريا أكبر، مع عرض مجموعة خلايا CD4+ أيضًا قوة أعلى على الغليكوليز الاحتياطي مثل تركيز GAPDH السيتوسولي الأعلى. ومن المثير للاهتمام أن خلايا T CD8+ الذاكرة تشترك في FAS و FAO في آن واحد. عمومًا، يتم منع تفعيل مثل هذه اللوحة غير المجدية لمنع هدر الطاقة. قد تنشط خلايا T الذاكرة كليًا هاتين العمليتين لضمان التكيف الأيضي الفوري في حالة التحفيز مرة أخرى. أظهرت الدراسات المكملة أن التلاعب بالملف الأيضي لخلايا T CD8+ الفعالة يؤثر أيضًا على تمايز مجموعات خلايا T الفعالة والذاكرة أثناء استجابة T CD8+. إن تثبيط نشاط mTOR في خلايا T CD8+ الفعالة يمكن أن يعيق إنتاج الجزيئات الفعالة مثل IFN γ و B granzyme

و perforin. تم إظهار أن BCL-6، وهو عامل نسخي مرتبط بخلايا T الذاكرة، يقيم الجينات المرفرة لجزيئات الغليكوليز في خلايا T+CD4 أو CD8+ الفعالة، مما يوفر رابطاً نسخياً للتغويات الأيضية التي لوحظت أثناء تشكيل الذاكرة. وبالتالي، في العديد من السياقات، يعزز ترويج أكسدة الأحماض الدهنية الميتوكوندريا أو قمع الغليكوليز ظهور خلايا T +CD8 التي تمت تجربتها مع المستضد والتي تتمتع ببقاء طويل واستجابة للمستضد؛ وبالمقابل، يدعم الغليكوليز مصوفاً أقرب إلى خلايا T الفعالة (الشكل ب ٢.٥).

٤.٥ المرونة النسخية لخلايا T

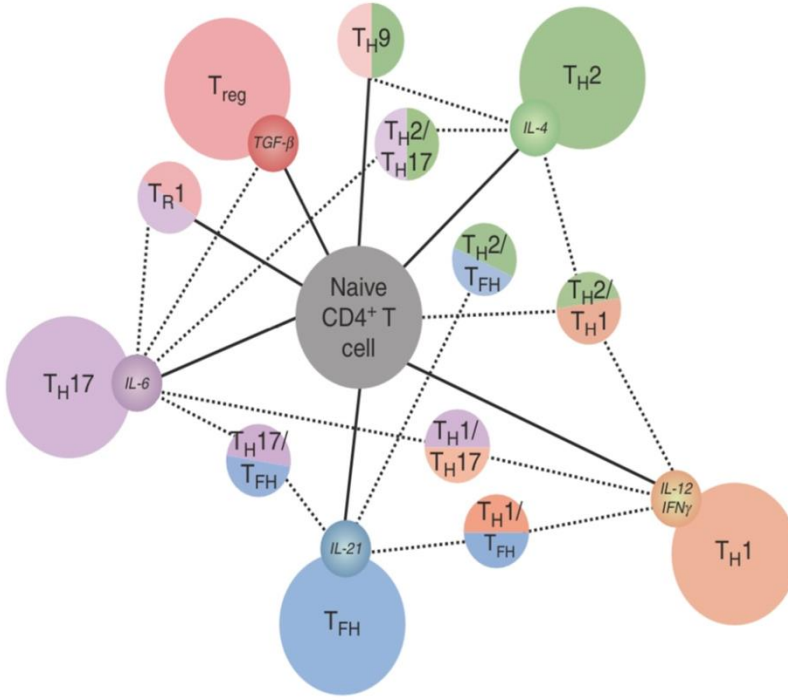
أظهرت أنظمة تتبع النسائل في الفؤان أن خلايا T +CD4 الموجهة داخلياً من العديد من المجموعات تغير من نمطها الظاهري خلال حياتها، بينما أظهرت الدراسات الخاصة بـ T +CD8 أن الخلية الوحيدة T +CD8 الساذجة قاوة على إعطاء خلايا فعالة وذاكرة، وأظهرت الدراسات اللاحقة أن خلايا T +CD8 الفودية تظهر خلايا T +CD8 تغلوتاً كبيراً في ميولها لإنتاج نسل فعال، يتميز بتوسع في قدرتها على التكاثر، وإنتاج السيتوكينات، وتعبوها عن العلامات الظاهرية مثل KLRG1 و IL-7R من المثير للدهشة أن درجة التباين هذه تبدو نوعاً ما مرتبطة بنوع الأنسجة. في البشر، يكشف مزيج من التحليلات الظاهرية وتسلسل TCRs لسلاسل خلوية من خلايا فودية عن درجة عالية من التباين في نوع الاستجابة المناعية التي يتم إنتاجها من خلايا T فودية كشفت هذه الملاحظات أن نمط خلوية T الفودية ليس ثابتاً طوال دورة حياتها. في الواقع، تمتلك خلية T الفودية القدرة على اكتساب خصائص العديد من المجموعات الفوعية لخلايا T في وقت واحد أو في أوقات مختلفة، مما أدى إلى مفهوم المرونة الخلوية لخلايا T، من المهم أن القدرة على إنتاج العديد من خلايا T الوظيفية المختلفة المرتبطة بمجموعات فوعية مختلفة من خلايا T من خلايا فودية تبدو مزة مهمة للمناعة الجسدية.

تتمثل ظاهرة المرونة الظاهرية في مناعة خلايا T بشكل واضح في خلايا Tregs، التي يمكن أن تتجه في استجابة لظروف مختلفة إلى أنماط مشابهة لمجموعات خلايا T التائية الأخرى. تدعم المرونة الظاهرية لخلايا Tregs التي تشابه كل مجموعة فرعية من خلايا T helper فوضوية وجود مرونة جوهرية لخلايا T، سواء كانت التهابية أو تنظيمية، لتكييف وظيفتها مع البيئات المتغيرة. مماثلة لخلايا T CD4+، تظهر خلايا T+CD8 أيضًا بعض المرونة في السلالة. في الواقع، يبدو أن خلايا Tc1 و Treg+CD8 تتمتع بمصير ثابت نسبيًا، بينما تميل خلايا Tc2 و Tc9 و Tc1 و Tc17 إلى اكتساب صفات مجموعات فرعية أخرى. تحافظ خلايا Tc2 و Tc17 على ملفها السيتوكيني، لكنها تكتسب خصائص إضافية لخلايا Tc1. تبدو خلايا Tc9 غير مستقرة نسبيًا في الجسم الحي مع مرونة نحو مصير Tc1 أو Tc1/Tc2.

١.٤.٥ السيتوكينات، المنظمات الرئيسية للمرونة

تلعب السيتوكينات دورًا رئيسيًا في تحفيز المرونة بين مجموعات خلايا T+CD4. على سبيل المثال، خلايا TH1 التي تترعرع مع IL-4 أو في سياق العنقود الطفيلية في الجسم الحي يمكنها إعادة قطبيتها لإنتاج IL-4 وإيقاف تعبير IFN γ ، بينما خلايا TH2 تعبر عن السيتوكينات من نوع TH1 عند تحفزها بـ IL-12، IFN γ ، و IFNs I type، اكتشاف خلايا TH9 يعزز قوة المرونة بين خلايا T+CD4. أظهر Veldhoen وزملاؤه أن TGF- β قادر على إعادة برم تمايز خلايا TH2 إلى خلايا IL-9 المنتجة، بينما بين Dardalhon وزملاؤه أن IL-4 قادر على منع تحفيز FOXP3 في Tregs، مما يؤدي إلى تحفيز مجموعة من خلايا T helper التي تنتج IL-9 بشكل رئيسي. من المهم أن أعضاء عائلة IRF قادرين على تنظيم مرونة خلايا TH9. في الواقع، أظهرت دراساتنا أن IL-1 β ، بالإضافة إلى زيادة إفراز IL-9 من خلايا TH9، يعزز أيضًا مستويات إفراز IL-21 من خلايا TH9

الممازاة. يتضمن الآلية الكامنة لتنشيط IRF1 المعتمد على STAT1، مما يوضح المزيد من مرونة برنامج TH9. من المثير للاهتمام أن تجرب النقل التنبئي أظهرت أن خلايا TH9 المستحثة بواسطة IL-1 β حافظت على برنامجها النسخي في الجسم الحي، مما يشير إلى أن التعبير المستحث عن IRF1 يساهم في استتوار البرنامج النسخي لخلايا TH9. قوة مجموعة خلايا TH17 على اكتساب تعبير γ IFN أو التحول الكامل إلى خلايا TH1 من خلال فقدان تعبير IL-17 و γ tROR، يتطلب السيتوكينات IL-12 أو IL-23، حيث يمكن لكليهما تنشيط STAT4، خلايا TFH المقطعة من الفؤان يمكن تحفزها لإنتاج سيتوكينات من نوع TH1، TH2، أو TH17، بالإضافة إلى IL-21، عن طريق زراعتها في وجود IL-12، IL-4 أو IL-6 و TGF- β على التوالي، بينما يمكن لخلايا TH1 و TH2 و TH17 التعبير عن IL-21، CXCR5، و PD-1 عبر زراعتها في ظروف خلايا TFH مع IL-21 و IL-6 أخوًا، يمكن محاكاة هذه التأثيرات بواسطة نقص محدد في جينات SOCS المثبطة لإشارات السيتوكينات، التي تعرض نشاط STATs معينة من خلال آليات مختلفة، مما يبرز أهمية إشارات السيتوكينات في تحفيز المرونة. من المهم أن البيئة السيتوكينية يمكن أن تؤثر حتى في المرونة بين الروامج الالتهابية والتنظيمية. على سبيل المثال، TGF- β أمر حاسم لتحويل خلايا TH17 نحو نمط تنظيمي من خلال تعزيز تعبير FOXP3 أو IL-10 (الشكل ٣.٥).



الشكل ٥.٣: مرونة خلايا T المدفوعة بالسيطوكينات. السيطوكينات الرئيسية مثل $IFN \gamma$ ، $IL-12$ ، $IL-4$ ، $TGF-\beta$ ، $IL-6$ ، و $IL-21$ سواء بشكل منفرد أو بالتنسيق مع بعضها تدفع خلايا $CD4^+ T$ البدائية نحو التمايز. هذه السيطوكينات قادرة على تعزيز القطبية أو المرونة بين المجموعات الفرعية. الخطوط السوداء التي تربط بين المجموعات الفرعية تُظهر الانتقالات المعروفة. يبدو أن إعادة البرمجة بين المجموعات الفرعية تحدث من خلال الانتقال عبر مراحل وسيطة حيث تظهر الخلايا أنماطًا فينوتيبية للعديد من المجموعات الفرعية

٦. الأفكار الختامية

تنوع خلايا T إلى مجموعات مختلفة من الخلايا الفعالة والتنظيمية التي تحمل وظائف متخصصة. تعتبر درجة المرونة العالية لبعض مجموعات خلايا T مهمة ليس فقط لحماية سلامة المضيف ضد مجموعة متنوعة من العدوى، ولكن أيضًا خلال مسار المرض المعين. مثال توضيحي على ذلك هو مسار عدوى السالمونيلا،

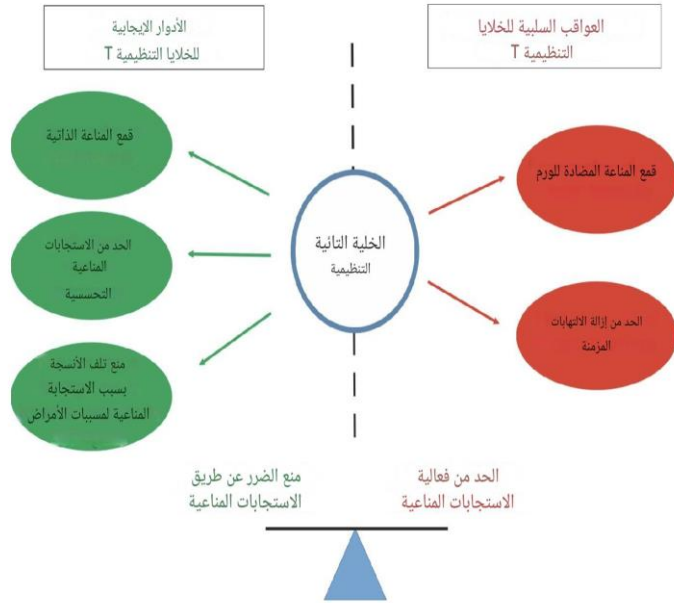
التي تبدأ وُلًا بالاستعمار في الظهارة المعوية، مما يؤدي إلى استجابة تعتمد على خلايا Th17 الخاصة بالفلجيبين البكتري، مما ينتج عنه إفراز بروتينات مضادة للبكتريا تعتمد على IL-22 تقيد نمو البكتريا. كما يتم الكشف عن خلايا Th1 الخاصة بالفلجيبين خلال هذه المرحلة من العوى، وقد تنشأ من خلايا Th17 السابقة. بعد ذلك، تقوم البكتريا بخفض التعبير عن الفلجيبين لتجنب القتل بواسطة الخلايا البلعية المنشطة بـ γ IFN وتنتشر في الجسم. ومع ذلك، خلال المرحلة الجهزية من العوى، يحدث تكيف للاستجابة المناعية تجاه مستضدات البكتريا التي تمكنها من البقاء داخل الخلايا البلعية، مما يؤدي إلى استقطابية خلايا Th1 وتنظيف البكتريا. هذا التكيف الزمني والسياقي للاستجابة المناعية يبرز أهمية فهم العمليات الأساسية المسؤولة عن تمايز خلايا T الفعالة والتنظيمية. في هذا الصدد، فإن التحليلات الجينية الوظيفية الحركية وتحليلات الخلايا الفردية للمجموعات المختلفة من خلايا T ستسمح بلا شك بتحديد أهداف جديدة قابلة للعلاج لأغراض علاجية.

الفصل السادس

الخلايا التائية التنظيمية: دورها وآلية عملها وتأثيرها على السرطان

١.٦ المقدمة

لقد أدى استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة العلاجية لحجب مستقبلات نقاط التفتيش المناعية المعبر عنها على سطح خلايا T إلى ثورة في علاج العديد من الأورام الصلبة والأورام الدموية تقوم خلايا T بزيادة التعبير عن مستقبلات نقاط التفتيش المناعية بعد التحفيز المطول للمستضد، ويرتبط التعبير عن هذه المستقبلات بوظائف خلايا T المنخفضة. لقد حققت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف البروتين المرتبط بخلايا اللمف السامة (4-CTLA) T وبروتين موت الخلايا المبرمج 1 (PD-1) أو مستقبل موت الخلايا المبرمج 1 (L-1PD) نجاحًا في العيادات. وقد أدت هذه التقدّمات في مجال الأورام المناعية إلى زيادة في بقاء بعض المرضى الذين يعانون من سوطانات عدوانية، مثل الميلانوما النقيلية وسوطان الرئة غير صغير الخلايا. على الرغم من نجاح الأورام المناعية، لا زال هناك العديد من المرضى الذين لا يحصلون على فوائد من هذه العلاجات. حجب المستقبلات المثبطة، مما يشير إلى أنه قد تكون هناك آليات مناعية إضافية يجب استهدافها لإحداث استجابة فعّالة ضد الأورام. تقوم خلايا T التنظيمية (regsT) بالحفاظ على التسامح المحيطي عن طريق الحد من الالتهاب والمناعة الذاتية. ومع ذلك، فإن خلايا T التنظيمية تحد بشكل غير مباشر من رالة العنوى الفيروسيّة المؤمنة وتؤدي إلى التسامح الورمي بسبب دورها الموزن في الحد من تلف الأنسجة (الشكل ١.٦). في هذا الفصل، نناقش خلايا T التنظيمية في سياق الأورام المناعية، بدءًا من اكتشاف خلايا T التنظيمية وعلامات الخلايا الخاصة بها، ووصف الآليات المثبطة المناعية لخلايا T التنظيمية، وتقديم الأدلة على الأنوار التي تلعبها خلايا T التنظيمية في الحد من المناعة ضد الأورام.



الشكل ١.٦ تحد الخلايا التائية التنظيمية ($regsT$) من الاستجابات المناعية ذاتية التوجيه ولكنها تقمع أيضا المناعة المضادة للورم وإزالة الالتهابات الفيروسية المزمنة. $regsT$ ضرورية للحفاظ على التسامح المحيطي والسيطرة على التوازن المناعي من خلال قمع المناعة الذاتية، والحد من الاستجابات المناعية التحسسية ومنع الاستجابات المناعية الضارة لمسببات الأمراض. ومع ذلك، بسبب هذه الوظائف المثبطة للمناعة الطبيعية، فإن $regsT$ لها أيضا نتائج سلبية من حيث أنها يمكن أن تمنع المناعة الفعالة المضادة للورم والحد من إزالة الالتهابات الفيروسية المزمنة

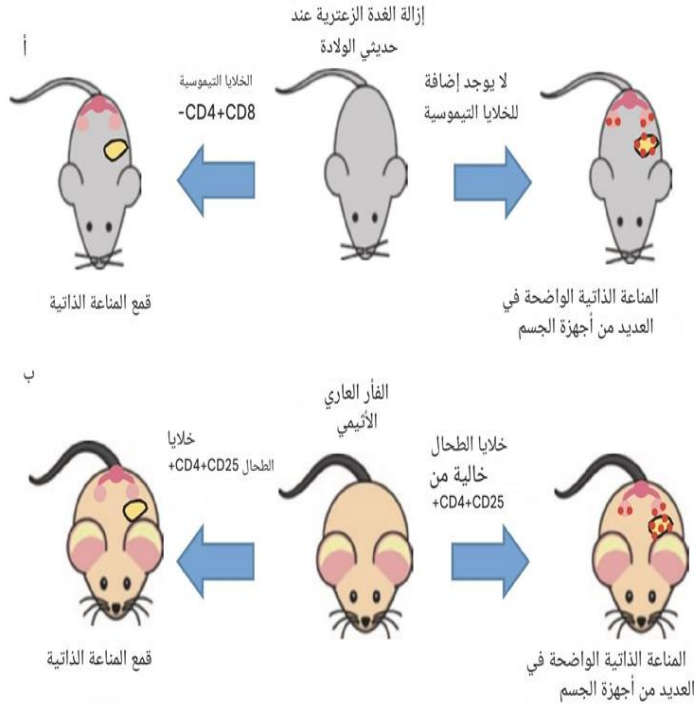
٢.٦ اكتشاف مجموعة الخلايا التائية التي تنظم المناعة الذاتية

تم اكتشاف خلايا T التنظيمية لأول مرة كوعية من خلايا $T + CD4$ التي كانت مسؤولة عن منع المناعة الذاتية. وقد عملت الواسات اللاحقة على مدى عدة عقود على توضيح المسارات الجزيئية والمستقبلات السطحية المرتبطة بخلايا T التنظيمية، مما أدى إلى تقدير الدور المركزي الذي تلعبه في الحفاظ على التسامح المحيطي في الكائن الحي. وبالتالي، يستمر البحث في دور خلايا T التنظيمية في السوطان

في التوسع، خاصة في سياق الاستهداف العلاجي المناعي. من الضروري البدء بمناقشة اكتشاف وتوضيح العلامات السطحية لتحديد هذه الفئة من خلايا T، وذلك من أجل تأسيس فهم أساسي لدور خلايا T التنظيمية في التوازن المناعي.

١.٢.٦ كبح المناعة الذاتية بواسطة الخلايا التائية CD4+

تم وصف أهمية خلايا T التنظيمية لأول مرة في دراسات المناعة الذاتية في أنظمة النماذج الحيوانية التي تعود إلى منتصف الستينيات. أظهرت هذه الدراسات المبكرة أن رالة الغدة الصعترية من الفؤان حديثة الولادة أدت إلى مناعة ذاتية شديدة في العديد من الأعضاء، بما في ذلك الاضطرابات الدموية، وأمراض الغدد الصماء، والتهاب المعدة، والتهاب المبيض/التهاب الخصية. أظهرت هذه الدراسات دورًا مهمًا لخلايا T المشتقة من الغدة الصعترية في قمع الاستجابات المناعية في مجموعة متنوعة من الأنسجة. من المهم أن هذه الدراسات المبكرة أظهرت أيضًا أن هناك تحت مجموعة من خلايا T مطلوبة لمنع المناعة الذاتية، حيث كان نقل الخلايا التيموسية -CD4+CD8، وليس CD4-CD8+، كافيًا لإلغاء المناعة الذاتية (الشكل ٢.٦ ب)



الشكل ٦.٢ اكتشاف مجموعة خلايا T التي تثبط المناعة الذاتية. (أ) عند إزالة الغدة التيموسية من الفئران حديثة الولادة في غضون 3 أيام من الولادة، تحدث المناعة الذاتية الصريحة في العديد من أنظمة الأعضاء مثل المبايض والبنكرياس. ومع ذلك، يمكن الوقاية من هذه المناعة الذاتية عند استخدام الخلايا التيموسية $CD4-CD8+$ لإعادة تكوين هذه الفئران التي لا تحتوي على غدة تيموسية. (ب) أظهرت الدراسات اللاحقة أن المناعة الذاتية تحدث في أنظمة الأعضاء المتعددة عندما يتم إعادة تكوين الفئران العديمة التيموس مع خلايا طحالية تم إزالة الخلايا $T + CD4+CD25$ منها. وعلى العكس من ذلك، أدى إعادة تكوين الفئران العديمة التيموس مع خلايا $T + CD4+CD25$ الطحالية إلى تثبيط المناعة الذاتية. بشكل جماعي، أظهرت هذه التجارب أن خلايا $T + CD4+CD25$ المشتقة من التيموس التي تتطور بعد الولادة هي المسؤولة عن تثبيط المناعة الذاتية.

٢.٢.٦ علامات الخلايا التنظيمية T

سعت الدراسات اللاحقة إلى تحديد العلامات الجزيئية الداخلية لهذه المجموعة الخلوية المثبطة. ركزت الدراسات لتحديد علامات خلايا Tregs ولأعلى الملاحظة التي تشير إلى أن خلايا Tregs تبدو كأنها مجموعة خلايا T مفعلة. إحدى العلامات السطحية المرتبطة بتنشيط الخلايا T ووظيفتها هي سلسلة α لمستقبل L-2 والارتباط العالي IL2R α أو CD25. تم اكتشاف أهمية CD25 في بيولوجيا خلايا Tregs من خلال مقارنة إعادة تكوين الفؤان العديمة التيموس مع الخلايا الطحالية + CD4+CD25 مقابل CD25-CD4+. أدت إعادة تكوين الفؤان العديمة التيموس مع المجموعة الفوعية + CD4+CD25 إلى تثبيط المناعة الذاتية، بينما الفؤان التي تم إعادة تكوينها بخلايا CD25-CD4+ أصيبت بالمناعة الذاتية (الشكل ب.٦. ٢). كانت هذه الواسة الأولى التي أبرزت أهمية CD25 كعلامة لخلايا Tregs.

أدى التقدم في هذه الملاحظات إلى إثبات أن كلاً من CD25 و IL-2 أساسيان في تطور خلايا Tregs وبقائها. على الرغم من أن IL-2 يساهم في بقاء ووظيفة جميع خلايا T عبر CD25، إلا أنه بالغ الأهمية بالنسبة لخلايا Tregs، لدرجة أن خلايا + CD4+CD25 غنية للغاية بخلايا Tregs. ومن المهم أن خلايا Tregs لا تفوز IL-2 بنفسها وبالتالي تحتاج إلى إنتاج IL-2 بشكل بولاركيني من أنواع خلايا أخرى لأداء وظيفتها الفعالة. بعد تحديد خلايا + CD4+CD25 كخلايا مثبطة، سعت دراسات إضافية إلى تحديد المزيد من العلامات المميزة لخلايا Tregs.

أدى اكتشاف طفوة جينية أدت إلى مرض مناعي ذاتي شديد في الفؤان (المعروفة باسم "سكورفي") ومرض مشابه في البشر (المعروف باسم "متلازمة التنظيم المناعي

متعدد الغدد المعوية X المرتبطة أو IPEX") قاد هذا الاكتشاف الباحثين إلى النظر في نور هذا الجين في خلايا Tregs. تم العثور على أن هذا الجين المرتبط بالكروموسوم X الذي يُعرف الآن باسم Foxp3 يشفر عاملاً نسخياً مهماً (FOXP3) الذي يوجه تكوين ووظيفة خلايا Tregs لقد تم إثبات أن FOXP3 حاسم في دفع تطور ووظيفة خلايا Tregs المثبطة من خلال التحكم في نسخ الجينات الرئيسية اللازمة لصيانة ووظيفة خلايا Tregs. يقوم FOXP3 بتوجيه أو تعزيز نسخ الجينات المرتبطة بالثبيط، مثل CD25 و CTLA-4، بينما يثبط في الوقت ذاته نسخ الجينات الالتهابية، مثل γ IFN و IL-2 يتم تحفيز التعبير عن FOXP3 نفسه من خلال نقص الميثلة الجينية لمحفز Foxp3، وهو ما يُعتبر علامة مميزة لخلايا Tregs وعلى الرغم من أن FOXP3 هو علامة خاصة لخلايا Tregs، يجب ملاحظة أن FOXP3 يمكن أن يُعبر عنه مؤقتاً في خلايا T⁺CD4⁺ البشرية المُفعلة يمكن أن يؤدي هذا التعبير المؤقت لـ FOXP3 بعد التفعيل إلى ظهور بعض خلايا T الفعالة وكأنها خلايا FOXP3⁺ Tregs، وبالتالي يجب أن يعتمد تحديد خلايا Tregs البشوية من خلال الفينوتيب على مجموعة من العلامات (أي، التعبير المشترك عن CD25 و FOXP3 أو غياب CD127، كما هو موضح أدناه). بالإضافة إلى ذلك، لا يمكن استخدام FOXP3 لفصل خلايا Tregs من العينات غير المعالجة من الفؤان أو البشر المتوعين، لأنه عامل نسخي يتم التعبير عنه في النواة. نتيجة لذلك، تعتمد اللواسات الفرية التي يتم فيها تنقية خلايا FOXP3⁺ بشكل روتيني على استخدام المحوآت الجينية.

مؤخراً، تم وصف غياب مستقبل الإنترولوكين-7 (IL-7) (CD127) على خلايا T⁺CD4⁺CD25⁺ كـ "مجموعة خلايا غنية بـ FOXP3⁺ Tregs". تتطلب خلايا T الذاكرة التقليدية إشارات من IL-7 لصيانتها وبالتالي تعبر عن مستويات عالية من CD127 بالمقابل، لا تعبر خلايا Tregs عن CD127 لأن FOXP3 يثبط نسخ

جين 117r، مما يؤدي إلى غياب CD127 على الخلايا التي تعبر عن FOXP3 بالإضافة إلى كونها غنية في التعبير عن FOXP3، فإن الخلايا التي تكون - CD127⁺CD4⁺CD25 هي خلايا شديدة التثبيط في المختبر، مما يثبت أن هذه المجموعة هي خلايا Tregs وظيفية. بشكل جماعي، سهلت هذه العلامات تنقية وتحليل خلايا Tregs. ومع ذلك، سيكون من المفيد تحديد المزيد من العلامات.

٣.٢.٦ أصول خلايا T التنظيمية: من الغدة التيموسية مقابل المحيطة

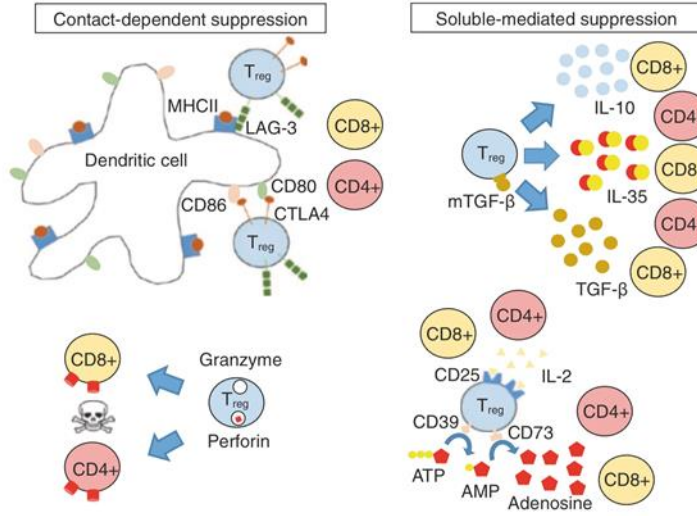
تم وصف نور خلايا Tregs في منع المناعة الذاتية باستخدام خلايا T_{regs} المشتقة من الغدة التيموسية (T_{regs}t) ومع ذلك، يمكن أيضاً توليد تجمعات من خلايا CD4+FOXP3+ المثبطة خراج الغدة التيموسية . تعرف خلايا Tregs التي تتطور في الجسم خراج الغدة التيموسية باسم خلايا Tregs الطرفية (T_{regs}pT). تتميز خلايا T_{regs}pT من خلايا T+CD4+ الخاملة في الأطراف بعد تنشيط خلايا T+CD4+ الخاملة بجوعات نون الأمثل من المستضد في وجود عامل النمو المحول بيتا (TGF-β). يؤدي تنشيط خلايا T+CD4+ الخاملة تحت هذه الظروف إلى تحفيز FOXP3، والعجز عن إواز السيتوكينات الفعالة مثل IFN-γ و IL-2، والقوة على تثبيط تكاثر خلايا T الفعالة في المختبر. في حين أن خلايا T_{regs}t قيد المناعة الذاتية بشكل واضح في الجسم، إلا أن نور خلايا T_{regs}pT أقل وضوحاً . إحدى الوظائف المقترحة لخلايا T_{regs}pT هي تثبيط الاستجابات المناعية تجاه المستضدات التي قد تكون ضارة، مثل ميكروبات الأمعاء، التي لا يتم التعرف عليها من قبل طيف مستقبلات خلايا T الموجهة للذات في خلايا Tregs.t. بدلاً من ذلك، قد تكون خلايا T_{regs}pT مهمة في التحكم في الاستجابات المناعية في حالات محددة، مثل الاستجابة للالتهابات المخاطية أو في التحكم في التسامح الجنيني-الأمومي من الواضح أن خلايا T_{regs}pT يمكن تحفزها في حالات محددة أو تجاه مستضدات معينة في الجسم، ولكن مساهمتها بالمقارنة مع خلايا T_{regs}t في السيطرة على

المناعة الذاتية ودورها النهائي في علم المناعة السرطانية يتطلب مزيدًا من البحث. معًا، تعد خلايا $regstT$ لا غنى عنها في الحد من المناعة الذاتية في الجسم، بينما من المحتمل أن تلعب خلايا $regspT$ دورًا في التحكم في تنشيط المناعة في سينلويوهات معينة حيث تكون خلايا Tregs المحددة للمستضدات الخرجية مطلوبة.

لقد أدى تحديد تجمع خلايا $T + CD4$ التي تعتبر أساسية لمنع المناعة الذاتية إلى نشوء فرع كامل من علم المناعة مكرس لرواستها. لقد أدى التقدم على مدار عدة عقود إلى رؤى كبيرة حول دور خلايا $regstT$ في تثبيط المناعة الذاتية، وأصول وتطور خلايا $regstT$ ، والتقدير للدور الأساسي الذي يلعبه $FOXP3$ في دفع تطور ووظيفة خلايا $regstT$. كما ساهم تحديد علامات سطح الخلايا لخلايا $regstT$ في تسريع تحليلها في المختبر وفي الجسم.

٣.٦ آليات تثبيط خلايا T التنظيمية

تم تخصيص الكثير من الاهتمام لفهم الآليات التي من خلالها تقوم خلايا Tregs بتثبيط الاستجابات المناعية. بشكل عام، يمكن تقسيم ذلك إلى فئتين: الآليات المعتمدة على التلامس والآليات التي يتم وساطتها بواسطة العوامل القابلة للذوبان (الشكل ٦.٣). تعتمد الآليات المعتمدة على التلامس على التفاعل المباشر لخلايا Tregs مع أنواع الخلايا التي يتم تثبيطها بنشاط. بينما تعتمد آليات التثبيط القابلة للذوبان على إفراز خلايا Tregs للسيتوكينات أو تثبيط الأيض لخلايا التأثير بواسطة خلايا Tregs. يمكن أيضًا تعديل وتعزيز كلا النوعين من آليات التثبيط بواسطة البيئة الدقيقة المحلية والمسرات الخلوية الخرجية، كما هو موضح أدناه.



الشكل ٦.٣: الآليات المثبطة للمناعة التي تستخدمها خلايا *Tregs*. تثبط خلايا *Tregs* الاستجابات المناعية من خلال آليات معتمدة على التلامس أو بواسطة وسائط قابلة للذوبان. يتم التثبيط المعتمد على التلامس من خلال التفاعل بين *CTLA-4* على خلايا *Tregs* و *CD80/CD86* على الخلايا العارضة للمستضدات أو من خلال التفاعل بين *LAG-3* على خلايا *Tregs* ومعدن التوافق النسيجي الكبير على الخلايا العارضة للمستضدات. يمنع التفاعل بين *CTLA-4* و *CD80/CD86* على الخلايا العارضة للمستضدات التنشيط المساعد لـ *CD28* على خلايا *T* المؤثرة مع *CD80/CD86*، بينما يمنع *LAG-3* تنشيط خلايا *T* المؤثرة عبر *TCR/CD3*. يؤدي تعبير خلايا *Tregs* عن الجرانيزيم *B* والبورفيرين إلى تثبيط الاستجابات المناعية من خلال التحلل السيتولي المعتمد على التلامس لخلايا *T* المؤثرة. يمكن أيضاً لخلايا *Tregs* أن تثبط خلايا *T* المؤثرة من خلال السيتوكينات القابلة للذوبان، مثل *IL-10* و *IL-35* و *TGF-β*. بدلاً من ذلك، يحدث التثبيط بواسطة خلايا *Tregs* عبر وسائط قابلة للذوبان من خلال تعطيل التمثيل الغذائي لخلايا *T* المؤثرة. يحدث هذا من خلال امتصاص مفضل لـ *IL-2* بواسطة خلايا *Tregs* بسبب مستويات التعبير العالية لـ *CD25 (IL2Rα)*. يمكن للإنزيمات الخرجية *CD39* و *CD73* على سطح خلايا *Tregs* تحفيز تحلل *ATP* إلى أدينوزين، والذي يمكنه بدوره تثبيط خلايا *T* المؤثرة أو الخلايا العارضة للمستضدات.

١.٣.٦ التثبيط المعتمد على التلامس للاستجابات المناعية

أظهرت الدراسات المبكرة أن خلايا Tregs تحتاج إلى التلامس المباشر مع خلايا T المؤثرة أو خلايا تقديم المستضدات لوساطة التثبيط من خلال التفاعل الفيزيائي مع خلايا CD4 + CD25- التقليدية أو خلايا تقديم المستضدات، قامت خلايا Tregs بتقليل إنتاج IL-2 من خلايا T المؤثرة ومنعت التنشيط المساعد لخلايا T المؤثرة بواسطة خلايا تقديم المستضدات. تم فقدان التثبيط الوسيط بواسطة خلايا Tregs بعد إضافة IL-2 أو مضاد CD28، مما يبرز أن التثبيط بواسطة خلايا Tregs يعتمد على حرمان IL-2 والتنشيط المساعد. وضعت هذه الوراثة الأولية الأساس لتحليل أعمق للآليات المعتمدة على التلامس التي تستخدمها خلايا Tregs لتثبيط الاستجابات المناعية.

تُعتبر أحد الجزيئات السطحية التي تعبر عنها خلايا Tregs والتي تساهم في التثبيط المعتمد على التلامس هي بروتين مرتبط بالخلايا التائية السامة (4-CTLA). يعتبر 4-CTLA أمرًا ضروريًا لمنع المناعة الذاتية النظامية، حيث يؤدي تعطيل هذا الجين في الفؤان إلى تدمير مमित للأنسجة عبر المناعة الذاتية. يتنافس 4-CTLA مع CD28 للارتباط بجزيئات التنشيط المساعد CD80 و D86C التي تعبر عنها الخلايا العرضة للمستضدات. مقلنةً بـ CD28، يرتبط 4-CTLA بـ CD80/CD86 بدرجة أعلى من حيث القوة، مما يحرم خلايا T التقليدية من التنشيط المساعد. من المهم أن 4-CTLA يُعبر عنه بشكل مستمر من قبل خلايا Tregs ويُساهم في أحد أشكال التثبيط المعتمد على التلامس. كما يمكن لـ Tregs أن تحرم خلايا T المؤثرة من التنشيط المساعد من خلال النقل عبر الخلايا وتدمير CD80/CD86 من الخلايا العرضة للمستضدات. في مرضى سرطان الرأس والعنق، أدى العلاج بالعلاج الكيميائي المستهدف إلى زيادة في خلايا Tregs التي تعبر عن 4-CTLA داخل الأورام، وهو ما ارتبط بنتائج سريرية سيئة. من

الضروري الحفاظ على التوازن المناعي عبر التثبيط المعتمد على التلامس بواسطة CTLA 4-Tregs، ومن المحتمل أن تلعب هذه الخلايا دورًا في تثبيط المناعة ضد الأورام.

خزيء آخر يتم تعبيره على خلايا Tregs ويساهم في التثبيط المعتمد على التلامس هو جين تفعيل الخلايا للمفوية 3 (LAG-3). بالإضافة إلى التعبير على خلايا Tregs، يتم تنشيط LAG-3 على سطح خلايا T التقليدية بعد التنشيط. يرتبط LAG-3 بمستقبل الخلايا التائية (TCR) على سطح الخلايا التائية ويرتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية (MHC-II). يؤدي هذا التفاعل بين LAG-3 و MHC-II إلى تثبيط التنشيط بواسطة TCR/CD3. يمكن ل LAG-3 أيضًا تعديل وظيفة خلايا تقديم المستضدات بشكل مباشر عن طريق التفاعل مع MHC-II ومنع نضوج خلايا تقديم المستضدات عبر حرمانها من إشارات التنشيط من خلايا CD4+ T التقليدية. تتماشى هذه الوظيفة ل LAG-3 مع دوره في التثبيط المعتمد على التلامس بواسطة Tregs، حيث يُقلل الحجب في المختبر أو في الكائنات الحية من تثبيط Tregs علاوة على ذلك، أدى الحذف الجيني ل ag3L في الفؤان إلى تقليل النشاط المثبط. في مرضى سرطان الجلد والمستقيم، لوحظ أن خلايا Tregs التي تعبر عن LAG-3 تنتشر في الدم المحيطي مقارنةً بالمتوعين الأصحاء وتوجد بتردد أعلى في الغدد اللمفاوية التي تحوي على نقائل الأورام مقارنةً بالغدد اللمفاوية الطبيعية .

علاوة على ذلك، وُجد أن خلايا FOXP3+LAG-3+ تغرز L-10 و β -TGF وتقوم بتثبيط التكاثر بشكل قوي عبر التلامس في المختبر.

آلية منفصلة للتثبيط المعتمد على التلامس التي يمكن أن تملس خلايا Tregs من خلالها وظائفها المؤثرة هي من خلال إطلاق الحبيبات السامة التي تحوي على

الجوانزيم والبورفيرين. على الرغم من أن هذه خاصية عادة ما تكون محصورة في خلايا T +CD8 ، إلا أن خلايا Tregs يمكن أن تعبر عن الجوانزيم والبورفيرين ويمكنها القضاء على الخلايا الذاتية من خلال مسار يعتمد على البورفيرين . لذا، يمكن لخلايا Tregs التي تعبر عن الجوانزيم والبورفيرين أن تثبط الاستجابات المناعية من خلال القضاء المباشر على خلايا T المؤثرة. أخوًا، أظهرت إحدى الدراسات أهمية الجوانزيم والبورفيرين في تثبيط المناعة ضد الأورام في نموذج سوطان فقري، مما يبرز أهمية هذه الآلية المعتمدة على التلامس في تعزيز نمو الورم.

٢.٣.٦ التثبيط الاستجابات المناعية عبر العوامل القابلة للذوبان

الآلية العامة الثانية التي يمكن أن تملس من خلالها خلايا Tregs وظيفتها المثبطة هي عن طريق الإفواز أو الامتصاص أو توليد الجزيئات القابلة للذوبان. كما تم مناقشته سابقًا، تتميز خلايا Tregs بالتعبير المستمر عن مستقبل IL-2، CD25. يتسبب هذا التعبير المرتفع لـ CD25 في قيام خلايا Tregs بالارتباط المفضل بـ IL-2، مما يحوم خلايا T التقليدية من هذا السيتوكين المحفز المهم. يؤدي حرمان خلايا T المؤثرة من IL-2 في مواقع الالتهاب إلى فقدان وظيفتها الفعالة والموت الخلوي المبرمج (الاستماتة).

آلية قابلة للذوبان الثانية التي تستخدمها خلايا Tregs لتثبيط الاستجابات المناعية هي إفواز السيتوكينات، مثل الإنترلوكين-10 (IL-10) على وجه الخصوص، يلعب إنتاج IL-10 بواسطة خلايا Tregs دورًا في التحكم في الالتهاب في المواقع المخاطية، وتطور الفؤان التي تفتقر إلى الجين IL-10 في خلايا Tregs التهاب القولون التلقائي والتهاب الجلد والروتين. يمكن أن يثبط IL-10 خلايا T المؤثرة مباشرة من خلال التفاعل مع معقد مستقبلات IL-10 الهترو-تيوًا مركب، مما يؤدي إلى تنشيط STAT3 ونسخ الجينات المضادة للالتهابات بالإضافة إلى التثبيط

المباشر لخلايا T المؤثرة، يمكن لـ IL-10 أيضًا تثبيط الاستجابات المناعية من خلال تقليل قدرة الخلايا البلعمية على إنتاج السيتوكينات الالتهابية. وبالمثل، يمنع IL-10 نضوج الخلايا الشجرية ويثبط تعبيرها عن الجزيئات المساعدة للتنشيط. بينما تشتت خلايا Tregs بقدرتها على إفراز IL-10، فإن خلايا أخرى مثل الخلايا البلعمية تحت ظروف معينة تغرز أيضًا IL-10 على الرغم من أن IL-10 هو سيتوكين متعدد التأثيرات، إلا أنه يلعب دورًا واضحًا في تثبيط الاستجابات المناعية بواسطة خلايا Tregs.

سيتوكين آخر هام تغرزه خلايا Tregs ويُظهر دورًا واسعًا ومهمًا في الجهاز المناعي هو β -TGF. يتم ترجمة β -TGF في البداية كبروتين غير نشط يحتاج إلى التحلل البروتيني للتنشيط. يرتبط β -TGF غير النشط بشكل غير تساهمي بالبيتيد المرتبط بالكمون (LAP) من خلال ارتباطه بـ GARP على سطح خلايا Tregs. ثم يتم تنشيط هذا الشكل المرتبط بالغشاء من β -TGF من خلال عدة مسارات بروتينية محتملة، مما يسمح للشكل المنشط من β -TGF بأداء وظيفته المثبطة للمناعة. كانت واحدة من أولى الأوصاف التي تربط بين β -TGF و Tregs في نموذج التهاب الدماغ المناعي التحريبي (EAE) في الفؤان، حيث تم تحفيز التسامح الفموي عن طريق إطعام الفؤان بروتين المايلين الأساسي. كشفت تحليلات خلايا CD4+ T التي اختوقت الجهاز العصبي لتسهيل التسامح أن هذه الخلايا أنتجت β -TGF ومنعت EAE. كما هو الحال مع جزيئات Treg الأخرى، يؤدي حذف β -TGF من خلايا Tregs في الفؤان إلى تحفيز مرض مناعي ذاتي، مما يبرز أهمية β -TGF في تولد المناعة يثبط - β TGF استجابات خلايا T المؤثرة بعدة طرق، بما في ذلك تثبيط إنتاج IL-2 وإنتاج IFN- γ و perforin في خلايا CD8+ T في موزى سوطان الرأس والعنق، تم وصف دور مهم لخلايا Tregs التي تغرز β -TGF وبناءً على ذلك، يلعب إفراز

TGF- β بواسطة خلايا Tregs دورًا مهمًا في الحفاظ على توازن المناعة ويمكن أن يثبط المناعة المضادة للأورام.

سيتوكين آخر هام تغزه خلايا Tregs لتسهيل التثبيط المناعي في النماذج الفؤان هو الإنترلوكين-35 (IL-35). IL-35 هو عضو في عائلة IL-12 من السيتوكينات الثنائية التكافؤ ويتكون من وحدة وعية IL-12 α ووحدة وعية IL-27/ β Ebi3 (جين Epstein-Barr الفيروسي). تم التعبير عن هذه الجينات السيتوكينية بشكل دائم في مجموعة وعية من خلايا Tregs في الفؤان، وليس في خلايا T التقليدية، ويتم تنشيطها بعد تفعيل خلايا Tregs. يوفر IL-35 نشاطًا مثبطًا على خلايا T +CD4 غير الناضجة ويثبط بشكل مباشر انقسام الخلايا التقليدية. مثل السيتوكينات المثبطة الأخرى، يمكن لـ IL-35 أيضًا تحفيز تطور مجموعة خلايا Tregs مستحثة، تُسمى iTr35، التي يمكنها تثبيط خلايا T المؤثرة عبر IL-35 يقوم L-35 بالنقل الإشولة عبر مستقبلات ثنائية التكافؤ 2 β :gp130 و IL12r و STAT1:STAT4 في نماذج السوطان الفؤان، تم مؤخرًا إظهار أن IL-35 يلعب دورًا مهمًا في تعزيز نمو الأورام من خلال المساهمة في إجهاد خلايا T في بيئة الورم بما يتماشى مع زيادة إنتاج IL-35 من خلايا Tregs المنشطة بشدة، كشفت فؤان النقلير الخاصة بـ IL-35 عن واكم خلايا Tregs الغنية بـ IL-35 في بيئة الورم، وأدى تحييد IL-35 أو الحذف الجيني الخاص بـ Ebi3 في خلايا Tregs إلى تعزيز المناعة ضد الورم، وذلك من خلال تعزيز تكاثر الخلايا ووظائفها المؤثرة وتحسين توليد خلايا الذاكرة لخلايا T المؤثرة. كما أدى الحذف المقيد لـ Ebi3 في خلايا Tregs إلى تقليل تعبير المستقبلات المثبطة مثل PD-1 و LAG-3 و TIM-3، مما يشير إلى أن IL-35 قد يعزز الإجهاد من خلال زيادة تنظيم عدة مستقبلات مثبطة.

أخراً، يمكن لخلايا Tregs أيضاً أن تملس التثبيط المناعي عبر توليد الأدينوزين، وهي جزيء قابل للتحلل وذو تأثير مثبط قوي يتوكم الأدينوزين خروج الخلايا في مواقع نقص الأوكسجين والالتهابات في الجسم الحي. في الفضاء الخرجي، يتم توليد الأدينوزين بواسطة خلايا Tregs من خلال تحلل ATP. الكينزات الخرجية CD39 و CD73 على خلايا Tregs أو الخلايا المجاورة لها تعمل بالتوري لتحفيز تحلل ATP إلى أدينوزين. بينما يُعبر عن CD73 بشكل واسع في خلايا T المؤثرة وأنواع الخلايا الأخرى، فإن التعبير عن CD39 يقتصر إلى حد كبير على خلايا Tregs. تثبط خلايا Tregs الاستجابات المناعية من خلال التفاعل مع مستقبل الأدينوزين A2A على خلايا T المؤثرة أو مستقبل الأدينوزين A2B على خلايا العرصة للمستضدات. يؤدي تفاعل الأدينوزين خروج الخلايا مع أي من المستقبلين إلى زيادة مستويات cAMP داخل الخلايا ويحد من إفراز السيتوكينات الالتهابية من كل من خلايا T المؤثرة وخلايا العرصة للمستضدات. وبالتالي، يمكن لخلايا Tregs أن تحد من إنتاج السيتوكينات الالتهابية محلياً عن طريق تحلل ATP إلى أدينوزين من خلال الإثيمات الخرجية. كما تم توضيحه في هذا القسم، تستخدم خلايا Tregs آليات متعددة تعتمد على الاتصال وآليات مستقلة عن الاتصال/قابلة للذوبان في التفاعل لقمع استجابات خلايا T المؤثرة وتطوير وظائف خلايا العرصة للمستضدات. بالنظر إلى الآثار الضرة للمناعة الذاتية والاستجابات المناعية المفوطة وتوقع مجموعات الخلايا وآليات الفعالية التي تحتاج إلى التحكم فيها، من المحتمل أن تكون خلايا Tregs قد تطورت لتستخدم آليات تثبيط مناعي متعددة للتحكم بشكل كافٍ في المناعة الذاتية والالتهاب في بيئات متنوعة. سؤال مهم هو ما إذا كانت بعض الآليات تُستخدم بشكل مهيمن أو تفضيلي من قبل خلايا Tregs في الأورام وبالتالي يمكن استهدافها علاجياً دون التأثير بشكل كبير على قوة خلايا Tregs في الحفاظ على توازن المناعة والتسامح المحيطي.

٣.٣.٦ تعزيز القمع والبقاء

تعمل خلايا Tregs في بيئات متنوعة وتثبط أنواعًا مختلفة من الخلايا. بناءً على ذلك، من المحتمل أن يكون أدؤها وبقؤها معدلين أو معززين من خلال مجموعة متنوعة من المؤثرات البيئية، والتي يُحتمل أن يكون العديد منها غير مفهومة بشكل جيد أو لم يتم تحديدها بعد. أشلرت الوراثة المبكرة إلى أن قمع خلايا Tregs كان يعتمد على الاتصال ومع ذلك، كانت هذه الفكرة غير متوافقة مع التقدير المتزايد لأهمية السيبتوكينات في وساطة قمع خلايا Tregs المعتمد على السيبتوكين. تم حل هذه المشكلة عندما أظهرت دراسة أكثر حداثة أن القمع من قبل خلايا Tregs بحد ذاته لم يكن يعتمد على الاتصال بشكل حصوي، بل كان تعزيز/تحفيز نشاطها القامع هو الذي كان يعتمد على الاتصال، وجدت هذه الدراسة أن زراعة خلايا Tregs مع خلايا T + CD4 التقليدية المثبتة أو الحية أو خلايا العرضة للمستضدات كانت كافية لتعزيز قوة خلايا Tregs على قمع خلايا T المؤثرة عبر غشاء قابل للاختراق باستخدام IL-10 و IL-35 b.

تم العثور على أن تعزيز وظيفة خلايا Tregs وبقائها كان يتم بواسطة نيوروبيلين-1 (Nrp1) على سطح خلايا Tregs عبر التفاعل مع Sema4a يُشرك Nrp1 في التطور العصبي والوعائي الطبيعي، ويلعب أيضًا دورًا في تكوين الأوعية الدموية للأورام. يُعد إشارات التفاعل بين Nrp1 و Sema4a ضرورية لقمع خلايا Tregs بواسطة السيبتوكينات القابلة للذوبان في المختبر يعمل Nrp1 على خلايا Tregs على الحد من نشاط Akt (بروتين كيناز [PKB] B) عبر فوسفاتاز وثابت التين (PTEN)، مما يساهم في استقرار نمط خلايا Tregs وتعزيز بقائها ووظيفتها. وبما يتماشى مع الحاجة إلى Nrp1 لوساطة تعزيز خلايا Tregs، فإن الإزالة الجينية لـ Nrp1 في خلايا Tregs الفأرية أدت إلى تعزيز كبير في المناعة المضادة للأورام في الجسم الحي، لكنها لم تؤدي إلى المناعة الذاتية الظاهرة أو الالتهاب المحيطي،

أبرزت هذه الملاحظات الدور الفريد لـ Nrp1 في استتوار وتعزيز بقاء خلايا Tregs ووظيفتها القمعية في بيئة الورم. ومع ذلك، لا يزال من غير المعروف ما إذا كان مسار Nrp1 يُستخدم فقط في بيئة الورم، وإذا كان الأمر كذلك، لماذا، وما إذا كانت هناك آليات أخرى تنظم مصير خلايا Tregs ووظيفتها.

٤.٦ العلاقة بين خلايا T التنظيمية والسرطان

تعد خلايا Tregs ضرورية في الكائنات الحية لضبط التوازن المناعي من خلال قمع خلايا T الذاتية التفاعل. تنشأ الأنسجة السرطانية من الأنسجة السليمة، وبالتالي فإن قمع خلايا Tregs للاستجابات المناعية الذاتية من الموجه أن يحد من الاستجابات المناعية المضادة للأورام نظرًا لدورها الطبيعي في حماية الأنسجة من الأضرار الناجمة عن الالتهابات المفوطة. وقد أظهرت الأدلة التجريبية من النماذج الفأرية أهمية خلايا Tregs في قمع المناعة المضادة للأورام، في حين أن وجود خلايا Tregs في الأورام البشرية يرتبط بتوقعات سيئة للمريض.

١.٤.٦ دور خلايا T التنظيمية في قمع المناعة المضادة للأورام

تمت الإشوة إلى دور خلايا Tregs في قمع المناعة المضادة للأورام في العديد من النماذج الفأرية. إن الطفرة أو إزالة جين Foxp3 في الفؤان والبشر يؤدي إلى المناعة الذاتية القاتلة، لذا فإن حذف جين Foxp3 من السلالة الجرثومية في الفؤان لا يمكن استخدامه لروسة المناعة المضادة للأورام. في حين يمكن تقليل أو إلغاء خلايا Tregs في الفؤان البالغة باستخدام الأجسام المضادة التي تستهدف CD4 أو CD25 أو أدوية مثل السيكلوفوسفاميد، فإن هذه العلاجات تؤثر أيضًا على خلايا T الفعالة المنشطة، مما يعقد تفسير التجرب. بدلاً من ذلك، تم استخدام أنظمة جينية مستهدفة لخلايا Tregs القابلة للتحفيز لإزالة خلايا Tregs بشكل مؤقت في الفؤان البالغة لروسة دورها في قمع المناعة المضادة للأورام. أحد النماذج التي تم

استخدامها في الفؤان هو إدخال مستقبل سم الدفتوريا البشري (DTR) تحت سيطرة لوس Foxp3 (Foxp3DTR)، بعد إعطاء سم الدفتوريا، يتم إزالة جميع الخلايا التي تعبر عن FOXP3، مما يسمح بتقييم مباشر لنور خلايا Tregs في قمع المناعة المضادة للأورام.

باستخدام الفؤان Foxp3DTR، تم إجراء إزالة لخلايا Tregs الإيجابية FOXP3 في الفؤان التي تحوي على أورام مزروعة متنوعة. بعد إزالة خلايا Tregs، أظهرت الفؤان انخفاضًا في نمو الأورام وزيادة في البقاء على قيد الحياة مقارنةً بالفؤان المماثلة التي لم يتم إزالة خلايا Tregs فيها. أظهرت هذه الدراسات الآلية في الفؤان أن خلايا Tregs تلعب دورًا مهمًا في قمع المناعة المضادة للأورام وأن إزالة خلايا Tregs بشكل محدد كافية لمنع نمو الأورام وزيادة البقاء على قيد الحياة في الفؤان.

ومع ذلك، فإن إزالة خلايا Tregs بعد إعطاء سم الدفتوريا في الفؤان Foxp3DTR ليست محددة لخلايا Tregs في بيئة الورم، وتصاب هذه الفؤان بسوعة بالأورام المناعية الذاتية رغم استجاباتهم المناعية المضادة للأورام. يبرز هذا مرة أخرى أهمية خلايا Tregs في الحفاظ على التسامح المحيطي طوال الحياة، ويشير إلى أن إزالة خلايا Tregs بشكل نظامي قد لا تكون خيارًا علاجيًا قابلاً للتطبيق لمرضى السوطان.

٢.٤.٦ التوسع المحلي للخلايا التائية التنظيمية في الأورام

الخلايا التائية التنظيمية موجودة في العديد من الأنسجة السليمة، ومع نمو الأورام، قد تتمكن الخلايا التائية التنظيمية من التوسع محليًا من خلال زيادة التحفيز المستضدي والتكاثر اللاحق (الشكل ٤.٦). في سياق الورم، تتلقى الخلايا التائية التنظيمية المقيمة في الأنسجة، والتي تكون خاصة بالببتيدات الذاتية المقدمة عبر معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، تحفزًا مستضديًا إضافيًا مع نمو الورم، مما يؤدي إلى توسع الخلايا التائية التنظيمية المحلية. دعمًا لهذه الفكرة، أظهرت

المرتبطة بالورم أو الخلايا التائية المؤثرة + CD8 داخل بيئة الورم الدقيقة. يؤدي هذا الإثارة الكيميائية إلى تراكم الخلايا التائية التنظيمية بشكل تفضيلي داخل الورم.

٣.٤.٦ تنقل الخلايا التائية التنظيمية إلى الأنسجة الورمية

لأداء وظيفتها الفعالة، تحتاج الخلايا التائية التنظيمية المنشطة إلى التنقل إلى مواقع الالتهاب داخل الأنسجة. يتم التحكم عادة في تنقل الكريات البيض عبر السيتوكينات الكيميائية المعروفة بالكيمائيات. تتفاعل هذه الكيمائيات مع مجموعة محددة من المستقبلات عبر غشاء الخلايا المرتبطة بالبروتينات G. على سبيل المثال، في الظروف الفسيولوجية الطبيعية داخل العقد اللمفاوية، يؤدي التعبير عن مستقبل الكيمائي CCR7 على الخلايا التائية التنظيمية إلى تجنيد الخلايا التائية، حيث تتاح لها فرصة الوصول إلى IL-2 وفير. يبرز تجنيد الخلايا التائية التنظيمية إلى مناطق الخلايا التائية داخل العقد اللمفاوية وظيفة المستقبلات الكيميائية والروابط لتوجيه التنقل إلى مواقع تشريحية معينة.

بالمثل، يمكن أن يؤدي إفراز كيمائيات معينة بواسطة الأورام أو خلايا مناعية أخرى داخل بيئة الورم الدقيقة إلى تجنيد الخلايا التائية التنظيمية بشكل نشط عبر التفاعل مع المستقبلات الخاصة بالهجرة على الخلايا التائية التنظيمية.

في السوطان، تعتمد التفاعلات الخاصة بين الكيمائيات والمستقبلات التي تجذب الخلايا التائية التنظيمية إلى الورم على مصدر الأنسجة للورم والبيئة السيتوكينية المنتجة في بيئة الورم الدقيقة. الآلية الأكثر شيوعاً التي يتم من خلالها تجنيد الخلايا التائية التنظيمية إلى بيئة الورم الدقيقة هي عبر التفاعل بين الكيمائي CCL22 مع CCR4 المعبر عنه على الخلايا التائية التنظيمية. تم وصف هذه المسار لأول مرة في سوطان الثدي، وتم العثور على أنه يلعب دوراً مهماً في تجنيد الخلايا التائية التنظيمية المنشطة إلى أنواع أخرى من السوطان بما في ذلك سوطان المبيض،

وسوطان القولون والمستقيم، وسوطان الرأس والرقبة. بينما قد تغرز خلايا الورم الكيميائيات بشكل نشط، فإن الخلايا البلعمية المرتبطة بالورم (TAMs) هي مصدر رئيسي آخر للكيميائيات. وقد أظهرت الدراسات أن الخلايا البلعمية المرتبطة بالورم هي المصدر الرئيسي للكيميائيات المسؤولة عن تجنيد الخلايا التائية التنظيمية في سوطان المبيض. كما يمكن أن يدفع إواز CCL22 من قبل خلايا CD8+ التائية المتسللة إلى الورم إلى تجنيد الخلايا التائية التنظيمية داخل الورم .

في البيئة الطبيعية للالتهاب، يتم تجنيد الخلايا التائية التنظيمية لتقليل الأضرار النسيجية الناتجة عن الاستجابة المناعية اللاحقة. وهذا مشابه لتجنيد الخلايا التائية التنظيمية إلى الأورام عبر التوسع المحلي أو التجنيد الذي يتم عبر الكيميائيات. وهذا يبرز استغلال عملية بيولوجية طبيعية لتعزيز التسامح الناجم عن الورم. وقد أظهرت الدراسات في مجموعة واسعة من نماذج الأورام الفئوية أن الخلايا التائية التنظيمية تلعب دوراً محورياً في منع الاستجابة المناعية ضد الورم.

٤.٤.٦ الخلايا التائية التنظيمية والتوقعات السريرية

تم تقييم العديد من الدراسات العلاقة بين تردد الخلايا التائية التنظيمية في بيئة الورم والنتائج السريرية، بما في ذلك في سوطانات الرأس والعنق ، المبيض، الثدي، البنكرياس، المعدة ، الرئة ، الكلى ، الكبد والميلانوما في الدراسات التي تقييم تردد الخلايا التائية التنظيمية داخل الأورام، تم عمومًا استخدام مقاطع نسيجية والبحث عن الخلايا FOXP3+ في وجود أو غياب علامات إضافية. كما بحثت بعض الدراسات في تردد الخلايا التائية التنظيمية داخل الأورام كنسبة من الخلايا التائية + CD8 إلى الخلايا التائية التنظيمية .

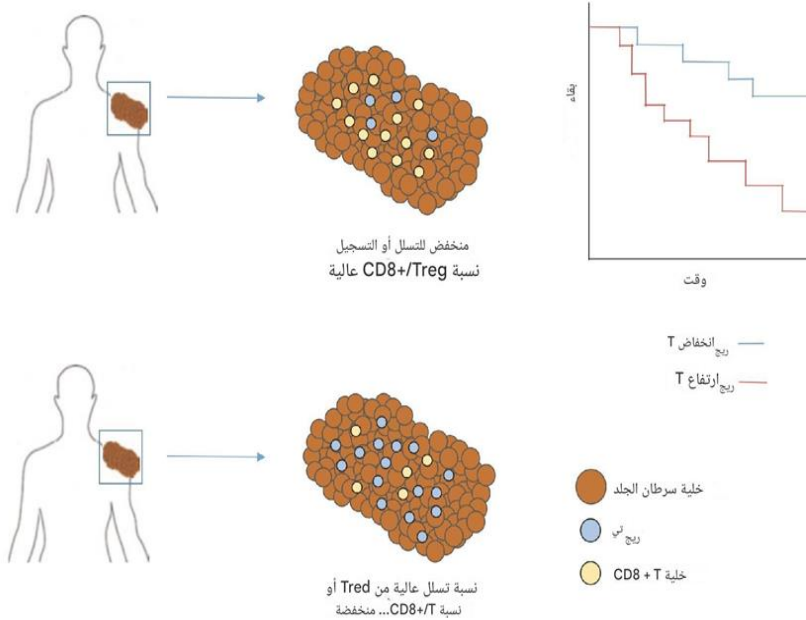
تحليل ال meta حديث لـ 17 نوعًا مختلفًا من السوطان عبر أكثر من 15,500 حالة سوطان وجد أن زيادة تردد الخلايا التائية التنظيمية في الأورام يرتبط ببقاء إجمالي أسوأ عند النظر في جميع أنواع السوطان (الشكل ٥.٦). استخدمت العديد

من هذه الدراسات علم الأنسجة لمقاطع نسيجية واستندت إلى تحديد الخلايا التائية التنظيمية باستخدام صبغة لـ FOXP3 فقط أو مع علامات إضافية واحدة أو اثنتين. ومع ذلك، أظهرت الدراسات التي تبحث في تردد الخلايا التائية التنظيمية وعلاقتها بالتوقعات نتائج متضربة أحياناً، مع بعض الدراسات توصلت إلى أن زيادة تردد الخلايا التائية التنظيمية يرتبط بنتائج سوية سيئة، بينما أظهرت دراسات أخرى أن زيادة تردد الخلايا التائية التنظيمية يرتبط بنتائج سوية أفضل. تم العثور على هذه النتائج المتناقضة في دراسات تبحث في السوطان القولوني المستعرض، والثدي، والمبيض، والمعدة.

نظراً لعدم وضوح العلاقة بين تردد الخلايا التائية التنظيمية في الأورام والتوقعات السوية، سعت الأعمال الحديثة إلى توضيح دور الخلايا التائية التنظيمية FOXP3+ في الأورام. كما تم مناقشته أعلاه، يتم التعبير عن FOXP3 بشكل رئيسي من قبل الخلايا التائية التنظيمية، ولكنه يتم التعبير عنه أيضاً بشكل مؤقت وبمستويات أقل في الخلايا التائية المنشطة. نظراً لأن الخلايا التائية + FOXP3 و CD4+ البشوية يمكن أن تحوي على كل من الخلايا التائية التنظيمية والخلايا التائية الفعالة المنشطة، فإن الدراسات التي تعتمد على تحليل FOXP3 باستخدام دون علامات إضافية قد تواجه صعوبة في تحديد الخلايا التائية التنظيمية بدقة. قد يكون التعرف الخاطئ على الخلايا التائية الفعالة على أنها خلايا تائية تنظيمية هو السبب وراء الاستنتاجات المتغيرة التي تم الإبلاغ عنها. دراسة حديثة لتقييم دور الخلايا التائية التنظيمية FOXP3+ CD4+ في سوطان القولون قد حاولت تقييم دور الخلايا التائية التنظيمية FOXP3+ مقارنة بالخلايا التائية الفعالة FOXP3+ في التحكم بالتوقعات في سوطان القولون [83] وجد المؤلفون أنه كانت هناك فئتان متميزتان من المتسللات المناعية في سوطان القولون: الالتهابية والكابحة. ومن المثير للاهتمام، وجد المؤلفون أن دور التعبير عن FOXP3 كان يعتمد بشكل حاسم على نوع المتسلل المناعي. في المرضى الذين لديهم أورام كابحة، لوحظ تردد

عالٍ للخلايا التائية التنظيمية FOXP3+، وفي هذه المجموعة، كان التعبير الأعلى عن FOXP3 مرتبطاً بنتيجة سريرية أسوأ. في المجموعة الثانية من المرضى، الذين يعانون من أورام التهابية، تم العثور على تردد أعلى من الخلايا التائية الفعالة FOXP3+، وفي هذه المجموعة الالتهابية، كان التعبير الأعلى عن FOXP3 مرتبطاً ببقاء أفضل.

تسلط هذه الواسة المهمة الضوء على أنه ليس كل الخلايا التائية CD4+ FOXP3+ التي تعبر عن FOXP3 هي خلايا تائية تنظيمية، وأن الواسات التي تهدف إلى تقييم دور الخلايا التائية التنظيمية في الأورام بحاجة إلى تصنيف دقيق للخلايا FOXP3+ كخلايا تائية تنظيمية مقابل خلايا تائية فعالة منشطة. الواسات الإضافية في أنواع أخرى من السوطان ضرورية لفهم الأهمية التنبؤية للخلايا التائية التنظيمية في السوطان البشري بشكل كامل.



الشكل ٥.٦ زيادة تردد الخلايا التائية التنظيمية في الأورام يرتبط بتوقعات سريرية أسوأ. حيث أن الأعداد المطلقة العالية من الخلايا التائية التنظيمية FOXP3+ داخل الأورام أو انخفاض

نسبة الخلايا التائية $CD8+$ إلى الخلايا التائية التنظيمية $FOXP3+$ داخل الأورام يرتبط بتوقعات أسوأ (أي بقاء إجمالي أقصر) مقارنةً بالأعداد المنخفضة من الخلايا التائية التنظيمية $FOXP3+$ أو نسبة عالية من الخلايا التائية $CD8+$ إلى الخلايا التائية التنظيمية.

٥.٦ العلاج المناعي والخلايا التائية التنظيمية

١.٥.٦ تعديل التوازن بين التنظيم والالتهاب

يعد تنشيط الاستجابة المناعية ضد الأورام من السمات الرئيسية للعلاج المناعي. حيث تحمل خلايا $CD8+$ التالفة في بيئة الورم علامات نسخية تشير إلى خلل في وظائفها. تعبر خلايا $CD8+$ التي تحمل مستقبلات مثبّطة عن طيف من الاختلال الوظيفي، حيث يرتبط ارتفاع مستويات $PD-1$ ، بالإضافة إلى تعبير مستقبلات مثبّطة أخرى مثل $LAG-3$ و $TIM-3$ و $TIGIT$ ، بوجود خلايا أكثر خللاً وظيفياً. إن حجب المستقبلات المثبّطة يؤدي إلى إما تنشيط جزئي أو كامل للخلايا التالفة سابقاً أو منع مزيد من التدهور في وظائفها. ومع ذلك، فإن بعض المرضى لا يستجيبون لآلية حجب النقاط التفتيشية. إحدى التسويات المحتملة لفشل المرضى الذين يعبرون عن $PD-L1$ في الأورام في الاستجابة لحجب $PD-1/PD-L1$ هي أن أورامهم قد تكون غنية بالخلايا التنظيمية $Tregs$. قد يؤدي ارتفاع ترددات $Tregs$ في الأورام الإيجابية $PD-L1$ إلى فشل الخلايا التالفة في التحول إلى خلايا فعالة بسبب وجود السيتوكينات المثبّطة أو نقص التنشيط المساعد أو عدم القدرة على الوصول إلى المستضدات المعروضة. كما أن إفراز $IL-35$ بواسطة $Tregs$ يؤدي إلى تعبير خلايا $CD8+$ عن عدة مستقبلات مثبّطة، مما قد يجعل خلايا $CD8+$ غير مستجيبة حتى في وجود حجب $PD-1/PD-L1$. قد يسهم التعبير عن عدة مستقبلات مثبّطة في خلايا $CD8+$ بشكل كبير في نقص الاستجابة بعد العلاج المناعي لدى المرضى، وتقوم العديد من التجارب السريرية حالياً بوزارة حجب عدة مستقبلات مثبّطة في الوقت نفسه.

٢.٥.٦ التآثرات المباشرة المحتملة للعلاج على الخلايا التنظيمية T

يتم تعزيز المناعة ضد الأورام في بعض المرضى بعد حجب CTLA-4 أو PD-1/PD-L1. وقد تم تخصيص الكثير من الجهد لفهم كيفية تأثير هذه العلاجات على الخلايا التنظيمية T. التعطيل الجزيئي للخلايا التائية CD8+ الفعالة التي تعبر عن المستقبلات المثبطة CTLA-4 و PD-1 والطرق التي من خلالها يؤدي حجب هذه المستقبلات المثبطة إلى تحسين وظيفة هذه الخلايا الفعالة. ومع ذلك، فإن الخلايا التائية CD8+ الفعالة ليست الخلايا الوحيدة التي تعبر عن هذه المستقبلات المثبطة. يمكن لكل من الخلايا التائية CD4+ الفعالة والخلايا التنظيمية T أن تعبر عن المستقبلات المثبطة، وقد يؤثر حجب هذه المستقبلات، خصوصاً في الخلايا التنظيمية T، على ترددها ووظيفتها. بينما تُعد الآليات الأكثر فهماً التي تحكم العلاج المناعي هي تلك التي تتحكم فيها الخلايا التائية CD8+ الفعالة، فإن التآثرات المحتملة لحجب المستقبلات المثبطة على الخلايا التنظيمية T تُعد أيضاً مجالاً نشطاً جداً للبحث. يمكن أن يُعبر عن PD-1 في الخلايا التنظيمية T، ولكن تأثير إشارات PD-1 في هذه الخلايا ما زال غير واضح. كما يُعبر عن CTLA-4 في الخلايا التنظيمية T، والدور الذي يلعبه CTLA-4 في قمع الاستجابات المناعية بواسطة الخلايا التنظيمية T موصوف بشكل جيد.

يُعبر عن CTLA-4 بشكل مستمر في الخلايا التنظيمية T وهو أحد آلياتها الرئيسية القمعية المعتمدة على الاتصال الخلوي. على الرغم من التقدير لنور الخلايا التنظيمية T التي تعبر عن CTLA-4 في وساطة القمع المناعي، فإن تعزيز المناعة ضد الأورام يُنسب إلى تآثرات حجب CTLA-4 في الخلايا التائية CD8+ التقليدية. تتماشى الفكرة القائلة بأن فعالية حجب CTLA-4 تُحقق في الغالب من خلال الخلايا التائية CD8+ مع النتائج التي تُظهر أن ارتباط CTLA-4 يُحد من تفعيل الخلايا التائية بطريقة معتمدة على الخلايا نفسها. ومع ذلك، من الممكن أيضاً

أن يؤدي إعطاء مضاد-4-CTLA إلى إما إزالة أو تغيير وظيفة الخلايا التنظيمية CD4+FOXP3+CTLA+ T-4 مما يؤدي إلى تعزيز المناعة ضد الأورام.

الدليل التجريبي الذي يدعم إزالة الخلايا التنظيمية T بواسطة حجب 4-CTLA يأتي أولاً من نموذج فأر حيث تم تحويل الجزء الخاص بمستقبل Fc (الجزء الذي يوسط السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة) من الأجسام المضادة المضادة لـ 4-CTLA. في غياب ارتباط مستقبل Fc، ضاع تأثير حجب 4-CTLA على نمو الأورام إلى حد كبير، مما يشير إلى أن الإزالة بواسطة السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة قد تساهم في فعالية علاج 4-CTLA، ثانياً، أظهرت الدراسات الحديثة في البشر أن فعالية علاج 4-CTLA تعتمد على إزالة الخلايا التنظيمية T في بيئة الورم. تُظهر هذه الدراسات في الفئران والبشر أن إزالة الخلايا التنظيمية T التي تعبر عن 4-CTLA قد تلعب دوراً في الاستجابة بعد حجب 4-CTLA، ولكن من الممكن أيضاً أن يؤدي حجب هذا المستقبل في الخلايا التنظيمية T إلى التأثير على وظيفتها. على سبيل المثال، يتفاعل 4-CTLA في الخلايا التنظيمية T مع CD80/CD86 على الخلايا الجذعية، مما يؤدي إلى التعبير عن إقويم الإنولامين 3،2-ديوكسيجيناز (IDO). الخلايا الجذعية التي تعبر عن IDO تقوم بقمع تنشيط الخلايا التائية بشكل قوي. ومع ذلك، إذا تم حجب 4-CTLA أو إزالة الخلايا التنظيمية T التي تعبر عن 4-CTLA، فقد يمنع ذلك زيادة التعبير عن IDO في الخلايا الجذعية، مما يؤدي إلى تعزيز المناعة ضد الأورام. بشكل عام، تُعد الآليات التي تعمل من خلالها حجب 4-CTLA و PD-1/PD-L1 في تعزيز المناعة ضد الأورام من المجالات التي يتم التحقيق فيها بنشاط. سيكون من المهم تقييم تأثير تثبيط نقاط التفنيس على تودد الخلايا التنظيمية T ووظيفتها بشكل كامل.

٦.٦ آفاق أهمية الخلايا التنظيمية T في المناعة المضادة للأورام

تعد الخلايا التنظيمية (Tregs) T من الفئات الوعية الأساسية للخلايا التائية CD4+ التي تتحكم في التسامح المحيطي وتوازن الجهاز المناعي. ومع ذلك، يمكن أن تحد الخلايا التنظيمية T أيضًا من المناعة المضادة للأورام كما تم إثباته في مجموعة واسعة من نماذج السرطان في الفؤان. هناك أيضًا دعم متزايد لأهمية الخلايا التنظيمية T في تثبيد المناعة المضادة للأورام في مجموعة واسعة من السرطانات البشرية. بناءً على ذلك، من المرجح أن يكون استهداف الخلايا التنظيمية T بشكل علاجي فعالاً مقيّدًا بالآليات التي يتم تفضيلها أو الاستفادة منها بشكل انتقائي من قبل الخلايا التنظيمية T داخل الورم، دون التسبب في عواقب مناعية ذاتية أو التهابية ضارة. في حين تم وصف أهداف علاجية محتملة جديدة لتعديل الخلايا التنظيمية T داخل الورم بشكل انتقائي، فإن الجهود البحثية المستمرة التي تركز على الخلايا التنظيمية T ضرورية بالتأكيد. سواء كانت الخلايا التنظيمية T تحد من فعالية حجب نقاط التفتيش (أي حجب PD-1/PD-L1 أو CTLA-4) هي مسألة أخرى لا تزال غير محسومة. الدور المركزي الذي تلعبه الخلايا التنظيمية T في الفسيولوجيا الطبيعية وعلم المناعة السرطاني يشير إلى أن العلاجات المناعية المستقبلية يجب أن تأخذ في الاعتبار بعناية تأثيرها على وظيفة الخلايا التنظيمية T في الأورام وفي الأطواف.

الفصل السابع

الفصل السابع

مراقبة المناعة ضد السرطان بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية وغيرها من الخلايا الليمفاوية الفطرية

٧.١ مقدمة

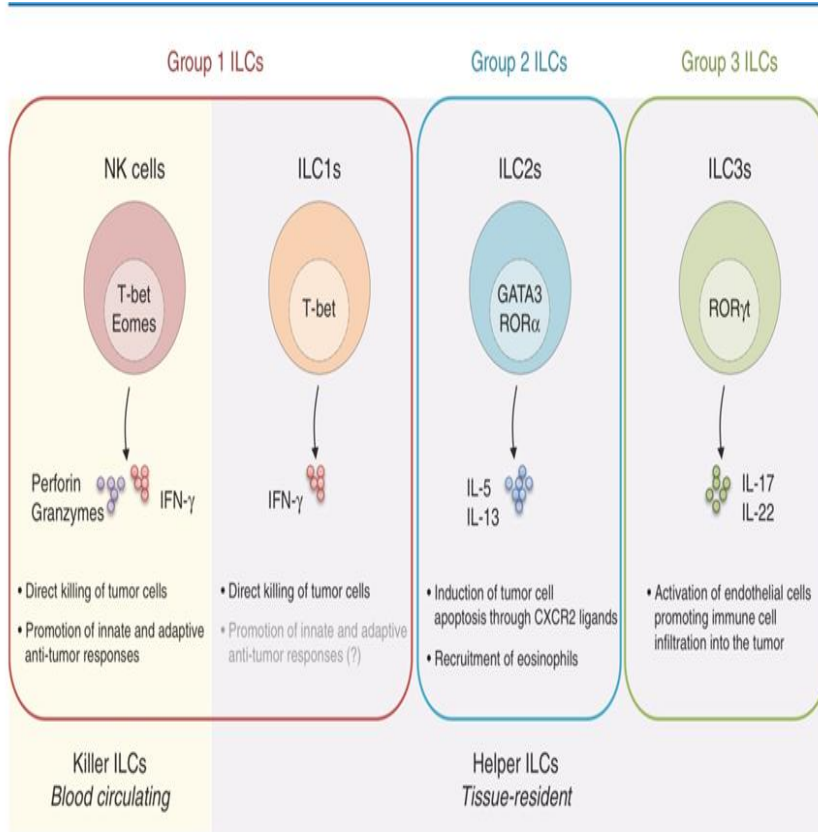
تقوم الخلايا التائية بمسح الجسم بحثًا عن المستضدات المعروضة على جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) وقد اكتسبت مكانة محورية في العلاج المناعي للسرطان بفضل قدرتها على استهداف الأورام بشكل محدد. عادةً ما ترتبط الخلايا التائية السامة للخلايا CD8+ والخلايا التائية CD4+ المستقطبة نحو Th1 بتوقعات أفضل للمرضى. ومع ذلك، فإن الخلايا التائية التقليدية ليست الوسيط الوحيد للمناعة المضادة للسرطان. إذ تتمتع العديد من الخلايا المناعية بالقوة على اكتشاف العلامات المبكرة للتحويل الخبيث على الرغم من انتقالها إلى مستقبلات محددة للبيبتيدات المستضدية. توفر الخلايا المناعية الفطرية حماية فورية، وبالتالي من المرجح أن تلعب دورًا حاسمًا في العوازل المبكرة من التسوطن. تشمل المراقبة المناعية الفطرية للأورام خلايا مناعية مثل البلاعم والخلايا المتعادلة، وخلايا تائية غير تقليدية تحمل مستقبلات خلايا تائية ثابتة أو شبه ثابتة مثل خلايا NKT وخلايا T $\gamma\delta$ ، بالإضافة إلى عائلة متنامية من الخلايا الليمفاوية تُعرف بالخلايا الليمفاوية الفطرية (ILCs).

تتميز الخلايا الليمفاوية الفطرية بشكلها الليمفاوي وافتقارها إلى مستقبلات مستضدية مرتبة بواسطة RAG، بالإضافة إلى غياب علامات سطحية مرتبطة بخطوط الخلايا الشجرية أو النخوية. تشكل هذه الخلايا مجموعة غير متجانسة من الخلايا ذات أصل مشترك، وتنقسم إلى خلايا قاتلة وأخرى شبيهة بالمساعدة الشكل (١.٧).

تعد الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) أشهر الأعضاء السامة في عائلة ILC. ويمكن اعتبار هذه الخلايا القاتلة نظريًا فطريًا للخلايا التائية السامة CD8+، حيث تحوي على حبيبات سامة مماثلة، بينما تعكس الخلايا الشبيهة بالمساعدة نشاط الخلايا التائية المساعدة CD4+. علاوةً على ذلك، تم تصنيف ILCs إلى ثلاث فئات استنادًا إلى أنماط تعبير السيتوكينات ومتطلبات عوامل النسخ المحددة.

- المجموعة الأولى من ILCs تُعرف بقوتها على إنتاج $IFN\gamma$ وتعتمد على عامل النسخ $bet - T$ المرتبط بالخلايا Th1. تشمل هذه المجموعة خلايا NK والخلايا الشبيهة بالمساعدة من النوع الأول (ILC1s). ورغم أن خلايا NK و ILC1s مختلفتان من الناحية التطورية، فإن التمييز بينهما ليس دائمًا سهلًا بسبب مشركتهما العديد من العلامات الفينوتيبية. ويُعتبر التعبير عن عامل النسخ Eomes علامة مميزة لخلايا NK تُفرقها عن بقية خلايا المجموعة الأولى، باستثناء خلايا ILC1 الموجودة في الغدد اللعابية.
 - المجموعة الثانية من ILCs تعتمد على عوامل النسخ $GATA3$ و αROR من أجل تطورها ووظيفتها، وتنتج سيتوكينات النوع الثاني، وأهمها IL-5 و IL-13.
 - المجموعة الثالثة من ILCs تُعرف بقوتها على إنتاج IL-17 و/أو IL-22، وتعتمد على عامل النسخ $\gamma tROR$ لتطورها ووظيفتها.
- تُعد خلايا NK أول مجموعة فعّية من ILCs يتم اكتشافها، وقد تم التعرف عليها في البداية من خلال نشاطها السام العفوي. غالبًا ما تُوصف خلايا NK بأنها خلايا سلبية لـ CD3، وتعبّر عن CD56 لدى البشر، و NK1.1 لدى الفئان، و NKp46 في كلا النوعين. ومن الجدير بالذكر أن هذا التعريف للنمط المظهري قد يشمل مجموعات فعّية أخرى من ILC. علاوةً على ذلك، فإن خلايا NK ليست

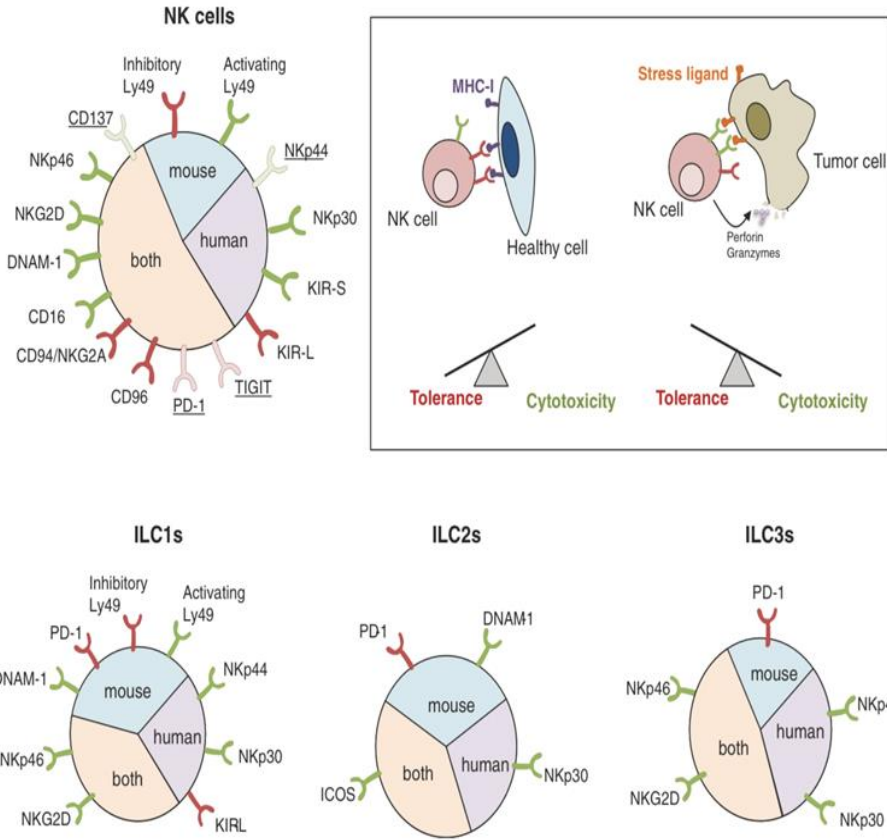
مجموعة متجانسة ويمكن تقسيمها إلى أنواع فوعية مختلفة. لدى البشر، تنقسم خلايا NK إلى نوعين رئيسيين: خلايا CD16^{bright} CD56 التي تُعد منتجة رئيسية للسيتوكينات وتوجد بكثرة في العقد الليمفاوية، وخلايا CD16^{dim} CD56+ التي تشكل المجموعة الرئيسية من خلايا NK في الدم وتتميز بقدرتها العالية على التسمم الخلوي. تُعد العيوب الوظيفية للخلايا أساساً لفهم نشاط خلايا NK المضاد للسرطان. تحوي خلايا NK على العديد من المستقبلات السطحية التي تمكنها من التمييز بين الخلايا المتحولة إلى خلايا خبيثة والخلايا السليمة. بالإضافة إلى ذلك، تتمتع خلايا NK بوظائف سامة قوية وتشكل مصوراً رئيسياً للسيتوكين المضاد للأورام IFN- γ ، مما يجعلها عناصر رئيسية في العواقبة المناعية الفطرية ضد السرطان. على النقيض من العدد الكبير من الواسات المتعلقة بخلايا NK وديورها في السرطان، تبقى الوظائف المحتملة، سواء المساندة أو المثبطة للأورام، للخلايا الشبيهة بالمساعدة ضمن ILCs غير مستكشفة بشكل كافٍ. ومع ذلك، تشير واسات حديثة إلى دور محتمل لخلايا ILCs الشبيهة بالأنواع الأولى المقيمة في الأنسجة في العواقبة المناعية للأورام العفوية. كما وصفت تقارير مختلفة أنشطة مثبطة للأورام لكل من خلايا ILC2 و ILC3 في هذا الفصل، سواج الآليات المختلفة التي من خلالها تكتشف خلايا ILCs الخلايا الخبيثة وتمنع تطور السرطان. معظم معرفتنا الحالية تقتصر على خلايا NK التي تُعد النموذج الأولي لخلايا ILC المضادة للسرطان. لذلك، سنركز بشكل رئيسي على خلايا NK مع تقديم بيانات ناشئة حول خلايا ILCs الشبيهة بالمساعدة. ومن الجدير بالذكر أن هناك تقارير تناولت كلا النشاطين المساندة والمثبط للأورام لخلايا ILCs الشبيهة بالمساعدة، ولكننا سنناقش هنا فقط وظائفها المحتملة في حماية المضيف.



الشكل ١.٧: أعضاء عائلة الخلايا الليمفوية الفطرية (ILC) ودورها المحتمل في مكافحة السرطان. تتألف عائلة ILC من خلايا قاتلة متداولة في الدم وخلايا شبيهة بالمساعدة مقيمة في الأنسجة. يتم تقسيم خلايا ILC إلى ثلاث مجموعات استناداً إلى السيتوكينات الممزة التي تنتجها ومتطلبات عوامل النسخ الخاصة بها. يُظهر الشكل الخصائص الرئيسية للفئات الثلاث من خلايا ILC بالإضافة إلى نشاطها المضاد للأورام. تشير علامات الاستفهام (?) إلى أنوار محتملة لم يتم إثباتها بعد. يعتبر قتل الخلايا السرطانية مباشراً من خلال خلايا NK أمراً مثبتاً جيداً، ولكن القليل من الدراسات تناولت السمية الخلوية بواسطة ILC1 عبر مسار الحبيبات الحالة أو عبر TRAIL في حالة خلايا ILC1 في الكبد. من الجدير بالذكر أن الشكل يقتصر فقط على الأنوار الوقائية لخلايا ILC ضد الأورام.

٢.٧ مستقبلات سطحية متعلقة بالتعرف على الأورام بواسطة الخلايا المفلوية الفطرية (ILCs)

تعتبر الخلايا الفطرية عن مجموعة ثابتة من المستقبلات المشفرة بواسطة الجينات الجرثومية، مما يمكنها من التعرف على الخلايا الغريبة أو المتضررة أو المتقدمة في العمر. تلعب المستقبلات السطحية المنشطة والمثبطة دورًا حيويًا في تنظيم وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) وبعض هذه المستقبلات يُعبر عنها أيضًا في الأنماط الوعية للخلايا المفلوية الفطرية المساعدة (ILCs) الشكل (٢.٧). بالإضافة إلى ذلك، تُحفز التفاعلات مع الخلايا المساعدة، مثل الخلايا الوحيدة أو الخلايا التغصنية، الخلايا القاتلة الطبيعية لإنتاج السيتوكينات المسببة للالتهاب وتعزيز قواتها القاتلة. تاريخيًا، وُصفت الخلايا القاتلة الطبيعية بقوتها على قتل الخلايا السرطانية التي قللت من تعبير جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من النوع الأول (I-MHC)، وهو مفهوم يُعرف بـ"التعرف على الغياب الذاتي". معظم أنواع الخلايا تعبر عن مركبات الببتيد الذاتي-I-MHC على سطحها، لكن الفقد الجزئي أو الكلي لتعبير I-MHC يُعتبر ميزة شائعة في الخلايا السرطانية. غالبًا ما يحدث هذا نتيجة الضغط المناعي بواسطة الخلايا التائية CD8+، مما يجعل الخلايا السرطانية عرضة للسمية الخلوية بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية. وعلى العكس من ذلك، ترتبط جزيئات I-MHC الموجودة على سطح الخلايا السليمة الذاتية بمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية المثبطة، مما يُرسل إشارات سلبية لتجنب التفاعل الذاتي للخلايا القاتلة الطبيعية.



الشكل ٧.٢: المستقبلات على سطح الخلايا المتورطة في التعرف على خلايا الورم بواسطة خلايا ILC. تعتبر خلايا NK عن مجموعة من المستقبلات المحفزة (باللون الأخضر) أو المثبطة (باللون الأحمر) على سطح الخلايا. بعض المستقبلات تُعبّر عنها فقط في خلايا NK المنشّطة (تحت الخط). يتم تحديد نتيجة تفاعلات خلايا NK مع الخلايا المستهدفة بواسطة التوازن بين الإشارات المحفزة والمثبطة. تعبر الخلايا السليمة عن جزيئات *MHC-1* التي ترتبط بمستقبلات خلايا NK المنشّطة، في حين أن خلايا السرطان تقوم بتنظيم جزيئات *MHC-1* للأسفل و/أو تعبر عن جزيئات ضغط يتم التعرف عليها بواسطة المستقبلات المحفزة لخلايا NK. يؤدي الفائض من الإشارات المحفزة على الإشارات المثبطة إلى تنشيط خلايا NK وسمية الخلية المستهدفة. كما تعبر خلايا ILC-like المساعدة أيضاً عن مستقبلات قد تنظم استشعار خلايا الورم، وقد تم العثور على بعض هذه المستقبلات لتنظيم إنتاج السيتوكينات بواسطة خلايا

ILC-like المساعدة. لوحظ مؤخرًا وجود **DNAM-1** و **PD-1** على خلايا **ILC** في الفؤان، لكن لم يتم التحقيق بعد في تعبيرها على خلايا **ILC** البشرية.

إلى جانب التعرف على "الغياب الذاتي"، فإن اكتشاف للجائز الذاتية المستحثة بالإجهاد على سطح الخلايا المتضررة يعزز أيضًا قوات الخلايا القاتلة الطبيعية. في الواقع، تُحدد نتيجة التفاعل بين الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا الهدف من خلال التورن بين الإشارات المثبطة الناتجة عن ارتباط مستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية بجزيئات **I-MHC** الذاتية، والإشارات المنشطة الناتجة عن التعرف على لجائز الإجهاد على سطح الخلايا الهدف. تشمل المستقبلات المنشطة للخلايا القاتلة الطبيعية المرتبطة بالمراقبة المناعية للأورام مستقبلات السمية الطبيعية (**NCRs**)، ومستقبل **NKG2D** (المعروف أيضًا بـ **CD314** و **KLRK1**)، ومستقبل **DNAM-1** (المعروف أيضًا بـ **CD226**).

بالإضافة إلى ذلك، تشمل المستقبلات الأخرى مثل **RillayFc** (**CD16**) منخفضة الألفة والمستقبلات المشتركة التحفيزية مثل **OX40**، **CD137**، و **GITR**، والتي تُعتبر أهدافًا علاجية واعدة لقدرتها على تعزيز تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية. ومع ذلك، لم تُسجل أي أدلة تشير إلى أن هذه المستقبلات تلعب دورًا في الكشف المبكر عن الأورام الناشئة، وبالتالي لن تُناقش هنا.

تتضمن عائلة مستقبلات السمية الطبيعية (**NCRs**) ثلاثة أعضاء **NKp46** (**NCR1**؛ **CD335**) الذي يُعبّر عنه في كل من الفؤان والبشر، في حين أن **NKp44** (**NCR2**؛ **CD336**) و **NKp30** (**NCR3**؛ **CD337**) يقتصان على الخلايا القاتلة الطبيعية البشرية. بخلاف **NKp46** و **NKp30**، لا يتم الكشف عن **NKp44** في الخلايا القاتلة الطبيعية غير النشطة، ولكنه يرتفع بعد التنشيط. يؤدي ارتباط **NCR** إلى تحفيز السمية الخلوية وإفراز **IFN γ** . من المهم أن تعبير

NCR ليس مقصورًا على الخلايا القاتلة الطبيعية، بل يتمتع به أيضًا خلايا ILC1 لمساعدة، وهي نمط فوعي من خلايا ILC2 البثوية وكذلك نمط فوعي من خلايا ILC3 يُسمى ILC3s+NCR. يرتبط ارتباطًا مع الخلايا السوطانية والخلايا الليفية المرتبطة بالورم بتحفيز ILC3 + NCR لإفراز IL-8 و TNF وبالمثل، يؤدي التعرف بواسطة NKp30 على خطوط الخلايا السوطانية البثوية إلى تحفيز مسار إشارات $\text{NF-}\kappa\text{B}$ في خلايا ILC2، مما يؤدي إلى إنتاج IL-13 وسيتوكينات من النوع 2. لا يزال من غير المؤكد ما إذا كانت NCRs تحكم التعرف على الخلايا السوطانية بواسطة خلايا ILC1 للمساعدة. لم يتم تعريف لجائن NCRs على سطح الخلايا السوطانية بالكامل، وتشمل اللجائن المعروفة NKp44L و HLA-B المرتبط بالنسخة 3 (BAT3) و H6-B7 والكورينات الهيبلينية ومستضد النواة المتكاثرة للخلايا (PCNA). من المثير للاهتمام أن PCNA يختلف عن باقي لجائن NCR حيث لا يُحفّز ولكن يثبط وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية. بشكل مثير للاهتمام، تشفر جينات NCR أشكالًا إسوية مختلفة، وبعضها مثبط للمناعة. أفاد تقرير حديث بأن الميكروبيوم المناعي قد يؤثر على ملف التعبير عن الأشكال الإسوية لـ NKp30 و NKp44 في الخلايا القاتلة الطبيعية وأن النسخ البديلة قد تُنتج أشكالًا إسوية مثبطة تقلل من وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية. علاوة على ذلك، في أورام الأنسجة الرخوة الهضمية، يرتبط التعبير السائد عن الشكل الإسوي المثبط NKp30c مقارنًا بالأشكال الإسوية المحوّة NKp30a و NKp30b بانخفاض البقاء على قيد الحياة. من اللافت أن الفؤان التي تفتقر إلى NKp46 كانت مفيدة في تحديد دور NKp46 في التحكم في النمو الأولي للأورام والوقاية من النقائل في التجارب الحية. مع ذلك، تقتصر الدراسات الحية الخاصة بالمستقبلات الأخرى في مراقبة الأورام على نقص وجود نظائر للفؤان لـ NKp30 و NKp44.

إن NKG2D هو مستقبل رئيسي من محوآت الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) يُعبّر عنه أيضًا من قبل بعض الأنماط الوعية للخلايا التائية. يتعرف NKG2D على عدة لجائن مرتبطة بـ MHC تُعبّر عنها بشكل ضعيف على سطح الخلايا السليمة ولكنها تُنظم بشكل متكرر خلال عملية التحول السوطاني. على سبيل المثال، في الخلايا غير المحولة من الفؤان أو البشر، يؤدي تنشيط استجابة تلف الحمض النووي إلى زيادة تعبير لجائن NKG2D ويعزز الحساسية الخلوية لقتل الخلايا القاتلة الطبيعية. تشمل لجائن NKG2D في الفؤان $\text{RAE-1-}\alpha\text{-}\epsilon$ ، MULT1 و c-H60a ؛ وفي البشر تشمل B-MICA و B-6-LBP1 يحفز ارتباط NKG2D مسلات الإشارات التي تؤدي إلى تنشيط الخلايا، وقتلها، وإنتاج السيتوكينات. أظهرت دراسة رائدة أن خطوط خلايا الورم في الفؤان التي تم تعديلها وراثيًا لتعبر عن مستويات عالية من لجائن NKG2D وتم حقنها تحت الجلد في فؤان متطابقة وراثيًا يتم رفضها بسرعة بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية التقليدية دون الحاجة إلى الخلايا التائية أو الخلايا البائية. من الجدير بالذكر أن الدور المحوري لـ NKG2D في مراقبة الورم المناعية تم إثباته في نماذج الفؤان لتكوين الأورام من البداية والسوطنة. في نموذج حيث أدى التعبير عن البروتين المحول لفيروس إبتشائين-بار (LPM1) في خلايا B من الفؤان إلى تطوير الأورام اللمفاوية من الخلايا B، كانت خلايا الورم التي نشأت تعبر عن لجائن NKG2D وتم قتلها في المختبر بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية. ومع ذلك، في هذا النموذج، كانت الخلايا التائية هي المؤثرات الرئيسية لمراقبة الورم المناعية. من المحتمل أن الأورام اللمفاوية الناشئة قد طورت آليات هروب لتجنب نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية في الجسم. في الواقع، يرتبط تقدم الورم عادة بعملية تعديل مناعي تؤدي إلى ظهور خلايا خبيثة مقاومة لنشاط الخلايا القاتلة الطبيعية. وقد تم توضيح ذلك في الورم النقوي المتعدد حيث يرتبط الانتقال من مرحلة ما قبل السوطان إلى المرحلة الخبيثة للمرض بإزالة MICA من سطح خلايا الورم. بالإضافة إلى تقليل كثافة لجائن NKG2D على سطح

خلايا الورم، تولد عملية الإزالة هذه لجائن قابلة للذوبان تقوم بتقليل تعبير NKG2D على الخلايا المناعية وتعزز هروب الورم من المناعة. في الواقع، يؤدي التعرض المؤمن للجائن NKG2D المرتبطة بالسطح والمنخفضة الكثافة أيضًا إلى تقليل استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية على كل من المسارات المعتمدة على NKG2D وغير المعتمدة عليها. من المفاجئ أن الإزالة الحواحية للعجين NKG2D عالي الألفة MULT1 لا تمنع التعرف على خلايا الورم، بل تعزز رفض الورم عن طريق تعزيز وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية. وقد تم اقتران أن MULT1 يمنع التفاعل المثبط للمناعة مع لجائن منخفضة الألفة مثل RAE-1 التي تُعبر عنها في ميكروبيئة الورم ويستعيد استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية.

يعد DNAM-1 جزيء التصاق يُعبر عنه على الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا التائية ويرتبط مع التكامل LFA-1 ويساهم في استوار التفاعل السمي الخلوي. يتعرف DNAM-1 على عائلة من جزيئات Nectin و nectin-like التي تم التعرف عليها في البداية لورها في التصاق الخلايا ببعضها البعض. لقد تم إثبات جزيئات Nectin و nectin-like في مجموعة واسعة من العمليات البيولوجية، وتنظم بشكل ملحوظ وظائف الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المقدمة للمستضد. بالإضافة إلى تعزيز التصاق الخلايا القاتلة الطبيعية والسمية الخلوية، يعزز DNAM-1 إفراز $IFN-\gamma$. علاوة على ذلك، يُميز تعبير DNAM-1 بين مجموعتين وظيفيتين من خلايا NK في الفؤان. مقلنةً بخلايا NK التي لا تعبر عن DNAM-1، فإن خلايا NK التي تعبر عن DNAM-1 تتمتع بإشارة معززة لـ IL-15 وتنتج مستويات أعلى من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات. بشكل مثير للاهتمام، يتم التعبير عن DNAM-1 بمستويات عالية في خلايا ILC1 من الكبد في الفؤان ويُكتشف أيضًا في الخلايا السلفية المبكرة لـ ILC وكذلك خلايا ILC2 السلفية في نخاع العظم في الفؤان. مع ذلك، لا زال دور DNAM-1 الوعوم في تنظيم وظيفة ILC-like المساعدة بحاجة إلى

مزيد من التحقيق. يتم التعبير عن لجائن -CD155، 1DNAM (المعروف أيضًا باسم PVR) وD112C (المعروف أيضًا باسم nectin-2 أو PRR2 أو PVRL2)، بشكل مفوط في الأورام الصلبة والأورام الدموية. كما هو الحال مع ما تم وصفه بالنسبة لجزيئات NKG2D، يبدو أن تلف الحمض النووي الناجم عن الإجهاد الناتج عن التكرار هو المسؤول عن تعبير خلايا الورم عن الجزيء اللاصق CD155 1-DNAM، وهذه العملية تعتمد على ATM، وهو إتريم يحس بكسر في الحمض النووي ذو الشريحتين. أظهرت دراسة مثرة في نموذج الورم اللمفي Myc-Em أن استجابة تلف الحمض النووي تحفز تعبير CD155 في خلايا B المحولة في المراحل المبكرة، مما يؤدي إلى تراجع الورم التلقائي الذي يعتمد جزئيًا على 1-DNAM. تأتي أدلة قوية إضافية على مساهمة 1-DNAM في مراقبة الورم المناعية من الملاحظة التي تفيد بزيادة تطور الأورام الليفية المحرصة بالعوامل المسوطة وكذلك تسرع نمو الأورام التلقائية والقابلة للزرع في الفؤان التي تغتفر إلى 1-DNAM.

تتكمّل توقع المستقبلات المحوّة التي تُعبّر عنها الخلايا القاتلة الطبيعية بمجموعة من المستقبلات المثبّطة التي تمنع قتل الأنسجة السليمة. المستقبلات التي ترتبط بـ I-MHC الذاتي مسؤولة عن التعرف على "الذات المفقودة". "المستقبلات الخاصة بالخلايا القاتلة الطبيعية من عائلة KIR في البشر ومن عائلة Ly49 في الفؤان تتعرف مباشرة على جزيئات I-MHC. علاوة على ذلك، يتم التعبير عن المستقبل المتماثل CD94/NKG2A في كلا النوعين ويرتبط بببتيد مقدم بواسطة الجزيء MHC غير الكلاسيكي HLA-E في البشر وQa-1 في الفؤان. ينقل التفاعل الناتج مع I-MHC بواسطة هذه المستقبلات إشارة مثبّطة تعطل المسلات المحوّة. على سبيل المثال، يؤدي تفاعل المستقبل المثبّط KIR2DL2 إلى منع تجمع المستقبلات المحوّة ويؤدي إلى إعادة تشكيل الأكتين وسحبها المصاحب من

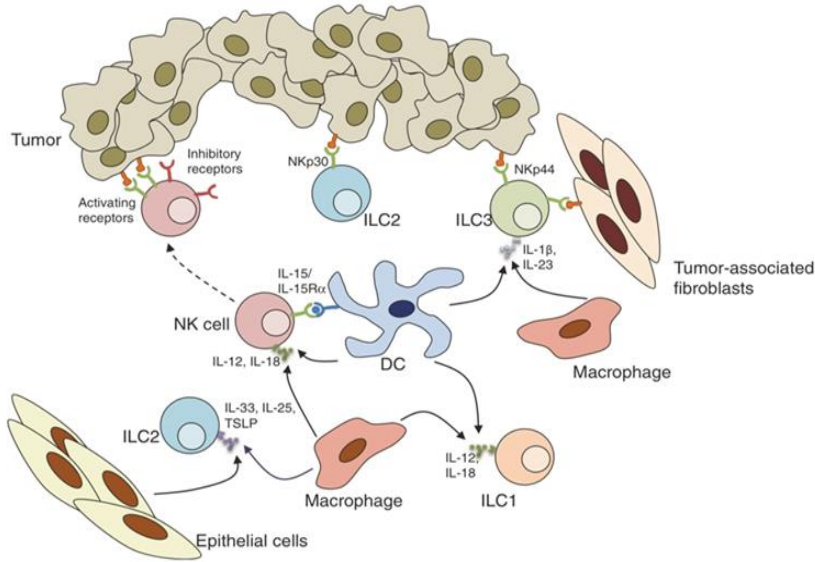
خلية الهدف. تم تسليط الضوء على أهمية التعرف على "الذات المفقودة" في مراقبة الورم المناعية التي تقوم بها الخلايا القاتلة الطبيعية في توفير عن تسرع ظهور الأورام السوطانية المحرصة بالعوامل المسوطنة والأورام المفلوية التلقائية في الفؤان التي تعبر عن مستويات منخفضة من المستقبلات المثبطة Ly49. حتى الآن، تُعتبر الخلايا القاتلة الطبيعية هي المجموعة الوحيدة من ILC التي تقوم بالتعرف على "الذات المفقودة". ومع ذلك، تم اكتشاف وجود مستقبلات Ly49 على سطح مجموعات أخرى من ILC ولكن يجب تقييم وظيفتها.

قد تنظم مستقبلات إضافية وظائف ILC في ميكروبيئة الورم. تم العثور على جزيئات نقاط التفطيش المناعية CTLA-4 و PD-1 أنها تعيق نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية وتشكل أهدافاً سريرية مهمة، لكن القليل معروف عن دورها في مراقبة الورم المناعية الفطرية. من المثير للاهتمام أن الخلايا السلفية لـ ILC-like المساعدة قد تم تصنيفها حسب مستويات التعبير العالية لـ PD-1 علاوة على ذلك، فإن القليل من خلايا ILC الناضجة تعبر عن PD-1، لكنها تنظم هذه الجزيئات عند تنشيطها. ستتطلب المزيد من التحقيقات لتقييم دور PD-1 في ILCs ضمن الأورام. بالإضافة إلى ذلك، اكتسب مستقبان يتفاعلان مع عائلة جزيئات Nectin وnectin-like، وهما TIGIT و CD96 المعروف أيضاً باسم (TACTILE)، اهتماماً سريرياً مؤجراً لقوتهم على تثبيط فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية. يرتبط TIGIT و CD96 بـ CD155 ويوزن بين تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية الذي يسببه DNAM-1. يثبط TIGIT السمية الخلوية التي تسببها الخلايا القاتلة الطبيعية في الفؤان والبشر، وأظهر CD96 أنه يقلل من إنتاج $IFN-\gamma$ بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية في الفؤان. أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى CD96 مقلومة قوية لانتقال الورم الرئوي التجريبي والسوطنة، ولكن لا زال دور TIGIT في مراقبة الأورام بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية بحاجة إلى إثبات.

٣.٧ السيتوكينات والعوامل القابلة للنوبان التي تنشط الخلايا الليمفوية الفطرية

ILC

بالإضافة إلى التفاعلات بين الخلايا، تدمج خلايا ILC إشارات متعددة توفها العوامل القابلة للنوبان مثل السيتوكينات، والعوامل التحفيزية، والدهون، أو الهرمونات التي تنتجها الخلايا الظهارية، والخلايا المساندة، أو الخلايا النخوية الشكل (٣.٧).



الشكل ٣.٧ السيتوكينات والروابط المرتبطة بالغشاء تساهم في تنشيط خلايا ILC. السيتوكينات مثل IL-12 أو IL-15 و IL-18 التي تنتجها خلايا DC والخلايا البلعمية تقوم بتحفيز خلايا NK وزيادة قدرتها عند ارتباطها بالمستقبلات المنشطة. كما أن IL-12 و IL-18 تحفزان إنتاج γ -IFN بواسطة خلايا ILC1s. خلايا ILC2 تستجيب لـ IL-25 و IL-33 و TSLP. بالإضافة إلى ذلك، يتم تنشيط خلايا ILC2 البشرية عند ارتباط خلايا ILC3 البشرية لتحفيز. بينما تستجيب خلايا ILC3 البشرية لتحفيز NKp44. علاوة على ذلك، يتم تنشيط خلايا ILC3 بواسطة السيتوكينات β IL-1 و IL-23.

من المحتمل أن يؤثر نمو الورم على التوازن في الأنسجة المحيطة، مما يؤدي إلى إفراز السيتوكينات وإشارات الخطر التي قد تشكل استجابة خلايا ILC في العواقبة

المناعية. خلايا NK و ILC1s المساعدة تستجيب لكل من IL-12 و IL-15 و IL-18، بينما تستجيب ILC2s بشكل أساسي لـ IL-25 و IL-33 و TSLP؛ وتتم تنشيط ILC3s بواسطة IL-23 و IL-1 β . هناك القليل من الأدلة المباشرة حول دور السيتوكينات المفزة فيزيائياً على خلايا ILC في السوطان، وقد ركزت معظم الدراسات على التحقيق في تأثير إعطاء السيتوكينات الخرجية أو استخدام الأورام أو الفؤان المعدلة وراثياً. على سبيل المثال، أشار تقرير إلى مقاومة الفؤان المعدلة وراثياً والمفوعة في التعبير عن IL-15 للخلايا السوطانية B16 ميلانوما المحقونة تحت الجلد والتي تفتقر إلى MHC-1.

في هذه الدراسة، تم الحفاظ على النشاط المضاد للورم في غياب خلايا T من نوع CD4+ أو CD8+، ولكن الحماية تم فقدانها بعد استنفاد خلايا NK باستخدام أجسام مضادة ضد anti-GM1-asialo. علاوة على ذلك، تعزز السيتوكينات IL-2 و IL-12 و IL-18 التحكم في الانبثاث التجريبي بواسطة خلايا NK في الفؤان وتعرض خلايا NK المفعلة مسبقاً بـ IL-12 و IL-15 و IL-18 وظائف فعالة مستدامة وتأخير نمو الأورام التي تفتقر إلى MHC-1 في الفؤان. من المثير للاهتمام، أن دراسة أحدث أظهرت أن تثبيط أورام B16 الميلانوما تحت الجلد الذي يحدث بواسطة IL-12 كان يتم بواسطة مجموعة خلايا ILC3 من نوع NKp46+ NK1.1- تم تحديدها باستخدام سلالة فؤان تعتمد على ملاحظة التأثيرات في الخلايا المستهدفة باستخدام عامل النسخ γ tROR. أخوًا، قد يمكن تعبير خلايا NK و ILC3 عن مستقبلات مثل Toll-like receptors (TLRs) هذه الخلايا من اكتشاف أنماط الجزيئات المرتبطة بالخطر (DAMPs) الموجودة في بيئة الورم. قد تحفز DAMPs تنشيط خلايا NK بشكل مباشر، أو غير مباشر من خلال تحفيز الخلايا المساعدة. من المثير للاهتمام، أن دراسة حديثة أثبتت أن خلايا NK من الفؤان التي تفتقر إلى TLR3 تكون غير استجابية للتحفيز

السيطوكيني، وهو عيب يرتبط بزيادة الانبثاث الورمي التجريبي في هذه الفئان عند تحديها بخلايا ميلانوما B16F10.

من المهم ملاحظة أن خلايا ILC المساعدة تنشط بشكل رئيسي عبر العوامل القابلة للنوبان في حين أن مستقبلات خلايا NK تمثل المسار الرئيسي لتنشيط خلايا NK ومع ذلك، فإن خلايا NK المنشطة بالسيطوكينات أكثر استجابة للإشارات المستقبلية من خلايا NK مقلنة بالخلايا الواحة. عادة ما تغرز الخلايا النقية أو الخلايا التائية المنشطة (DCs) السيطوكينات المحوة لخلايا NK في الواقع، تم اقتراح أن خلايا NK الساذجة لا تكتسب كامل قوتها على القتل إلا بعد تفاعلها مع خلايا DCs أو الخلايا البلعمية التي تُسمى "تنشيط خلايا NK"، وهي عملية تتأثر بالميكروبيوتا التكميلية. من الجدير بالذكر أن التآزر المماثل بين تنشيط السيطوكينات وإشارات NCR قد تم وصفه مؤخرًا لخلايا ILC3s + NCR.

٤.٧ القضاء المباشر على خلايا السرطان بواسطة الخلايا الليمفاوية الفطرية

إطلاق الحبيبات السامة التي تحوي على البورفيرين والإتريعات السُمومية يعد الطريق الرئيسي الذي تملس به خلايا NK نشاطها القاتل. البورفيرين هو بروتين مكون للمسامات يسمح للإتريعات السُمومية بدخول الخلايا المستهدفة، مما يؤدي إلى تحفيز عملية الموت الخلوي المومج (الانتحار الخلوي). البورفيرين يحمي الفئان من الأورام اللمفاوية العفوية، وقد أظهرت الدراسات على الفئان المساهمة الكوى للبورفيرين في رفض خلايا السوطان المفقودة لمستقبلات MHC-1 بواسطة خلايا NK، وكذلك في السيطرة على النقائل وحماية الفئان من الأورام الليفية الناتجة عن المواد المسوطنة. في البداية، كان يعتقد أن السمية الخلوية المعتمدة على الحبيبات هي سمة تميز خلايا NK عن خلايا ILC1. ومع ذلك، تم إثبات مؤخرًا أن مجموعة من خلايا ILC1 - الشبيهة، التي تختلف بوضوح عن خلايا NK

التقليدية، يمكنها أيضًا قتل خلايا السرطان بطريقة تعتمد على البورفورين. من الجدير بالذكر أن هذه الدراسة استخدمت نموذج سرطان الثدي الغوي في الفؤان لتقترح أن خلايا ILC1-الشبيهة، ولكن ليس خلايا NK التقليدية، تساهم في تقليل نمو الأورام.

يعد رابط Fas (FasL أو CD95L) و TNF- المتعلق بالرابط المحفز للموت (TRAIL) جزءًا من مسار المستقبلات القاتلة ويمثلان آليات بديلة تقضي من خلالها خلايا NK على الخلايا المستهدفة. يرتبط Fas أو TRAIL بمستقبلاتها (Fas و DR5 أو DR4 على التوالي) مما يؤدي إلى تفعيل جزيئات الإشارة المميتة المشتركة FADD و caspase 8 و caspase 3، مما يؤدي إلى تحفيز الموت الخلوي. لقد تم إثبات أهمية استهداف مسارات مستقبلات الموت Fas و TRAIL لتجاوز الطبيعة المقومة لخلايا السرطان الجذعية للعلاج التقليدي في الفؤان. في البداية، تم وصف خلايا NK الإيجابية لـ TRAIL في الكبد لدى الفؤان السليمة، وتم العثور على أن نشاط القتل في المختبر لخلايا NK الكبدية، ولكن ليس الطحال، يعتمد على TRAIL بناءً على ذلك، يبدو أن TRAIL ضروري للسيطرة على النقائل الكبدية التجريبية في الفؤان. ومن المثير للاهتمام أن TRAIL يُعبّر عنه بشكل كبير في خلايا NK غير الناضجة في الفؤان حديثة الولادة وهو ضروري لنشاط القتل الخلوي لخلايا الهدف الحساسة لـ TRAIL في المختبر. وبالمثل، فإن TRAIL ضروري لنشاط القتل الخلوي في المختبر لخلايا NK من دم الحبل السوي البشري، في حين أن السمية الخلوية لخلايا NK البشوية الناضجة تعتمد في الغالب على مسوات البورفورين و FasL. في حين أن أصل خلايا NK+TRAIL في الجنين لا يزال غير واضح، فإن خلايا NK+TRAIL في الكبد الفؤان

تم الآن تصنيف خلايا NKp46+ ضمن سلالة ILC1. في الكبد البشري السليم، لا تعبر خلايا NK عن TRAIL، ولكن يمكن تحفيز تعبره بواسطة السيتوكينات المسببة للالتهابات. وقد أظهرت دراسة حديثة أن زيادة التعبير عن TRAIL تقتصر على مجموعة معينة من خلايا NK داخل الكبد البشري التي تعبر عن CXCR6 وتغيب عن المحيط. لذلك، في غياب المحوآت الالتهابية، قد يكون التعبير عن TRAIL محصوراً في الأنماط الوعية المقيمة في الأنسجة من خلايا ILCs من النوع 1. في الواقع، في الفؤان، تم اكتشاف TRAIL أيضاً على خلايا ILC1 في الغدد اللعابية وخلايا ILC1- الشبيهة التي تخترق الأورام. ومع ذلك، تشير الملاحظة التي تفيد بأن التحفيز السيتوكيني يؤدي إلى تعبير TRAIL على خلايا CD3-NK1.1+ في الطحال الفؤاني وCD3-CD56+ في الدم البشري إلى أن TRAIL يساهم أيضاً في وظائف خلايا NK التقليدية في بعض الظروف. في الواقع، يعزز TRAIL المرتبط بالغشاء القتل المعتمد على البورفيرين لخلايا الأورام العصبية متعددة الأورام في المختبر من خلايا NK المنشطة المعزولة من دم المحيط البشري. من المتوقع أن تسلط الواسات الإضافية الضوء على الأورام المتأبطة التي تلعبها خلايا NK التقليدية المنتشرة في الدم وخلايا ILC1 المقيمة في الأنسجة في التحكم بواسطة TRAIL في الأورام الناشئة. بالمقابل، هناك بيانات محدودة جداً تدعم دور FasL في التحكم الذي تقوم به خلايا NK للأورام في الكائن الحي. ومن الجدير بالذكر، أن دراسة حديثة أظهرت بشكل أنيق أن IL-18 يحفز تعبيراً سويلاً FasL على سطح خلايا NK الفؤانية وقد تم العثور على أن السمية المعتمدة على FasL لخلايا NK كانت تتحكم في النقائل الكبدية في الفؤان.

من الخصائص الهامة لخلايا ILCs من النوع 1 هو إفراز IFN- γ و TNF يلعب هذان السيتوكينان دوراً رئيسياً في الأورام. ليس فقط أنهما يعدلان الاستجابات

المناعية، بل يؤثّر أيضًا بشكل مباشر على بيولوجيا الخلايا السوطانية. في الواقع، تم ملاحظة نمو معزز لبعض خطوط الخلايا الفؤان في الجسم الحي عند إبطال استجابة الأورام لـ $IFN-\gamma$. يتم تحفيز الاستجابة لـ $IFN-\gamma$ عبر مسار إشارة JAK-STAT. في خلايا السوطان، أظهرت الدراسات أن هذا المسار يثبط تكاثر الخلايا ويعزز الموت الخلوي. تم إثبات الدور المركزي لـ $IFN-\gamma$ المنتج داخليًا في تعزيز القضاء المناعي على خلايا الأورام الناشئة من قبل شوابير وزملائه. أظهرت دراسة مبكرة أن مزيج مسلمات البيوفورين و $IFN-\gamma$ يفسر تمامًا النشاط المناعي لخلايا NK ضد النقائل في الفؤان. ومع ذلك، بما أن $IFN-\gamma$ يمكن أن يُنتج بواسطة العديد من أنواع الخلايا المناعية الفطرية والتكيفية المختلفة، فإن الإثبات الرسمي لمساهمة خلايا ILC في المراقبة المناعية المعتمدة على $IFN-\gamma$ لا يزال مفقودًا. أما بالنسبة لـ TNF، فإن دور هذا السيتوكين في بيولوجيا السوطان لا يزال غامضًا إلى حد ما. مستقبلات TNF هما TNFR1، الذي يُعبر عنه على جميع أنواع الخلايا، و TNFR2، الذي يقتصر تعبيره على الخلايا المناعية والخلايا البطانية. ومن المثير للدهشة، أن TNFR1 يمكن أن ينقل إشارات مؤيدة للبقاء وإشارات مؤيدة للموت الخلوي في الوقت نفسه. نتيجة لذلك، تم وصف تأثيرات سيتوستاتيكية أو سيتوتوكسينية على خلايا الأورام في بعض التقارير بينما لوحظ تعزيز تكاثر الخلايا الخبيثة في تقرير آخر. أشارت ملاحظة قوة خلايا NK1.1+ في طحال الفؤان الخالية من TNF على قتل خلايا YAC-1 في المختبر إلى أن TNF يساهم في القتل المعتمد على خلايا NK. علاوة على ذلك، تم العثور على أن السمية الخلوية لخلايا NK ضد أورام MC38 الفؤان المحوّة بواسطة العلاج الكيميائي تعتمد على TNF ولكن بشكل عام، لا يوجد حتى الآن دليل مقنع على المساهمة الكبيرة لـ TNF في النشاط السيتوتوكسي المناعي الخلوي الفطري. في الواقع، يمكن لخلايا الطحال من الفؤان الخالية من TNF أن تحل خلايا الأورام المفقودة لمستقبلات MHC-I في المختبر. ومع ذلك، تم ملاحظة القضاء غير

الفعال على خلايا RMA-S بعد حقنها في تجويف البطن في الفؤان الخالية من TNF تم تفسير هذه الظاهرة بسبب انخفاض تجمع خلايا NK في تجويف البطن في غياب TNF. علاوة على ذلك، يعوق تحييد TNF تنشيط خلايا NK وبالتالي يقلل من النشاط السيتوتوكسي لخلايا NK البشوية ضد خلايا الورم النقوي في وجود الأجسام المضادة (Elotuzumab) CD319. تشير هذه البيانات مجمعة إلى أن TNF الذي تغزه خلايا NK قد يعمل على تنظيم البيئة المجهوية للأورام، رغم أنه ليس سيتوتوكسيًا بشكل مباشر. من الجدير بالذكر أنه رغم أن النشاط السيتوتوكسي المباشر تجاه خلايا الأورام يُعتبر سمة من سمات خلايا ILCs من النوع 1، تم مؤخرًا اكتشاف أن خلايا ILC2 تحفز موت خلايا الأورام عبر مسار CXCR2.

٥.٧ التفاعل بين الخلايا الليمفوية الفطرية وغيرها من خلايا المناعة مما يؤدي إلى المناعة ضد السرطان

تتجوز وظائف خلايا NK مجرد قتل خلايا السرطان، حيث تغرز خلايا NK المنشطة مجموعة واسعة من السيتوكينات مثل $IFN-\gamma$ و TNF، بالإضافة إلى CSF-GM و L-6 و IL-10، كما تساهم هذه الخلايا في جذب خلايا مناعية أخرى من خلال إفراز كيموكينات مثل $\alpha 1-MIP$ (CCL3)، $\beta 1-MIP$ ، MCP-1، (CCL2)، 8-IL (CXCL8)، (RANTES CCL5)، CCL4، و (CXCL10) IP-10. وقد أظهرت الدراسات أن إفراز $IFN-\gamma$ من خلايا NK يعزز قوة الخلايا البالعة على تعديل الأورام الناتجة عن المواد المسببة في الفؤان. علاوة على ذلك، تؤثر خلايا NK على استجابات خلايا T المتطورة بطرق مختلفة. على سبيل المثال، يمكن لخلايا NK تعزيز استجابة خلايا CD8+ السامة من خلال القضاء على خلايا المحفز المناعي المشتقة من الخلايا النخوية وتنشيط خلايا DC.

كما يساهم قتل خلايا السوطان بواسطة خلايا NK وإفراز المستضدات اللاحقة في تحفيز خلايا T. بالإضافة إلى ذلك، تعمل خلايا NK المجددة إلى العقد اللمفاوية الملتهبة كمصدر مبكر لإنتاج $IFN-\gamma$ ، مما يساهم في تمحور خلايا $T + CD4$ نحو نوع Th1.

من الآليات الأخرى التي يمكن أن تساهم بها خلايا NK في المناعة ضد السوطان هي السمية الخلوية المباشرة التي تتم بواسطة خلايا T التنظيمية المنشّطة (Tregs)، والتي تعزز استجابات خلايا T الفعالة. من المهم أن خلايا NK في بعض نماذج الأورام في الفؤان تساهم أيضًا في تحفيز خلايا الذاكرة المناعية الخاصة بالأورام، وهي الخلايا اللازمة للسيطرة طويلة الأمد على السوطان.

أما بالنسبة لخلايا ILC المساعدة، فإن تنظيمها للاستجابات المناعية ضد الأورام لا زال في مرحلة البحث المبكرة. ومن المفوي الاقتراض أن إنتاج $IFN-\gamma$ من خلايا LC1 قد يساهم في تنظيم استجابات المناعة التكميلية بشكل مشابه لخلايا NK، إلا أن الواسات الحالية لا تدعم هذا الاقتراض بعد. في هذا السياق، يصعب تقييم المساهمة النسبية لخلايا NK وخلايا ILC1 في المناعة ضد الأورام، نظرًا للتشابه الكبير بين هذه الخلايا في الشكل والوظيفة. ومن الجدير بالذكر أن أعضاء المجموعة 1 من خلايا ILC التي تعبر عن TRAIL قد يكون لها تأثير معيق على استجابات خلايا T.

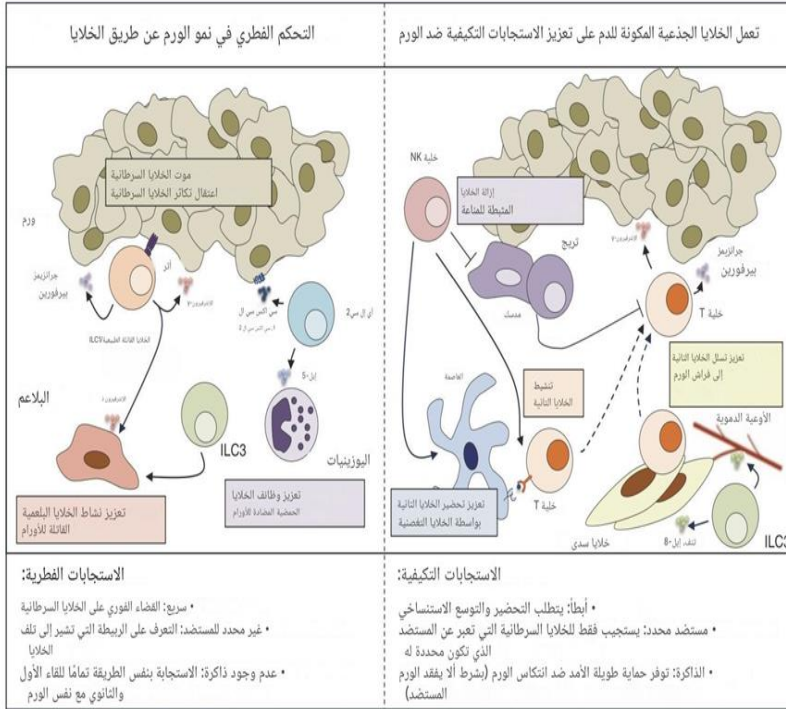
فيما يخص خلايا ILC2، فإن السيتوكينات من النوع 2 التي تعززها هذه الخلايا عادةً ما تثبط استجابات المناعة من النوع 1 ضد الأورام وتعزز من تقدم السوطان. ومع ذلك، أظهرت دراسة في نموذج الفأر B16F10 للورم الثانوي التجريبي أن خلايا ILC2 في الوئتين التي تعزز IL-5 تعزز من تجنيد الخلايا الحمضية وتساهم في القضاء على الأورام الوئوية.

كما أظهرت الدراسات الحديثة أن خلايا ILC3 قد تلعب دورًا إيجابيًا في المناعة ضد الأورام. في أحد الدراسات، أدى العلاج المركب بالعلاج الكيميائي مع الأجسام المضادة المستهدفة للأورام إلى تأخير نمو الأورام تحت الجلد في نموذج الفأر B16، حيث تبين أن القضاء على الأورام يعتمد على خلايا ILCs من النوع γ tCD90+NK1.1-ROR+ المرتبطة بالمناعة الفطرية. وارتبط هذا التأثير بزيادة تسلل الخلايا البالعة داخل الأنسجة الورمية. أظهرت دراسة أخرى أن خلايا ILC3s+NKp46+ تكبح نمو خلايا الأورام B16F10 المحقونة تحت الجلد التي تم تعديلها لإفراز IL-12، حيث كانت الأورام المغزوة لـ IL-12 مكبوتة في غياب خلايا T أو خلايا NK التقليدية. تم الاقتراح بأن خلايا ILC3s+NKp46 تنظم وظائفها المناعية ضد الأورام من خلال زيادة جزيئات الالتصاق على الأوعية الدموية للأورام.

وفي سياق آخر، تم العثور على أن إفراز العوامل القابلة للذوبان من خلايا ILC3s+NCR+ في أنسجة سوطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) لدى البشر يؤدي إلى تنشيط الخلايا الجذعية الميسنشيمية والخلايا البطانية. في هذه الدراسة، وُجد أن عدد خلايا ILC3 في الأنسجة الورمية كان مرتبطًا بكثافة الهياكل اللمفاوية الثانوية (TLS)، وهي أعضاء لمفاوية إكثوبيا تتوافق مع تشخيص أفضل لدى مريض سوطان الرئة غير صغير الخلايا. ومن اللافت للنظر، أن خلايا ILC3s+NCR+ كانت موجودة بتعدد أقل في الأورام المتقدمة، مما يشير إلى أن وجود هذه الخلايا قد يكون مرتبطًا بتوقعات أفضل للمرضى المصابين بسوطان الرئة غير صغير الخلايا.

الاستنتاجات

تعمل خلايا ILC كحواس حساسين يستجيبون بسرعة عند حدوث اضطراب في تولن الجسم. استجابتها السريعة والقوية تسمح بالتحكم المؤقت في الخطر وتنبيه خلايا المناعة الأخرى لتوفير الحماية طويلة الأمد الشكل (٤.٧) .



الشكل ٧.٤ الخلايا اللمفوية الفطرية والتكيفية تساهم في مراقبة السرطان المناعية. اللوحة اليسرى: تقوم خلايا ILCs بتحفيز موت الخلايا السرطانية أو توقف نموها مباشرة، كما أنها تحفز الخلايا الفطرية الأخرى لضمان إزالة الخلايا السرطانية بسرعة. تقوم خلايا ILCs من المجموعة 1 بنشاط سمي مباشر ضد الخلايا السرطانية سواء عبر مسار الحبيبات السامة (البيرفورين/الأنزيمات الهاضمة) أو عبر مسار العوامل المميتة (TRAIL) ومن الجدير بالذكر أن مثل هذا النشاط السمي قد تم وصفه لكل من خلايا NK التقليدية و ILC1s، لكن خلايا NK تعتبر حالياً أكثر قوة في القتل. كما أن إنتاج γ IFN بواسطة خلايا ILCs من المجموعة 1

يشبط نمو الورم مباشرة وقد يحفز النشاط القاتل للأورام في الخلايا البلعمية (المخاطية). قد تحفز خلايا *LC2* مباشرة موت خلايا الورم التي تعبر عن *CXCR2* من خلال إفاوز *CXCL1* و *CXCL2*. كما تفرز خلايا *IL-5 LC2* وبالتالي تجذب الحمضات. قد تزيد خلايا *LC3* من تسلل الخلايا البلعمية إلى الورم. اللوحة اليمنى: تقوم خلايا *ILCs* بتحفيز استجابات خلايا *T* وبالتالي تضمن حماية طويلة الأمد ضد الخلايا السرطانية. تقوم خلايا *NK* بتنشيط خلايا *DC*، وتعزيز استجابات خلايا *T* ضد الورم، كما أنها تقتل الخلايا المثبطة للمناعة مثل خلايا *Tregs* وخلايا المكابح المستمدة من نخاع (*MDSC*). تقوم خلايا *LC3* بتنشيط الخلايا المساندة والخلايا البطانية وبالتالي تسهم في تسلل الخلايا المناعية إلى بيئة الورم.

ومن المعروف منذ فترة طويلة أن خلايا *NK* هي أقوى الحواس الفطريين ضد تطور السرطان. ومع ذلك، قد يثير التوسع الأخير في عائلة خلايا *ILC* هذا المفهوم ويرتفع السؤال حول المساهمة النسبية للأصناف المختلفة من خلايا *ILC*، خاصة خلايا *NK* و *ILC1* ومن الجدير بالذكر أنه على الرغم من التشابه الكبير في التعبير الجيني بين خلايا *NK* و *ILC1*، فإن خلايا *NK* تعبر عن نسخ أعلى من الجينات التي ترمز للبروتينات المرتبطة بالآليات السامة للخلايا وكذلك المستقبلات على سطح الخلايا المعنية بالكشف عن الخلايا المحورة. علاوة على ذلك، خلايا *ILCs* المساعدة، وهي خلايا مقيمة في الأنسجة، تستشعر التغوات في الأعضاء التي تتواجد فيها فقط، بينما خلايا *NK* التقليدية تجول في الدم ويمكنها مسح الجسم بالكامل للبحث عن الخلايا التالفة. وبالتالي، من المحتمل أن تكون خلايا *NK* هي أكثر أنواع خلايا *ILC* كفاءة في القضاء على الأورام.

أهمية خلايا *ILCs* في وجود المناعة التكيفية الوظيفية أصبحت واضحة في الآونة الأخيرة، حيث تسهم في مراقبة الأورام المناعية. تشير بعض الدراسات إلى أن الأفراد الذين يتمتعون بنشاط سمي فطري مرتفع لخلايا الدم البيضاء في الدم كانوا في خطر أقل بشكل ملحوظ للإصابة بالسرطان. في مرضى سرcoma الجهاز الهضمي، يرتبط تسلل خلايا *NK* بعدم وجود نقائل عند التشخيص، وفي سرطان الخلايا الكلوية،

ترتبط كثافات عالية من خلايا NK في نقائل الورثة ببقاء طويل. وعلى العكس، أظهرت دراسة في سرطان الورثة غير صغير الخلايا أنه لا يوجد ارتباط بين عدد خلايا NK والنتيجة السريرية. قد يكون غياب النشاط المناعي لخلايا NK ضد السرطانات المتقدمة نتيجة لـ (1) هروب الورم من مراقبة خلايا NK بسبب اختيار نسخ مقلوقة من الأورام عبر عملية تعديل المناعة و/أو (2) استنفاد خلايا NK داخل بيئة الورم حيث تساهم آليات متعددة في تعطيل وظائف خلايا NK. الأنينوزين و β -TGF هما مثالان على العوامل القابلة للذوبان التي تؤثر على نشاط خلايا NK ضد الأورام. علاوة على ذلك، قد يفسر ضعف تسلل خلايا NK إلى أنسجة السرطان البشوية تأثيرها المحدود على تقدم الأورام الصلبة. ومع ذلك، يبدو أن خلايا NK أكثر كفاءة في مواجهة الأمراض النقيلية والأورام الدموية.

الأدلة على دور خلايا ILC المساعدة في السرطان البشوي محدودة. تم ملاحظة تسلل خلايا ILC3 في سرطان القولون البشوي، الأورام الأولية لدى مرضى سرطان الثدي، وأنسجة سرطان الورثة غير صغير الخلايا. من المهم أن وظيفة خلايا ILC المساعدة في الأمراض الخبيثة لا تزال غير واضحة وقد تعتمد على نوع السرطان ومرحلة تطوره. يركز هذا الفصل على الدور الوقائي لخلايا ILC في اكتشاف الأورام الناشئة والتخلص منها، ويمكن للقارئ الرجوع إلى مراجعات أخرى لمناقشة القدرات المتعلّضة لخلايا ILC المساعدة التي قد تساهم في تعزيز أو قمع نمو الورم. من الممكن أن تستغل بيئة الورم خلايا ILC إما عن طريق تثبيط نشاطها المناعي ضد الأورام مثل إفراز $\text{IFN-}\gamma$ ، أو من خلال التأثير على مرونة خلايا ILC. في الواقع، بعض أنواع خلايا ILC ليست ثابتة، واعتماداً على البيئة الخلوية، يمكن لخلايا NK أن تكتسب صفة ILC1، ويمكن لخلايا ILC2 أن تتحول إلى خلايا ILC1 أو ILC3، ويمكن لخلايا ILC3 أن تتحول إلى خلايا ILC1 تدعم الفرضية التي تشير إلى أن الورم قد يهرب من مراقبة المناعة من خلال تعديل خلايا

ILC التقرير التي تشير إلى أن وظائف خلايا ILC وتوع أنواعها تكون غير منظمة في دم مرضى اللوكيميا النقوية الحادة.

تمثل خلايا ILC هدفًا سريريًا مثيرًا للاهتمام لأنها تستجيب بسرعة للتحفيز ولا تعتمد استجابتها على المستضدات. يمكن لإنتاجها كميات كبيرة من السيتوكينات أن يغير بيئة الورم وينشط القوات المناعية المضادة للسرطان للخلايا النقوية والخلايا المفاوية التكيفية. ومع ذلك، هناك حاجة إلى فهم أفضل لوظائف خلايا ILC المساعدة وبيولوجيتها ومرونتها قبل أن يمكن استغلال هذه الخلايا بشكل فعال في العيادة. من جهة أخرى، أصبح التلاعب في خلايا NK خبيرًا علاجيًا واعدًا للغاية لمرضى السرطان. تمت مراجعة الاستراتيجيات المتعددة المستخدمة للاستفادة من النشاط المضاد للأورام لخلايا NK في أماكن أخرى وهي موضوع فصل آخر في هذا الكتاب. من المهم أن بعض الاستراتيجيات التي يتم تطويرها حاليًا لاستهداف خلايا T أو خلايا NK، مثل الأجسام المضادة ضد PD1، أو الروابط الثنائية للمستقبلات NKG2D، أو الحقن بالسيتوكينات قد تؤثر أيضًا على وظائف خلايا LC. ومع زيادة معرفتنا بعائلة خلايا ILC، من المحتمل أن يرتفع اهتمام مجال علاج السرطان بهذه الخلايا.

الفصل الثامن

الفصل الثامن

المستقبلات المناعية الفطرية في تنظيم مناعة الأورام

١.٨ مقدمة

مراقبة المناعة ضد السرطان، أو العملية التي من خلالها يبحث الجهاز المناعي ويتعرف على الخلايا السرطانية والورمية في الجسم، لها تزيخ يعود إلى أوائل القرن العشرين عندما تنبأ بول إهوليش بأن الجهاز المناعي يثبط نمو الأورام السرطانية. ومنذ ذلك الحين، تم توسيع مفهوم مراقبة المناعة ضد السرطان وتطويره بشكل مستمر من قبل علماء المناعة على مدار عدة عقود. بعد الكثير من الأمل والإحباط، تظهر الأدلة التجريبية الآن بشكل قاطع أن مثل هذه الاستجابات المناعية تعتبر ضرورية بالفعل للدفاع ضد السرطان في المضيف. وبالمثل، هناك ملاحظات مثوة للاهتمام تشير إلى أن النظام المناعي الفطري والتكيفي يساهمان في التأثيرات المضادة للأورام في العلاجات التقليدية للسرطان القائمة على العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، مع الاعتقاد بأن هذه التأثيرات يتم تمثيلها جزئياً على الأقل من خلال تنشيط المناعة الفطرية عبر تعرض الأنتيجينات المشتقة من الأورام أثناء هذه العلاجات. وبالتالي، فإن هذه العلاجات السرطانية التقليدية مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالاستجابات المناعية المضادة للسرطان في المضيف. لقد أصبح تطوير طرق جديدة وفعالة تستفيد من قوة الجهاز المناعي لعلاج السرطان مجالاً جذاباً ومكثفاً من البحث العلمي. وقد شهدت السنوات الأخيرة تقدماً ملحوظاً في العلاجات المناعية للسرطان بما في ذلك الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام، وعلاج نقاط التفتيش الخلوية المناعية، ولقاحات الأورام، وخلايا تي المعدلة بمستقبلات الأنتيجين المهاجمة (CAR T).

بينما حققت هذه العلاجات استجابات ملحوظة وفي بعض الحالات استجابات دائمة عبر العديد من أنواع الأورام، إلا أن عدد المرضى الذين استفادوا منها ما زال

محدودًا. بناءً على ذلك، تظل العلاجات الجديدة وتركيبات العلاجات الحالية التي يمكن أن تعزز استجابات المناعة المضادة للأورام في المضيف مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية أو القابلة للإدارة هي محور التركيز في هذا المجال. يستخدم النظام المناعي الفطري العديد من الآليات نفسها للدفاع عن المضيف ضد الميكروبات الغزبية كما يفعل في القضاء على السوطان أو الخلايا السوطانية. ربما يكون النوع الأكثر واسة من الخلايا في هذه العمليات هو الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) في سياق الاستجابات المناعية الفطرية ضد السوطان، يمكن لخلايا NK أن تقتل الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السوطانية بشكل مباشر. في الواقع، تظهر النماذج الحيوانية التي تحوي على خلايا NK معطلة أو ناقصة زيادة في حدوث أنواع مختلفة من السوطان. كما يُعرف أن أنواع الخلايا المناعية الفطرية الأخرى مثل الخلايا المشتقة من الخلايا الوحيدة والخلايا الحبيبية تنظم، سواء بشكل إيجابي أو سلبي، المناعة التكيفية المضادة للأورام داخل وخارج بيئة الورم الدقيقة. وبالتوري مع المناعة الخلوية، فإن أهمية المستقبلات المناعية الفطرية التي تنقل الإشارة في تنظيم الاستجابات المناعية التكيفية قد زادت من الاهتمام بهذه المستقبلات لورها في تنظيم السوطان. مقلنةً بمستقبلات خلايا T وخلايا B، فإن مستقبلات التعرف على الأنماط هي عدد محدود من المستقبلات المشفرة في الجينات التي تتعرف على أنماط جزيئية مرتبطة بالعوامل المموضة أو إشارات التوتر الذاتية التي تسمى أنماط جزيئية مرتبطة بالتلف. وبالتالي، فإن مستقبلات التعرف على الأنماط ليست تمييزية مثل تلك الخاصة بخلايا T و B. تم تقسيم مستقبلات التعرف على الأنماط إلى (1) مستقبلات مرتبطة بالغشاء، والتي تشمل مستقبلات التول (TLRs) ومستقبلات السكر من النوع (CLRs) C؛ (2) مستقبلات سيتوبلازمية، والتي تشمل عائلة المستقبلات الشبيهة بجين الويتينويك الحمضي القابلة للتحفيز (I-RIG) ومستقبلات الحساس الموجه للحمض النووي؛ و (3) مستقبلات قابلة للذوبان، والتي تشمل مستقبلات المكمل والبروتينات المجموعة والبروتينات البنتراكسين وغيرها. يمكن

للفتتين الأوليين من مستقبلات التعرف على الأنماط، ولكن ليس المستقبلات القابلة للنوبان، نقل الإشارات إلى النواة عند ارتباطها مع ليغانداتها الخاصة لتغيير ملف التعبير الجيني للخلية. في الغالب، يتضمن ذلك تحفيز جينات الإنترفيرون من النوع الأول (IFN) وجينات السيتوكينات الالتهابية التي تشترك في الاستجابات المضادة للميكروبات. كما أن الإشارات المناعية الفطرية تدفع أيضًا نضوج الخلايا التغصنية (DC)، وعرض الأنتيجينات، فضلاً عن وظائف الخلايا التائية السامة CD8+. هناك أدلة متزايدة على أن المناعة المضادة للأورام يتم تنظيمها من خلال تنشيط مستقبلات التعرف على الأنماط. إن تحفيز هذه المستقبلات بواسطة الليغاندات المدرة خراجياً يحفز استجابات مناعية مضادة للأورام قوية في النماذج الحيوانية، في حين لوحظ نمو مغوط للأورام في بعض نماذج الفؤان التي تنقتر إلى هذه المستقبلات. من ناحية أخرى، يثير تحفيز هذه المستقبلات الاستجابات الالتهابية، مما يطرح السؤال حول ما إذا كانت مستقبلات التعرف على الأنماط قد تعيق المناعة ضد السوطان بالفعل، حيث يرتبط تقدم بعض أنواع الأورام في كثير من الأحيان بالالتهاب. قد يؤدي التنشيط الزمن لمستقبلات التعرف على الأنماط الفطرية بواسطة الليغاندات الذاتية التي يتم إفرازها من خلايا الورم إلى تعزيز تقدم الورم من خلال الاستجابات المؤيدة للالتهابات، مما يزيد من الإشارات التكاثرية والمضادة للموت المبرمج والمحوة للتليف داخل بيئة الورم الدقيقة. تشير هذه التقارير المتناقضة ظاهرياً إلى أن التنشيط المناعي الفطري بواسطة مستقبلات التعرف على الأنماط يؤدي دوراً مزدوجاً، أي دوراً يعزز المناعة يحفز استجابات مناعية مضادة للأورام ودوراً يعزز الورم من خلال تحفيز الالتهابات المزمنة. في هذه المراجعة، نلخص فهمنا الحالي لمستقبلات التعرف على الأنماط الفطرية التي تلعب دوراً في مراقبة المناعة ضد السوطان وتنظيم السوطان. كما نناقش الآثار العلاجية المحتملة لاستهداف الأورام باستخدام معدلات مستقبلات التعرف على الأنماط الفطرية الناقلة للإشارة. لأولئك المهتمين في البيولوجيا الأوسع للخلايا

المناعية الفطرية ومستقبلات التعرف على الأنماط، نوصي ب مراجعات ممتازة كتبتها مصادر أخرى.

١.١.٨ دور المستقبلات الشبيهة ب TLRs في تنظيم تطور السرطان

تعتبر عائلة مستقبلات الشبيهة ب (TLRs) من أكثر فئات المستقبلات المناعية الفطرية فهماً، حيث تعمل كحراس للتعرف على عوى العوامل الموضوعة. يمكن لمستقبلات التول التعرف على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الميكروبية (PAMPs) وإرسال الإشارات من خلال تجنيد بروتينات تكييفية متوافقة. بشكل عام، تستخدم مستقبلات التول في مسار الإشارة الخاص بها البروتين التكييفي المسمى جين الاستجابة الأولية لتمايز الخلايا النقية 88 (MyD88)؛ ومع ذلك، فإن TLR3 يستخدم بدلاً من ذلك مسار الإشارة المرتبط بالبروتين التكييفي الذي يحوي على مجال TIR والمحرض لإنترفيرون بيتا (TRIF، المسمى أيضاً TICAM)، على الرغم من وجود أدلة تشير إلى أنه يستخدم أيضاً مسار MyD88. يتطلب TLR4 كلاً من مسار MyD88 و TRIF من أجل تنشيط كامل للتسلسلات الإشارية التالية. عند الارتباط بمستقبلات التول، تقوم البروتينات التكييفية بربط بروتينات إضافية في الأسفل التي تحفز تنشيط عوامل النسخ وكينازات البروتين، مثل عامل النسخ النووي كابا B (NF-κB)، والعوامل التنظيمية للإنترفيرون (IRFs)، وكيناز البروتين المنشط بالميجاتين (MAPK)، لتعديل نسخ الجينات المستهدفة مثل تلك المتعلقة بالإنترفيرون من النوع الأول والسيتوكينات الالتهابية.

بما أن مستقبلات التول تُعبر عنها بكثرة في خلايا تقديم الأنتيجينات، وأن تنشيط بعض هذه المستقبلات يحفز الوسطاء المضادين للأورام مثل إنترفيرونات النوع الأول، فقد تم بذل جهود للاستفادة من المحوآت الخاصة بمستقبلات التول في العلاجات السرطانية. في الواقع، تُعد مستقبلات التول أهدافاً علاجية بارزة لتنشيط

الاستجابات المناعية المضادة للسرطان، حيث تم إولها في البداية من خلال سم كولي ولقاح بكتيريا كالميت-غوان (BCG) المرتبط بالاستجابات المضادة للسرطان. من ناحية أخرى، فإن إشارات مستقبلات التول تحفز أيضًا استجابات التهابية، مما قد يعزز نمو الورم أيضًا. تظهر فكرة ناشئة أن مستقبلات التول، بالإضافة إلى التعرف على PAMPs، تتعرف أيضًا على مجموعة واسعة من الجزيئات المشتقة من الذات والمعروفة باسم أنماط الجزيئات المرتبطة بالتلف (DAMPs) التي تُعز عند حدوث ضغط خلوي وقد تغير بيئة الورم الدقيقة (TME). وبالتالي، كما هو موضح أدناه، يبدو أن مستقبلات التول تظهر وظائف مؤيدة للورم ومعادية له في الوقت ذاته. قد يُغى ذلك إلى البروتوكولات المختلفة لتحفيز الأورام أو مرافق الفؤان التي قد تؤثر على عملية تطور الورم والميكروبيوتا المصاحبة.

مستقبلات TLR1/2/6 يتم التعبير عنها على سطح الخلايا. يشكل TLR2 خلاصات مع TLR1 أو TLR6 ويتعرف على مجموعة متنوعة من الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة (PAMPs) مثل الليبوبيبتيدات، والبيبتيدوجليكان، وحمض الليبوتيكويك، والليورأبينو مانان، والؤيمزان، والجليكوسيل فوسفاتيديلينوسيتول المثبت، والبروتينات المخاطية الشبيهة من Trypanosoma cruzi، وبروتين الهيماغلوطينين من البكتيريا أو الخمائر. كما أظهرت الدراسات أن TLR2 يتعرف أيضًا على الجزيئات الذاتية مثل البيغليكان، وحمض الهيالورونيك، وفوسفيكان، وبروتين السورفاكتانت A. لقد تم دراسة دور TLR2 في تنظيم الأورام في نماذج حيوانية، مع أدلة تشير إلى أن إشارات TLR2 قد تلعب دورًا مضافًا للأورام أو داعمًا للأورام اعتمادًا على النموذج المدروس.

أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى TLR2 زيادة في نمو الأورام في نموذج سرطان الكبد الخلوي (HCC)، حيث يتم حقن مادة N-nitrosodiethylamine (DEN) ثم

إعطاء الكربون تيتراكلورايد (CCl₄) بشكل متكرر نموذج (DEN/CCl₄) يُقَوِّح أن الاستجابة المناعية المضادة للأورام الضعيفة، بما في ذلك تعبير IFN- γ المعيب، وفقدان الشيوخة الخلوية، والتدمير الذاتي (الأوتوفاجي) هي المسؤولة عن زيادة نمو الورم. وبالمثل، أظهرت دراسة أخرى أن الفؤان التي تفتقر إلى TLR2 تطور أورامًا معوية أكبر وأعدادًا أكبر في نموذج DEN/CCl₄، حيث يتميز تطور الورم بزيادة مستويات IL-6، وIL-17A، وفوسفاتة STAT3 في بيئة الورم الدقيقة للأمعاء.

من ناحية أخرى، في نموذج سوطان المعدة للفؤان الذي تظهر فيه الخلايا السوطانية تنشيطًا مفرطًا لـ STAT3، فإن نقص TLR2 يؤدي إلى تقليل العبء الورمي، مما يشير إلى دور داعم للأورام لـ TLR2. هذه التأثيرات مستقلة عن الالتهابات وتتميز بتقليل التكاثر وزيادة موت الخلايا في الخلايا الظهلية للمعدة لدى المضيف. يتم تفسير هذه الظواهر من خلال تنشيط مسارات PI3K، وAKT، وERK1/2، وJNK، وNF- κ B في هذه الخلايا بسبب نقص TLR2. بالإضافة إلى ذلك، قد يلعب إشارات TLR2 دورًا في الحفاظ على "الأساسية" في الخلايا الجذعية الطبيعية وكذلك خلايا الأورام المعدية.

أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى TLR2 أيضًا نموًا بطيئًا للورم النقي لخلايا سوطان الوئة (LLC) مقارنة بالفؤان الوية في نموذج سوطان الوئة. قد يكون نمو الورم المعزز في الفؤان الوية نتيجة لتنشيط مركب TLR2:TLR6 بواسطة فيروسكان مشتق من LLC، مما يؤدي إلى إفراز عامل نخر الورم- α (TNF- α) من خلايا نخاع العظم، وهو المعروف بتحفيز نمو الأورام.

مستقبل التول 3 (TLR3) يتواجد داخل الأنوسومات حيث يتعرف على الحمض النووي الريبوزي مزوج الشريط (dsRNA) الملتقط من الفيروسات عادةً، وكذلك على الحمض النووي الريبوزي المرسل الذاتي الموج عنه من الخلايا الميتة. هناك أدلة

مؤيدة تشير إلى أن TLR3 يعمل على تعزيز المناعة المضادة للأورام. في نموذج السرطان الغدي المزروع (transgenic) لسرطان البروستاتا، أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى TLR3 زيادة في نمو الورم مقارنة بالفؤان الضابطة. في هذا النموذج، يعمل مسار إشارات TLR3 من النوع الأول (IFN) على تعزيز تنشيط خلايا القاتل الطبيعي (NK) للاستجابات المناعية المضادة للأورام. ووفقًا لذلك، قامت عدة دراسات بفحص التأثيرات العلاجية المحتملة لحمض البولينيوزينيك-البوليسيديك (poly I:C)، وهو منبه صناعي لـ TLR3 في علاج السرطان. الآليات المقترحة لمحور poly I:C-TLR3 هي: (أ) تحفيز جزئي تنشيط خلايا NK المعتمد على IRF3 (INAM) في الخلايا العرصة للمستضد (DCs)، (ب) تغيير توجيه الخلايا البلعمية المتسللة للأورام نحو نمط M1، (ج) تنشيط خلايا DC بما في ذلك إنتاج نوع IFNs لتعزيز استجابات خلايا T السامة الفعالة.

من ناحية أخرى، تم ربط TLR3 أيضًا بتعزيز نمو الأورام في نموذج انتشار الورم العفوي حيث يتم تثبيط انتشار الورم في الفؤان التي تفتقر إلى TLR3. ويُقترح أن الحمض النووي الريبوي المشتق من الإكسوسومات الورمية ينشط TLR3 الذي يتم التعبير عنه في خلايا الظهارة الوئوية، مما يؤدي إلى جذب الخلايا المحايدة وتطوير البيئة المبدئية للانتشار، مما يؤدي إلى تعزيز تقدم الورم.

كما تم ذكره سابقًا، يعتبر منبه poly I:C، TLR3، من العوامل المساعدة الواعدة في العلاج المناعي للسرطان منذ عدة عقود. وعلى الرغم من فعاليته، أظهرت الدراسات أن هذا العلاج قد يسبب آثارًا جانبية تهدد الحياة، مثل السمية السيتوكينية. في هذا السياق، أفادت دراسة حديثة عن نوع جديد من الحمض النووي الريبوي الصناعي الذي تم تصميمه لتنشيط مسار TRIF بشكل انتقائي، مما ينشط خلايا NK وخلايا T السامة في الفؤان المحملة بالأورام دون التسبب في عاصفة سيتوكينية شديدة التي يسببها أنواع أخرى من الحمض النووي الريبوي مزوج الشريط.

TLR4 هو مستقبل يُعبّر عنه على سطح الخلايا ويعرف السكريات الدهنية (LPS)، وهو مكون من مكونات البكتيريا سالبة الحوام. تم الإبلاغ أيضًا عن أن TLR4 يتعرف على مجموعة متنوعة من الروابط الذاتية مثل بروتين مجموعة التحرك العالي 1 (HMGB1)، وبروتينات الصدمة الحورية (HSPs)، وبيغليكان، وقطع حمض الهيالورونيك، والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة المؤكسدة.

في نموذج سرطان القولون في الفؤان، حيث يتم دمج حوذة واحدة من آزوكسيميثان مع التعرض لسلفات الصوديوم ديكستوان، يظهر أن الفؤان التي تنقر إلى TLR4 تظهر انخفاضًا في عبء الورم، مما يشير إلى دوره في تحفيز الأورام. من الناحية الآلية، يُقترح أن إشارات TLR4 (التي يُفترض أنها تُحفز بواسطة البكتيريا الطبيعية في الأمعاء) في الخلايا الظهلية القولونية تحفز السيكلوأوكسيجيناز-2 (COX-2) المثبط للمناعة، وأمفيجولين الذي ينشط إشارات مستقبل عامل النمو الظهلي، وتشكيل البيئة الدقيقة للورم من خلال استقطاب خلايا البلعمة التي تعبر عن COX-2. وفقًا لهذه النتائج، أظهرت الفؤان التي تحمل جينًا موروثًا لمستقبل TLR4 النشاط دائمًا تحت المحفز في الخلايا الظهلية المعوية أنها أكثر عرضة لتطور الأورام في نفس النموذج الفؤوي.

ومع ذلك، في نموذج آخر لسرطان القولون، يظهر TLR4 تأثيرًا مضادًا للورم. حيث تُظهر الفؤان التي تحمل TLR4 النشاط دائمًا في الخلايا الظهلية المعوية انخفاضًا في عبء الورم في نموذج الفؤان من طراز APC^{min/+} لتولد الأورام المعوية التلقائي. أظهرت خلايا الورم المعزولة من الأمعاء في هذه الفؤان زيادة في التعبير عن IFN- β وتنشيط الكاسباز-3، مما يتوافق مع زيادة في الاستماتة في الكائن الحي.

في نموذج سرطان الكبد (DEN/CC14)، لوحظ أن الفؤان التي تفتقر إلى TLR4 تظهر تطورًا أقل للورم مقارنة بالفؤان البوية، مما يشير إلى دور TLR4 المحفز للأورام. وتُعتقد الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء وTLR4 في خلايا الكبد المقيمة كعوامل تساهم في تحفيز التكاثر الخلوي، مما يساعد على منع الاستماتة في خلايا الورم ويحفز التعبير عن الإبيغوليين، وهو عامل نمو للكبد. في نموذج سرطان الكبد المُحفز باستخدام DEN، لوحظ أيضًا أن الفؤان التي تفتقر إلى TLR4 تظهر انخفاضًا في تطور الورم. ومع ذلك، في دراسة أخرى، أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى TLR4 عبئًا أكبر للورم في هذا النموذج، ما يُفسر بأنه نتيجة لخلل في إصلاح الحمض النووي وزيادة الإجهاد التأكسدي.

في نموذج سرطان الجلد، الذي يتم تحفزه باستخدام مزيج من 7،12-ديميثيل بترين[a]أنتراسين (DMBA) وزيت الكروتون، أظهرت الفؤان التي تفتقر إلى TLR4 مقاومة للتسطن، مما يشير إلى دور TLR4 في تعزيز الأورام. من الناحية الآلية، يُعتقد أن HMGB1، الذي يُفرز من الخلايا الكواتينية الميتة، ينشط TLR4 ويزيد الالتهاب، مما يعزز نمو الورم. بالإضافة إلى ذلك، في نموذج الفؤان المعدلة وراثيًا من الميلانوما ((CDK4(R24C- HGF) ، يؤدي نقص TLR4 إلى تقليل التأثيرات السلبية للأشعة فوق البنفسجية، مثل تقليل تعزيز الانبثاث الورمي الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية.

من جهة أخرى، تشير دراسة أخرى إلى أن الفؤان التي تفتقر إلى TLR4 تظهر عبئًا أكبر للورم في نموذج سرطان الجلد DMBA، ويرتبط ذلك بزيادة مستويات L-17 في المصل وانخفاض مستويات IFN- γ ، مما يدل على ضعف الاستجابة المناعية المضادة للأورام من نوع Th1.

دور TLR4 في الأعضاء الأخرى لا يزال غير واضح بالكامل. في البنكرياس، أظهرت الفئران التي تفتقر إلى TLR4 في الخلايا الدموية تقليلاً في الآفات المرتبطة بالنتسج الظهري داخل الأنسجة في نموذج سرطان البنكرياس p48Cre;KrasG12D. على النقيض من ذلك، يؤدي نقص TLR4 إلى تقاوم الورم في الرئة بعد حقن الفئران بـ 3-ميثيل كولانثوين وبوتيلاتيد هيدروكسي تولوين (BHT). كما أظهرت الدراسات أن TLR4 له دور وقائي في نماذج سرطان الثدي المُحفز بـ DMBA والانبثاث T1 4. تعتمد تأثيرات TLR4 في تعزيز أو تثبيط الورم على حالة تفعيل مسارات الإشارة MyD88 و TRIF، حيث تلعب MyD88 دوراً محوياً للأورام بينما يُعتقد أن TRIF يعمل على تثبيط نمو الأورام.

TLR5 يُعبر عنه على سطح الخلايا، حيث يتعرف على الفلاجلين، وهو مكون من مكونات أسواط البكتيريا. أظهرت إحدى الدراسات أن التعبير المفرط للفلاجلين من قبل خلايا الورم يؤدي إلى استجابة مناعية مضادة للأورام ضد اللمفوما الفئران EL4، مما يتيح استخدام الفلاجلين كلقاح مضاد للأورام. يتم تحفيز هذا التأثير عن طريق إشارات TLR5 والإنفلاماسوم الناجم عن تفعيل مستقبلات مشابهة لمستقبلات (NOD) مستقبلات تحوي على دومين الربط النيوكليوتيدات. ومع ذلك، أظهرت دراسة حديثة أن TLR5 قد يعزز نمو الورم. في هذه الدراسة، أظهرت الفئران التي تفتقر إلى TLR5 توقف نمو الورم في نموذج سلوكوما فئران مهندسة وراثياً. يرتبط نقص TLR5 بتقليل التعبير عن IL-6، مما يؤدي إلى تقليل تجنيد خلايا القمع المشتقة من نخاع العظمي (MDSCs)، والتي تحفز خلايا $\gamma\delta$ -T على إفراز الجالكتين-1، الذي يثبط الاستجابات المناعية التكيفية المضادة للأورام ويسرع من تقدم الورم. من المثير للاهتمام أن تسريع نمو الورم المعتمد على TLR5 يتم عن طريق التفاعلات مع الميكروبيوتا المعوية.

TLR7/8 يعرف على الحمض النووي الريبى الأحادي السلسلة (ssRNA)، الذي يتم عادةً استخواجه من الفيروسات الحمضية النووية الريبية، داخل الجسيمات الحالة. يتم التعبير عن هذا المستقبل بشكل مكثف على خلايا الدم البيضاء البلازموسايتية (pDCs) وهو ضروري للإفاز الكبير للإنترفيرونات من النوع الأول ضد الفيروسات الحمضية النووية الريبية، وهي خاصية تميز هذا النوع من الخلايا. كما يتعرف TLR8 البشري أيضًا على الحمض النووي الريبى الأحادي السلسلة الفيروسي. ومع ذلك، أظهرت خلايا الفؤان التي تفتقر إلى TLR8 عدم وجود عيوب في إنتاج السيتوكينات ضد الحمض النووي الريبى الأحادي السلسلة الفيروسي. يمكن أيضًا أن يتعرف TLR7 على الحمض النووي الريبى الأحادي السلسلة المشتق من الذات والمربوط بالأجسام المضادة الذاتية.

تم اقتراح المنبهات الجزيئية الصغرة لـ TLR7/8 كأدوية علاج مناعي مضادة للأورام. يعرف أن الإيميكيمود ينشط إشارات TLR7-MyD88 ليحقق تأثيرًا مضادًا للأورام. وقد وضحت عدة دراسات الآليات التفصيلية لوظيفة هذا المركب المضادة للأورام. على سبيل المثال، يجعل الإيميكيمود خلايا المناعة المتغصنة (DCs) تغرز الإنترفيرونات من النوع الأول وتتحول إلى خلايا قاورة على القضاء مباشرة على خلايا الورم عبر أنشطة عامل موت الخلايا المرتبط بالورم (TRAIL) والإتيم البروتيني B. بالإضافة إلى ذلك، تحفز الأحماض النووية الريبية المناعية ذات التسلسل المحدد الاستجابة المناعية المضادة للأورام من خلال خلايا NK بطريقة تعتمد على TLR7.

ومع ذلك، تظهر الدراسات الوراثة دورًا معرّضًا لـ TLR7 في تطور الورم. تكشف إحدى الدراسات أن نقص TLR7 في خلايا الدم المكونة يوقف تطور الورم في نموذج سرطان البنكرياس الفؤان الذي يتم فيه التعبير عن جين K-Ras المتحور. تظهر دراسة أخرى أن الفؤان التي تفتقر إلى TLR7 ترتبط بعبء ورم أقل وبقاء

أطول في نموذج انتقال سرطان الرئة LLC. لا يوجد تفسير واضح للاختلاف الظاهر بين الدراسات التي تستخدم المنبهات الاصطناعية والدراسات الوراثة فيما يتعلق بتأثيرات إشارات TLR7 على تقدم الورم؛ قد يعتمد الأمر على حجم ومدة تفعيل TLR7 بين المنبهات الاصطناعية والمستضدات الذاتية، وقد يكون هذا هو الحال أيضًا بالنسبة لمستقبلات المناعة الأخرى (PRRs).

TLR9 داخل الجسيمات الحالة يتعرف على أنماط DNA غير ميثلة من CpG، والتي توجد بشكل متكرر في الجينوم الفيروسي والبكتيري. يمكن لـ TLR9 أيضًا التعرف على DNA الذات المرتبط بالأجسام المضادة الذاتية بطريقة مشابهة لـ TLR7.

تم التأكيد على دور إشارات TLR9 في المناعة المضادة للأورام من خلال العديد من التقارير. من أبرزها، تم دراسة تأثير علاجي لمركب CpG-oligodeoxynucleotide (CpG-ODN)، وهو منبه لـ TLR9، على نمو الأورام بشكل مكثف. يؤدي علاج CpG-ODN إلى تأثير مضاد للأورام كبير في نموذج سرطان عنق الرحم الفأري C3 ونموذج سرطان القولون الفأري C26، حيث يتراجع الورم ويزداد البقاء على قيد الحياة نتيجة لهذا العلاج، ويتطلب هذا المشاركة من خلايا T المساعدة CD8+. كما أن CpG-ODN له تأثير مثبط على خط الخلايا العصبية الورمية الفأري neuro2a، الذي يبدو أنه يتم عبر خلايا NK. علاوة على ذلك، فإن دمج ODN آخر منبه لـ TLR9 مع التاستوزوماب، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة ضد مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER2)، يكون فعالاً في التحكم في خلايا سرطان الثدي البشرية المقاومة للتاستوزوماب في نموذج زرع الأورام في الفؤان. من المثير للاهتمام أن هذا ODN يعدل تفاعل TLR9 مع مستقبلات HER على مستوى الغشاء، مما يؤدي إلى تثبيط إشارات النمو المعتمدة على HER.

من ناحية أخرى، قد يعزز TLR9 نمو الورم. تظهر خلايا سرطان البنكرياس المزروعة موضعياً التي تحمل جينات متحورة لـ K-Ras و p53 تأخراً في النمو في الفؤان التي تفتقر إلى TLR9 مقارنة بالفؤان الودية. هذا التأثير مخصص للبيئة الورمية في البنكرياس، حيث أن الخلايا البنكرياسية المزروعة تحت الجلد لا تظهر نمواً مخفضاً في الفؤان التي تفتقر إلى TLR9. من الناحية الآلية، يؤدي تنشيط TLR9 للخلايا النجمية في البنكرياس إلى إنتاج عامل كيموكين (C-C motif) 11ligand (CCL11)، مما يؤدي إلى تكاثر خلايا الورم عبر مستقبلها كيموكين 3receptor (CCR3) (C-C motif)، علاوة على ذلك، ثبت أن الخلايا النجمية في البنكرياس يمكنها جذب الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) إلى موقع الورم المحيط بطريقة تعتمد على TLR9، ربما من خلال محور CCR5-CCL3. بالإضافة إلى ذلك، فإن TLR9 في الخلايا المناعية مسؤول أيضاً عن جذب خلايا MDSC إلى البيئة الورمية، مما يزيد من تقاوم تقدم الورم.

٢.١.٨ دور المستقبلات السيتوبلازمية لاستشعار الأحماض النووية في تطور الأورام

تُعبر معظم أنواع الخلايا تقريباً عن مستقبلات السيتوبلازمية لاستشعار الأحماض النووية (PRRs)، والتي تميز بين الحمض النووي الريبوي (RNA) والحمض النووي (DNA) أو نظائرها، مما يؤدي إلى تحفيز استجابات مناعية فطرية. يتميز تنشيط هذه المستقبلات بإفراز الإنترفيرونات من النوع الأول، وهو استجابة جوهرية تُسهم في تعزيز المناعة المضادة للفيروسات من خلال تعرف هذه المستقبلات على الأحماض النووية ذات المنشأ الفيروسي. وبالنظر إلى الدور المعروف للإنترفيرونات من النوع الأول في مكافحة الأورام، فقد أصبح التركيز منصباً على دراسة دور هذه المستقبلات في تعزيز المناعة المضادة للأورام.

مستشوات مستقبلات شبيهة (RLRs) RIG

تعمل مستقبلات RIG-I (المعروفة أيضًا باسم DDX58) وتُرتبط التمايز في الورم الميلانيني 5 (MDA5) على استشعار الحمض النووي الريبسي مزوج الشريط (dsRNA)، وهو وسيط نسخي للفيروسات RNA، مما يؤدي إلى إنتاج قوي للإنترفيرونات من النوع الأول في الخلايا المصابة. يُعد مختبر علم الوراثة والفيزيولوجيا 2 (LGP2) عضوًا آخر في هذه العائلة، حيث يلعب دور منظم التغذية الراجعة السلبية لـ RIG-I وMDA5، ولكنه قد يُعزز مسار الإثارة الخاص بـ MDA5 في بعض الحالات. ورغم التشابه البنوي العام بين هذين المستقبلين، فإنهما يكتشفان أنواعًا فيروسية مختلفة نتيجة للسمات البنوية المميزة للأحماض النووية الريبية الفيروسية. يرتبط RIG-I تحديدًا بالـ ssRNA المحوي على ثلاثي الفوسفات في الطرف 5'، مثل RNA الفيروسي والـ dsRNA المصنوع مخبريًا، بينما يُفضل MDA5 التعرف على الحمض النووي الريبسي طويل الشريط المزوج.

يتشارك كلا المستقبلين في ميزات إشارات مشتركة. فعند التعرف على dsRNA، يتم تجنيدهما بواسطة المحول MAVS (المعروف أيضًا باسم IPS-1 أو CARDIF أو VISA) إلى الغشاء الخلوي للميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تنشيط عدة عوامل نسخ تشمل IRF3 وIRF7 وNF- κ B وبينما يقوم IRF3 وIRF7 بتحفيز إنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول، ينظم NF- κ B التعبير عن الجينات الخاصة بالسيتوكينات الالتهابية.

نظرًا لأن تنشيط هذه المستقبلات يؤدي إلى إنتاج قوي للإنترفيرونات من النوع الأول، فقد اهتم الباحثون بواسطة بورها في الاستجابات المضادة للأورام، حيث إن هذه الإنترفيرونات تؤثر على العديد من الوظائف الخلوية المهمة بخلاف الاستجابات المضادة للفيروسات، بما في ذلك تأثيرها على نمو الخلايا وتمازجها

والمناعة المضادة للأورام. في البشر، يرتبط انخفاض التعبير عن RIG-I في أنسجة سوطان الكبد (HCC) بتكهن أسوأ ومقاومة أكبر للعلاج بـ IFN- α . وقد تم إثبات الدور المثبط للأورام لـ RIG-I في النماذج الحيوانية التي تفتقر إلى هذا المستقبل في نموذج HCC. كما أُبلغ أن تنشيط RIG-I يُحفز إفراز الحويصلات خلجية المنشأ (EVs) من خلايا الميلانوما، والتي تظهر تعبيرًا عن مستقبلات NKp30 على سطحها، مما يحفز القضاء على خلايا الميلانوما بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية (NK).

وبما أن MDA5 يحفز مسارات إشارات مشابهة لتلك الخاصة بـ RIG-I، فهناك دلالة مباشرة على أن MDA5 يشترك أيضًا في تطور الأورام. ومن جهة أخرى، يعزز LGP2 بقاء وتفعيل خلايا CD8+ T، مما يشير إلى إمكانية أن يلعب LGP2 دورًا تنظيميًا مباشرًا في الاستجابات المناعية المضادة للأورام.

أظهر تنشيط RIG-I أيضًا تحفيز عملية موت الخلايا المبرمج الذاتي عبر عائلة BH3، وهي عملية مستقلة عن إشارات الإنترفيرونات من النوع الأول، مما أدى إلى واسة استغلال موت الخلايا المبرمج بواسطة RIG-I لاستهداف الخلايا الخبيثة بشكل انتقائي. بناءً على ذلك، تم تكريس جهود كبيرة لتطوير عقاقير تستهدف مسار إشارات RLR كعلاج للسوطان، حيث يُعتقد أن تحفيز مسارات الإنترفيرونات من النوع الأول أو الاستماتة أو كليهما قد يلعب دورًا محوريًا.

مستشوات الحمض النووي (DNA Sensors)

من بين مستقبلات التعرف على الحمض النووي (PRRs) المبلّغ عنها حتى الآن، يُعد إتريم تخليق حلقات (cGAS) AMP-GMP أحد أبرز الجزيئات التي تمت وراستها لدورها في المناعة المضادة للفيروسات. يعمل الحمض النووي الفيروسي المُحرّر في السيتوسول كمحفز لإتريم cGAS، حيث يتم تحويله إلى cGAMP،

والذي يرتبط بدوره بمنشط جينات الإنترفيرون (STING) لتنشيط المسارات الإشلية التابعة له، بما في ذلك الإنترفيرونات من النوع الأول.

كما هو متوقع، أشارت بعض الدراسات إلى تورط cGAS في استجابات الجهاز المناعي ضد الأورام. تُعد البلاعم المعوّدة عن cGAS ضرورية لإنتاج الإنترفيرون- β استجابةً للحمض النووي المشتق من الأورام. وبالتوري مع ذلك، تُحفز الخلايا المتغصنة (DCs) بواسطة الخلايا الورمية المُعَوَّضة للإشعاع على إفراز الإنترفيرون- β ، مما يعزز تنشيط الخلايا التائية CD8+ الخاصة بالمستضد بطريقة تعتمد على cGAS. بالإضافة إلى ذلك، يُعد cGAS ضروريًا أيضًا لإنتاج الإنترفيرون- β الذي يتم تحفزه بواسطة العلاج بالعقاقير المضادة للسوطان مثل السيسبلاتين والكامبتوثيسين.

إلى جانب المسار المعتمد على cGAS، تُعد آليات استشعار الحمض النووي الأخرى مهمة أيضًا للاستجابة للأحماض النووية السيتوسولية. يرتبط المنشط المعتمد على الحمض النووي لعوامل IRFs (DAI) ببروتيني TBK1 و IRF3، ويستجيب للحمض النووي السيتوسولي لتحفيز إنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول، وقد تم الإبلاغ عن وظيفته المضادة للأورام. كما يُعد البروتين البشري القابل للتحفيز بواسطة الإنترفيرون-(IFI16) γ ونظوه في الفؤان p206 من مستقبلات الحمض النووي التي تحفز تنشيط IRF3 وإنتاج الإنترفيرون- β .

مستشوات الحمض النووي ودورها في الأورام

تُعد الإتريمات المحفّزة للهرات الجوانية (cGAS) AMP-GMP من بين أبرز المستقبلات المتخصصة في التعرف على الحمض النووي حتى الآن، حيث تلعب دورًا رئيسيًا في المناعة المضادة للفيروسات. يتم تحويل الحمض النووي الفيروسي المتواجد في السيتوسول بواسطة cGAS إلى cGAMP، الذي يرتبط بمنشط جينات

الإنترفيرون (STING) لتنشيط المسارات الإشلية الخاصة به، بما في ذلك تحفيز إنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول. وقد أظهرت بعض الدراسات دور cGAS في تعزيز الاستجابات المناعية للجسم ضد الأورام، حيث تعتمد البلاعم المعوّدة عن cGAS على هذا المسار لإنتاج الإنترفيرون- β استجابةً للحمض النووي المشتق من الأورام. كما تحفز الخلايا المتغصنة التي تتعرض للإشعاع إفراز الإنترفيرون- β ، مما يعزز تنشيط الخلايا التائية CD8+ بطريقة تعتمد على cGAS.

بالإضافة إلى ذلك، يلعب STING دورًا مهمًا في المناعة المضادة للأورام. عند تحفيز STING بالحمض النووي المأخوذ من الخلايا السوطانية، يتم تنشيط مسار يعتمد على IRF3 لإنتاج الإنترفيرون- β ، مما يؤدي إلى توسيع نشاط الخلايا التائية CD8+ المتخصصة. علاوة على ذلك، يساهم STING في التعبير عن السيتوكينات IL-18 و IL-22BP في الأنسجة الورمية، مما يُثبّط تطور سوطان القولون. في المقابل، أظهرت دراسات أن STING يقلل من التعبير عن السيتوكين الالتهابي IL-6، الذي يعزز نشاط عامل النسخ STAT3 المؤيد للأورام.

تمت دراسة تأثير تنشيط STING باستخدام مركبات كيميائية مثل DMXAA، وهو عامل مضاد لتطور الأوعية الدموية، حيث أظهر فاعلية كبيرة في تعزيز المناعة التكميلية ضد الأورام. يعمل هذا المركب على إنتاج الإنترفيرون- β من الخلايا المقدمة للمستضد، ويعزز التوازن المناعي من النوع M2 إلى M1 في البلاعم، مما يعزز الذاكرة المناعية ضد الأورام. إضافة إلى ذلك، يعوق العلاج الموضعي بمركبات STING نمو الأورام في مواقع بعيدة عن مكان الحقن، مما يشير إلى إمكانية تطوير استراتيجيات مناعية مبتكرة لعلاج السوطان باستخدام محوآت STING.

من ناحية أخرى، أظهرت بعض التقارير دورًا مؤيدًا للأورام لـ STING حيث يحفز الحمض النووي المتحرر في السيتوسول بفعل المواد المسرطنة STING لإنتاج السيتوكينات الالتهابية، مما يؤدي إلى تفاقم تطور بعض أنواع السرطانات مثل سرطان الجلد. كما أظهرت دراسات أن دور STING في تعزيز أو تثبيط الأورام يعتمد على الطبيعة المناعية للخلايا السرطانية.

إلى جانب دور المسار الذي يعتمد على cGAS، تلعب آليات استشعار الحمض النووي الأخرى دورًا هامًا في الاستجابة للأحماض النووية السيتوسولية. يعمل منشط IRFs المعتمد على الحمض النووي (DAI) بالتعاون مع TBK1 و IRF3 لتحفيز إنتاج الإنترفيرون- β ، وقد تم توثيق دوره المضاد للأورام. كما أن بروتين IFI16 البشري ونظوه في الفئران p206 يؤديان إلى تنشيط IRF3 وإنتاج الإنترفيرون- β عند تحفيزهما بالحمض النووي السيتوسولي، حيث يُعتقد أن تجنيد STING لـ IFI16 يشكل خطوة حاسمة في المسار الإشري. وتظهر علاقة مشابهة بين STING ومستشعر آخر، وهو DDX41، الذي يتعرف على أنواع مختلفة من الحمض النووي ويعمل كمستشعر مباشر لجزيئات حلقة مثل GMP-di-cyclic و AMP-di-cyclic، وهي نواقل ثانوية لتنشيط STING.

وقد أُثبت دور DDX41 المضاد للأورام في اضطرابات تكون الدم الناتجة عن طفرات في الجين DDX41. بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن بعض الجزيئات المستجيبة لتلف الحمض النووي، مثل PK-DNA و MRE11، تساهم في استشعار الحمض النووي السيتوسولي، على الرغم من أن دورها في تطور الأورام لا يزال غير معروف. بشكل عام، يُعد أخذ الحمض النووي المشتق من الأورام بواسطة الخلايا المعرضة للمستضد في البيئة المكروية الورمية وتنشيط مستشعرات الحمض النووي خطوة محورية في تعزيز المناعة المضادة للأورام، مما يجعل هذه المستقبلات موضوعًا هامًا للبحث الأساسي والسريري في علم المناعة السرطانية.

لقد حظي دور STING في الاستجابة المناعية المضادة للأورام باهتمام خاص. في نماذج الفؤان التي تم حقنها بخلايا ورمية تحمل ببتيديات مناعية، يبدو أن STING يسهم في الاستجابة المناعية المضادة لهذه الخلايا، حيث تحفز الحمضيات النووية المشتقة من الأورام، والتي يتم أخذها بواسطة الخلايا العرصة للمستضد في البيئة المكروية الورمية، إنتاج الإنترفيرون- β المعتمد على IRF3 لتوسيع الخلايا التائية CD8+ الخاصة بالمستضدات. وبالمثل، يتم تحفيز إنتاج الإنترفيرون- β وتنشيط الخلايا التائية CD8+ في الأورام المعالجة بالإشعاع بطريقة تعتمد على STING يُعتقد أن هذا التحفيز ناتج عن الحمض النووي المشتق من الخلايا الميتة عبر تنشيط IRF3. علاوة على ذلك، يُعزز STING التعبير عن IL-18 أو IL-22BP في الأنسجة الورمية، مما يثبط سرطان القولون الناجم عن AOM/DSS. وعلى الجانب الآخر، تم الإبلاغ عن أن STING يقلل من التعبير عن السيٹوكين الالتهابي IL-6، الذي ينشط عامل النسخ STAT3 المؤيد للأورام. في نموذج الورم الدبقي، وُجد أن STING يقلل من العبء السرطاني مع تعزيز تنشيط الخلايا التائية CD8+ وتقليل تسلل الخلايا المناعية المثبطة مثل MDSCs والخلايا التائية التنظيمية Tregs إلى الدماغ.

٣.١.٨ دور مستقبلات الليكتين من النوع CLR (C-type Lectin Receptors) في تطور الأورام

تُعرف مستقبلات الليكتين من النوع CLR (C-type Lectin Receptors) بقدرتها على التعرف على الكربوهيدرات الموجودة على البكتيريا والفطريات والفيروسات، كما يمكن لبعضها التعرف على الدهون المؤكسدة والجزيئات المرتبطة بالضرر الخلوي. يؤدي تنشيط CLR إلى نقل الإشارة عبر مسارات تعتمد على محوآت تيروزين مفعلة أو مثبطة أو مستقلة عنها، مما يعزز الاستجابات المناعية.

تشمل بعض CLRs المعتمدة على محوآت تيروزين مفعلة مثل Dectin-1 و CLEC-2 محوآت فوعية (hemITAM) تعمل على تجنيد كيناز الطحال (Syk) لتنشيط NF- κ B من خلال مسارات CARD9. يقوم Syk أيضًا بنقل إشارات عبر مسارات MAPK وعامل الانتقال النووي للخلايا التائية المنشطة (NFAT)، مما يؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تسهم في تنشيط NALP3. وتشمل CLRs الأخرى مثل Dectin-2 و Mincle و MCL مستقبلات تعتمد على بروتينات متكيفة تحوي على محوآت ITAM مثل سلسلة مستقبلات γ FcR، مما يؤدي إلى نقل الإشارات عبر Syk.

من جهة أخرى، تقوم CLRs التي تحوي على محوآت تيروزين مثبطة (ITIM) بتنشيط تنشيط NF- κ B و STAT5 بالإضافة إلى المسارات المعتمدة على ITAM من خلال الفوسفاتازات SHP-1 و SHP-2. إلى جانب نقل الإشارة، تسهم CLRs في تشغيل النظام البلعومي للخلايا النخاعية لتعزيز ابتلاع مسببات الأمراض الغزبية والجزيئات الذاتية غير الطبيعية.

تؤدي هذه الآليات إلى نور حاسم لـ CLRs في تنظيم الجهاز المناعي الفطري والتكيفي. ومع ذلك، لم يُحلل نور CLRs في تطور الأورام بشكل مكثف. وقد كشفت بعض الدراسات الحديثة أن CLRs تتحكم في نمو الأورام وانتشارها، حيث تعمل كمستقبلات فطرية رئيسية تحفز استجابات مضادة ومؤيدة للأورام.

ديكتين-1 (Dectin-1)

ديكتين-1 يُعرف بشكل أساسي على تراكيب بيتا-جلوكان ويساهم في الدفاع ضد العدوى البكتيرية والفطرية. تفعيل ديكتين-1 بواسطة هذه الكرويهيات يؤدي إلى نقل الإشارات المعتمدة على Syk من خلال هيكل الهيم-ITAM الخاص به. في التحكم في نمو الورم تحت الجلد ونقائل الرئة، يحفز ديكتين-1 استجابات مضادة

للأورام عبر تعزيز السمية الخلوية للخلايا القاتلة الطبيعية (NK) ضد الخلايا السرطانية. هذه الآلية المضادة للأورام تنشأ عن تعرف ديكتين-1 على تراكيب *N-glycan* الموجودة على الخلايا السرطانية. وعلى الرغم من أن ديكتين-1 يعتبر مستقبلاً لبيتا-جلوكان، إلا أن مجموعة متنوعة من تراكيب الجليكان على الخلايا السرطانية يمكن أن ترتبط أيضاً بديكتين-1. الخلايا السرطانية تعمل على تنشيط إشارات ديكتين-1 في الخلايا النخاعية وتعزز قتل الخلايا السرطانية بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية بطريقة تعتمد على التلامس المباشر بين الخلايا. يدعم ذلك أن تعبير INAM، وهو بروتين غشائي يدفع لتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية، يزداد بواسطة ديكتين-1 بوجود الخلايا السرطانية. قتل الورم بواسطة خلايا NK يمكن أن يحدث أيضاً ضد الخلايا السرطانية المنتشرة في الكبد. ديكتين-1 يعزز النشاط السام للخلايا ضد خلايا سرطان القولون SL4 لقمع انتشار النقائل في الكبد.

يمكن أن تكون الاستجابات المناعية المضادة للأورام المعتمدة على ديكتين-1 مفيدة في علاج السرطان. أدى إعطاء لنتينان، وهو بيتا-جلوكان نقي مستخلص من فطر شيتاكي، إلى قمع تطور سرطان المعدة في نواصة على البشر. بالإضافة إلى ذلك، سيروفوان، وهو بيتا-جلوكان مستخلص من فطر *Schizophyllum commune*، يحسن من نتائج مرضى سرطان المبيض عند استخدامه مع أوية مثل سيسبلاتين، أرياميسين، وسيكلوفوسفاميد. التأثير العلاجي لبيتا-جلوكان تم الإبلاغ عنه أيضاً باستخدام نماذج حيوانية لفحص نمو الأورام وللانتشار السطواني في الثدي والكبد.

تم نواصة آليات الاستجابة المضادة للأورام التي تحوّلها بيتا-جلوكان بشكل مكثف. يقوم منبه ديكتين-1، كوردلان، بتنشيط خلايا DCs لإطلاق استجابات قوية من خلايا T + CD8 وتقليل نقائل الميلانوما B16 في الرئة بشكل ملحوظ. علاوة على ذلك، المستخلصات المحتوية على بيتا-جلوكان من الفطر، التي تعزز توسع خلايا

NK وتزيد من التعبير عن السيتوكينات المضادة للأورام مثل IFN- γ و IL-12، تقلل من عبء الورم في فئان مصابة بسوطان القولون.

إلى جانب تحفيز المناعة المضادة للأورام، يمكن أن تثبط بيتا-جلوكان الاستجابات المؤيدة للأورام. الجسيمات الكاملة من بيتا-جلوكان (WGP) المستخلصة من *Saccharomyces cerevisiae* تقلل من النشاط المناعي المثبط للخلايا MDSCs وتقلل من تكاثر MDSCs و Tregs في بيئة الورم الدقيقة. كما تعمل WGP على تحويل الضامة المثبطة المناعية من النوع M2 إلى النوع M1 بطريقة تعتمد على ديكتين-1 و CARD9 هو جزيء إشارات يتم تفعيله بواسطة CLRs المرتبطة بـ ITAM مثل ديكتين-1، والذي يمكنه تحفيز استجابات مضادة للأورام. الفئان المعالجة ببيتا-جلوكان المستخلصة من الفطر تظهر فقدان البيئة المثبطة للمناعة في الورم.

ديكتين-2 (Dectin-2)

يرتبط ديكتين-2 بالكربوهيدرات الغنية بالمانوز لتتقلل إشارات تعتمد على Syk. وعلى عكس ديكتين-1، لا يمتلك ديكتين-2 هيكل ITAM. بدلاً من ذلك، يرتبط بسلسلة γ FcR التي تمتلك بدورها هيكل ITAM لتفعيل المسارات اللاحقة. دور ديكتين-2 في مناعة الورم فريد نسبيًا مقارنةً بمستقبلات الليكتين الأخرى. بينما يعمل ديكتين-1 على تثبيط نمو الأورام تحت الجلد ونقائل الوئة، فإن ديكتين-2 ليس له دور في هذه الاستجابات. ومع ذلك، يساهم ديكتين-2 بشكل ملحوظ في قمع نقائل الكبد.

الآلية الأساسية لدور ديكتين-2 في هذا السياق فريدة من نوعها، حيث يعزز ديكتين-2 عملية البلعمة بواسطة خلايا كوبفر، وهي الضامة المقيمة في الكبد، ضد الخلايا السوطانية في التجارب المختبرية. ومع ذلك، فإن هذا الالتقاط للخلايا

السرطانية الذي يعتمد على ديكتين-2 لم يُلاحظ في الضامة المشتقة من نخاع العظم أو في الضامة السنخية. وبتماشيًا مع ذلك، لوحظ زيادة كبيرة في نقائل الورم إلى الكبد في الفؤان التي تعاني من نقص في ديكتين-2.

ومن المثير للاهتمام أن تعبير IL-6 و CXCL1، الذي يتم تحفزه عند تنشيط ديكتين-2 بواسطة الفطريات، لم يتأثر عندما تتفاعل خلايا كوبفر المفتوحة إلى ديكتين-2 مع الخلايا السرطانية. تشير هذه الملاحظة إلى أن مسارات الإثارة المضادة للأورام المعتمدة على ديكتين-2 في خلايا كوبفر تختلف عن تلك التقليدية المسؤولة عن الاستجابات المضادة للميكروبات.

Mincle

يتعرف الليكتين المحرض في البلاعم من نوع C (Mincle) على المانوز والجليكوليبيد التريهالوز-6،-6'-ديمايكلات (TDM) المشتق من الميكوبلاكتيريا. كما يرتبط Mincle بروتين اونا الوبيوزي الداخلي المرتبط بالبنية النووية (130-SAP) الذي يتم إطلاقه من الخلايا الميتة. يؤدي تحفيز Mincle بواسطة ليجانداته إلى تفعيل مسار إشارات يعتمد على Syk عبر سلسلة γ FcR الحلوية على ITAM.

في تطور الأورام البنكرياسية لدى الفؤان الحاملة للتحوير الجيني KrasG12D؛ p48Cre، يساهم Mincle في إنشاء بيئة ميكروية مناعية مثبثة (TME) ويعزز تطور الورم. يُعزز إشارات Mincle إنتاج السيتوكين IL-10 من الخلايا التائية وزيادة تسلل الخلايا الكابحة المناعية (MDSCs) والبلاعم من النوع M2 في الورم. ترتبط هذه العملية السرطانية بالنخر المورج وزيادة تعبير SAP-130 في البنكرياس. ونظرًا لأن إعطاء SAP-130 للبنكرياس يؤدي إلى تقاوم نمو الورم، فإن ارتباط Mincle مع SAP-130 الثموز من الخلايا الميتة يعزز العملية السرطانية مع تثبيط المناعة.

ومن المثير للاهتمام أنه رغم الأهمية النسبية لـ Mincle في تقدم أورام البنكرياس، فإنه لا يتحكم في نقائل الكبد الخاصة بخلايا سرطان القولون SL4.

CLEC-2

يُعد مستقبل CLEC-2 مستقبلاً للتوكسين السام الموجود في سم الأفعى، الرودوسيتين. يؤدي تحفيز CLEC-2 بواسطة الرودوسيتين إلى تنشيط مسارات إشارات مشابهة لتلك المعتمدة على ITAM. كما يتعرف CLEC-2 على البروتين المخاطي بودوبلانين، وهو بروتين يُعبّر عنه في بعض الخلايا السوطانية.

على الرغم من التحديات التي تواجهها CLEC-2 في النماذج الحية بسبب صعوبة بقاء الفؤان المعدلة جينياً بدون هذا المستقبل، فإن تفاعل CLEC-2 مع بودوبلانين يُعتقد أنه حدث رئيسي في تعزيز انتشار السوطان. تُفعل الصفائح الدموية المعوية عن CLEC-2 بواسطة بودوبلانين الموجود على الخلايا السوطانية، مما يؤدي إلى تجمعها. يُساهم هذا التجمع في هروب الخلايا السوطانية من جهاز المناعة عبر إخفاء كشفها، كما يُعزز الانتشار السوطاني من خلال تسهيل التصاقها بجدار الأوعية الدموية.

بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تنشيط CLEC-2 إلى إفراز عوامل نمو وكيموكينات وبروتينات مصفوفة وعوامل محوّة لتكون الأوعية الدموية، مما يُعزز النقائل. كما يُنشّط CLEC-2 إشارات بودوبلانين في الخلايا السوطانية، مما يؤدي إلى تقليل تعبير الإيكادهيرين (E-cadherin) وبالتالي تعزيز الانتشار السوطاني. علاوة على ذلك، يُسوّغ تفاعل بودوبلانين مع الصفائح الدموية نمو الأورام تحت الجلد في خلايا سرطان الرئة من النوع PC-10 التي تعبر عن بودوبلانين. بناءً على ذلك، يُشير العديد من الدراسات إلى أن CLEC-2 يلعب دوراً هاماً في مراحل متعددة من تطور الورم.

SIGN-DC

يُعتبر SIGN-DC (مستقبل معين بالخلايا التغصنية لـ ICAM-3 غير المتكامل) مستقبلاً عالي الألفة للسكريات مثل المانوز، الفوكوز، الجلوكوزامين الأسيتيل، ومستضدات لويس. يُفَعِّل SIGN-DC إشارات مستقلة عن ITAM/ITIM عبر بروتين خاص بالخلايا للمفلوية (LSP1)، مما يعزز العرض المتقاطع للمستضدات إلى خلايا T السامة (CD8+). ومن خلال ذلك، أظهرت الخلايا التغصنية المعالجة بمجمعات أوليغوساكريد لويس X مع الهيبلانيز قوة على تحسين استجابة خلايا CD8+ وتقليل نمو أورام خلايا الورم الأرومي الدبقي G422 في النماذج الحية.

على الجانب الآخر، يلعب SIGN-DC دورًا داعمًا للورم في بعض الحالات. يتعرف SIGN-DC على الكربوهيدرات من فرع لويس الموجودة في مستضد الورم الجنيني السوطاني (CEA) وبروتين الارتباط 2-Mac (BP2-Mac)، وهما مستضدان يُعبّر عنهما بشكل رئيسي في خلايا سوطان القولون. يؤدي ارتباط DC-SIGN بالخلايا البلعمية إلى زيادة إنتاج IL-10، مما يسهم في تأسيس بيئة مكروية مناعية مثبّطة (TME). ويدعم هذا الافتراض تقرير يُظهر أن الفؤان التي تقتقر إلى SIGN-DC أظهرت نموًا أبطأ للأورام تحت الجلد من خلايا سوطان الورم LLC مقارنة بالفؤان الطبيعية.

MGL

تعتبر **Macrophage Galactose C-Type Lectin (MGL)** مستقبلاً يتميز بقوته على التعرف على السكريات مثل الجالاكتوز والجالاكتوزامين الأسيتيل. يُسهّل ارتباط MGL بهذه التركيبات الكربوهيدراتية على الميكروبات عملية التقاطها وعرض المستضدات بواسطة الخلايا البلعمية. بالإضافة إلى ذلك، يتعرف MGL

على مستضدات الكوبوهيوات **Tn Sialyl** و **Tn** الموجودة في بروتين MUC1 المخاطي، الذي يتم التعبير عنه في العديد من أنواع الخلايا السوطانية.

تنشيط MGL بواسطة MUC1 المرتبط بـ **Sialyl Tn** يُعزّز نضوج الخلايا التغصنية وهجرتها. ومع ذلك، فإن استخدام جسم مضاد مانع لـ MGL يمنع انتشار الخلايا السوطانية المحقونة في القدم إلى العقد الليمفاوية. بناءً على ذلك، قد يلعب MGL دورًا داعمًا للورم في نقل النقايل إلى العقد الليمفاوية.

MR (Receptor Mannose)

يُعتبر مستقبل المانوز (**MR, Receptor Mannose**) مستقبلاً يميز السكريات المرتبطة بالمانوز ويعزز عملية البلعمة لتلك الجزيئات. تشير الؤاسات إلى أن ارتباط البروتين البيضوي (**OVA, Ovalbumin**) بمستقبل MR باستخدام جزيئات تركيبية مثل **3-sulfo-A Lewis** و **acetylglucosamine-N-tri** يُنشّط الخلايا التغصنية لتحفيز تكاثر الخلايا التائية **CD8+** المتخصصة، كما يُعزز الاستقطاب نحو استجابة من نوع **Th1** للخلايا التائية **CD4+**، مما يؤدي إلى استجابات مناعية مضادة للأورام. في هذا السياق، تم إثبات أن معالجة الفؤان بجزيئات OVA المرتبطة بأجسام مضادة ضد MR مع علاج مشوك بـ CpG يقلل بشكل كبير من نمو الأورام تحت الجلد لخلايا B16 المعوّة عن OVA في الفؤان المعدلة وراثياً للتعبير عن MR.

على الرغم من ذلك، يتمتع MR أيضًا بنشاط داعم للأورام. يُساهم MR في التعرف على جزيئات المخاط السوطاني **CA-125** و **TAG-72**، مما يؤدي إلى تحفيز إنتاج السيتوكين **L-10** والتنشيط تعبير **IL-12** بواسطة الخلايا البلعمية المرتبطة بالورم (TAMs). بالإضافة إلى ذلك، يُعبر عن MR في الخلايا البطانية الجيبية الكبدية المرتبطة بالأورام (LSECs)، مما ينشط السمية الخلوية المضادة

للأورام للخلايا الليمفاوية الجيبية الكبدية (LSLs). علاوةً على ذلك، يقلل MR إنتاج γ -IFN ويزيد من إنتاج IL-10 بواسطة الخلايا الليمفاوية الجيبية للفؤان المصابة بالأورام. تُشير هذه النتائج إلى أن MR يلعب دورًا في تعزيز تطور السرطان.

MCL (Macrophage C-Type Lectin)

يُعد MCL مستقبلًا مرتبطًا بالبروتينين γ FcR، ويتعرف على TDM (dimycolate) ويمثلاً (Trehalose- '6,6-6)، كما يُعتبر نظرًا غير متماثل لمستقبل Dectin-2. ويمثلاً لور Dectin-2، يُعزز MCL النشاط البلعمي لخلايا كوبفر الكبدية، مما يساهم في تثبيط انتشار النقايل السوطانية إلى الكبد في حالات الإصابة بسرطان القولون من نوع SL4.

من الجدير بالذكر أن MCL يُحفز تعبير مستقبل Mincle في الخلايا البلعمية المستمدة من نخاع العظم، ولكن بالرغم من ذلك، لا يُشرك Mincle في التحكم في نقائل الكبد، كما تم الإشارة إليه سابقًا. تُبرز هذه الملاحظة التمايز الوظيفي بين المستقبلين على الرغم من الارتباط البنوي بينهما.

المستقبلات الأخرى من عائلة CLRs

على الرغم من قلة الدراسات المتعلقة بدور المستقبلات الأخرى من عائلة CLRs في السرطان، تشير بعض الأبحاث إلى أن جزيئات DAMPs الجزيئات المرتبطة بالتلف والتي تطلق في البيئة المكروية الورمية يمكنها تنظيم الاستجابات المناعية ضد السرطان. بالإضافة إلى ذلك، يعمل بعض هذه الجزيئات كبريطات لمستقبلات CLRs. DNGR-1 (DC NK Lectin Group Receptor-1) يُعرف هذا المستقبل على F-actin والبروتينات المرتبطة به، مثل β spectrin و α -actinin،

التي تتكشف بفعل خلايا متضررة. كما يحفز F-actin إشارات تعتمد على Syk في الخلايا التي تعبر عن هذا المستقبل، مما يشير إلى دوره المحتمل في الاستجابات المناعية للورم CLEC12A. يرتبط هذا المستقبل ببوروات حمض اليوريك المنبعثة من الخلايا الميتة ويعمل على تثبيط الالتهاب المرتبط بالخلايا العدلية في الجسم بعد تعرضه لخلايا نخرية أو إشعاع. إضافةً إلى ذلك، يساهم حمض اليوريك في نضوج الخلايا المتغصنة، وتحفيز خلايا CD8+ T ، وتعزيز تمايز خلايا Th17 ، مما يبرز دوره في بيئة ميكروية غنية بالخلايا الميتة.

أدوار إضافية لـ CLR s قد تتجاوز أدوار المستقبلات CLR s مجرد استشعار جزيئات DAMPs لتشمل تنظيم المناعة ضد الأورام Mannose-Binding : Lectin (MBL) يتعرف على مستضدات Lewis في خلايا سرطان القولون البشري BDCA-2. SW1116. يعبر هذا المستقبل حصرياً على الخلايا المتغصنة البلازمية (pDC) وينشط بواسطة سكريات غير سيالية ذات طرف جالاكتوزي. يؤدي هذا التفاعل إلى تثبيط إنتاج IFN من النوع الأول، ويرتبط بعدة أنواع من السرطانات البشرية مثل سرطان المبيض والقولون.

مستقبلات أخرى تعتمد على إشارات ITAM تشير الأبحاث إلى أن مستقبلات تعتمد على ITAM ، مثل SIGNR3 و MDL-1 ، قد تكون متورطة في نمو الأورام. على سبيل المثال، تعزز CARD9 تكوّن أورام القولون في ذكور الفئران. APC^{min}.

أسئلة مفتوحة لا تزال الأدوار التي تلعبها المستقبلات المرتبطة بـ ITIM في تنظيم نمو الأورام وانتشارها غامضة إلى حد كبير، مما يفتح المجال لأبحاث مستقبلية لفهم آلياتها بشكل أفضل.

٤.١.٨ دور المستقبلات الحسية للبروتينات النووية (NLRs) في تطوير الأورام

الجسيم الالتهابي هو مركب متعدد البروتينات يتكون من مستشعرات حسية للبروتينات النووية (NLRs) وواجهة البروتين المساعد المعروف باسم "البروتين المرتبط بالرموز الفسكية مع موت الخلايا (ASC)" ، بالإضافة إلى إنزيم كاسباس-1. تتضمن هذه المستشعرات الحساسة للبروتينات النووية (NLRs) وبعض أعضاء عائلات المستشعرات المرتبطة بـ AIM2 وتتعرف على العديد من جزيئات PAMPs و DAMPs عند العدوى أو التلف الخلوي على التوالي، مما يؤدي إلى جذب البروتين المساعد ASC وتنشيط كاسباس-1. بعد التنشيط، يقسم كاسباس-1 بروتينات IL-1 β و IL-18 الغير نشطة إلى أشكالها النشطة. تلعب الإنفلاموسومات دوراً مهماً في الدفاع ضد الكائنات الممرضة وكذلك في حدوث أمراض التهابية ذاتية، وأمراض عصبية، وأمراض التمثيل الغذائي. من الطبيعي، هناك أدلة تشير إلى دور الجسيمات الالتهابية في تطوير السرطان.

NLRP3 يتعرف على مجموعة متنوعة من الروابط بما في ذلك الهجائن بين الحمض النووي والبروتينات البكتيرية، سم النحل، ATP، بلورات حمض اليوريك، هيدروكسيد الألومنيوم، والأسبستوس. يتطلب إنفلاموسوم NLRP3 إشارتين لتنشيطه الكامل. الإشارة الأولى تتم بواسطة عدة مستقبلات، من بينها مستقبلات TLRs التي تعرف بتنشيطها لـ NF- κ B وتحفيز التعبير عن NLRP3. الإشارة الثانية تتم بواسطة الروابط التي تتفاعل مع NLRP3 ، مما يؤدي إلى تجميع الإنفلاموسوم، وتنشيط كاسباس-1، وإفراز IL-1 β و IL-18.

دور NLRP3 في تطور الأورام يبدو أنه يعتمد على السياق والنوع العضوي. العديد من الدراسات ركزت على دور NLRP3 في تطور سرطان القولون، وهذه الدراسات بشكل عام تصف دوراً مضاداً للأورام. على سبيل المثال، في نموذج سرطان القولون باستخدام AOM/DSS ، تظهر الفئران التي تفتقر إلى NLRP3 زيادة في عبء

الورم. يتم تفسير هذا التأثير من خلال انخفاض مستويات IL-1 β و IL-18 في موقع الورم.

كما تم إظهار أن NLRP3 في الخلايا المكونة للدم مسؤول عن هذا التأثير. تشير دراسة أخرى إلى أن انخفاض مستوى IL-18 بسبب نقص NLRP3 يؤدي إلى ضعف إنتاج IFN- γ وعدم كفاية الاستجابة المناعية المضادة للأورام. وبالمثل، في نموذج انتشار الورم الكبدي لخلية سرطان القولون MC38 ، فإن الفئران التي تفتقر إلى NLRP3 تكون أكثر عرضة للنمو السرطاني النقيلي. يُعزى هذا الحدث إلى ضعف نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) ضد الورم بسبب ضعف تحفيز IL-18. كما تظهر دراسة أخرى أن الفئران التي تفتقر إلى NLRP3 تطور ورمًا أكثر حدة في نموذج الثآليل الجلدية DMBA/TPA مقارنة بالفئران البرية.

من جهة أخرى، تظهر دراسة دورًا في تعزيز نمو الورم عبر NLRP3. الفئران التي تفتقر إلى NLRP3 تظهر عبئًا ورميًا أقل في نموذج الساركوما الليفية الناتج عن MCA.

كما لوحظ تقليص في تطور الورم في نماذج انتشار الورم في الرئة لخلية السرطان الثديي E0771 ، وخلايا الميلانوما B16F10 ، وخلايا السرطان البروستاتي RM-1. يرتبط تقليص عبء الورم بزيادة تكرار الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) ، ويُقترح أن NLRP3 على خلايا المايلود CD11b+Gr-1int مسؤولة عن تجنيد خلايا NK.

كان NLRP3 أيضًا محور التركيز باعتباره جزيءً رئيسيًا يحدد فعالية العلاج الكيميائي المضاد للسرطان، على الرغم من أن النتائج متضاربة. تشير إحدى الدراسات إلى أن العلاج الكيميائي المضاد للسرطان باستخدام أوكساليلاتين غير فعال ضد ليمفوما الفأر EL4 التي تم تأسيسها في الفئران التي تفتقر إلى NLRP3. من الناحية الآلية، تطلق خلايا الورم الميت ATP ، مما ينشط NLRP3 عبر

المستقبلات البورينرجية على خلايا التغذية المتغصنة (DCs) ، وبالتالي تحفز خلايا T CD8+ بنجاح. بالمقابل، تكشف دراسة أخرى أن تنشيط NLRP3 على خلايا MDSCs يؤدي إلى إفراز IL-1 β ، مما يضعف التأثير المضاد للسرطان للعلاج الكيميائي باستخدام 5-فلورويوراسيل (5-FU) على ليفوما EL4. نتيجة لذلك، تُظهر الفئران التي تفتقر إلى NLRP3 استجابة معززة للعلاج الكيميائي المضاد للسرطان.

NLRC4 يتعرف على بروتينات الفلاجيلين والعصا الداخلية في نظام الإفراز من النوع الثالث لدى العديد من الأنواع البكتيرية، وهذه هي الروابط المقترحة لـ NLRC4. لا تتفاعل هذه الروابط مع NLRC4 بشكل مباشر، بل ترتبط بعدد من بروتينات NAIP ، مما يؤدي إلى تنشيط الجسمم الالتهابي NLRC4 وتفعيل الكاسباز-1.

في نموذج سرطان القولون AOM/DSS ، تطور الفئران التي تفتقر إلى NLRC4 مزيدًا من الأورام، ربما بسبب زيادة التكاثر وتقليل موت الخلايا المبرمج في خلايا الظهارة القولونية. ومع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن أي دور لـ NLRC4 في تطور سرطان القولون. تظهر دراسة أخرى أن الفئران التي تفتقر إلى NLRC4 تظهر نموًا أكبر للأورام في نموذج الميلاوما B16F10. النمو المتناقص للأورام لا يعتمد على الجسمم الالتهابي، ويتطلب وجود NLRC4 على الخلايا البلعمية لتحفيز المناعة التكيفية المضادة للأورام.

NLRP6 و **NLRP12** ما زالت الروابط الخاصة بـ NLRP6 و NLRP12 غير واضحة، ويمكن أن تعمل هذه المستقبلات كمنشطات أو مثبطات للالتهاب. يُعد NLRP6 وقاتيًا ضد التهاب القولون التجريبي من خلال تحفيز IL-18 من ناحية أخرى، يقوم NLRP6 بتنشيط إشارات MAPK و NF- κ B في الخلايا البلعمية المصابة بالبكتيريا مثل *Salmonella* و *Listeria monocytogenes*

typhimurium و Escherichia coli أما NLRP12 ، فيمكنه تنشيط الكاسباز-1 في العدوى بـ Yersinia pestis و Plasmodium chabaudi ، ولكنه يمكنه أيضًا تثبيط مسار NF-κB في العدوى بـ Salmonella typhimurium.

الفئران التي تفتقر إلى NLRP6 تكون أكثر عرضة للتسرطن في نموذج سرطان القولون AOM/DSS ، مما يشير إلى دورها المضاد للأورام. من المثير للاهتمام أن هذه القابلية للتسرطن يمكن نقلها من خلال التعايش بين الفئران. ويُعزى هذا التأثير إلى تحفيز CCL5 بواسطة الميكروبيوم، مما يؤدي إلى تعزيز تكاثر الخلايا الظهارية عبر تنشيط إشارات IL-6. أما الفئران التي تفتقر إلى NLRP12 فهي تعاني أيضًا من تطور الأورام بشكل أكثر حدة بسبب تنشيط مسار NF-κB غير التقليدي في نموذج AOM/DSS. يُقترح أن NLRP12 يثبط مسار NF-κB غير التقليدي من خلال تنظيم وظيفة كيناز تحفيز (NIK) NF-κB وعامل الارتباط بمستقبلات TNF-3 (TRAF3). تشير دراسة أخرى أيضًا إلى دور NLRP12 كمثبط للأورام في نفس النموذج وتنظيمه السلبي لمسار NF-κB التقليدي ومسار ERK

AIM2 يتعرف على الحمض النووي الثنائي الشريط (dsDNA) من خلال مجال HIN-200 المشحون إيجابيًا ويجند ASC لتنشيط الكاسباز-1 عبر مجال PYD. الفئران التي تفتقر إلى AIM2 تكون أكثر عرضة لتطور الأورام في نموذج سرطان القولون AOM/DSS ، مما يشير إلى دور مضاد للأورام. من الناحية الميكانيكية، يؤدي نقص AIM2 إلى تكاثر خلايا الجذع المبدئية للأورام عبر إشارات Wnt غير الطبيعية. علاوة على ذلك، فإن اختلال التوازن في الميكروبيوم المعوي في الفئران التي تفتقر إلى AIM2 يساهم أيضًا في زيادة التسرطن. تكشف دراسة أخرى أيضًا عن دور واقٍ لـ AIM2 في نماذج سرطان القولون AOM/DSS و APCmin. ومن المثير للاهتمام، أن AIM2 يمكنه التفاعل مع DNA-PKcs

وتعطيل تنشيط مسار Akt لتطور الأورام. ومن الجدير بالذكر أن كلا الدراستين تشير إلى أن النشاط المثبط للأورام لـ AIM2 مستقل عن دوره في تنشيط الجسيم الالتهابي.

ASC هو بروتين موائم ثنائي الجزء يتشكل عند تنشيط AIM2 ومعظم مستقبلات NLR ويتفاعل مع الكاسباز-1 عبر مجال CARD، مما يؤدي إلى تنشيط الكاسباز-1.

الفئران التي تفتقر إلى ASC تظهر زيادة في التسرطن في نموذج سرطان القولون AOM/DSS وتطور أورامًا أكثر حدة مقارنة بالفئران التي تفتقر إلى NLRP3 ، على الرغم من أن الآلية الدقيقة ومكان نشاط ASC لا يزالان غير واضحين. تكشف دراسة أخرى أن قابلية الفئران التي تفتقر إلى ASC للإصابة بسرطان القولون الناجم عن AOM/DSS يمكن أن تنتقل عبر التعايش، مما يشير إلى دور ميكروبيوتا الأمعاء بشكل مشابه للفئران التي تفتقر إلى NLRP6.

في نموذج التسرطن الجلدي DMBA/TPA ، يعمل ASC بطريقة نوعية للخلية. يؤدي نقص ASC في الخلايا المكونة للدم إلى تقليل عبء الورم، مما يشير إلى دوره المؤيد للأورام. ويرتبط هذا النمو الورمي المتدهور بتقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل IL-1 α و IL-1 β و TNF- α و L-6. ومن المثير للاهتمام، أن الفئران التي تفتقر إلى ASC في البشرة تطور أورامًا أكثر حدة، وتنظم ASC تكاثر الخلايا الكيراتينية، ربما من خلال تنشيط p53 ، وهو مستقل عن نشاط الجسيم الالتهابي.

٢.٨ الملاحظات الختامية

في هذه المراجعة، ركزنا على دور مستقبلات المناعة الفطرية في تنظيم مناعة الأورام. يعتبر الجهاز المناعي في جوهره سلاحًا ذو حدين، حيث أنه في حين أنه ضروري للحفاظ على توازن الجسم عن طريق القضاء على الكيانات غير المرغوب فيها (الجزئيات، الميكروبات، والخلايا السرطانية)، فإنه يساهم أيضًا في العديد من الأحداث الضارة عندما يكون غير منظم. بما أن تنشيط مستقبلات المناعة الفطرية عادة ما يثير استجابات التهابية، التي قد تؤدي إلى استجابة مضادة للأورام أو استجابة مؤيدة للأورام، فإن دور هذه المستقبلات في تنظيم تطور الأورام متغير كما تم توضيحه أعلاه.

مع ذلك، فإن تعميق فهمنا حول كيفية عمل هذه المستقبلات الفطرية في الاتجاه المضاد للأورام يتطلب المزيد من التحقيقات للبحث في طرق أكثر فعالية لعلاج السرطانات عن طريق استغلال هذه المستقبلات. قد يكون من الجدير بالاهتمام بشكل خاص أن نظام الإنترفيرون من النوع الأول، الذي كانت أنشطته المضادة للأورام معروفة لعقود من الزمن، يتم "إعادة مراجعته" في الوقت الحاضر. هناك أدلة على أن الإنترفيرونات من النوع الأول تشارك في سياق مجال العلاج المناعي عبر نقاط التفتيش الذي يتطور بسرعة. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن مسار IRF7-IFN- β حاسم للنشاط المضاد للأورام بشكل مثالي. وبالتالي، قد تكون إحدى الاحتمالات هي تطوير محرضات تنشط بشكل انتقائي المستقبلات الفطرية لإنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول.

من الواضح أننا يمكن أن نتوقع أن العمل المستقبلي سيؤدي إلى إنشاء طرق محسنة لاستغلال قوة الجهاز المناعي الفطري والتكفي لعلاج السرطان.

الفصل التاسع

الفصل التاسع

العلاجات المناعية الموضعية للسرطان

١.٩ مقدمة

استخدام المحفزات المناعية للقضاء على السرطان ليس مفهومًا جديدًا؛ ففي منتصف القرن التاسع عشر، لاحظ الطبيب الألماني وبوش تراجعًا كبيرًا في سرطان مريض بعد إصابته بحالة شديدة من الحمى القرمزية جراء عدوى بكتيريا *Streptococcus pyogenes*. كانت هذه الملاحظة المنشورة الدافع وراء قيام ويليام كولي بحقن مستخلصات *Streptococcus pyogenes* في مرضى السرطان، التي سُميت لاحقًا بـ "سم كولي"، حيث حقق الدكتور كولي وآخرون نجاحات متفاوتة معها. على الرغم من أن هذا العلاج فقد شعبيته مع ظهور العلاج بالإشعاع، إلا أن التجارب الحديثة المبنية على هذه الاكتشافات استخدمت السموم الداخلية لتحفيز استجابة مناعية كبيرة؛ وفي التجارب السريرية المبكرة، لوحظت بعض الاستجابات السريرية، ولكن كانت السمية مرتفعة بشكل متوقع وتم تأجيل هذا النهج. ومع ذلك، أظهرت الاستجابات إمكانية تفعيل استجابة مناعية مضادة للأورام باستخدام محفزات قوية مضادة للالتهابات.

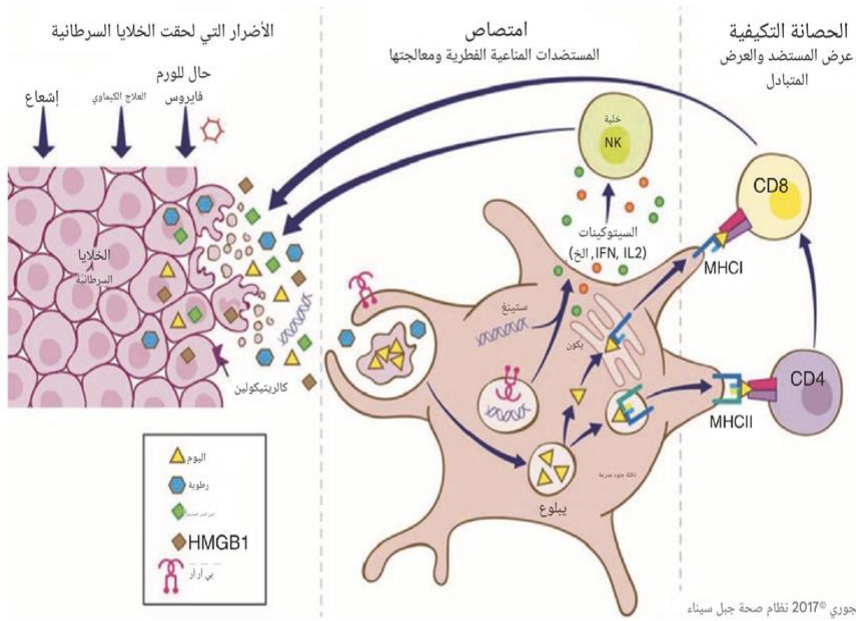
لقد تقدم العلاج المناعي للسرطان بسرعة في العقد الماضي، مع الموافقة على العديد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف نقاط التفتيش المناعية CTLA-4 و PD-1/PD-L1، مع تقدم الجزيئات الصغيرة والأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستهدف العديد من نقاط التفتيش المناعية الأخرى بسرعة عبر التجارب السريرية. تعتمد هذه الأساليب على إعادة تنشيط المناعة المضادة للأورام الموجودة مسبقًا والتي تم إخمادها بواسطة الآليات المثبطة للمناعة في بيئة الورم. ومن ثم،

ليس من المستغرب أن معظم لقد تم ملاحظة استجابات سريرية ملحوظة في الأورام ذات الطابع المناعي العالي، مثل الأورام التي تحتوي على أكبر عبء من الطفرات وعدد كبير من النيوأنتيجينات المحتملة، مثل الميلانوما وسرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) في المدخنين، أو في الأورام التي تحتوي على خلايا مناعية مدمجة بطبيعتها ولكن يتم التحكم فيها عن طريق التعبير المرتفع لبروتين PD-L1 على خلايا الورم، كما هو الحال في المفوما هودجكن وبعض الأنماط الفرعية من المفوما الكبيرة B الخلية المنتشرة (DLBCL) ومع ذلك، بالنسبة لمعظم المرضى الذين يعانون من السرطانات الصلبة التي تمت الموافقة على مثبطات نقاط التفتيش لها للاستخدام السريري (مثل سرطان الرئة، المثانة، وسرطان الخلايا الكلوية، والميلانوما)، هناك إما بيئة مناعية مثبطة قوية جدًا أو استجابة مناعية ضعيفة جدًا لا تؤدي إلى استجابة مناعية نظامية وتراجع كبير في الورم. تدعم هذه الفكرة درجة التسلسل المناعي في العديد من الأورام الصلبة التي تحمل "طابعًا ملتهبًا"، حيث يرتبط التسلسل المناعي الكبير بالتنبؤ بالاستجابة للعلاج المناعي. تشير هذه النتائج إلى أن الأساليب المركبة التي يتم فيها إلغاء نقاط التفتيش المثبطة بينما يتم تحفيز الالتهاب داخل بيئة الورم قد تعزز الاستجابة المناعية للأنتيجينات الورمية وتحسن معدلات الاستجابة السريرية.

لقد أظهرت فعالية حجب CTLA-4 و PD-1، خصوصًا عند استخدامها معًا، إمكانية نجاح العلاج؛ ومع ذلك، فإن هذه العلاجات المركبة تحمل سمية كبيرة ولا تحقق استجابة تتجاوز 50% إلا في الأورام ذات الطابع المناعي العالي. هناك العديد من الأساليب المركبة البديلة التي يتم التحقيق فيها الآن لزيادة فعالية العلاج مقابل السمية. إحدى الفئات التي تظهر وعدًا هي التطعيم، الذي يشبه اللقاحات التقليدية، حيث يتم إدخال معززات مناعية إلى جانب الأنتيجينات المرتبطة بالورم (TAA) للتركيز على الاستجابة المناعية تجاه الأهداف الخاصة بالسرطان. أظهرت

العديد من الأساليب في المختبر فعالية من خلال الاعتماد على تميز الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) مع TAA محددة أو مستخلص الورم بالكامل، أو من خلال التوسع في المختبر للخلايا اللمفاوية المتسللة إلى الورم التي تستجيب لـ TAA. على الرغم من أن الدراسات الصغيرة لهذه الأساليب في المختبر قد أظهرت استجابات سريرية قوية، إلا أنها تتطلب موارد كبيرة وبالتالي يصعب تحسينها وتوسيع نطاقها.

أحد البدائل هو التطعيم في الموقع (ISV) ، حيث يتم إنشاء "لقاح" داخل الورم لتحقيق نفس الأهداف التي تحققت من خلال الأساليب في المختبر؛ وتستهدف هذه العلاجات تحديدًا تحفيز الأضرار في خلايا السرطان، تليها امتصاص ومعالجة الأنتيجين الورمي والجزيئات المنشطة المرتبطة بالأضرار، وأخيرًا تقديم الأنتيجين و"التقديم العكسي" إلى خلايا T من النوع CD4 و CD8 الشكل (١.٩). كانت هناك العديد من الأساليب لـ ISV ، لكن المبادئ العامة هي نفسها، بما في ذلك: (1) تحفيز موت الخلايا المناعي؛ (2) استقطاب التسلسل الخلوي، مما يحفز "الطابع الملتهب" الذي يستجيب للعلاج المناعي؛ (3) تفعيل خلايا APC مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا اللمفاوية الفطرية وتقديم TAA إلى خلايا التأثير المناعية المتخصصة؛ وأخيرًا (4) تعديل/إلغاء البيئة الورمية المثبطة للمناعة. في هذا السياق، نستعرض بعض الأساليب لتحقيق هذه الأهداف الأربعة .



الشكل ١.٩ المبادئ المركزية لتحفيز استجابة مناعية موضعية ضد مستضد الورم. أولاً، يحدث تحفيز يؤدي إلى موت خلوي مناعي، مما يدفع خلايا العارضة المناعية المقيمة أو المجندة إلى امتصاص المستضد وتنشيطها نتيجة للإشارات المؤيدة للالتهاب، التي تشكل استجابة مناعية فطرية ومعالجة المستضد وعرضه/عرضه المتقاطع لتحقيق استجابة مناعية تكيفية.

٢.٩ الموت الخلوي المناعي

يؤدي الموت الخلوي المناعي إلى إفراز الأنتيجينات الورمية من الخلايا الميتة إلى البيئة الدقيقة، جنباً إلى جنب مع إشارات إجهاد الخلايا وأنماط الجزيئات المرتبطة بالأضرار (DAMPs) القادرة على تنشيط المستقبلات على خلايا تقديم الأنتيجين (APCs) وفيها. على عكس الموت الخلوي المبرمج، الذي يعتبر شكلاً أكثر تسامحاً من الموت الخلوي، يوفر الموت الخلوي المناعي الأنتيجين بالإضافة إلى المحفزات الالتهابية. وبالتالي، فإن العوامل التي تحفز هذا الشكل من السمية قد تكون قادرة أحياناً على تحفيز استجابة لقاحية بمفردها.

بينما يتم وصف العلاج المناعي عمومًا على أنه متميز من حيث الآلية، في الواقع، قد يكون هناك مكون مناعي محفز في العديد من العلاجات السامة للخلايا التي تم استخدامها على مدار القرن الماضي. كانت الملاحظة المبكرة لدور الجهاز المناعي في السرطان هي التأثير الأبسكوبال، حيث أدى الإشعاع الموضعي الذي تم إعطاؤه لمريض إلى تراجع بعيد للمرض خارج مجال الإشعاع. وعلى الرغم من أنه نادر، فإن هذا التأثير الأبسكوبال يقدم إثباتًا مبدئيًا يمكن تحسينه أكثر. وقد تم استخدام الإشعاع في مجموعة متنوعة من

نظرًا لقدرتها على تحفيز الموت الخلوي المناعي، يتم دمج الإشعاع ضمن نظم اللقاحات والعلاج المناعي. يحفز الإشعاع انتقال الكالريتكولين إلى سطح الخلية وإفراز العديد من أنماط الجزيئات المرتبطة بالأضرار (DAMPs)، بما في ذلك الحمض النووي الحر، والبروتين عالي الحركة المربع 1 (HMBG1)، و ATP؛ هذه الإشارات تحفز المستقبلات البرو-التهابية على خلايا الشجرية (DCs)، مما ينشط الجسيم الالتهابي ومسارات المستقبلات الشبيهة بالتول (TLR) وغيرها من مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) عند ابتلاع الخلايا الورمية الميتة أو المحتضرة بواسطة الخلايا البلعمية، يكون الحمض النووي الخالي من الخلايا أيضًا قادرًا على تنشيط مسار محفز جين الإنترفيرون (STING)، مما يؤدي إلى إنتاج الإنترفيرون وتعزيز تنشيط تمهيد خلايا T المؤثرة. في الوقت نفسه، يحفز الإشعاع أيضًا التعبير عن كيموكينات رئيسية حاسمة لتجنيد خلايا T المؤثرة من نوع CD8+ إلى الورم المعالج بالإشعاع، مثل CXCL9، CXCL10، و CXCL16 في الوقت ذاته، أظهرت الدراسات أن الإشعاع يمكن أن يثبط الاستجابة المناعية من خلال تجنيد وتمايز الخلايا التائية المنظمة والخلايا القامعة المشتقة من النقايل (MDSCs) إلى البيئة الدقيقة للورم، مما يؤدي إلى إفراز السيتوكينات مثل TGF- β وتحويل ATP المناعي إلى الأدينوزين بواسطة CD39 و CD73، مما يثبط تنشيط خلايا T

المؤثرة وبقاءها عبر مستقبل A2a للأدينوزين. لقد أظهرنا نحن وآخرون زيادة كبيرة في التعبير عن PD-1 و PD-L1 على الخلايا التائية داخل الورم والخلايا الورمية، على التوالي، استجابة للإشعاع المؤين. على الرغم من أن هذه الروابط المثبطة وغيرها تُعد علامات على تنشيط الخلايا التائية، فإن الخلايا التائية تزيد من التعبير عن هذه الروابط والمستقبلات عند التنشيط كآلية فيزيولوجية للتحقق من النظام المناعي لتجنب الأمراض المناعية الذاتية، مما يفسر ندرة التأثيرات الأيسكوبال السريرية ذات الأهمية. قد توفر هذه الملاحظات أهدافًا منطقية للنهج التركيبي باستخدام العلاج الإشعاعي. أظهرت العديد من الدراسات قبل السريرية أن الإشعاع يُظهر تآزرًا مع العلاجات التي تحجب نقاط التفتيش، على الرغم من أن النجاح السريري كان محدودًا. حتى الآن، استهدفت معظم الدراسات المنشورة CTLA-4، ولكن هناك دراسات قبل سريرية مشجعة تجمع بين الإشعاع وحجب نقاط التفتيش. أخيرًا، يعتبر الإشعاع شديد السمية على الخلايا اللمفاوية، ومن ثم استخدامه المستمر في بعض أنظمة تحضير زراعة الخلايا الجذعية لعلاج اللوكيميا اللمفاوية. وبالتالي، حسب الجرعة ونطاق منطقة العلاج، يخاطر العلاج الإشعاعي بالقضاء على الخلايا التائية نفسها التي يهدف العلاج إلى تنشيطها. يدعم هذا استخدام مجالات علاج محدودة والجرعات منخفضة الفترات لتحقيق التأثير اللقحي الأمثل؛ حيث دعمت النماذج قبل السريرية فائدة الجرعات منخفضة الفترات في تحسين الاستجابة المناعية المضادة للأورام. تم تقديم مراجعة شاملة لاستخدام الإشعاع كمساعد للعلاجات المناعية الناشئة في هذه السلسلة بواسطة البروفيسورين فورمينتي ودماريا، قادة في هذا المجال.

على الرغم من أن العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي يُعتبران عادة سامين للخلايا اللمفاوية، فإن العلاج الكيميائي يمكن أن يؤدي أيضًا أدوارًا متعددة كمساعد للعلاج

المناعي. مثل الإشعاع، يسبب العلاج الكيميائي موت الخلايا السرطانية المناعية، مما يؤدي إلى إفراز الروابط المناعية ومولدات الأورام التي يمكن أن تلتقطها خلايا العارضات داخل الورم وكذلك الخلايا الموجودة في الأنسجة المحيطة والمفاويات المتدفقة، كما تم استعراضه بشكل موسع من قبل كيب وآخريين. بخلاف السمية الخلوية للأورام، تم العثور على أن العلاجات الكيميائية السامة للخلايا للمفاوية مثل السيكلوفوسفاميد تفضل إزالة خلايا T التنظيمية (Tregs) بشكل انتقائي، مع تأثير أخف على خلايا T المؤثرة.

دور العلاج الكيميائي في إثارة الخطوة الأولى لتحفيز الاستجابة المناعية، وكذلك دور العلاجات الكيميائية السامة للأورام القديمة والجديدة بالاشتراك مع العلاجات المناعية الناشئة، يتم استعراضه في مكان آخر في هذه السلسلة بواسطة البروفيسور كرومر، وهو سلطة في مجال موت الخلايا المناعي.

٣.٩ تجنيد التسلسل المناعي

على الرغم من أن موت الخلايا المناعي قد يكون ضرورياً لبدء وتعزيز استجابة مناعية موجهة ضد الورم، فإن ندرة حدوث التأثير الأبسكوبال، وقلة الدراسات التي تظهر أن الإشعاع أو العلاج الكيميائي يزيدان من خلايا T الموجهة ضد الورم، تشير إلى أن هناك إشارات إضافية ضرورية لتعزيز الاستجابة المناعية ضد مستضدات الأورام. لتعزيز امتصاص المستضدات، تم استخدام إضافة عوامل النمو التي تحفز تمايز خلايا العارضات وتجنيدتها إلى نسيج الورم بشكل موسع. بالمقارنة مع إعطاء السيتوكينات بشكل نظامي، تم أيضاً تجربة الحقن المباشر للسيتوكينات وعوامل النمو داخل الورم، وقد أظهرت هذه الطرق وعداً في تعزيز الاستجابة للعلاجات المناعية، بما في ذلك عامل تحفيز المستعمرات الخلوية الحبيبية-البلعمية (GM-CSF) والعامل المحفز لمستقبلات الفيروسين الشبيه بـ FMS (Flt3L).

قامت الدراسات قبل السريرية بتقييم القدرات المناعية التحفيزية للعديد من السيتوكينات وعوامل النمو عن طريق إدخال الجينات المقابلة للأورام في نموذج ميلانوما فئري. قامت هذه الدراسات بفحص مجموعة من الجينات بما في ذلك-IL 2، IL-4، IL-5، IL-6، IL-6، IFN γ ، IL1-RA، ICAM، CD2، TNF- α ، و GM-CSF؛ وقد حقق GM-CSF أكثر استجابة فاعلة في رفض الورم وتحفيز خلايا T الموجهة ضد الورم من النوع CD4+ و CD8+ التي قامت بحماية الفئران من إعادة تحديها بخلايا ميلانوما غير معدلة. يعد GM-CSF عامل نمو مكون للدم، ويمكن أن يتم إنتاجه خارج نطاق نخاع العظام بواسطة الخلايا للمفاوية والخلايا المولدة للخط المايلويدي، فضلاً عن أنواع الخلايا غير المكونة للدم داخل بيئة الورم الدقيقة مثل الخلايا الليفية، والخلايا البطانية، والخلايا الطلائية؛ يعد GM-CSF قادرًا على تنشيط كل من الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية، وعادة ما يعزز التعبير عنه السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و TNF- α ، في حين أن السيتوكينات المثبطة للمناعة مثل IL-10 تقلل من تعبيره. سريريًا، تم تعديل خلايا الورم الذاتية من 21 مريضًا بسرطان الميلانوما باستخدام GM-CSF، وكشفت خزعات الورم اللاحقة عن زيادة في تسلسل خلايا T، بالإضافة إلى نخر الورم، والتليف، والوذمة في غالبية المرضى. تم ملاحظة استجابات مناعية مماثلة في مجموعة من المرضى الذين تم علاجهم في تجارب مشابهة باستخدام خلايا الورم الذاتية المعدلة ب GM-CSF من مرضى سرطان الميلانوما، وكذلك سرطان الرئة والبروستاتا.

أظهرت الدراسات أن الجمع بين GM-CSF والعلاجات التي تحفز موت الخلايا المناعي يؤدي أيضًا إلى تحفيز المناعة ضد الورم. في إحدى التجارب على السرطان للمفاوي الجريبي، تم دمج الإشعاع المحلي والعلاج داخل الورم باستخدام ريتوكسيماب مع حقن خلايا دم غير ناضجة ذاتية المنشأ و GM-CSF داخل الورم. أسفر هذا التركيب عن معدل استجابة عام قدره 36%، وكانت الاستجابات

السريية الأكثر ديمومة وعمقاً لدى المرضى الذين أظهروا استجابة قابلة للقياس ضد الورم من خلال خلايا CD8+.

على الرغم من أن جذب وتطوير خلايا الدمس (DCs) يؤدي إلى إشارة مناعية التهابية، فقد تبين أن GM-CSF داخل الورم أيضاً يجذب الخلايا المتعادلة وبعض خلايا السلالة المايلويدية الأخرى التي يمكنها تحفيز تكوين الأوعية الدموية وتنشيط تنشيط خلايا T. CD8+ علاوة على ذلك، يعزز GM-CSF نمو بعض الأورام عن طريق زيادة التعبير عن إنزيمات البروتينات المعدلة للمصفوفة (MMPs) التي تلعب دوراً في النمو والهجرة والانتقال. أظهرت بعض أنواع السرطان البشرية والفئران أنها تعبر بشكل مستمر عن GM-CSF أو G-CSF ، وكذلك المستقبلات الخاصة به، مما يؤدي إلى تعزيز التكون الذاتي للبروتينات المسؤولة عن التكاثر.

وقد اقترح البعض أن دور GM-CSF قد يختلف بناءً على الأنسجة المعنية، بحيث يمكن أن يكون في بعض أنواع السرطان مُحفزاً مناعياً، وفي البعض الآخر قد يعزز نمو الورم ويقمع الاستجابة المناعية. أظهرت مجموعة كبيرة من المصفوفات الجينية للسرطان القولوني البشري أن أكثر من ثلث الأورام تنتج GM-CSF ، وقد أظهرت دراسات سريرية أن مرضى السرطان القولوني الذين لديهم مستويات مرتفعة من GM-CSF في مصلهم يعانون من تشخيص أسوأ. في سرطان الرأس والرقبة، تم ربط GM-CSF وعوامل النمو الأخرى في المصل مع أسوأ غزو وتوقع عام؛ وبالمثل، قد تفرز بعض أورام المثانة الغازية GM-CSF ، كما أن بعض خلايا السرطان لدى المرضى تعبر أيضاً عن مستقبل GM-CSF ، ويرتبط كلا الأمرين بتوقعات أسوأ. لوحظت فرط عدد الكريات البيضاء وارتفاع مستويات GM-CSF في الدم أو عينات الأورام في العديد من أنواع السرطان الأخرى، بما في ذلك سرطان الرئة والورم الدبقي المتعدد الأشكال، والتي تعد من الأهداف في تجارب العلاج

المناعي التي تشمل GM-CSF تشير هذه البيانات إلى أهمية النظر في عوامل نمو بديلة قادرة على تمايز أو تجنيد خلايا العارضات للموقع الورمي.

Flt3L هو عامل نمو مكون للدم، وهو أمر بالغ الأهمية في تحفيز وتحفيز التمايز للخلايا الجذعية والبدور. وقد أظهرت الدراسات أن Flt3L يعزز تمايز كل من خلايا الدمس والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) من الخلايا الجذعية المكونة للدم. يقوم Flt3L بشكل مباشر بتحفيز تمايز نسبة من خلايا CD34- CD45RA+ البذور المبكرة إلى خلايا سابقة للدم، مما يؤدي إلى زيادة عدد خلايا الدمس البلازمية الشكل (pDC) و CD141+ و CD1c+ (cDCs) تعتبر هذه المجموعات الفرعية من خلايا الدمس، خصوصاً مجموعة CD141+، قادرة بشكل خاص على العرض العرضي للمستضدات الورمية لخلايا CD8+ T، وترتبط وجودها داخل الورم ارتباطاً وثيقاً بالنتائج السريرية.

أظهرت العديد من الدراسات قبل السريرية قدرة Flt3L على تحريك مجموعات خلايا المناعة، حيث تبرز خلايا الدمس بشكل خاص، بما في ذلك النماذج التي أظهرت التأثيرات المناعية المضادة للأورام في السرطان الميلانوما، اللمفوما، اللوكيميا، وسرطانات الثدي، القولون، البروستاتا، الرئة، والكبد. أظهرت نماذج أخرى أن Flt3L كعامل منفرد غير فعال، بل تتطلب الاستجابة المناعية المضادة للأورام المثلى استخدام نهج مركب يحفز إطلاق المستضدات وتنشيط خلايا العارضات؛ على سبيل المثال، في نموذج فئوي من سرطان غدد الثدي، حفز تحضير Flt3L التأثير الأبسكوبال الذي تسببت فيه الجرعة المنخفضة من الإشعاع، وقضى على العبء الورمي الجهازي بطريقة معتمدة على خلايا T، في حين أن Flt3L بمفرده لم يكن له أي تأثير دون العلاج بالإشعاع.

سريرياً، قيمت دراسة المرحلة الأولى استخدام خلايا دمس ذاتية تم توسيعها في الجسم باستخدام Flt3L، ثم تم تحميلها خارج الجسم بمستضد الخلايا الجينية

السرطانية (CEA) وتم إعادة حقنها؛ كان العلاج متحتملاً بشكل جيد وأظهر أن Flt3L وسع خلايا الدمس بمقدار 20 مرة؛ وأدى 2 من 12 مريضاً إلى تراجع دراماتيكي في الورم. ارتبطت الاستجابة السريرية بتوسع خلايا CD8+ CEA tetramer+ T، مما يؤكد دور خلايا CD8+ T في استراتيجية العلاج هذه.

أظهرت التجارب السريرية المبكرة أن Flt3L يمكنه زيادة بشكل كبير وجود ونشاط خلايا العارضة المناعية داخل الورم، وأنه على غرار GM-CSF يبدو أن النهج المركب ضروري لتحقيق التحسن السريري. في الواقع، بينما يعزز إدارة Flt3L إنتاج خلايا الدمس النظامية واختراقها داخل الورم، فإن هذه الخلايا تكون خلايا دم غير ناضجة، تفتقر إلى الجزيئات المساعدة الضرورية لتنشيط الخلايا الفعالة. وهذا يحد من قدرتها على تعزيز الاستجابة المناعية لخلايا T الفعالة، وفي الواقع يعزز مسارات التحمل التي تبقى خلايا T الخاصة بالورم خاملة. وبالتالي، رغم أن Flt3L يبدو أنه يزيد من عدد خلايا الدمس داخل الورم، فإن هناك حاجة إلى محفزات التهابية إضافية لتنشيط هذه الخلايا العارضة عند وصولها.

٤.٩ تنشيط الخلايا العارضة للمستضدات

أظهرت الدراسات التي استخدمت GM-CSF و Flt3L كعلاج منفرد أن هناك سمية منخفضة ولكن أيضاً فعالية منخفضة، مما يؤكد ما نعرفه عن الدور الفسيولوجي للخلايا العارضة للمستضدات في التحفيز والتوازن الداخلي؛ فلا يكفي تعزيز دخول خلايا العارضة المناعية إلى الورم، بل يحتاج الأمر إلى إشارة تنشيط. بينما يمكن أن تأتي هذه الإشارة من DAMPs التي يتم إطلاقها نتيجة لموت الخلايا المناعي، يُحتمل أن أقوى الاستجابات المناعية الفطرية يمكن أن تُحفز أيضاً من خلال إدخال أنماط الجزيئات المرتبطة بالعوامل الممرضة. (PAMPs)

تعتبر TLRs مستقبلات مناعية فطرية محفوظة تطوريًا قادرة على التعرف على PAMPs وبعض DAMPs ، وكذلك على الروابط الخاصة بـ TLR مثل الليببوليسكاريد (LPS) ، والـ RNA المفرد أو المزدوج الخيط الحر (ssRNA) أو (dsRNA) ، وأنماط DNA منخفضة الميثلة التي توجد في العوامل الممرضة، وهذه الروابط قادرة على ربط وتفعيل مسارات TLR التقليدية وكذلك مسارات التهابية سيتوبلازمية أخرى. تحفز هذه المسارات مجتمعة إشارة نضج تعزز تقديم المستضدات بواسطة الخلايا العارضة للمستضدات وعرضها المتقاطع، مما يؤدي إلى تنشيط خلايا T.

تتواجد TLRs إما على سطح الخلايا (كما هو الحال بالنسبة لـ 1 و 2 و 4 و 5 و 6) أو في الإندوسوم (TLRs 3 و 7 و 8 و 9)، ويعد توزيعها أمرًا بالغ الأهمية بالنسبة للروابط PAMP و DAMP التي تتعرف عليها. يعتبر TLR7 معترفًا كلاسيكيًا بالـ ssRNA الحر، وكان من أول المحاكيات PAMP لهذا المستقبل التي تم الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لاستخدامها السريري في شكل إيميكيمود. يُعبر عن TLR7 بشكل كبير على العديد من سلالات الخلايا النخوية، مع أعلى تعبير على الخلايا العارضة للمستضدات المناعية البلازمية التي تلعب دورًا رئيسيًا في الاستجابة الفيروسية عبر تحفيز نوع 1 من الإنترفيرونات (IFN α/β) إيميكيمود هو مشتق من الإيميدازوكينولين قادر على تنشيط TLR7 ويحفز استجابة مناعية قوية ضد الفيروسات؛ تم اعتماده في البداية لعلاج التآليل التناسلية الناتجة عن عدوى فيروسية جلدية ومن ثم لعلاج سرطان الخلايا القاعدية والتقران الضوئي، مع مؤشرات غير رسمية لعلاج العدوى الفيروسية الجلدية مثل التقران الشمعي.

كما أظهرت الدراسات ما قبل السريرية استخدام imiquimod في أنواع أخرى من السرطان غير المشتقة من الفيروسات. في نموذج فئوي لسرطان الثدي الجلدي، أدى التطبيق الموضعي لإميكيمود بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي المحلي إلى انكماش كامل للأورام المعالجة موضعياً مع استجابات أوسوكبالية في المواقع البعيدة، مما يشير إلى تحفيز الاستجابة المناعية المضادة للأورام المعتمدة على الخلايا T. في هذا النموذج، كان الاستجابة مرتبطة بزيادة في التسلل الخلوي لخلايا T إلى آفات الورم، وكان التأثير الأوسوكبالي يعتمد على خلايا CD8+ T. تم إجراء تجارب مماثلة في بعض الحالات أو التقارير في مرضى يعانون من التورط الجلدي للأورام الميلانينية أو سرطان الثدي المنتشر؛ حيث يؤدي التطبيق الموضعي لإميكيمود إلى تعزيز بيئة الورم المؤيدة للالتهابات وبعض التراجعات الورمية. كما توجد العديد من الحالات أو التقارير عن تأثيرات إميكيمود المضادة للأورام في الأورام اللمفاوية الخلية الجلدية وكذلك الأورام اللمفاوية الخلية B ، وهي الآن من الاستخدامات الشائعة غير الرسمية لهذا المعزز.

في نهج مركب باستخدام إميكيمود ولفاح ببتيد مستضد السرطان-الخصية-NY ESO-1 في الأورام الميلانينية، تم تحضير المرضى مسبقاً باستخدام Flt3L ، وتم تطبيق إميكيمود على مواقع اللقاح. للأسف، كانت معدلات الاستجابة السريرية لهذا النظام الثلاثي دون المستوى الأمثل، حيث تم تقييم 12 من 27 مريضاً فقط، وكان عدد قليل منهم قد تم علاجهم بإميكيمود، ولم يشهد سوى مريض واحد استجابة جزئية.

تم تقييم العلاج الجهازى باستخدام إميكيمود في النماذج السابقة للتجارب السريرية، حيث أدى العلاج الفموي إلى تحفيز كبير في إنتاج الإنترفيرون ومنع نمو الورم في نماذج سرطان القولون والمستقيم، الساركومة، وسرطان الرئة. في نموذج اللمفوما، أدى إعطاء R848 عن طريق الوريد، وهو مشتق من الجوانين يعمل كمنشط لكل

من TLR7 و TLR8) الذي يميز الحمض النووي الريبوزي أحادي الشريط)، مع العلاج الإشعاعي المحلي للورم، إلى تحفيز استجابات مناعية ضد الورم بواسطة خلايا T من نوع CD8+ ، والقضاء على المرض المنتشر، والحماية من إعادة تحدي الورم. تم إظهار أن مادة إيميدازوكوينولين جديدة، 3 M-052 أو MEDI9197 ، وهي جزيء رابط لـ TLR7 و TLR8 تم تحضيره مع ذيل دهني يسمح بالاحتفاظ بالأنسجة، أظهرت في النماذج السابقة للتجارب تأثيرًا مثبطًا على نمو الورم بعد الحقن داخل الورم في كل من الأورام المستهدفة والأورام البعيدة. تم تعزيز هذا التأثير المضاد للأورام بواسطة حجب PD-L1 و CTLA-4، حتى في النماذج التي كان فيها حجب نقاط التفتيش غير فعال بمفرده. وتجري حاليًا تجربة سلة من المرحلة الأولى لحقن MEDI9197 داخل الورم في الأمراض المنتشرة، مع مجموعات حديثة تجمع MEDI9197 مع علاج مضاد لـ PDL1 ، بهدف إعادة إنتاج التنشيط التآزري للاستجابات المناعية ضد الأورام في التجارب السريرية السابقة.

تم دراسة دور الإنترفيرونات من النوع الأول بشكل مكثف في السيطرة على نمو الأورام، وتبدو هذه الإنترفيرونات أساسية لتحفيز استجابة مناعية ضد الأورام.

تشير الدراسات السابقة للتجارب السريرية إلى أن ذلك يعود ليس فقط إلى دور الإنترفيرونات في تحفيز خلايا T السامة للخلايا، ولكن أيضًا إلى دورها في تحفيز نضوج خلايا العارضات المناعية، وخاصة خلايا DC من نوع CD8α+ BATF3+ في الفئران (وهي النظير لخلايا DC من نوع CD141+ في البشر والتي تعبر أيضًا عن عوامل النسخ BATF3 و IRF8)، وهي الخلايا الأكثر قدرة على عرض المستضدات الورمية إلى خلايا T من نوع CD8+.

تعد مستقبلات TLR محفزات قوية لإنتاج الإنترفيرونات، ولكن هناك أيضًا مستقبلات PRRs سيتوبلازمية قادرة على تحفيز الاستجابات المناعية. واحدة من هذه المستقبلات الأساسية لتحفيز الإنترفيرونات هي مستقبل STING، وهو مستقبل لجزيء cGAMP، وهو منتج تكسير من الحمض النووي السيتوبلازمي. تم إظهار أن تنشيط STING يؤدي إلى تحفيز قوي لإنتاج الإنترفيرون من النوع الأول. أظهرت الدراسات السابقة للتجارب السريرية أن حقن STING داخل الورم باستخدام المنشط DMXAA المعروف أيضًا باسم (ASA404) في ورم الميلانوما B16 لدى الفئران كان كافيًا لتحفيز خلايا CD8+ ضد الورم وتحقيق رفض مناعي للورم. تم تجريب DMXAA في مزيج مع العلاج الكيميائي في تجربة المرحلة الثالثة الكبيرة لسرطان الرئة غير صغير الخلايا لدى البشر، ولكن لم يظهر أي نشاط ملحوظ، مما تبين لاحقًا أنه بسبب ضعف ارتباطه بمستقبل STING البشري. يُعد ADU-S100 جزيئًا دينوكليوتيديًا دوريًا جديدًا يرتبط وينشط كل من STING البشري والفأري، ويتم استخدامه حاليًا في التجارب السريرية الأولى داخل الورم.

كما لوحظ أن الخلايا السرطانية قد تقوم بتقليل تنشيط مسار STING لتجنب تحفيز الإنترفيرون استجابةً لتلف الحمض النووي الموجود عادة في الخلايا السرطانية سريعة الانقسام. تم استغلال ذلك في مجال الفيروسات العلاجية باستخدام فيروسات ممرضة تم تعديلها لتقليل السمية في الأنسجة الطبيعية (مثل فيروس الهربس البسيط، HSV، وفيروس اللقاح) أو الفيروسات التي عادةً ما تكون غير ممرضة في الخلايا البشرية ولكنها قادرة على إصابة وتكاثر في الخلايا السرطانية التي تم تعطيل مسار الإنترفيرون فيها (مثل فيروس مرض نيوكاسل، (NDV) الفيروسات العلاجية قادرة على تحفيز تطل الورم وإطلاق المستضدات؛ كما يمكن لمكونات الفيروسات تفعيل مستقبلات PRRs المناعية الفطرية. أظهرت الدراسات الأولية المحدودة الفعالية السريرية لهذه الفيروسات بمفردها بوضوح أن التحفيز المناعي

الإضافي مثل عامل نمو أو سيتوكين قد يعزز المناعة التي يسببها الفيروس. تم تعديل فيروس JX-594 ، وهو فيروس لقاحي، للتعبير عن GM-CSF في الخلايا المصابة، وقد أظهر تكاثراً انتقائياً في الخلايا السرطانية وأدى إلى مناعة مضادة للأورام في النماذج السابقة للتجارب السريرية والدراسات السريرية المبكرة بعد الحقن داخل الورم أو التلقيح الجهازى بالفيروس. أظهرت هذه الدراسات زيادة في اختراق خلايا T إلى الورم وتعطيل الأوعية الدموية المرتبطة بالورم في الفئران والبشر، مما أدى إلى تقليل تدفق الدم وتموت سريع لخلايا الورم.

لقد تم تشجيع استخدام فيروسات علاجية مُعدّلة، مثل فيروس الهربس البسيط (HSV)، الذي تم تعديله بحيث لا يعبر عن الجينات التي تمنع عرض المستضدات على جزيئات MHC وغيرها من الجينات الأساسية لتكاثر الفيروس في الخلايا الطبيعية. تم تعزيز المناعة بشكل كبير من خلال إدخال GM-CSF في الجينوم الفيروسي. أظهرت التجارب السريرية لهذا البناء، الذي يُسمى تاليموجين لاهيربيرابيفيك (أو T-VEC الذي كان يعرف سابقاً باسم GM-OncoVEX CSF)، تحفيزاً قوياً للموت الخلوي في الأورام المعالجة والتهاب الأورام البعيدة، مع معدلات استجابة كبيرة بما في ذلك الاستجابات الكاملة للعلاج باستخدام الدواء الواحد في مرضى يعانون من الميلانوما وسرطان الرأس والعنق وسرطان الثدي وأورام خبيثة منتشرة أخرى. أظهرت دراسة من المرحلة الثالثة لـ T-VEC في مرضى الميلانوما المتقدمة معدلات استجابة أفضل مقارنةً بـ GM-CSF بمفرده، مع ميل نحو تحسن في بقاء المرضى على قيد الحياة ($p = 0.051$) ، مما أدى إلى الموافقة على T-VEC للاستخدام السريري. كما تقدم مجموعات العلاج باستخدام الفيروسات العلاجية مع المناعية مثل الأجسام المضادة المثبطة للنقاط التفتيشية وعوداً واعدة؛ هذه التجارب (مثل NCT03069378، NCT02965716) ومجال

الفيروسات العلاجية بشكل عام يتم استعراضه في مكان آخر من هذه السلسلة بواسطة الأستاذ بوزانوف.

بينما يُعد STING من المستقبلات السيتوبلازمية القادرة على التعرف على الحمض النووي الحر، يُعد TLR9 مستقبلاً آخر في الأجسام الداخلية قادراً على التعرف على الحمض النووي الحر، تحديداً الحمض النووي الذي يحتوي على جزر أوليغونوكليوتيدية غنية بالـ CG منخفضة الميثلة، وهي شائعة في الجينوم البكتيري.

يتم التعبير عن TLR9 في خلايا العارضات المناعية البلازمويدية (pDCs) وأنواع أخرى من خلايا العارضات المناعية بدرجات متفاوتة، كما يتم التعبير عنها في الخلايا B ، التي يمكن أن تكون أيضاً خلايا عارضة فعالة. ومن المثير للاهتمام أن الأورام اللمفاوية الخلوية B تنشأ من خلايا B ناضجة تعبر عن مستويات عالية من TLR9، ويمكن للروابط التي تحتوي على CpG تنشيط خلايا B اللمفاوية، تماماً كما يمكنها مع خلايا B غير السرطانية، لزيادة التعبير عن الجزيئات المساعدة. في نموذج لمفوما، قامت الروابط التي تحتوي على CpG بتنشيط تكاثر خلايا B الخبيثة، وعندما تم دمجها مع العلاج الكيميائي الجهازى الذي يمكن أن يحفز موت الخلايا المناعي، فإن حقن CpG داخل الورم حفز استجابة مناعية مضادة للأورام وتراجعت المرض في موقع الحقن وكذلك في الآفات البعيدة بشكل يعتمد على خلايا T من نوع CD8+ ، مما يشير إلى أن CpG كان يعزز تحفيز خلايا T الموجهة ضد الورم.

بينما قد تستجيب خلايا العارضات المناعية المقيمة في الورم أيضاً إلى الروابط الخاصة بـ TLR9 ، تم ملاحظة هذا التأثير في الفئران التي تفتقر إلى TLR9 بشكل جسدي، وتحمل أوراماً تعبر عن TLR9 ، مما يشير إلى أن عرض المستضدات

بواسطة خلايا الورم، وليس خلايا العارضات المناعية لدى العائل، قد يكون كافيًا لتحفيز استجابات مناعية قوية. تم استخدام منبه TLR9 ، آغاتوليمود (PF-3512676) في التجارب السريرية في البشر، بما في ذلك ثلاث تجارب استخدمت مزيجًا من الإشعاع المحلي وإعطاء آغاتوليمود داخل الورم، مما حقق استجابات سريرية، بما في ذلك بعض الاستجابات الكاملة، بين 45 مريضًا يعانون من لمفوما الخلايا B الخبيثة و15 مريضًا يعانون من الميوكوسيس الفونغويدي التي تم علاجهم.

لقد أظهرت الروابط التي تحتوي على CpG أيضًا قدرتها على تحفيز تراجع الأورام في الأورام غير الخبيثة للخلايا B ؛ في نموذج ورم الأرومة الدبقية لدى الفئران، زاد حقن CpG داخل الورم من اختراق خلايا T ، وأدى إلى القضاء على الأورام، وحمايتها من إعادة التحدي. كما تم تحفيز استجابات مناعية ضد الأورام في نماذج ورمية من السرطان المتعدد الأغشية، وسرطان الثدي، والميلانوما بواسطة حقن CpG داخل الورم. في البشر، تم إعطاء منبه TLR9 آخر، ليتينيمود (CpG-28)، كحقن داخل الورم إلى 34 مريضًا يعانون من الأورام الدبقية المتكررة، مما أسفر عن بعض الاستجابات الجزئية. تعتبر الجزيئات CpG المذكورة أعلاه من نوع CpG-B (CpG-B) حيث تنشط خلايا B بشكل مثالي، في حين أن جزيء CpG-C SD-101، الذي صُمم لتنشيط خلايا B و pDC بشكل مواز، أظهر نتائج واعدة في النماذج السريرية والسابقة للتجارب السريرية عند إعطائه داخل الورم، ويتم حاليًا دراسته في الأورام للمفاوية والأورام الصلبة بما في ذلك الدراسات المشتركة مع الأجسام المضادة لـ PD1.

كما تم الإشارة إليه أعلاه، فإن أهمية خلايا العارضات المناعية +CD141 في الورم تتعلق بقدرتها القوية على عرض المستضدات وتحفيز استجابة قوية من خلايا T من نوع CD8+ ضد مستضدات الورم. من الجدير بالذكر أن هذه الخلايا تعبر عن

مستويات منخفضة جدًا من TLR7 و TLR8 و TLR9؛ ومع ذلك، فإنها تعبر عن مستويات عالية من TLR3، وهو مستقبل آخر موجود في الأجسام الداخلية يستجيب لـ dsRNA.

تظهر مادة Poly-ICLC تأثيرات مناعية واسعة النطاق، سواء مناعية فطرية أو مكتسبة، وقد تم إثبات أنها مادة مساعدة واعدة للقاحات بسبب تحفيزها القوي للإنترفيرونات من النوع الأول (IFNs). بناءً على ذلك، تم استخدامها لأول مرة كمنشط للإنترفيرون بجرعات عالية في التجارب المتعلقة بالسرطان، مما أدى إلى سمية عالية متوقعة. ومع ذلك، عند استخدامها بجرعات أقل، تمكنت من تحفيز دفاعات الجسم بشكل أوسع، وتقديم تأثير مساعد قوي، بالإضافة إلى تأثيرات مضادة للنمو الفطري والفيروسات.

يُعتقد أن النشاط المضاد للأورام والفيروسات لمادة Poly-ICLC يعتمد على تحفيزها لمستقبلات TLRs و MDA5 (وهو مستقبل آخر في السيتوبلازم) وتفعيلها المتزامن للإنترفيرونات وسيتوكينات أخرى، وكذلك تحفيزها لجزيئات MHC. بالإضافة إلى ذلك، قد يساعد تحفيز الـ dsRNA لعوامل تكميلية مختلفة مثل B7-H2، CD40، و OX40 في التغلب على آليات التهرب التي قد تتواجد في الورم نفسه.

تمت دراسة تأثيرات مادة Poly-ICLC في تحسين البقاء على قيد الحياة في العديد من نماذج الأورام في الفئران. ففي نموذج الليفوما، أظهر إعطاء مادة Poly-ICLC عن طريق الحقن داخل الصفاق تحسینًا ملحوظًا في البقاء على قيد الحياة وكان مرتبطًا بفعالية الخلايا البلعمية الصفاقية في قتل الأورام. كما ساعدت Poly-ICLC في تحسين بقاء الفئران في نماذج الأورام مثل الأرومات الدبقية، الميلانوما، والأرومات الليفية. وعند دمج Poly-ICLC مع لقاح قائم على الببتيد للأرومات الدبقية، أظهرت المادة قدرتها على تحفيز اختراق الليفومايات الورمية وتوليد بصمة إنترفيرون (IFN).

كما تم استخدام Poly-ICLC كمنشط للقاح مع مستضد الورم E7 في نموذج سرطان عنق الرحم في الفئران، مما أظهر توسعًا في خلايا CD8+ T الخاصة بالمستضد وكذلك تراجع الأورام.

على الرغم من أن Poly-ICLC يمكن أن تحفز استجابات ضد الأورام باستخدامها كعلاج منفرد، فإن فريقنا قد طور نهجًا مركبًا في نموذج اللمفوما A20 في الفئران، حيث يتم استخدام Poly-ICLC لتنشيط خلايا العارضات المناعية داخل الورم بعد علاج الفئران بالإشعاع منخفض الجرعة وحقن Flt3L داخل الورم.

(الشكل ٢.٩). تُظهر الأبحاث الحديثة أن استخدام Poly-ICLC في نماذج الفئران يُسهم في تحقيق انكماش الورم وشفاء حوالي ثلث الحيوانات تقريبًا. وقد أظهرت دراسات إضافية أن إضافة حطر النقاط التنشيطية باستخدام الأجسام المضادة لـ PD-1 (anti-PD-1 mAb) يؤدي إلى انكماش الأورام في معظم الحالات، مما يعزز أهمية تحفيز الالتهاب داخل الورم وتعديل البيئة المناعية المثبطة في الورم لتحقيق الاستجابة المناعية المثلى ضد الأورام.

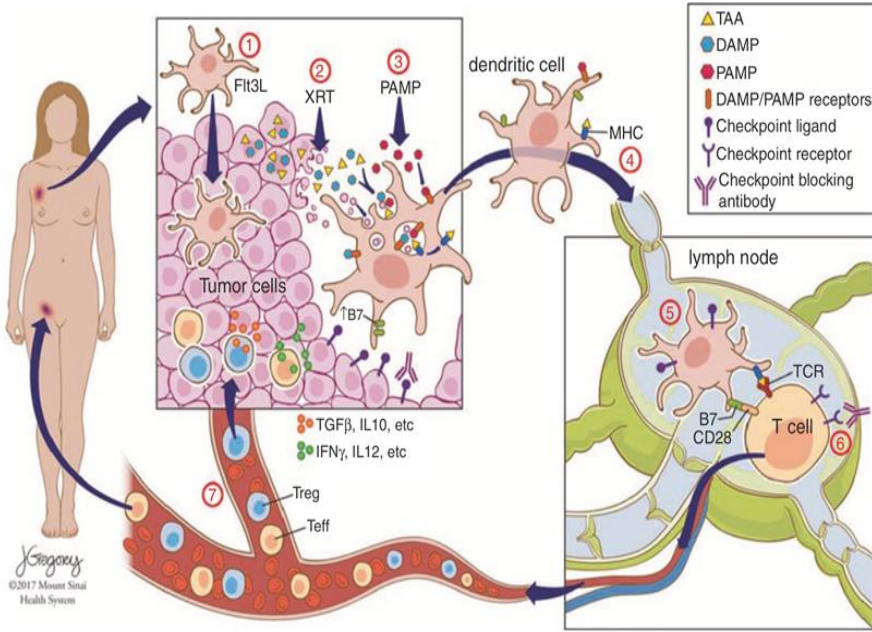
تم استخدام Poly-ICLC في العديد من التجارب السريرية لعلاج الأورام الصلبة واللمفوما، حيث أظهرت هذه التجارب نتائج متباينة من حيث النجاح السريري، لكنها أظهرت أيضًا بيانات واعدة تُظهر قدرة المادة على تحفيز الاستجابة المناعية تجاه مستضدات الأورام. استنادًا إلى هذه الدراسات وغيرها في البشر، تظهر Poly-ICLC كعنصر مناعي قوي للقاحات السرطان وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، نظرًا لدورها كمساعد في تعزيز امتصاص المستضدات، والعرض العابر للمستضدات، وتحويل الاستجابة المناعية تجاه الأورام لتصبح من نمط Th1.

في إحدى التجارب التي شملت 22 مريضًا مصابًا بأورام دبقية خبيثة متكررة، تم استخدام خلايا مناعية ذاتية محملة بالببتيدات TAA الاصطناعية، تم إعطاؤها مع

Poly-ICLC عبر الحقن العضلي، مما أسفر عن استجابات قوية من خلايا T الخاصة بالمستضد، مما أشار إلى احتمال تحسن البقاء على قيد الحياة. في تجربة مشابهة باستخدام لقاح قائم على الببتيدات في مرضى سرطان المبيض المتقدم، أظهرت المادة قدرة كبيرة على تحفيز الأجسام المضادة الخاصة بـ NY-ESO-1 بالإضافة إلى استجابة خلايا T الخاصة بالمستضد في عشرة من أصل أحد عشر مريضاً تلقوا العلاج بـ Poly-ICLC.

تم استخدام Poly-ICLC أيضاً في دراسات لإعطاء لقاحات تعتمد على مستضدات السرطان المختلفة مثل MAGE-A3 و NY-ESO-1، حيث أظهرت البيانات قدرة هذه اللقاحات على تحفيز استجابات خلوية وسائلة ضد المستضدات.

الحقن داخل الورم بـ Poly-ICLC كعلاج موضعي لا يزال قيد الدراسة، سواء كعلاج منفرد أو بالاشتراك مع علاجات أخرى. في دراسة جارية، أظهرت مريضة مصابة بسرطان عضلي في الوجه تقدماً ملحوظاً مع تحفيز التهاب داخل الورم، يليه انكماش كبير للورم. وفي دراسة أخرى، يتم إعطاء Poly-ICLC مع فلات L3 المحسنة وعلاج إشعاعي منخفض الجرعة لتحفيز الاستجابة المناعية الجانبية، حيث أظهرت تقارير أولية زيادة في خلايا العارضات المناعية داخل الورم وتراجع في الأورام المعالجة وكذلك المرض الجهازى في بعض المرضى المصابين بسرطان الغدد الليمفاوية الجريبي المتقدم (الشكل ٢.٩).



الشكل ٢.٩: بروتوكول ISV الجديد. يؤدي حقن *Fit3L* داخل الورم (1) إلى تجنيد خلايا العارضات المناعية (DCs) إلى الورم، التي تقوم بعد ذلك بالتقاط المستضد بعد الإشعاع منخفض الجرعة (2)، ويتم تنشيط خلايا DCs عن طريق حقن العوامل المحفزة للمستقبلات (PAMPs) مثل *Poly-ICLC* داخل الورم (3)، مما يؤدي إلى تنشيط خلايا DCs المحملة بالمستضد، والتي تهجر بعد ذلك إلى العقد اللمفاوية المجاورة (4)، حيث تتفاعل مع خلايا T الخاصة بمستضد الورم (5). يمكن تجاوز عتبة تنشيط خلايا T المحددة للورم التي أصبحت متقدمة أو مرهقة من خلال إضافة حطر النقاط التفتيشية (6)، ثم تنتقل خلايا T الفعالة إلى مواقع الورم في جميع أنحاء الجسم (7) لتحقيق التأثير المناعي الجهازى ضد الورم وتعزيز الذاكرة المناعية الخاصة بالورم.

٥.٩ تعديل الخلايا المناعية المثبطة في الورم

بينما يمكن للعديد من العلاجات الأحادية والعلاجية المركبة التي قمنا بمراجعتها حتى الآن تحفيز خلايا T المستهدفة للورم واستجابة مناعية لدى بعض المرضى، فإن العديد من المرضى يظلون مقاومين لهذه العلاجات. ومن المحتمل أن يكون ذلك نتيجة للعمل المعاكس لاستجابة خلايا T في مواجهة القوى المناعية الأخرى التي تؤثر في بيئة الورم الدقيقة، مثل الأنماط الفرعية للخلايا النخاعية واللمفاوية التي تمارس تأثيرًا مثبتًا قويًا على المناعة. من خلال إفراز الكيمائيات والسيتوكينات المثبطة للمناعة بالإضافة إلى الاتصال المباشر بين الخلايا، تعزز الخلايا الخبيثة تطوير وتجميع خلايا T التنظيمية (Tregs) والخلايا البلعمية المرتبطة بالورم (TAMs) .

تُعد خلايا T التنظيمية (Tregs) خلية حاسمة مسؤولة عن تعديل استجابة خلايا T الفعّالة، وقد أظهرت الأدبيات العلمية أن الخلايا الخبيثة تفرز الكيمائيات التي تجذب Tregs داخل الورم، والتي تعمل على إعاقة تكاثر خلايا T الفعّالة وتعطيل نشاطها السمي وتدميرها للخلايا الشكل (٣.٩). كما ذُكر سابقًا، بالإضافة إلى تأثيراتها السمية على خلايا السرطان، أظهرت بعض العلاجات الكيميائية مثل السيكلوفوسفاميد، الأنثراسيكلينات، والعوامل البلاتينية أنها تملك سُمّية تفضيلية تجاه Tregs مقارنةً بخلايا T الفعّالة. في المرضى الذين عُولجوا بالكيموإيمونوتيرابي، أظهرت إحدى الدراسات إعادة تكوّن سريع لعدد خلايا CD8+ و NK ووظائفها، بينما بقي قسم خلايا CD4+ وخاصةً Tregs مستنفدًا لمدة تصل إلى عام. في حين أن العلاج الكيميائي قد يلعب دورًا في تحضير المرضى قبل التطعيم، فإن معظم العوامل قد تعيق استجابات اللمفاويات المثلى، لذا لنقليل عدد Tregs بطريقة أكثر تحديدًا، دمجت بعض تجارب اللقاح داكلوزوماب، وهو جسم مضاد مضاد لـ CD25 البشري والذي يقلل عدد Tregs. على الرغم من أن التأثير السريري النهائي في هذه

التجارب المبكرة كان ضئيلاً، إلا أن العلاج قلل بشكل فعال من عدد Tregs في الدورة الدموية ويمكن النظر فيه لاستخدامه جنباً إلى جنب مع العلاجات المناعية المركبة الأخرى.

مثل خلايا الورم، تعبر خلايا TAMS و MDSCs عن مستويات عالية من المستضدات المثبطة على سطحها بما في ذلك PD-L1 ومن خلال السيتوكينات والتعديل المباشر، تساهم في تقدم الشيوخة داخل خلايا T الورمية أو تحويل النمط الظاهري بعيداً عن الوظائف السمية المثلى؛ وجودها وانتشارها يرتبط بشكل غير مفاجئ بتوقعات سيئة. بينما هناك نقص في علامات سطحية مستضدية محددة على MDSCs و TAMS التي تسمح باستهدافها، فإن كيناز التيروسين في بروتون (BTK) يُعبر عنه في MDSCs ، وقد أظهرت معاملة MDSCs من الفئران والبشر بمثبط Tec-kinase إيبروتينيب أنها تُضعف بشكل كبير هجرة الخلايا.

إيبروتينيب، الذي تم تطويره لاستهداف بروتين كيناز التيروسين في بروتون (BTK) ، يعمل أيضاً على كينازات أخرى من عائلة Tec مثل كيناز T-cell القابل للتحفيز بواسطة (ITK) IL-2 ، والذي يمكنه تعديل نضوج خلايا T نحو نمط فعال، مما يساعد في مقاومة البيئة المثبطة للمناعة. أظهرت دراسة قبل سريرية حديثة حول بروتوكول التطعيم المعتمد على CpG مع إيبروتينيب كعامل مساعد لتعزيز الاستجابة المناعية المضادة للأورام. يستخدم إيبروتينيب الآن بالتوازي مع مجموعة متنوعة من المركبات المناعية، بما في ذلك الأجسام المضادة التي تمنع نقاط التفتيش، مع نتائج سريرية واعدة.

كما تظهر دراسات سريرية وقبل سريرية واعدة حول مركبات مناعية أخرى مثل ليناليدوميد، مما يشير إلى دور محتمل لها كعوامل مساعدة في بروتوكولات اللقاح. في إحدى الدراسات قبل السريرية التي تركزت على النشاط المثبط للمناعة للخلايا السرطانية، تم العثور على أن الخلايا للمفاوية المتسللة إلى الورم (TILs) تنقر إلى

خلايا الورم والخلايا المثبطة المناعية المُجندة مثل الخلايا التائية المنظمة (*Tregs*) ، والخلايا البلعمية المرتبطة بالورم (*TAMs*) ، والخلايا الجذعية المشتقة من الدم (*MDSCs*) في هروب الورم من المناعة عن طريق إفراز السيتوكينات التي تميل إلى تميل الاستجابة الفعالة، فضلاً عن تحويل (*DAMPs* مؤشرات التنبيه المحتمل للورم) النشطة مثل *ATP* إلى الأدينوزين المثبط.

ختامًا، يشهد مجال علاج السرطان المناعي تطورًا سريعًا، مع العديد من الأجسام المضادة المثبطة والمعاكسة للمستقبلات التي تخضع حاليًا للتجارب السريرية. وعلى الرغم من أن هذه العلاجات تعد بوعود كبيرة، فإن الدراسات حول تثبيط *CTLA-4* و *PD-1* أظهرت أن الأورام الملتهبة هي الأكثر استجابة للعلاجات المناعية.

ولذلك، فإن العلاجات المناعية المحلية، مثل الأساليب التي تركز على توجيه الخلايا العارضة للمستضدات إلى الورم، وتحفيز موت الخلايا المناعية المسبب للورم ومسارات الالتهاب جنبًا إلى جنب مع الأجسام المضادة المثبطة/المحفزة للمستقبلات، مثبطات كيناز التيروسين، أو الأدوية المناعية الأخرى، من المرجح أن تحقق أفضل استجابات سريرية وذاكرة مناعية أكثر استدامة.

الفصل العاشر

الفصل العاشر

الأجسام المضادة الموجهة نحو الأورام

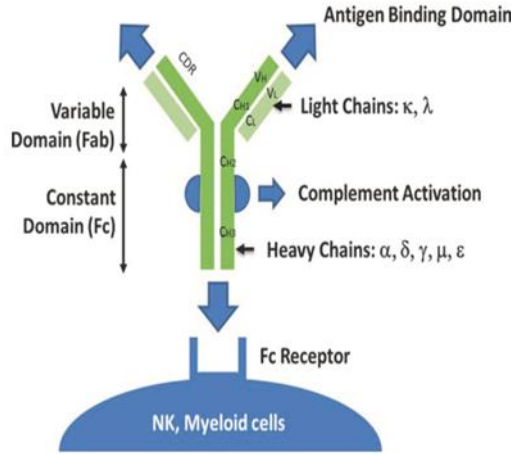
١.١٠ المقدمة

في نهاية القرن التاسع عشر، وتحديدًا في عام 1894، أظهر الدكتور بيير-بول إميل رو من معهد باستور في بريس فعالية العلاج بالمصل سوريًا في علاج الدفتيريا. وبعد قرن من الزمان، في عام 1994، أظهر البروفيسور رونالد ليفي من جامعة ستانفورد في كاليفورنيا، الولايات المتحدة، أنه يمكن أيضًا استخدام الأجسام المضادة لعلاج السرطانات. ومنذ ذلك الحين، تم إحراز تحسينات كبيرة في تصميم وإنتاج الأجسام المضادة، وأصبحت الآن جزءًا من العلاجات التقليدية للعديد من أنواع السرطان. وفي الآونة الأخيرة، أُثبت أن الأجسام المضادة يمكن أن تُستخدم أيضًا لتحفيز المناعة التكيفية ضد الأورام لدى المرضى المصابين بالسرطان، عن طريق استهداف المستقبلات المساعدة المثبطة التي تُعبر على سطح خلايا T. وتفتح النتائج الواعدة التي تم الحصول عليها باستخدام هذه الأجسام المضادة المناعية المعدلة العديد من الآفاق للاستراتيجيات التأزيرية المشتركة بين الأجسام المضادة المستهدفة للأورام والأجسام المضادة المستهدفة لجهاز المناعة.

٢.١٠ من الأجسام المضادة متعددة النسائل إلى الأجسام المضادة وحيدة النسيلة

عند تمايز خلايا B إلى خلايا بلازمية، يمكن لهذه الخلايا إفراز مستقبلات الخلايا (BCR) B في شكل قابل للذوبان يُسمى الأجسام المضادة. الأجسام المضادة هي إيمونوغلوبولينات مكونة من سلسلتين ثقيلتين وسلسلتين خفيفتين (انظر الشكل ١.١٠). في البشر، توجد نوعان من السلاسل الخفيفة (κ و λ) وخمسة أنواع من سلاسل Ig الثقيلة (γ ، ϵ ، δ ، α ، و μ). يتم تصنيف الأجسام المضادة إلى خمس فئات وفقًا لبنية السلاسل الثقيلة IgA، IgG، IgE، IgD، و IgM. من بين هذه

الفئات، تعد IgG هي الأكثر وفرة، حيث تشكل حوالي 80% من الإيمونوغلوبولينات في مصل الدم البشري. في البشر، هناك أربع فئات فعية من IgGs (IgG1، IgG2، IgG3، و IgG4)، كل منها لها خصائص بيولوجية مميزة. تتمتع الإيمونوغلوبولينات بوزن جزيئي يقرب 150 كيلو دالتون. يمكن لهذه البروتينات الكبيرة أن تُقطع اصطناعياً بواسطة البروتيازات إلى جزئين: منطقة Fab التي تحوي على منطقة التعرف على الهدف في الجسم المضاد ومنطقة Fc التي يمكن أن تتخذ أشكالاً مختلفة حسب نوع الإيمونوغلوبولين (انظر الشكل ١.١٠).



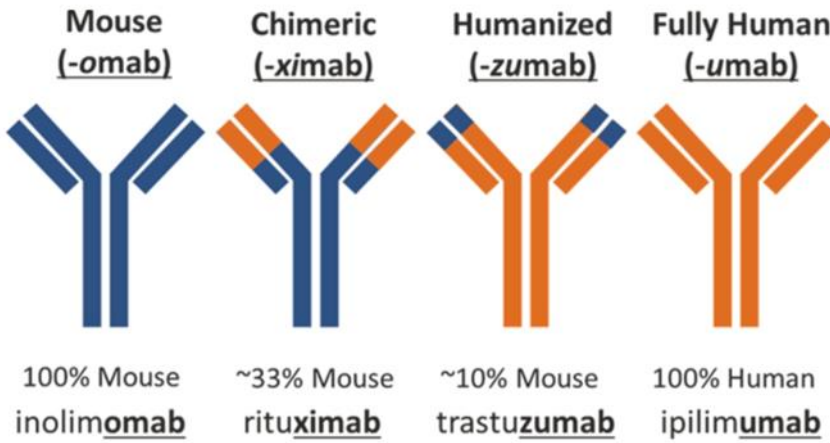
الشكل ١.١٠: البنية الجزيئية للأجسام المضادة تحتوي الأجسام المضادة من الأنواع IgA و IgD و IgE و IgG على موقعين للارتباط بالمستضد. يمكن أن تكون الأجسام المضادة من نوع IgA ثنائية الشكل (ديميري)، بينما الأجسام المضادة من نوع IgM تكون خماسية الشكل. الأجسام المضادة أحادية الشكل تحتوي على موقعين للارتباط بالمستضد لكل جزيء. توجد مواقع الارتباط بالمستضد في المناطق المحددة للتكامل (CDRs) داخل جزء Fab من الجسم المضاد. يُعبر عن Fab كاختصار لعبارة "الارتباط بالمستضد"، ويتكون من مجالات مرتبطة بالسلسلة الخفيفة (VL، GL) ومجالات مرتبطة بالسلسلة الثقيلة (VH)، (CH1) أما جزء Fc من الجسم المضاد فيحتوي على مجالي CH2 و CH3 من السلاسل الثقيلة. يمكن أن يرتبط هذا الجزء بمجموعة واسعة من المستقبلات المرتبطة بالخلايا (مثل مستقبلات Fc).

تم الحصول على أول الأجسام المضادة العلاجية عن طريق تحصين الحيوانات الكبيرة (مثل الخيول) ضد المستضد المستهدف (مثل سم الدفتيريا)، مما أدى إلى إنتاج أجسام مضادة متعددة النسائل في المصل والتي تتعرف بشكل محدد على العديد من الأبيتوبات (المناطق المستهدفة) للمستضد. ثم تم استخدام مصل هذه الحيوانات لعلاج المرضى (مثل مرض الدفتيريا). كانت هذه الأجسام المضادة متعددة النسائل مسؤولة عن العديد من الآثار الجانبية لدى المرضى، وذلك بسبب طبيعتها الغريبة التي يمكن أن يتعرف عليها جهاز المناعة لدى المضيف ورفضها.

وصف كوهلر وميليستين في عام 1975 تقنية الهجينة (hybridoma) التي تسمح بتوليد أجسام مضادة وحيدة النسيلة محددة للمستضد. تتضمن هذه التقنية تحصين القورض (مثل الفؤان والهامستر) ضد مستضد معين، ومن ثم جمع خلايا B من الطحال للحيوانات المحصنة. ثم يتم دمج هذه الخلايا مع خلايا سوطان بلازمية غير منتجة للأجسام المضادة (مثل الخلايا المايلوما). تُسمى هذه الاندماجات بين خلية B-لمفاوية أساسية وخلايا المايلوما "هجينة" (hybridoma). يتم فصل خليط الخلايا الهجينة إلى آبار ثقافة فودية، حيث يمكن فحص الأبار لتحديد الخلايا الهجينة التي تفرز الجسم المضاد المطلوب. يمكن توسيع الخلايا الهجينة في المختبر، ويمكن تركيز الأجسام المضادة وتنقيتها من المصل المحيط بالثقافة.

منذ وصف تقنية الهجينة، تم تطوير العديد من التقنيات الأخرى، عادة بهدف تحسين إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة وتقليل مناعيتها. في الواقع، يمكن أن يتم التعرف على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المشتقة من القورض كأجسام غريبة من قبل جهاز المناعة البشري، مما يسبب إنتاج أجسام مضادة ضد الفؤان (HAMA) يمكن أن تؤدي المستويات العالية من HAMA إلى زيادة معدل

التخلص من الجسم المضاد وحيد النسيلة من الدم، مما يقلل من فعاليته. كما يمكن أن تكون HAMA مسؤولة عن ردود فعل تحسسية شديدة أو تفاعلات مشابهة للتأق. لذلك، تم تطوير العديد من الاستراتيجيات لتقليل مناعية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المشتقة من القورض، مما أتاح إنتاج أجسام مضادة هجينة بشوية/فئوية أو أجسام مضادة بشوية، وفي النهاية أجسام مضادة بشوية بالكامل.



الشكل ٢.١٠: التسمية وأهمية أسماء الأجسام المضادة وحيدة النسيلة على عكس الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المشتقة من الفؤان أو الهجينة، تعتبر الأجسام المضادة البشرية والمعدلة وراثيا (البشرية جزئيا) أقل مناعية، وبالتالي فإنها تتحمل بشكل أفضل ولها خصائص حركية بوائية أفضل.

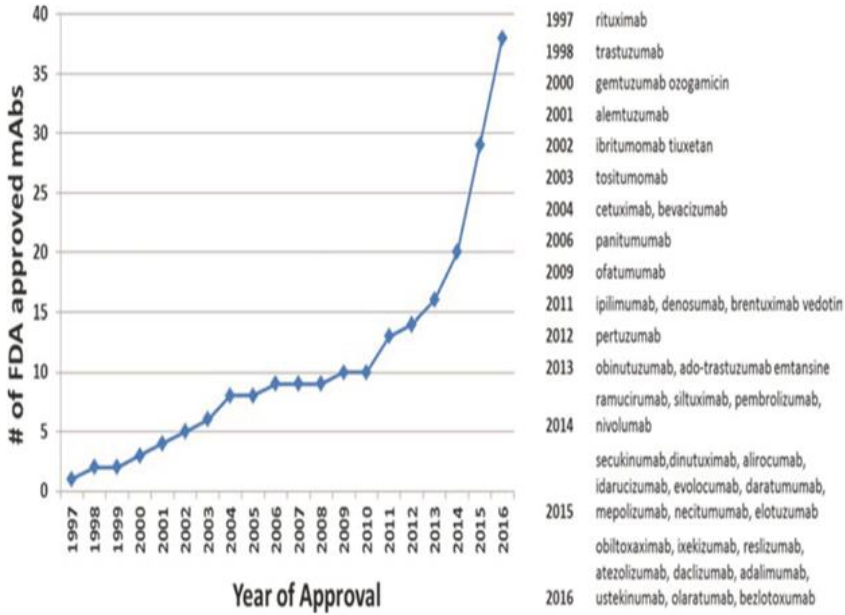
درجة "تأنس" الأجسام المضادة وحيدة النسيلة محددة في أسمائها (الشكل ٢.١٠). تحوي الأجسام المضادة الهجينة على السلاسل الثقيلة والخفيفة المتغورة من الفؤان في مكون الـ Fab، مما يتيح لها الحفاظ على خصوصية الارتباط بالمستضد للجسم المضاد الفئوي الأصلي. يتم دمج هذه الأجزاء المتغورة وراثيا مع مناطق

الإيمونوغلوبولين الثابتة البشرية (مناطق Fab الثابتة ومناطق Fc الثابتة). كانت هذه الهجنة وسيلة للحفاظ على خصوصية الجسم المضاد وقوته مع تقليل مناعيته لدى المرضى الأصحاء. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المألوفة تحوي على مناطق إطار بشوية مدمجة في المناطق المتغرة، بحيث لا تُحتفظ إلا بالمناطق المحددة للتكامل (CDRs) التي تحمل القوة على الارتباط بالمستضد. تم إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة البشرية بالكامل بفضل الفؤان المعدلة وراثيا التي تحوي على جينات الإيمونوغلوبولين البشرية. هذه الفؤان يمكنها إنتاج أجسام مضادة بشوية بالكامل عند تحصينها. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة البشرية بالكامل تتمتع بمناعة منخفضة، وبالتالي تولد مستويات منخفضة من الأجسام المضادة ضد الإنسان (HAHA). عادة لا تؤثر المستويات المنخفضة من HAHAs بشكل كبير على الحركية النائية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة البشرية، وتسبب مستويات منخفضة من ردود الفعل المرتبطة بالحقن (>5% من المرضى).

٣.١٠ الأجسام المضادة وحيدة النسيلة: منصة متعددة الاستخدامات لعلاج السرطان

في عام 1982، أظهر ليفي وزملاؤه لأول مرة أنه يمكن الحصول على استجابة للأورام لدى المرضى المصابين بسرطان الغدد الليمفاوية من الخلايا B بعد إعطاء جسم مضاد وحيد النسيلة مضاد للأورام تم تصميمه لاستهداف مستقبلات الخلايا B (BCR) المحددة في أورامهم الخبيثة. كانت هذه الأجسام المضادة العلاجية الأولى بمثابة بداية لمفاهيم العلاج المستهدف للأورام والطب الشخصي. لكن محدودية هذه الطريقة تكمن في أنها كانت تتطلب إنتاج جسم مضاد وحيد النسيلة مخصص ضد BCR لكل مريض على حدة. لتجاوز هذه المحدودية، تم تطوير جسم مضاد وحيد النسيلة ضد CD20، وهو مستضد يتم التعبير عنه بشكل شائع على سطح خلايا B

وبالتالي على خلايا الأورام اللمفاوية من الخلايا B. أصبح هذا الجسم المضاد، الذي يُسمى "ريتوكسيماب"، أول جسم مضاد وحيد النسيلة يحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج السوطان. منذ ذلك الحين، تم الموافقة على العديد من الأجسام المضادة المستهدفة للأورام في علاج السوطان وأغراض طبية أخرى (انظر الشكل ٣.١٠).



الشكل ٣.١٠: الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي حصلت على موافقة إدارة الغذاء والدواء (FDA) تشمل ما يلي: ريتوكسيماب (CD20)، تراستوزوماب (HER2)، جيمتوزوماب أوزوغاميسين (CD33)، ألنيمتوزوماب (CD52)، إبريتوكسيماب تيكسيان (CD20)، توسيتوموماب (CD20)، سيتوكسيماب (EGFR)، بيفاسيزوماب (VEGFR)، بانيتيوموماب (EGFR)، أوفاتوموماب (CD20)، دينوسوماب (RANKL)، برينتوكسيماب فيوتين (CD30)، إبيليموماب (CTLA4)، بيرتوزوماب (HER2)، أوبنوتوزوماب (CD20)، راموسيروماب (VEGFR2)، سيلتوكسيماب (IL6)، بيمبروليزوماب ونيفولوماب (PD-1)، سيكيوكينيوماب (IL-17A)، دينوتوكسيماب (GD2)، أليروكوماب وإيفولوكوماب (مشطاً

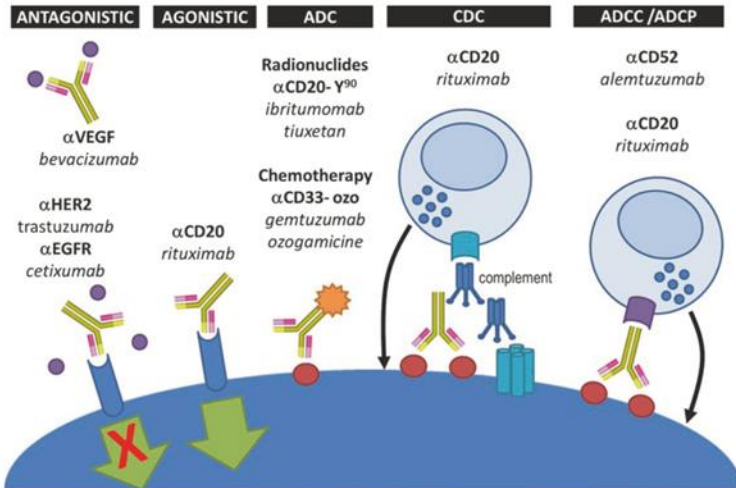
(PCSK9)، إيداروكيزوماب (دابيفاتون)، دراتوموماب (CD38)، ميوليزوماب (IL-5)، نيسيتوموماب (EGFR)، إلتوزوماب (SLAMF7)، أوبيليتوكسازوماب (بكتيريا الأنثراكس)، إيكسيكيزوماب (IL17A)، ريسليزوماب (IL-5)، أتروليزوماب (PD-L1)، دكلزوماب (CD25)، أداليموماب (TNF)، يوستيكنوماب (IL-2 و IL-23)، أولاتوماب (PDGFR- α)، بيزلوتوكسوماب (توكسين الكلوسترديوم ديفيسيل B).

من الأجسام المضادة المستهدفة للأورام الأكثر وصفاً تلك الموجهة ضد CD20 في أورام الخلايا اللمفاوية من الخلايا B (مثل ريتوكسيماب)، وضد HER-2 (مثل تاستوزوماب) في سوطانات الثدي إيجابية HER2، وضد EGFR (مثل سيتوكسيماب) في سوطان الخلايا الحرفية في الرأس والعنق وسوطان القولون والمستقيم من النوع الوري RAS. يمكن نظوياً استهداف جميع أنواع المستضدات باستخدام الأجسام المضادة، بما في ذلك المستضدات غير الببتيدية مثل الجانجليوزيدات. الجانجليوزيدات هي جزيئات تتكون من جليكوسفينغوليبيد (سواميد وأوليغوسكريد) مع حمض الساليسيليك واحد أو أكثر مرتبط بسلسلة السكر. وقد أظهرت الأبحاث مؤخرًا أن الجسم المضاد وحيد النسيلة الموجه ضد الجانجليوزيد GD2 يمكن أن يحسن بقاء الأطفال المصابين بسوطان الورم العصبي عالي المخاطر ورم الأرومة العصبية (Neuroblastoma).

١.٣.١٠ آليات عمل الأجسام المضادة المستهدفة للأورام

تمتلك الأجسام المضادة وحيدة النسيلة خصائص جوهرية متعددة يمكن استغلالها ضد الخلايا السوطانية. يمكن لهذه الأجسام أن تكون ذات تأثير سام مباشر على الخلايا السوطانية من خلال تحفيز موت الخلية عند ارتباطها بالمستضد الخاص بالورم الموجود على الغشاء الخرجي للخلية السوطانية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن اختيار الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بناءً على خصائصها المضادة لعوامل نمو

الأورام، وذلك إما بارتباطها مع الروابط (ligands) أو من خلال حجب مستقبلاتها (الشكل ٤.١٠). عندما تعمل الأجسام المضادة على تغطية سطح الخلايا السرطانية، فإن الجزء الطرفي منها (المعروف بمنطقة FC) يمكن أن يحفز تدمير الخلية المستهدفة عبر آليات تأثير الجهاز المناعي للمضيف. أولاً، يمكنها تنشيط إتريمات نظام المتممة (Complement System)، مما يؤدي إلى مهاجمة مباشرة لغشاء الخلية السرطانية أو استدعاء الخلايا المناعية عبر مستقبلات المتممة (وتعرف هذه الآلية بالتسمم الخلوي المعتمد على المتممة، CDC). ثانياً، يمكنها تنشيط الخلايا المناعية الفطرية السامة مثل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cells) عبر تفعيل مستقبلات FC غاما (وتُعرف هذه الآلية بالتسمم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة، ADCC) (الشكل ٤.١٠) وأخيراً، عند تغطية الخلايا المستهدفة، يمكن لمنطقة FC في الأجسام المضادة أن تحفز عملية البلعمة للخلايا السرطانية من خلال تنشيط مستقبلات FC غاما (FcγR) الموجودة على الخلايا الوحيدة/البلعمية (وتُعرف هذه العملية بالبلعمة الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة، ADCP).



الشكل ٤.١٠: آليات عمل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام يمكن تصميم الأجسام المضادة لتعمل على حجب مستقبل معين أو ربيطه (خاصية مضادة)، أو يمكن أن

تكون لها أنشطة منشطة ذاتياً من خلال تحفيز المستقبلات مباشرة (على سبيل المثال، تحفيز إشارات موت الخلايا المبرمج).تستطيع الأجسام المضادة المستهدفة للأورام أن تحمل مواد مشعة أو أدوية كيميائية لتوصيل التأثير السام مباشرة إلى منطقة الورم (المعروفة بالتوايط النوائي للجسم المضاد، ADC).بالإضافة إلى ذلك، يمكن تحسين تصميم منطقة FC للأجسام المضادة لتعزيز قدرتها على تحفيز التسمم الخلوي المعتمد على المتممة (CDC)، أو التسمم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة (ADCC)، أو البلعمة الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCP).

٢.٣.١٠ هندسة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام

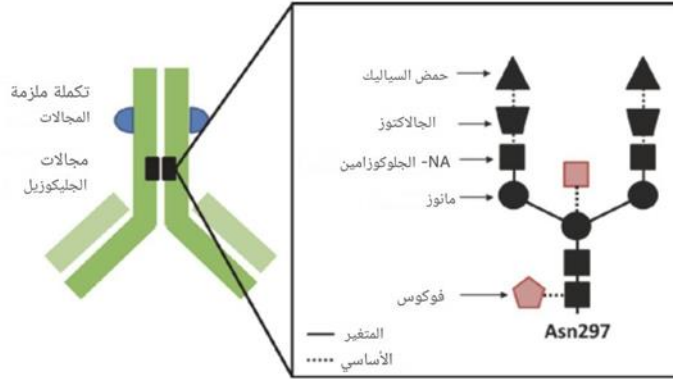
تم إثبات دور الموت الخلوي بوساطة منطقة FC من خلال دراسات سريرية استرجاعية أظهرت القيمة التنبؤية لتعدد الأشكال في مستقبلات FcR γ لدى مرضى اللmfوما من نوع B-cell الذين عُولجوا بأجسام مضادة وحيدة النسيلة مضادة لـ CD20، وكذلك لدى الأطفال المصابين بورم الأرومة العصبية (Neuroblastoma) الذين تلقوا علاجاً بأجسام مضادة وحيدة النسيلة مضادة لـ GD2. بناءً على ذلك، تم تصميم معظم الأجسام المضادة المستهدفة للأورام لتحسين فعاليتها البيولوجية. تم تصميم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام بنمط IgG1 المعروف بامتلاكه ألفة عالية لمستقبلات Fc γ ، وخاصة CD16a (المعروف أيضاً بـ γ R111aFc)، مع قوة على تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية (NK cells) لتنفيذ التسمم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة (ADCC). على الرغم من أن استخدام IgG1 كان يعتمد بشكل أساسي على دوره مع خلايا NK في الدم، تشير بيانات حديثة إلى أن IgG2 يمكنه أيضاً تحقيق ADCC من خلال خلايا نقوية (Myeloid) تعبر عن مستقبلات γ Rfc.

في منطقة CH2 التابعة لمنطقة FC في الأجسام المضادة، يمكن لبعض الأحماض الأمينية، خاصة Asn297، أن تخضع لعملية Glycosylation. يؤثر نوع

الغليكوزييلات على ألفة الجسم المضاد لمستقبلات γ RFC وعلى قدرته في تحفيز التسمم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة (ADCC). أصبح بالإمكان الآن هندسة الغليكوزييلات في الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لتعزيز نشاطها في ADCC (الشكل ٥.١٠). على سبيل المثال، تمت الموافقة على Obinutuzumab، وهو جسم مضاد مضاد لـ CD20 من نوع الفوكوز بفعالية محسنة في ADCC مقارنة بـ Rituximab، لعلاج سرطان الدم الليمفوي المزمن.

نظرًا لقوتها على استهداف الخلايا السوطانية بشكل دقيق، تُستخدم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الآن لتوصيل مركبات سامة مباشرة إلى الخلايا السوطانية وتقليل السمية غير المستهدفة. على سبيل المثال، يتم ربط الأجسام المضادة بمركبات سامة للخلايا مثل Gemtuzumab ozogamicin (الاسم التجريبي: Mylotarg)، وهو جسم مضاد مضاد لـ CD33 يُستخدم في علاج سرطان الدم النخاعي الحاد. كما تمت الموافقة على الجسم المضاد Brentuximab vedotin (الاسم التجريبي: Adcetris®) لعلاج لمفومة هودجكين، وهو جسم مضاد مضاد لـ CD30.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام الأجسام المضادة لتوصيل جزيئات مشعة مباشرة إلى الخلايا السوطانية، مثل 90Y-Ibritumomab (الاسم التجريبي: Zevalin®)، وهو جسم مضاد معدل مضاد لـ CD20 تم تطويره لعلاج لمفومات اللاهودجكين.



الشكل ٥.١٠: حالة الغليكوزيلات في الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لآلة الفوكوز أو إلغاء الغلوكوزامين أسيتيل الثنائي المتقاطع (باللون الأحمر) يعزز ألفة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لمستقبلات FC وقدرتها على تحفيز التسمم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة (ADCC).

٤.١٠ من الأجسام المضادة المستهدفة للأورام إلى الأجسام المضادة المستهدفة للمناعة (والعكس)

على الرغم من أن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام قد أظهرت فوائد سريرية وأصبحت من العلاجات المعتمدة في عدة أنواع من السوطان، إلا أن هذا النجاح لم يكن عالمياً. فقد فشلت العديد من الأجسام المضادة للأورام في تطويرها السريري، إما لأنها لم تتمكن من تحفيز آليات الاستجابة المناعية بشكل فعال (مثل انخفاض مستوى التعبير عن المستضد المستهدف، انخفاض النفاذية في البيئة الدقيقة للأورام، إلخ)، أو بسبب هروب الخلايا السوطانية من خلال تقليل تعبير المستضد المستهدف (مثل تحول خلايا لمفوما الخلايا البائية إلى سلبية بالنسبة لـ CD20). علاوة على ذلك، مثل العلاجات السلبية الأخرى، تقتصر فاعلية

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام على مدة بقائها في الجسم، ويمكن أن يحدث الانتكاس عند التوقف عن العلاج.

من جهة أخرى، قد يكون تحفيز النظام المناعي التكييفي عن طريق استهداف الإشارات المساعدة/المنشطة المعبر عنها على خلايا T قارًا على توليد مناعة مضادة للأورام نشطة وطويلة الأمد. أيضًا، نظرًا لأن المستضدات المحددة للأورام ليست مستهدفة في هذا النوع من الأجسام المضادة المناعية، فإن هذه الأجسام المضادة المناعية ليست محددة للمرض، وبالتالي يمكن أن تحقق مناعة مضادة للأورام واسعة ونشطة ضد العديد من المستضدات السوطانية، مما يساعد على التعامل بشكل أفضل مع تباير الأورام وتقليل فرص الهروب المناعي.

كانت أول الأجسام المضادة المستهدفة للمناعة المعتمدة من FDA و EMA تلك التي تستهدف CTLA-4 (مستضد الخلايا التائية السامة 4) و PD-1 و PD-L1 (الاستجابة الموجهة-1 و ligand الخاص بها). جميع الأجسام المضادة ضد PD-1 و PD-L1 في التطوير السوي حاليًا هي أجسام مضادة أحادية النسيلة مضادة، لأنها تحمل Isotype IgG4 (مثل Nivolumab من BMS، و Pembrolizumab من Merck/MSD) أو تحمل IgG1 المعدلة (مثل Atezolizumab من Roche و Durvalumab من AstraZeneca) لتجنب التفاعل مع γ RFC. الاستثناء الوحيد هو Avelumab (من Pfizer) الذي هو IgG1 غير معدّل ضد PD-L1. وبالتالي، يمكن أيضًا استخدام Avelumab كجسم مضاد وحيد النسيلة مستهدف للأورام ضد الأورام التي تحوي على خلايا سوطانية إيجابية لـ PD-L1. وبنفس الفكرة، يعتبر Ipilimumab، أول جسم مضاد ضد CTLA-4 يتم اعتماده، IgG1 ويمكن، من الناحية النظرية، استخدامه أيضًا لعلاج الأورام الخبيثة في خلايا T الإيجابية لـ CTLA-4.

٥.١٠ الأجسام المضادة ثنائية التخصص: المستهدفة للأورام والمناعة

أدى التقدم التكنولوجي في تصميم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة إلى إمكانية إنشاء أجسام مضادة ذات تخصص مزوج. وقد أدى ذلك إلى تصميم الأجسام المضادة ثنائية التخصص بهدف إجبار خلايا T على تدمير الخلايا المستهدفة. على سبيل المثال، BiTEs™ (محوّات الخلايا التائية ثنائية التخصص) هي بروتينات مدمجة تتكون من شويحتين متغيرتين من الأجسام المضادة أحادية السلسلة (scFvs) من أجسام مضادة مختلفة. يرتبط أحد الـ scFvs بالخلايا التائية وينشطها عبر مستقبل CD3. في حين يرتبط الـ scFv الآخر بالخلايا السوطانية عبر جزيء محدد للورم. على سبيل المثال، يتضمن هذا تصميم Blinatumomab، وهو جسم مضاد ضد CD3 و CD19 تم تطويره بواسطة Micromet/Amgen والموافقة عليه حاليًا لعلاج اللوكيميا الخلية البائية المتكررة، كما أظهر أيضًا نشاطًا سريريًا في مرضى لمغوما الخلايا البائية. يتم حاليًا تطوير العديد من الأجسام المضادة ثنائية التخصص في الوراثة السوروية، بما في ذلك في الأورام الصلبة. بعض هذه الأجسام المضادة هي أجسام مضادة كاملة الطول تحوي على Fab و Fc.

٦.١٠ التحديات والآفاق للأجسام المضادة المستهدفة للأورام

من المؤكد الآن أن جهاز المناعة يلعب دورًا مهمًا في استجابة الأورام للعلاج الكيميائي التقليدي. ومع ذلك، قد تؤدي الدورات المتتالية من العلاج الكيميائي المضعف لنخاع العظام التي يتلقاها مرضى السرطان إلى إعاقة قوة جهاز المناعة لديهم على محاربة الخلايا السوطانية. كما تم وصف تأثير جهاز المناعة في فعالية العلاج الإشعاعي بشكل جيد، ولكن، باستثناء الحالات النادرة جدًا من الاستجابات الجانبية، يبدو أن تأثيره يقتصر على الحقول المشعة ولا يسمح بالتحكم في المواقع الورمية النائية غير المشعة أو الأورام المتنتقلة. يمكن أن تولد العلاجات المستهدفة

للأورام مثل مثبطات التيروسين كيناز والأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستهدفة للأورام استجابات ورمية جهزية في المرضى الذين يحملون أورامًا إيجابية للمستقبلات مع سمية دموية/مناعية محدودة. ومع ذلك، فإن فعالية هذه العلاجات المضادة للأورام غالبًا ما تكون محدودة من حيث الوقت بسبب ظهور آليات مقاومة. سريريًا، يتم ترجمة هذا التأثير المحدود في الوقت من خلال أطول فترات بقاء خالية من التقدم، ولكن دون تحسين كبير في معدلات البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل.

بالمقابل، يبدو أن الأجسام المضادة المستهدفة للمناعة قادرة على توليد تحسن طويل الأمد في الأورام ولها تأثير كبير على البقاء على قيد الحياة مقترنة بالعلاجات التقليدية. تشير الأسس ما قبل السريرية التي تم تطويرها خلال الخمسة عشر عامًا الماضية في نماذج الأورام المتماثلة في الفئران إلى أن دمج الأجسام المضادة المستهدفة للأورام قد يتفاعل بشكل تآزري مع الأجسام المضادة المستهدفة للمناعة لتحسين كل من معدلات الاستجابة الموضوعية في مرضى السرطان وبقاءهم على قيد الحياة على المدى الطويل. على سبيل المثال، تم إثبات أن الأجسام المضادة المحوّة ضد CD137 تعزز السمية الخلوية المستمدة من الأجسام المضادة في خلايا NK واستجابة خلايا T CD8 عند استخدامها بالاشتراك مع الأجسام المضادة المستهدفة لأورام مثل CD20 و HER2 و EGFR. كما تم إثبات أن الأجسام المضادة ضد KIR تعزز الأجسام المضادة المستهدفة للأورام عن طريق محاكاة الإشعاع المفقود على خلايا NK. بالإضافة إلى ذلك، تم إثبات أن الأجسام المضادة أحادية النسيلة ضد CD47 تعزز الأجسام المضادة المستهدفة للأورام عن طريق تحفيز البلعمة بواسطة الخلايا البلعمية بعد تعطيل هذه "إشارة لا تأكلني". يتم حاليًا اختبار جميع هذه الأجسام المضادة المناعية في التجارب السريرية المبكرة، سواء بمفردها أو بالاشتراك، وخاصة مع الأجسام المضادة المستهدفة للأورام. سيسمح هذا

الانتقال السريع إلى السوروية بتقييم صحة هذه الأسس ما قبل السوروية في المستقبل القريب.

الفصل الحادي عشر

الفصل الحادي عشر

الآثار الجانبية للعلاج المناعي للسرطان مع مثبطات نقاط التفتيش

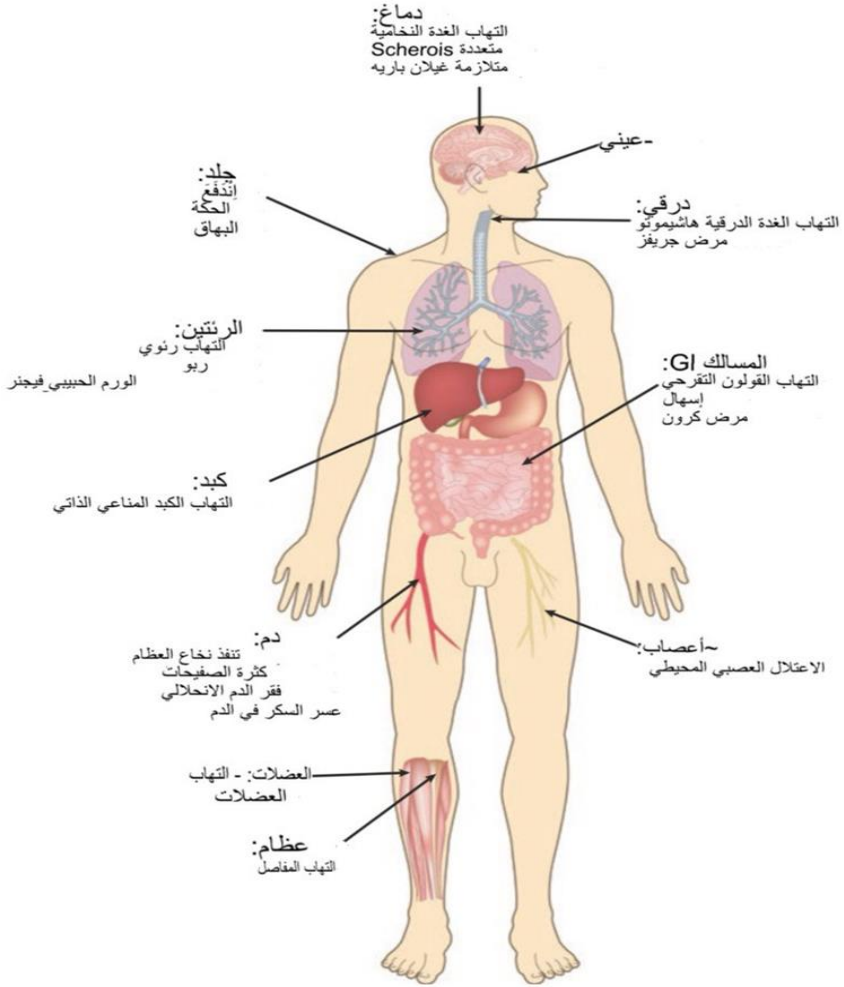
١١.١ مقدمة

مثبطات نقطة التفتيش المناعية هي أجسام مضادة أحادية النسيلة مناعية تمنع المسارات المناعية المثبطة التي تستخدمها خلايا الورم للتهرب من تثبيط المناعة. الأهداف الرئيسية هي المستضد المرتبط بالخلايا الليمفاوية التائية السامة للخلايا (CTLA-4) على الخلايا الليمفاوية التائية ومستقبل موت الخلايا المبرمج (PD-1) والجزيء الرابط ل PD -1 (PD - L1) كان مثبط نقطة التفتيش الأول الذي تمت الموافقة عليه لعلاج مرضى السرطان هو ipilimumab ، وهو مضاد للجسم CTLA -4 أدى إيبيليموماب إلى تحسينات كبيرة في البقاء على قيد الحياة بشكل عام overall survival (OS) عند مقارنته بالعلاج الكيميائي القياسي في دراسات المرحلة الثالثة وتمت الموافقة عليه الآن كخط أمامي للمرضى الذين يعانون من سرطان الجلد النقلي. ومع ذلك، لم يظهر جسم مضاد آخر لـ CTLA -4 ، tremelimumab ، أي فائدة من OS على العلاج الكيميائي القياسي في علاج الخط الأول للمرضى الذين يعانون من سرطان الجلد النقلي ولكن يتم فحصه في أنظمة مركبة في أنواع الأورام الأخرى.

يتم توجيه الفئة الثانية من المثبطات ضد PD -1 وجزيئه الرابط PD - L1 ، وقد تم تطوير العديد من الأجسام المضادة لعلاج سرطان الجلد المتقدم وكذلك الأورام الأخرى، بما في ذلك سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC)، وسرطان الكلى والمثانة والرأس والرقبة، وسرطان الغدد الليمفاوية هودجكين. مثبطات PD -1 ، nivolumab و pembrolizumab ، هي الأكثر تقدمًا من حيث التطور السريري وتمت الموافقة عليها في العديد من المؤشرات.

من بين العوامل المضادة ل1L - PD ، تمت الموافقة على أتيزوليزوماب من قبل إدارة الأغذية والعقاقير لعلاج سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة النقلي والورم البطاني البولي المتقدم ، وتمت الموافقة على أفيلوماب لسرطان خلايا ميركل الميتاستاتيكي، ويخضع دورفالوماب للموافقة على سرطان الظهارة البولية المتقدم أو النقلي.

يرتبط استخدام هذه الأدوية المناعية بطيف من الأحداث الضارة المرتبطة بالمناعة (irAEs) المرتبطة بفرط تنشيط الجهاز المناعي نتيجة لانخفاض تثبيط الاستجابة المناعية (الشكل 11.1). وتشمل هذه مجموعة من السميات المرضية والجهاز الهضمي والغدد الصماء والكبد، بالإضافة إلى العديد من الأحداث الالتهابية الأخرى الأقل شيوعًا. كل هذه السموم لها أوقات ظهور متغيرة وتتطلب مراقبة ومتابعة وإدارة دقيقة. وعادة ما تكون قابلة للعكس مع التدخل المناسب وفي الوقت المناسب ولكن يمكن أن تصبح شديدة وحتى مهددة للحياة إذا لم يتم التعرف عليها في وقت مبكر بما فيه الكفاية. تمت الموافقة على المبادئ التوجيهية لإدارة irAEs المرتبطة بـ ipilimumab، والتي تم تطويرها بناءً على الخبرة السريرية المكتسبة في دراسات التطوير السريري، من قبل إدارة الأغذية والعقاقير.



الشكل ١١.١ أنسجة الجسم المتأثرة بالأحداث الضائرة المرتبطة بالمناعة

١١.٢ حدوث الآثار السلبية ذات الصلة بالمناعة

من بين المرضى الذين يتلقون ipilimumab ، تشمل الآثار السلبية الأكثر شيوعًا التي تم الإبلاغ عنها الإسهال والتهاب القولون والتعب والحكة والطفح الجلدي والاعتلال الداخلي ، بينما تشمل الآثار السلبية الشائعة للمرضى الذين عولجوا بمثبطات PD -1 التعب والطفح الجلدي والإسهال والحكة وألم المفاصل والإمساك [9-11]. تم الإبلاغ عن حدوث أي irAE من الدرجة تتراوح بين 15-90 ٪ في تجارب أحادية العامل، في حين أن معدل irAEs الشديدة التي تتطلب قمع المناعة وسحب العلاج المناعي يقدر بنسبة 0.5-13 ٪ مع الجمع بين العلاج المضاد لـ CTLA -4 والعلاج المضاد لـ PD -1 ، حدثت أحداث ضارة مرتبطة بالأدوية من الدرجة 3-4 في 54 ٪ من المرضى، وكان أكثرها شيوعًا التهاب القولون (17 ٪) والإسهال (11 ٪) وارتفاع مستويات أمينوترانسفيراز الألانين (11 ٪). تم استخدام الأدوية المثبطة للمناعة لإدارة irAEs ، بما في ذلك العوامل الموضعية للأحداث السلبية الجلدية، في نسبة أعلى من المرضى الذين يتلقون توليفة مقارنة مع ipilimumab وحده (89 ٪ مقابل 59 ٪) .

زاد خطر الآثار الجانبية الشديدة من 7 إلى 25 ٪ مع زيادة جرعة إيبيليموماب من 3 إلى 10 ملغ/كغ، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى زيادة عدد نوبات الإسهال. ومع ذلك، لم يلاحظ هذا النمط عند زيادة جرعات نيفولوماب من 0.3 إلى 10 ملغ/كغ. وبالمثل، فإن حدوث سميات شديدة مع بيمبروليزوماب لم يزداد بشكل ملحوظ مع الجرعة، ويحدث في 20 ٪ من المرضى الذين عولجوا بـ 2 ملغ/كغ و 25 ٪ من المرضى الذين عولجوا بـ 10 ملغ/كغ. على هذا النحو، يبدو أن السميات الناجمة عن الأجسام المضادة لـ CTLA -4 تعتمد على الجرعة، في حين أن السميات مع الأجسام المضادة لـ PD -1/PD - L1 مستقلة عن الجرعة.

١١.٣ توقيت بداية الحدث الضائر المرتبط بالمناعة

يبدو أن بداية ونتائج irAEs مع ipilimumab تختلف وفقًا للأعضاء المعنية، وعلى الرغم من أن معظمها يحدث خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج، يتم الإبلاغ عن بعض السميات المحددة بعد أشهر من الانتهاء من العلاج. تظهر غالبية السميات مؤقتًا، مع ظهور مظاهر الجلد في أقرب وقت ممكن بعد 2-3 أسابيع من الجرعة الأولى من إيبيليموماب. يظهر التهاب القولون بواسطة المناعة والتهاب الكبد في حوالي 5-10 و 12-16 أسبوعًا، بعد الجرعتين الثانية والثالثة، على التوالي. اختلالات الغدد الصماء الموجودة من الأسبوع التاسع فصاعدًا بعد الجرعة الرابعة ويمكن أن يستغرق وقتًا للحل أو قد يكون لا رجعة فيه، كما هو الحال بالنسبة لمعظم حالات التهاب النخامية. يظهر الالتهاب الرئوي بواسطة المناعة بعد 8-14 أسبوعًا من بدء العلاج، ويظهر التهاب الكلية بواسطة المناعة لاحقًا، بعد 14-42 أسبوعًا من العلاج المناعي.

١١.٤ اعتبارات عامة

وافقت إدارة الغذاء والدواء على المبادئ التوجيهية لإدارة المخاطر المرتبطة بـ ipilimumab كجزء من استراتيجية تقييم المخاطر والتخفيف من حدتها. يبدو أن الأجسام المضادة لـ PD-1، ولا سيما nivolumab و pembrolizumab، أفضل تحملاً من ipilimumab، لكن الأحداث الضارة المتعلقة بهذه الأدوية تتطلب نفس أنواع العلاج. توفر الإرشادات نهجًا محددًا للسمية، اعتمادًا على العضو أو الجهاز المعني، ولكنها تتضمن بشكل عام التوقف عن العلاج المناعي وبدء العلاج بالستيرويد لكبت المناعة، مع الجرعات والتوقيت اعتمادًا على شدة السمية ونوعها.

بالنسبة للسمية من الدرجة الأولى، يجب استخدام السمية العرضية فقط. بالنسبة للسمية من الدرجة 2، يجب إيقاف العلاج المناعي ويجب أن يبدأ العلاج

بالستيرويدات الفموية (بريدنيزون 0.5-1 ملغ/كغ/يوم أو ما يعادلها) في غضون أسبوع واحد بعد ظهور الأعراض إذا استمرت هذه الأعراض. لا يجوز استئناف العلاج المناعي إلا إذا انخفضت الأعراض وعلامات السمية إلى الدرجة الأولى أو تم حلها بالكامل. بالنسبة للسمية من الدرجة 3-4، يجب إعطاء جرعات عالية من الكورتيكويدات السكرية (بريدنيزون 1-2 ملغ/كغ/يوم أو ما يعادلها). يجب أن تكون الجرعات مستدقة تدريجياً عندما تهدأ الأعراض إلى الدرجة الأولى أو أقل. يجب إيقاف العلاج بمشبطات نقطة الفحص المناعي بشكل دائم. أخيراً، في حالات السمية الشديدة التي لا تستجيب للعلاج بجرعة عالية من الكورتيكوستيرويد.

ينبغي النظر في إعطاء إنفليكسيماب (5 ملغ/كغ)، وهو عامل نخر الورم أحادي النسيلة (TNF- α) قد يتكرر هذا بعد حوالي أسبوعين من الجرعة الأولى إذا فشلت الأعراض في الشفاء. يعتمد استخدام عامل مضاد لـ TNF على استخدامه في أمراض المناعة الذاتية مثل مرض كرون والتهاب القولون التقرحي. تُظهر الدراسات النسيجية لالتهاب القولون المناعي الناجم عن ipilimumab أن الغشاء المخاطي للقولون يتسلل مع كل من الخلايا الليمفاوية والعدلات، على غرار القولونية التقرحية مجهولة السبب. يتيح الاستخدام المبكر لهذه العوامل حلاً سريعاً للأحداث السلبية وتقليل استخدام الكورتيكوستيرويدات .

لا يبدو أن استخدام الكورتيكوستيرويدات لعلاج irAEs يؤثر على فعالية مشبطات نقطة التفتيش. تشير البيانات المستمدة من سلسلة حالات كبيرة من المرضى (العدد = 298) الذين يتلقون علاجاً باستخدام إيبيليموماب (3 مجم/كجم) في مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان بدون تجارب سريرية بين أبريل 2011 ويوليو 2013 إلى استخدام الكورتيكوستيرويدات لعلاج irAEs في 103 مرضى (35%) والعلاج بمضادات TNF في 29 مريضاً (10%) لم يستجيبوا على الفور للعلاج بالستيرويد. لم يتأثر نظام العلاج ووقت فشل العلاج بالعلاج المشبط للمناعة. هناك

بيانات أقل عن تأثير العوامل المضادة للضغط المناعي على فعالية العلاج المضاد لـ PD-1 ، ولكن بناءً على ما هو معروف حاليًا، لا يبدو أن هناك انخفاضًا في فعالية العلاج المضاد لـ PD-1 بسبب استخدام العلاج المضاد للضغط المناعي لـ irAEs

العلاقة بين irAEs وفعالية مثبتات نقاط التفتيش امرثير للجدل. أظهرت البيانات من التجارب السريرية المبكرة لـ ipilimumab وجود ارتباط بين زيادة irAEs والفائدة السريرية الأكبر. أفاد تحليل مجمع لثلاث دراسات في المرحلة الثانية أن المرضى الذين لا يعانون من irAEs أو من الدرجة الأولى حققوا معدل تحكم في المرض (DCR) بنسبة 20-24 %، في حين لوحظ DCR بنسبة 34-43 % في المرضى الذين يعانون من irAEs من الدرجة الثانية على الأقل. كان OS في مجموعتي المرضى 8.2 شهرًا مقارنة بـ 14.8 شهرًا. بالإضافة إلى ذلك، في تجربتين من ipilimumab المساعد في المرضى مع سرطان الجلد عالي الخطورة، تم العثور على ارتباط كبير بين البقاء على قيد الحياة الخالي من الانتكاس و irAEs. في المقابل، لم تجد دراسة بأثر رجعي أجريت على 135 مريضًا غير مصابين بالورم الميلانيني الذين تلقوا علاجًا مضادًا لـ PD-1 أي ارتباط كبير بين ORR أو OS وحدوث أي irAE (p = 0.21) أو استخدام الستيرويدات (p = 0.27). تتمثل آلية عمل إنفليكسيماب في منع قدرة TNF على تجنيد العدلات إلى موقع الالتهاب، والذي من غير المرجح أن يؤثر على النشاط المضاد للأورام لمثبطات نقطة الفحص المناعية.

١١.٥ الآثار الضارة المرتبطة بالمناعة الخاصة بالأعضاء

١١.٥.١ السمية الجلدية

المظاهر الجلدية بما في ذلك الطفح الجلدي/الحكة والتهاب الغشاء المخاطي هي أكثر أنواع الأشعة فوق البنفسجية شيوعًا المرتبطة بمثبطات نقاط التفتيش المناعية. ما يقرب من 47-68 ٪ من المرضى الذين عولجوا بأجسام مضادة لـ CTLA -4 و 30-40 ٪ من المرضى الذين عولجوا بأجسام مضادة وحيدة النسيلة لـ PD - L1/Anti - PD - L1 يعانون من سمية الجلد من أي درجة.

الطفح الجلدي النموذجي شبكي، وبقعي حطاطي، وحمامي قليلاً، خاصة مطور على الجذع والأطراف، وقد يكون يتسم بالحكة. يمكن علاج غالبية الطفح الجلدي المرتبط بالمناعة بكريمات موضعية تعتمد على الكورتيكوستيرويدات. يمكن علاج الحكة، إذا استمرت، بمضادات الهيستامين الفموية. يتطلب الطفح الجلدي من الدرجة الثانية، خاصة إذا كان موجودًا مسبقًا، علاجًا بالستيرويدات عن طريق الفم. يتطلب الصف 3-4 عدم استمرار العلاج والعلاج بالكورتيكوستيرويدات الوريدية. (IV) يوصى بالتشاور مع طبيب الأمراض الجلدية، وكذلك أخذ خزعة من الجلد إن أمكن.

متلازمة ستيفنز جونسون هي حالة نادرة إلى حد ما يمكن أن تكون قاتلة. في هؤلاء المرضى، يوصى دائمًا بالعلاج الوريدي بالكورتيكوستيرويدات. إذا لم يكن هناك تحسن في الأعراض، فيجب النظر في استخدام العوامل المثبطة للمناعة مع الكورتيكوستيرويدات. البهاق هو مرض شائع المظاهر ويحدث عادة في وقت متأخر بعد العلاج مع مثبطات نقطة التفتيش المناعية. يتميز بالارتشاح للمفاوي حول الأوعية الدموية في طبقة الأدمة العميقة بالقرب من الخلايا الصباغية ويعتبر علامة على الاستجابة للعلاج. التهاب الغشاء المخاطي الفموي أكثر شيوعًا مع الأجسام المضادة لـ PD1 منه مع ipilimumab وعادة ما يتطلب العلاج

بالكورتيكوستيرويدات الموضعية والليدوكائين، ليتم استخدامه بعد استبعاد وجود داء المبيضات.

١١.٥.٢ سمية الجهاز الهضمي

الإسهال هو أحد أكثر السميات شيوعاً لدى المرضى الذين يتلقون العلاج المناعي ويجب تشخيصه وعلاجه بطريقة مناسبة وفي الوقت المناسب لمنعه من التطور إلى حدث ضار متسلسل. بشكل عام، يظهر الإسهال بعد حوالي 6 أسابيع من العلاج وغالباً ما يرتبط بالعلاج بمضاد CTLA-4 أكثر من الأدوية المضادة لـ PD-1. تم الإبلاغ عن الإسهال في حوالي 30% من المرضى الذين يعانون من الميلانوما التي عولجت مع ipilimumab، كونها من الدرجة 3-4 في أقل من 10%. في دراسة المرحلة الثانية، كان معدل الإسهال الحاد أعلى في المرضى الذين عولجوا بـ 10 ipilimumab ملغ/كغ مقارنة بـ 3 ملغ/كغ (10% مقابل 1%). وبالمثل، في مرحلة ما مقارنة بين إيبيليموماب 3 ملغ/كغ و 10 ملغ/كغ في المرضى الذين يعانون من سرطان الجلد النقيلي، كانت سمية الجهاز الهضمي أعلى مع جرعة 10 ملغ/كغ، مع الإسهال المبلغ عنه في 79% من المرضى الذين عولجوا بـ 10 ملغ/كغ مقابل 64% من المرضى في الذراع 3 ملغ/كغ. كان الإسهال من الدرجة 3-4 أكثر شيوعاً بمرتين تقريباً مع إيبيليموماب 10 ملغ/كغ مقارنة بـ 3 ملغ/كغ (34% مقابل 18%). يحدث الإسهال من الدرجة 3-4 فقط في 1-2% من المرضى الذين عولجوا بعقاقير مضادة لـ PD-1. سمية الجهاز الهضمي هي irAE الرئيسية مع مزيج من نيفولوماب بالإضافة إلى ipilimumab، مع حدوث حوالي 40%، بما في ذلك 9% من المرضى الذين يعانون من الإسهال الشديد والتهاب القولون.

التهاب الأمعاء، في بعض الحالات دون إسهال، يمكن أن يسبب انسداد الأمعاء الدقيقة. في الخزعة، يُظهر علم الأنسجة وجود غشاء مخاطي وذمي مع ارتشاح غني من العدلات و/أو الخلايا الليمفاوية . حتى الآن، لا توجد علاجات فعالة لمنع تطور الإسهال و/أو التهاب القولون. تم تقييم استخدام بوديسونيد لعلاج التهاب الأمعاء لكنه لم يظهر أي فائدة كبيرة .

في حالات الإسهال، يكون المستوى الصحيح من الماء أمرًا بالغ الأهمية، ويجب استبعاد وجود أسباب محتملة أخرى للإسهال (على سبيل المثال، عدوى المطثية العسيرة). بالنسبة للإسهال من الدرجة الأولى، عادة ما يكون علاج الأعراض باستخدام اللوبراميد كافيًا. بالنسبة للإسهال من الدرجة 2، يُشار إلى تعليق العلاج المناعي والعلاج بالكورتيكوستيرويدات القموية (على سبيل المثال، بريدنيزون 0.5-1 ملغ/كغ/يوم أو ما يعادلها). يمكن للعلاج يجب استئنافها في الحالات التي تحل، ولكن يجب علاج الحالات التي لا تحل في غضون 3-5 أيام على غرار أحداث الدرجة 3-4، والتي تنطوي على جرعات عالية من الكورتيكوستيرويدات الوريدية (على سبيل المثال، ميثيل بريدنيزولون 1-2 ملغ/كغ/يوم) والعلاج بالمضادات الحيوية الوقائية. يجب أن يكون العلاج بمضاد CTLA -4 و/أو مضاد PD -1 غير مقنع بشكل دائم. يجب مراقبة المريض سريريًا بسبب ارتفاع خطر ثقب الأمعاء. في المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بجرعة عالية من الكورتيكوستيرويدات بعد حوالي 3-5 أيام، يوصى بالعلاج باستخدام إنفليكسيماب 5 ملغ/كغ ويجب تكراره بعد أسبوعين إذا لم يتم حل الأعراض بشكل كامل.

١١.٥.٣ سمية الغدد الصماء

يعاني حوالي 10 ٪ من المرضى الذين عولجوا بمضاد CTLA -4 من اعتلال الغدد الصماء المهم سريريًا ، في حين أن حدوث اضطرابات الغدد الصماء لدى المرضى الذين عولجوا بـ nivolumab هو 14 ٪، مع 2 ٪ من الأحداث من الدرجة 3-4 في الشدة . أقل من 5 ٪ من المرضى عانوا من سمية الغدد الصماء من الدرجة 3-4 مع العلاج المركب. الأنواع الرئيسية من سمية الغدد الصماء مستمدة من التهاب الغدة الدرقية أو الغدة النخامية أو الغدة الكظرية وغالبًا ما يصعب تحديدها لأنها تظهر عادةً مع أعراض غير محددة، مثل التعب والغثيان والصداع والتغيرات البصرية.

١١.٥.٣.١ سمية الغدة الدرقية

قد تتطوي سمية الغدة الدرقية على كل من قصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية. في المرضى الذين عولجوا بمضاد PD -1، فإن السمية الرئيسية هي فرط نشاط الغدة الدرقية (قيم عالية من كسور الغدة الدرقية الحرة المرتبطة بهرمون تحفيز الغدة الدرقية المكبوت [TSH]) والذي يحدث في كثير من الأحيان مع أعراض خفيفة ويتم تشخيصه بناءً على نتائج الاختبارات المعملية. بعد البداية دون الحادة، يمكن أن يتطور المرض في كثير من الأحيان إلى التهاب الغدة الدرقية لدى هاشيموتو مع قصور الغدة الدرقية. في المرضى الذين عولجوا بمضادات CTLA -4s، يكون ظهور الغدة الدرقية لدى هاشيموتو - دون أن يسبق ذلك فرط نشاط الغدة الدرقية أكثر تكرارًا. عادة ما يكون للمرض تأثير بطيء مع ظهور تدريجي للأعراض ؛ ومع ذلك، حالات الظهور الحاد مع أزمة الوذمة المخاطية

تم الإبلاغ عنها. تظهر النتائج المخبرية زيادة قيم الهرمون المنبه للدرقية، والكسور
المخفضة للغدة الدرقية الحرة، والمناعة الذاتية للغدة الدرقية (إيجابية بيروكسيدز
الغدة الدرقية للأجسام المضادة الذاتية ومضادات الغلوبولين الدريقي). يعتمد العلاج
على استخدام ليفوثيروكسين (L - thyroxine)، كبديل للغدة الدرقية.

١١.٥.٣.٢ التهاب الغدة النخامية

تم الإبلاغ عن حدوث النخامية بترددات مختلفة، تتراوح من 0-25 % (متوسط
العمر 4 %)، وهي الأكثر شيوعًا لدى الرجال. يحدث بشكل حصري تقريبًا في
المرضى الذين عولجوا بمضاد CTLA -4 بدلاً من مضاد PD -1 ، ربما بسبب
توزيعات مختلفة من CTLA -4 و PD -1 في الأنسجة. تم افتراض أن الأجسام
المضادة لـ CTLA -4 قد تسبب سمية الغدة النخامية إذا كانت مرتبطة بـ CTLA
-4- المضاد للجين المعبر عنه "خارج الرحم" على خلايا الغدة النخامية الداخلية.
عادة، يحدث بعد 6-8 أسابيع من العلاج. غالبًا ما تتكون الأعراض الأولية من
التعب وانخفاض ضغط الدم ويمكن أن تظهر في أشكال علنية كأعراض مرتبطة
بالتأثير الكتلي (على سبيل المثال، الصداع، وانخفاض حدة البصر، والشفع، وما إلى
ذلك) المرتبطة بفشل محاور الغدة النخامية (نقص الكورتيزول، وقصور الغدة
الدرقية، وقصور الغدد التناسلية، وقصور الغدة النخامية الشامل) قد يُظهر التصوير
بالرنين المغناطيسي (MRI) زيادة منتظمة في حجم الغدة النخامية مع تعزيز التباين
المكثف والمتجانس. ومن المضاعفات الخطيرة للغاية ظهور أزمة الغدة الكظرية التي
يمكن أن تؤدي إلى نتائج سلبية متسلسلة بما في ذلك الوفاة إذا لم يتم التعرف عليها
والسيطرة عليها على الفور. حتى في هذه الحالات، يمكن أن تكون الأعراض غير
محددة، على سبيل المثال، التعب والوهن وفقدان الشهية وفقدان الوزن والغثيان
والقيء وانخفاض ضغط الدم. تظهر الاختبارات المعملية بشكل نموذجي انخفاضًا

في قيم هرمون الكورتيزول وهرمون قشرة الكظر (ACTH) وانخفاضًا في إفراز الكورتيزول في البول يوميًا، وغالبًا ما يرتبط ذلك بانخفاض الهرمون المنبه للجريب (FSH)، والهرمون اللوتيني (LH)، وTSH، مع قصور الغدة الدرقية المركزي. يتم حجز جرعات عالية من الكورتيكويدات السكرية للمرضى الذين يعانون من أعراض خطيرة مرتبطة بالتأثير الكتلي، مثل الصداع الشديد أو اضطراب المجال البصري أو التواجد في وقت واحد مع العوامل المؤثرة الأخرى. جرعات الاستبدال الفسيولوجية

يجب مراعاتها للمرضى الذين يعانون من نقص القشرة المدارية لأن العلاج الدوائي بالجلوكورتيكويد لا يرتبط بوضوح بتحسين النتائج في مثل هؤلاء المرضى. في حالة السمية من الدرجة 3-4، يجب إيقاف العلاج. تم تسليط الضوء على مرض السكري من النوع الأول مع كل من مضاد PD-1 ومضاد CTLA-4، مع حدوث 8% في المرضى الذين عولجوا بالعلاج المركب. يجب تأجيل العلاج بمثبطات نقطة التفتيش المناعية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم من الدرجة 3، في حين يجب إيقاف العلاج بشكل دائم مع سمية من الدرجة 4. لا يشار إلى الكورتيكوستيرويدات.

١١.٥.٤ السمية الكبدية

تحدث سمية الكبد عادة في أقل من 10% من المرضى. من بين المرضى الذين يتلقون 3 ipilim - umab ملغ/كغ، حدثت سمية كبدية شديدة أو مهددة للحياة أو مميتة في 2%، في حين كانت نسبة حدوث جميع أنواع التهاب الكبد 2.3% مع العلاج الأحادي nivolumab. ومع ذلك، كان الحدوث أعلى (13%) في المرضى الذين عولجوا بـ ipilim - umab بالإضافة إلى nivolumab في تركيبة. في كثير من الأحيان، يكون المرضى بدون أعراض والمؤشر الوحيد للسمية هو زيادة ناقلات الأمين. غالبًا ما يتم العثور على تفاقم البيليروبين الكلي وعادة ما يحدث في وقت متأخر. بشكل عام، تبدأ سمية الكبد بعد حوالي 8-12 أسبوعًا من العلاج.

على الرغم من أن التجارب السريرية قد استبعدت المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الكبد B و C ، فقد تم علاج هؤلاء المرضى في الممارسة السريرية. على الرغم من محدودية البيانات، لا يبدو أن وجود التهاب الكبد الفيروسي السابق يزيد من خطر التسمم الكبدي. قبل البدء في العلاج بمثبطات نقطة التفتيش المناعية، من الضروري تقييم وظائف الكبد وعلامات فيروس التهاب الكبد B أو C. في جميع المرضى الذين يعانون من إيجابية HBsAg ، قد تكون هناك حاجة إلى علاج مبكر مضاد للفيروسات في الحمل الفيروسي العالي (HBV DNA) .

في المرضى الذين يعانون من السمية من الدرجة الأولى (أي الزيادات غير المتكافئة في ناقلات الأمين وفرط صفراء الدم)، يمكن مواصلة العلاج، ويجب مراقبة اختبارات وظائف الكبد حتى يتم حلها. تتطلب أحداث الصف الثاني إيقاف العلاج المناعي حتى يتم حلها بريدنيزون يجب إعطاء 1 ملغ/كغ/يوم. في المرضى الذين يعانون من أحداث من الدرجة 3-4، يجب إيقاف العلاج بشكل دائم ؛ يوصى بجرعة عالية من الكورتيكوستيرويدات الوريدية (ميثيل بريدنيزولون 2 ملغ/كغ/يوم). يجب أخذ ميكوفينولات 500 ملغ كل 12 ساعة في الاعتبار إذا كانت إنزيمات الكبد لا تزال مرتفعة بعد 48 ساعة من العلاج. في حالة عدم حدوث أي تحسن في الأيام 5-7 التالية، يوصى باستخدام تاكروليموس بجرعة 0.10-0.15 ملغم/كغم/يوم. لا ينصح باستخدام إنفليكسيماب بسبب سميته الكبدية.

١١.٥.٥ السمية الرئوية

تم الإبلاغ عن التهاب رئوي من الدرجة 3 أو أعلى في 5-7 ٪ من المرضى الذين يعانون من سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة الذين عولجوا باستخدام نيفولوماب أو بيمبروليزوماب. ومع ذلك، فإن حدوث الالتهاب الرئوي العرضي هو 1 ٪ فقط مع إيبيليموماب . كان حوالي 7 ٪ من المرضى الذين عولجوا بـ نيفولوماب بالإضافة إلى إيبيليموماب مصابين بالتهاب رئوي، مع 1 ٪ فقط من شدة

الدرجة 3-4. تشير مراجعة منهجية حديثة وتحليل تلوي إلى أن إجمالي حدوث الالتهاب الرئوي أثناء العلاج الأحادي لمثبط PD-1 كان 2.7% (95% CI: 1.9-3.6) لجميع الدرجات و0.8% (95% CI: 0.4-1.2) للالتهاب الرئوي من الدرجة 3 أو أعلى. كان معدل الإصابة أعلى في المرضى الذين يعانون من سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة مقارنة بالورم الميلانيني للالتهاب الرئوي من جميع الدرجات (4.1% مقابل 1.6% ؛ $p = 0.002$) والدرجة 3 أو أعلى (1.8% مقابل 0.2% ؛ $p < 0.001$) كان حدوث الالتهاب الرئوي أكثر تواتراً أثناء العلاج المركب من العلاج الأحادي لجميع الدرجات (6.6% مقابل 1.6% ؛ $p < 0.001$ والدرجة 3 أو أعلى (1.5% مقابل 0.2% ؛ $p = 0.001$) التهاب رئوي. قد تلعب عدة عوامل، مثل تلف الرئة الموجود مسبقاً بسبب عبء الورم والتدخين ومرض الانسداد الرئوي المزمن والتليف الرئوي والتعرض المتغير لـ PD-L1 على أنسجة الرئة الطبيعية، دوراً في ذلك على الرغم من أن السبب الدقيق لهذا الاختلاف لا يزال غير معروف. يجب النظر في السمية الرئوية عندما يظهر المرضى الذين يعانون من أعراض عدوى الجهاز التنفسي أو السعال الجديد أو الأزيز. في المرضى الذين يعانون من أعراض، يوصى بإجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر واستشارة رئوية، وكذلك بدء الكورتيكوستيرويدات الفموية أو الوريدية. المرضى المقيمون مع أعراض معتدلة أو شديدة، يُنصح بإجراء تنظير قصبي تشخيصي يمكنه تقييم ما إذا كان هناك ارتشاح لمفاوي واسع النطاق. إذا كانت السمية من الدرجة الأولى مع علامات إشعاعية بدون أعراض فقط، فيجب النظر في تعليق العلاج لمدة 2-4 أسابيع حتى يتم حل الاكتشافات الشعاعية. إذا كانت الدرجة 2، فإن تعليق العلاج إلزامي ويجب البدء في العلاج بالكورتيكوستيرويدات الفموية. في الحالات الشديدة أو المتكررة، قد يكون العلاج عن طريق الوريد باستخدام ميثيل بريد-نيسولون 2 ملغ/كغ أو ما يعادلها مناسباً، ويجب إيقاف العلاج المناعي بشكل دائم. على الرغم

من ندرتها، كانت هناك حالات موثقة من الساركويد الرئوي في المرضى الذين عولجوا بمثبطات نقطة التفتيش المناعية.

١١.٥.٦ السمية الكلوية

تم الإبلاغ عن الفشل الكلوي في المرضى الذين عولجوا بـ ipilimumab و anti - PD -1s والعلاج المركب. يمكن أن تسبب مثبطات نقطة التفتيش المناعية إصابة حادة في الكلى تشبه التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي الناجم عن الأدوية الأخرى. قام كورتازار وآخرون بتحليل البيانات من تجارب المرحلة الثانية والثالثة المنشورة التي سجلت 3695 مريضًا وأبلغوا عن حدوث إجمالي للفشل الكلوي الحاد بنسبة 2.2 %، مع 0.6 % من أحداث الدرجة 3-4. كان متوسط المدة حتى ظهور إصابة الكلى 13 أسبوعًا. حدث الفشل الكلوي الحاد بشكل متكرر في المرضى الذين عولجوا بـ nivolumab بالإضافة إلى 4.9% ipilimumab أكثر من المرضى الذين عولجوا بـ anti - PD -1 monotherapy. كانت الإشارة الأكثر شيوعًا للفشل الكلوي الحاد هي زيادة الكرياتينين في المصل، والتي حدثت في جميع المرضى المصابين. كما لوحظ بيلة قححية (68 %) وبيلة دموية (16 %) في كثير من الأحيان في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي. في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالفشل الكلوي المرتبط بالمناعة، يجب طلب استشارة كلوية في وقت مبكر وإجراء خزعة إن أمكن. في المرضى الذين يعانون من سمية كلوية من الدرجة 2-3، يجب أن يتم تعليق العلاج ويوصى باستخدام الستيرويدات. يمكن استئناف العلاج إذا تحسنت الأعراض إلى شدة من الدرجة الأولى. يوصى بجرعات عالية من الكورتيكوستيرويدات والتوقف عن العلاج للسمية من الدرجة 4.

١١.٥.٧ السمية العصبية

استنادًا إلى البيانات الواردة في الدراسات المستقبلية، تبلغ نسبة الإصابة الإجمالية بأي درجة من السمية العصبية 3.8 ٪ مع الأجسام المضادة لـ CTLA -4 ، و 6.1 ٪ مع الأجسام المضادة لـ PD -1 ، و 12.0 ٪ مع العلاج المركب . ومع ذلك، فإن معظم هذه الأحداث السلبية العصبية هي من الدرجة الأولى إلى الثانية وتتكون من أعراض غير محددة مثل الصداع (55 ٪) أو خلل الذوق (13 ٪) أو الدوخة (10 ٪). كانت نسبة حدوث أحداث الصف الثالث إلى الرابع 1 ٪ في جميع العلاجات. على أساس منطقة الجهاز العصبي المعنية، يمكن تصنيف السمية العصبية على أنها اعتلال دماغي أو اعتلال نخاعي أو التهاب سحايا نقي أو التهاب سحائي جذري أو متلازمة تشبه متلازمة غيلان باريه أو اعتلال عصبي محيطي أو متلازمة الوهن العضلي. يبدو أن طيف الأعراض العصبية غير متجانس للغاية، بما في ذلك الصداع والحمى والتعب أو الضعف والارتباك ومشاكل الذاكرة والنعاس والقروح والنوبات وتصلب الرقبة. في الأدب، تم الإبلاغ عن العديد من حالات السمية الخطيرة، مثل متلازمة التهاب الدماغ الخلفي القابل للعكس، ومتلازمة غيلان باريه ، والوهن العضلي الوبيل، والتهاب النخاع المستعرض ، واعتلال الأعصاب المزيل للميالين. يجب أن تكون جميع الأمراض العصبية الخطيرة يتم علاجه بجرعة عالية من الكورتيكوستيرويدات، ويجب استشارة أخصائي علم الأعصاب من أجل التشخيص التفاضلي والعلاج الإضافي.

١١.٥.٨ السمية الروماتيزمية

ألم المفاصل والتهاب المفاصل هما أكثر أنواع التهاب المفاصل الروماتيزمي والعضلي الهيكلي شيوعًا المرتبطة بعلاج نقاط التفتيش المناعية. يتراوح حدوث الألم

المفصلي الثانوي للنيفولوماب في تجارب المرحلة الثالثة من 5 إلى 16 % ، وقد تم الإبلاغ عن معدلات مماثلة مع العلاج الأحادي ipilimumab مع العلاج المركب، كان معدل حدوث ألم المفاصل حوالي 10 %. وبالتالي، على الرغم من أن التهاب المفاصل هو مظهر شائع جدًا لأمراض المناعة الذاتية، إلا أنه لم يتم الإبلاغ عنه بشكل متكرر كحدث ضار في التجارب السريرية لمثبطات نقاط التفتيش كما كان متوقعًا. قد يكون أحد أسباب ذلك هو أن هناك العديد من الطرق الحصرية المتبادلة ترميز الأحداث العكسية للعضلات والعظام في نظام العمل. على سبيل المثال، ألم المفاصل والتهاب المفاصل وانصباب المفاصل وآلام العضلات والعظام كلها خيارات محتملة لترميز نفس الحدث. علاوة على ذلك، يمكن أن يكون معدل حدوثه ناقصًا لأن معظم التجارب السريرية تبلغ فقط عن السمية من الدرجة 3-4 وغالبًا ما يعتبر التهاب المفاصل أقل حدة من الأحداث السلبية الأخرى. لم يتم الإبلاغ عن أي دراسات رصدية رصدت المرضى لالتهاب المفاصل الالتهابي مع تأكيد من قبل طبيب الروماتيزم. ومع ذلك، في سلسلة من تسعة مرضى عولجوا بمثبطات نقطة التفتيش المناعية والذين أصيبوا بالتهاب المفاصل الالتهابي، كان العرض السريري متغيرًا وشمل مفاصل كبيرة وصغيرة، مع أو بدون مشاركة جهازية (التهاب القولون، التهاب الإحليل) والكشف عن الأجسام المضادة الذاتية. تم علاج المرضى بالستيروئيدات القشرية وبعضهم احتاج أيضًا إلى علاج الميثوتريكس و/أو العلاج المضاد لـ TNF. كما أبلغت نفس السلسلة عن أربعة مرضى أصيبوا بمتلازمة جفاف المعدة أثناء تلقيهم علاج تثبيط نقاط التفتيش. كانت أعراض جفاف الفم أكثر حدة من جفاف العين لدى جميع المرضى الأربعة. كان لدى ثلاثة منهم أجسام مضادة إيجابية مضادة للنوي. كان أحد المرضى إيجابيًا للأجسام المضادة La/SS - B وعولج التهاب الغدة النكفية بـ 6 أسابيع من البريدنيزون مما أدى إلى حل كامل للأعراض. كان جميع المرضى سلبيين للأجسام المضادة للرو. التهاب الأوعية الدموية هو مرض نادر. تم وصف حالتين من التهاب الشرايين العملاقة بعد

إيبيليموماب التي أكدتها خزعات الشريان الصدغي وعولجت بالكورتيكوستيرويدات الفموية في تقرير واحد . كما تم وصف التهاب الأوعية الدموية أحادي العضو من مثبطات نقطة التفتيش المناعية، والذي يحدث على أنه التهاب الأوعية الدموية في الشبكية مع بيمبروليزوماب و التهاب الأوعية الدموية الراحمة مع ipilimumab تم الإبلاغ عن الألم العضلي وضعف العضلات كأحداث ضارة في التجارب السريرية. شوهد ألم عضلي في 2-18 ٪ من المشاركين في ثلاثي نيفولوماب و ipilimumab، في حين تم الإبلاغ عن ضعف العضلات في 1-12 ٪ من المرضى.

تم الإبلاغ عن حالات التهاب عضلي التهابي. في أحد المرضى، كان هذا أكثر اتساقاً مع التهاب الجلد والعضلات، مع ضعف العضلات الداني، والطفح الجلدي الشمسي وعلامة الرقبة على شكل V، وارتفاع مستوى كيناز الكرياتين (CK) إلى 1854 وحدة/لتر]. حدثت الحالة الأخرى بعد علاج نيفولوماب وتشارك العضلات التنفسية جنباً إلى جنب مع ضعف العضلات القريبة وارتفاع CK من 2812 وحدة/لتر. تلقى كلا المريضين علاج الكورتيكوستيرويد مع حل كامل للحدث. كما تم الإبلاغ عن حالة واحدة من التهاب الكلية الذئبي بعد العلاج باستخدام إيبيليموماب.

١١.٥.٩ السمية القلبية

نادراً ما يتم ملاحظة سمية القلب على أنها irAE في التجارب السريرية مع مثبطات نقطة التفتيش المناعية. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن العديد من الحالات، التي تنطوي على مظاهر مختلفة من المتلازمات القلبية المرتبطة بالمناعة. وثقت سلسلة حالات منشورة مؤخراً من 12 مريضاً عولجوا بمضاد CTLA-4 ومضاد PD-1 حالات تليف القلب والتهاب عضلة القلب المناعي الذاتي وعضلة القلب وفشل القلب والسكتة القلبية. أدى العلاج بالكورتيكوستيرويدات إلى تحسين الأعراض لجميع المرضى، ومعظمهم لديهم تاريخ سابق من أمراض القلب. على الرغم من ندرته، إلا

أنه يبدو إجراءً احترازيًا معقولًا لمراقبة وظيفة القلب عن كثب للمرضى الذين يعانون من أمراض القلب الموجودة مسبقًا حتى لو لم تظهر عليهم أعراض. يجب علاج المرضى الذين يعانون من سمية القلب المشتبه بها بوساطة المناعة على الفور بالكورتيكوستيرويدات .

١١.٥.١٠ سمية البنكرياس

أفادت التجارب السريرية لمضادات CTLA -4 ومضادات PD -1 بشكل متكرر عن زيادات بدون أعراض في الأميليز والليباز في المصل. ومع ذلك، لا يشار إلى العلاج ما لم تكن هناك أعراض أو علامات التهاب البنكرياس.

١١.٥.١١ سمية العين

سمية العين، بما في ذلك التهاب الملتحمة، والظاهرة، والتهاب القزحية، نادرة (>1%) وعادة ما تستجيب بشكل جيد لعلاج الستيرويد الموضعي، مع عدم وجود عواقب طويلة الأجل. يتم حجز الورد القشري الفموي للأحداث الشديدة. يجب إحالة جميع المرضى الذين يعانون من قزحية العين إلى طبيب عيون .

١١.٥.١٢ السمية الدموية

تم الإبلاغ عن عدم التنسج وقلة العدلات وقلة الصفيحات والنزف الدموي المكتسب مع ipilimumab العلاج بالستيرويدات القشرية هو النهج القياسي، مع إضافة عوامل مثبطة أخرى إذا لم تتحسن الأعراض .

١١.٦ المناعة الذاتية الموجودة مسبقًا

يمكن أن يؤدي تثبيط نقطة التفتيش الذي يؤدي إلى تقوية نشاط الخلايا التائية إلى تفاقم الالتهاب والمناعة الذاتية لدى المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية الموجودة مسبقًا. تدعم مجموعة متزايدة من الأدلة دور تنظيم نقاط التحقق المناعية، التي تتطوي على كل من مسارات CTLA-4 و PD-1، في التسبب في اضطرابات الالتهاب والمناعة الذاتية. على سبيل المثال، في البشر، ترتبط بعض ألييلات CTLA-4 وتعدد الأشكال PD-1 بأمراض المناعة الذاتية المختلفة. ومع ذلك، لم يتم الإبلاغ إلا عن تقارير متفرقة عن حالات المرضى الذين عولجوا بمثبطات نقاط الفحص المناعية المصابة بأمراض المناعة الذاتية الموجودة مسبقًا. أبلغت سلسلة حالات حديثة بأثر رجعي متعددة المراكز عن 30 مريضًا يعانون من سرطان الجلد وأمراض المناعة الذاتية السابقة التي عولجت باستخدام إبيليموماب. تباينت النتائج، وتراوحت من عدم وجود سمية (35.3%) إلى تفاقم مرض المناعة الذاتية الموجود مسبقًا (25.5% أو 29.4% de novo irAEs)، مميتة في مريض واحد مصاب بالصدفية أصيب بالتهاب القولون من الدرجة الخامسة. كان ما يقرب من 10% من المرضى يعانون من تفاقم المرض والأحداث الجديدة. كانت هناك وفاتان متعلقتان بالعلاج، ولكن تم التحكم في معظم الأحداث السلبية باستخدام الكورتيكويدات السكرية، وكان القليل منها يتطلب العلاج باستخدام إنفليكسيماب. في أكثر من 50% من المرضى، لم تتطلب الأحداث السلبية التوقف عن العلاج. في تقرير لثمانية مرضى يعانون من سرطان الجلد والتهاب المفاصل الروماتويدي الموجود مسبقًا والذين تلقوا إبيليموماب، كان هناك اثنان فقط من الكورتيكوستيرويدات المطلوبة. كان التوقف مطلوبًا لظهور عوامل أخرى أكثر حدة مثل التهاب القولون. في تقرير آخر، تم تقييم سلامة pembrolizumab و

nivolumab في 119 مريضًا يعانون من الميلانوما المتقدمة الذين لديهم مناعة ذاتية موجودة مسبقًا

مرض أو عانى من irAEs شديدة مع العلاج ipi - limumab تم الإبلاغ عن تفاقم مرض المناعة الذاتية الناقص في 38 ٪ من المرضى بينما أبلغ 29 ٪ عن وجود عوامل مؤثرة أخرى. لم يبلغ ثلاثون بالمائة من المرضى عن تفاقم أو إیراس، ولم تكن هناك وفيات مرتبطة بالعلاج. نظرًا للبيانات المحدودة، لا توجد توصيات واضحة للمرضى الذين يعانون من السرطان وأمراض المناعة الذاتية الموجودة مسبقًا، ويجب مراعاة فوائد ومخاطر العلاج المناعي بعناية قبل بدء العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية. يجب أن تتوفر في المستقبل القريب بيانات من دراسة CheckMate 172، التي سجلت المرضى الذين لديهم تاريخ معروف من درجات 3-4 irAEs أو بعد مضادات CTLA -4 للتحقيق فيما إذا كانت المناعة الذاتية الموجودة مسبقًا تزيد من خطر السمية الجديدة بواسطة المناعة.

١١.٧ المؤشرات الحيوية المناعية

اقترحت العديد من الدراسات مؤشرات حيوية قد تتنبأ بالآثار الجانبية للعلاج المثبط لنقطة التفتيش المناعية، مثل اليوزينية أو IL -17 أو التتميط الجيني، لكن النتائج لم تكن حاسمة. هناك فرضية جذابة حظيت بالاهتمام في السنوات الأخيرة وهي أن ميكروبات الأمعاء قد تشارك في تعديل الاستجابة المناعية وقد تؤثر أيضًا على الاستجابة والسمية للعلاج بمثبطات نقطة التفتيش المناعية. في البشر، يتم توزيع تريليونات البكتيريا في مجتمعات معقدة ومحددة الموقع على الجلد وعلى الأسطح المخاطية، ويوجد أكبر مجتمع في الأمعاء البعيدة. إن التداخل بين الكائن الحي والميكروبات المتعايشة في الأمعاء له تأثيرات قوية وضارة على الاستجابة المناعية.

في دراسة استباقية للمرضى الذين يعانون من سرطان الجلد النقيلي الذين يخضعون لعلاج ipilimumab ، كان وجود البكتيريا التي تنتمي إلى شعبة Bacteroidetes مرتبطاً بالمقاومة لتطور التهاب القولون الناجم عن حصار نقطة التفتيش والذي يحدث من الالتهاب عن طريق تحفيز الخلايا التنظيمية التائية هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم إمكانية تقييم السمية المحتملة للعلاج المثبط لنقطة الفحص المناعي من خلال تقييم الكائنات الحية الدقيقة الفردية.

الخاتمة

ترتبط مثبطات نقطة التفتيش المناعية بمجموعة من السميات المتعلقة بتعزيز الاستجابة المناعية. الأكثر شيوعاً هي الأمراض الجلدية، الجهاز الهضمي، الغدد الصماء، والأحداث السلبية الكبدية، ولكن يمكن أن تحدث أيضاً أحداث أخرى أقل تواتراً. ترتبط الأجسام المضادة لـ PD-1 بمجموعة مماثلة من الأحداث الضائرة بـ ipilimumab، مع إضافة الالتهاب الرئوي، ويبدو أنها أفضل تحملاً مع انخفاض معدل الإصابة بـ irAEs من الدرجة 3-4. مزيج من ipilimumab بالإضافة إلى مضاد PD-1 لديه نسبة أعلى من درجة 3-4 irAEs من أي علاج وحده ولكن لا يرتبط بإشارات السلامة الجديدة المتعلقة بالمناعة.

لدى irAEs أوقات ظهور متغيرة وتتطلب مراقبة ومتابعة وإدارة دقيقة. يمكن عكس معظمها بالتدخل المناسب وفي الوقت المناسب ولكن يمكن أن تكون شديدة وحتى مهددة للحياة إذا لم يتم التعرف عليها ومعالجتها بشكل جيد. تعتمد الإدارة على العضو أو الجهاز المعني وشدته، ولكنها تتضمن بشكل عام التوقف عن العلاج المناعي وبدء العلاج بالستيرويد عن طريق الفم أو عن طريق الوريد لكبت المناعة. قد يوصى أيضاً بالعلاج الإضافي المثبط للمناعة، على سبيل المثال، إنفليكسيماب،

للسمية الشديدة غير المستجيبة. بالنظر إلى الاستخدام المتزايد لمختلف الأجسام المضادة المناعية عبر أنواع الأورام المختلفة، من المهم أن يدرك الأطباء الحاجة إلى تشخيص irAEs في الوقت المناسب وأن يكونوا على دراية بالمبادئ التوجيهية لإدارة هذه السميات.

الفصل الثاني عشر

الفصل الثاني عشر

الاجهاد المناعي وموت الخلايا السرطانية في المراقبة المناعية الطبيعية والمحفزة بالعلاج

١.١٢ مقدمة

قبل إحياء نظرية المراقبة المناعية التي تزامنت مع اعتماد مشبّطات نقاط التفتيش المناعية، كان يُنظر إلى السرطان عمومًا على أنه مرض ذاتي الخلايا ينتج بشكل أساسي عن تغييرات جينية وإبيجينية في الخلايا الخبيثة. بناءً على هذا التصور، تم تصميم التدخلات العلاجية للاستفادة من نقاط الضعف الجوهرية في خلايا السرطان (مما يجعلها عرضة بشكل خاص للعوامل المثبطة للنمو والخلايا السامة) أو لاستهداف المسارات التي تُفَعَّل بشكل خاص في الخلايا الخبيثة وتكون غائبة في الخلايا السليمة (على غرار المضادات الحيوية التي تؤثر على إنزيمات البكتيريا دون المساس بإنزيمات العائل). ووفقًا لهذا النهج، تم تطوير علاجات سامة للخلايا وعلاجات مستهدفة من خلال عملية تضمنت تحديد العوامل المضادة للسرطان أولاً في خطوط الخلايا البشرية المستزرعة، ثم اختبارها على فئران تعاني من نقص المناعة وتحمل سرطانات بشرية، وأخيرًا إدخالها إلى العيادات الطبية.

وقد دعمت هذه الاستراتيجية نجاحات عدة، منها تطوير علاجات كيميائية فعالة، خاصة عند استخدامها في تركيبات علاجية تجمع بين عدة عوامل سامة للخلايا، مما ساعد بشكل كبير في تقليل مخاطر الانتكاس بعد العلاج الكيميائي المساعد في سرطانات الثدي والقولون والمستقيم. إضافة إلى ذلك، عزز نجاح أول عامل مستهدف مضاد للسرطان، وهو "إيماتينيب ميسيلات"، الذي يستهدف العديد من كينازات التيروسين الورمية (مثل كيناز BCR-ABL المنشط في سرطان الدم النخاعي المزمن وكيناز KIT المنشط في الأورام اللحمية المعدية المعوية)، من

الاعتقاد بإمكانية علاج السرطان بواسطة عوامل محددة. ومع ذلك، أظهرت الدراسات لاحقًا أن فعالية "إيماتينيب" تعتمد بشكل كبير على الخلايا اللمفاوية الطبيعية (NK) وخلايا T.

ظل مختبرنا متمسكًا برؤية علاج السرطان باعتباره مرضًا ذاتي الخلايا حتى عام 2004، عندما أجرينا تجربة بسيطة لكنها مثيرة. قمنا بزرع خط خلوي من سرطان القولون لدى الفئران (CT26) تحت الجلد في فئران ذات مناعة طبيعية (BALB/c)، وهي السلالة التي اشتق منها خط CT26، وفي فئران تعاني من نقص المناعة (nu/nu) التي تفتقر إلى الخلايا التائية. بعد ذلك، عالجتنا الأورام الناشئة بعقار "دوكسوروبيسين"، وهو من عائلة الأنترايسيكليونات. وكانت النتائج مفاجئة؛ إذ تبين أن نمو أورام CT26 يقل فقط عند وجود بيئة مناعية طبيعية (في فئران BALB/c)، بينما لم يظهر أي تأثير يُذكر في الفئران فاقدة المناعة (nu/nu).

أثار ذلك اكتشافًا مفاده أن فعالية العلاج الكيميائي تعتمد على استجابة مناعية خلوية. كما اتضح أن "دوكسوروبيسين" يسبب موتًا خلويًا يتميز بخصائص مسار الموت المبرمج (Apoptosis)، مثل فقدان مبكر لجهد غشاء الميتوكوندريا الداخلي وتفعيل الكاسبيزات. عندما تم حقن خلايا CT26 المعالجة بالدوكسوروبيسين تحت الجلد في فئران BALB/c، حفزت استجابة مناعية حمت الفئران من تحدٍ لاحق بخلايا CT26 الحية. في المقابل، لم تستطع الخلايا الميتة نخرًا، والتي قُتلت في وجود مثبطات الكاسبيز، تحفيز استجابة مناعية مماثلة. أدى ذلك إلى صياغة مفهوم جديد أطلقنا عليه "الموت الخلوي المناعي" (ICD)، وهو شكل من أشكال الموت الخلوي المبرمج يعتمد على الكاسبيزات ويحفز مراقبة مناعية مضادة للسرطان.

فيما بعد، تبين أن خلايا CT26 تفتقر إلى التعبير عن بروتين RIPK3، وهو عنصر أساسي لمسار النخر المبرمج (Necroptosis) ومع ذلك، أظهرت خطوط خلايا سرطانية أخرى، تمتلك الجهاز الجزيئي الكامل للنخر المبرمج، أنها قادرة على الخضوع لـ ICD عند تعرضها لمحفزات هذا المسار. وبالتالي، يمكن لعدة أشكال من الموت الخلوي المنظم (الموت المبرمج والنخر المبرمج) أن تسهم في ICD.

استنادًا إلى هذه النتائج، التي أُعيد إنتاجها في أنواع مختلفة من خلايا السرطان ووسلائات الفئران، افترضنا أن ICD يشكل آلية مهمة لتحويل الاستجابة الذاتية للعلاج الكيميائي إلى استجابة مناعية جهازية قادرة على تعزيز وتوسيع الآثار المضادة للسرطان.

لقد وجدنا أن الموت الخلوي المناعي (ICD) يمكن أن يحول السرطان إلى لقاح ذاتي. ومع ذلك، تبين أن ليست جميع العلاجات الكيميائية فعالة بالتساوي في تحفيز ICD (وبالتالي استثارة استجابة مناعية مضادة للأورام). فقد لوحظ أن الأنثراسيكلينات والأوكزالبلاتين هما الأكثر كفاءة في هذا الصدد، في حين أن العديد من العوامل السامة للخلايا الأخرى لا تتمتع بهذه القدرة. في دراسات لاحقة، اكتشفنا أن المحفزات التي تسبب ICD قادرة على إثارة استجابات ضغط ما قبل الموت مثل الالتهام الذاتي (Autophagy) وضغط الشبكة الإندوبلازمية (ER stress)، مما يؤدي إلى إطلاق وعرض إشارات الخطر الجزيئية (DAMPs) الضرورية لحدوث ICD. وبالتالي، فإن الأمر لا يقتصر على موت الخلية بحد ذاته، بل يتطلب تفاعلًا معقدًا بين مسارات الضغط الخلوي والأحداث القاتلة لتحقيق ICD.

سيتم مناقشة هذه المسارات، وعلاقتها بعرض أو إطلاق إشارات DAMPs، بالإضافة إلى تطبيقاتها السريرية، في هذا الفصل.

Annexin A1 ٢.١٢

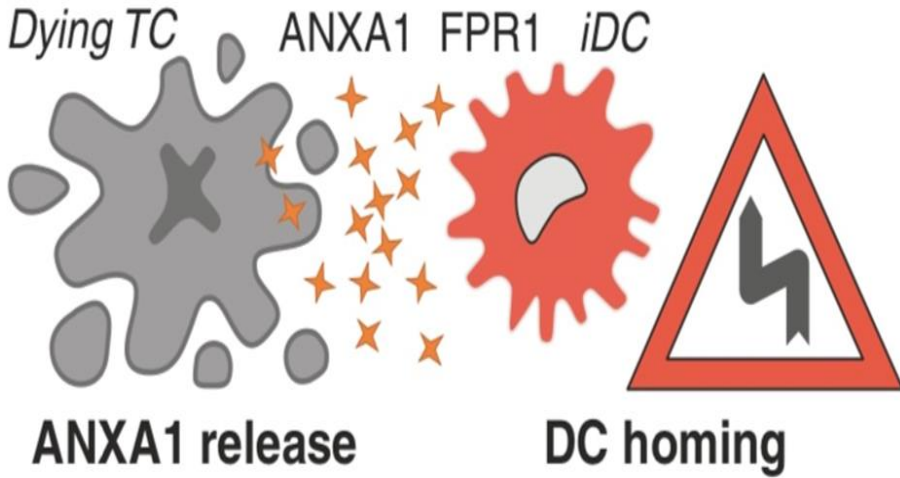
يُعد Annexin A1 (ANXA1) بروتينًا سيتوبلازميًا وفيرًا ويُعبّر عنه بشكل واسع في الخلايا، ويتم إطلاقه من الخلايا السرطانية الميتة التي تستجيب للعلاج الكيميائي باستخدام الأنثراسيكلينات أو الأوكزالبلاتين في المختبر. على الرغم من أن الآلية الدقيقة لإطلاقه غير معروفة، فإن أحد أقارب ANXA1، وهو Annexin A2 (ANXA2)، قد أُثبت أنه يُفرز عبر مسار غير تقليدي. بديلاً عن ذلك، قد يتم إطلاق ANXA1 بشكل سلبي عبر غشاء البلازما المخترق أثناء موت الخلايا. أظهرت خطوط خلايا سرطانية للفئران، التي تم إزالة ANXA1 منها باستخدام تقنية CRISPR/Cas9، فشلاً في تحقيق الموت الخلوي المناعي (ICD) في المختبر. وبمعنى آخر، إذا تم معالجتها بالأنثراسيكلينات ثم حقنها داخل الجسم، فإنها لن تحفز استجابة مناعية واقية ضد السرطان. إضافة إلى ذلك، أظهرت الأورام الناشئة من هذه الخلايا، والتي تنقر إلى ANXA1، فشلاً في تقليل نموها عند علاجها بالأنثراسيكلينات أو الأوكزالبلاتين داخل الجسم.

يمكن لـ ANXA1 الارتباط بمستقبل البيبتيد الفورميلي-1 (FPR1)، وهو مستقبل مقترن بالبروتين G يتكون من سبعة مقاطع غشائية ويُعبّر عنه غالبًا في الخلايا النخاعية. وأدى استبعاد FPR1 من الجهاز المناعي (أو نقل خلايا جذعية مكونة للدم تنقر إلى FPR1 إلى مضيفين مشعين يمتلكون FPR1 كافيًا) إلى عدم قدرة المضيف على توليد استجابة مناعية مضادة للسرطان ضد الخلايا السرطانية الميتة. علاوة على ذلك، أدى غياب FPR1 من الجهاز المناعي إلى فشل في التحكم بنمو الأورام التي عولجت بالأنثراسيكلينات أو الأوكزالبلاتين داخل الجسم.

ميكانيكيًا، تبين أن FPR1 يوجه الخلايا التغصنية المتميزة داخل الورم نحو الخلايا السرطانية الميتة، مما يُمكنها من امتصاص المستضدات المرتبطة بالورم وتقديمها لاحقًا إلى الخلايا التائية. الشكل (١٢.١) ونتيجة لذلك، يعجز المضيفون الذين

يفتقرون إلى FPR1 عن توليد استجابة مناعية بوساطة الخلايا التائية CD8+ ضد مستضدات الورم.

تدعم الدراسات الوبائية على مرضى السرطان هذه النتائج التي أُجريت على الفئران. فقد أظهرت طفرة تُسبب فقدان الوظيفة في FPR1 (A299G)، والتي تؤثر على الطرف -N للبروتين وتُبطل عملية ازدواج المستقبل اللازمة لتنشيطه، خصائص تنبؤية سلبية في نوعين من السرطان. أظهرت مريضات سرطان الثدي اللاتي يحملن أليلاً واحداً لفقدان الوظيفة في FPR1 بقاءً أقل خلاً من التقدم والبقاء العام عند تلقي العلاج الكيميائي المساعد القائم على الأنثراسيكلين مقارنةً بالمرضى اللاتي يحملن أليلين طبيعيين من FPR1.



الشكل ١٢.١: استهداف الخلايا التغصنية بواسطة *Annexin A1*. يتم إطلاق *Annexin A1* من الخلايا السرطانية استجابةً لبعض العلاجات العلاجية، بما في ذلك العلاج الكيميائي القائم على الأنثراسيكلينات والأوكزالبلاتين، مما يؤدي إلى تحفيز الموت الخلوي المناعي. يتم توجيه الخلايا التغصنية غير الناضجة (*iDCs*) نحو الهدف بواسطة الانجذاب

الكيميائي بطريقة تعتمد على المستقبل *FPR1*، مما يؤدي في النهاية إلى تقارب الخلايا السرطانية الميتة والخلايا العارضة للمستضدات: *FPR1*. مستقبل البيبتيد الفورميلي 1.

بالنسبة لمجموعتين مستقلتين من مرضى سرطان الثدي، أظهرت النتائج أن المرضى الذين يحملون أليلين لفقدان الوظيفة في *FPR1* كان لديهم بقاء خالٍ من التقدم أقصر إحصائيًا عند تلقي العلاج الكيميائي المساعد القائم على الأوكزالبتين مقارنةً بالمرضى الذين يحملون أليلًا واحدًا أو أليلين طبيعيين من *FPR1*. لم تُفهم بعد الأسس الميكانيكية لهذه الفروقات. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن خلايا سرطان الثدي تعبر عن مستويات أقل من *ANXA1* مقارنةً بنظيراتها الظهارية الطبيعية، مما قد يعكس عملية اختيار مناعية لصالح السرطانات التي تفتقر إلى *ANXA1* كمسبب للموت الخلوي المناعي.

١٢.٣ الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP)

استجابةً للعلاج بالأدوية الكيميائية في المختبر، تطلق الخلايا السرطانية الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) في السائل المحيط بالخلايا، وهو حدث يمكن مراقبته من خلال انخفاض في المقصورات الليوزومية المحتوية على ATP والمحددة بعلامة الكينكرين. يمكن قياس الزيادة المصاحبة في مستويات ATP خارج الخلية باستخدام تقنية تعتمد على إنزيم لوسيفيراز من الحشرة اليراعية المثبتة على سطح الخلية السرطانية، والتي تكشف عن وجود ATP المحيط عند إضافة مادة d-لوسيفيرين. تُعد هذه التقنية ملائمة لقياس ATP خارج الخلية في الجسم الحي، حيث يلاحظ زيادة قوية في إشارة الضوء بعد يومين من العلاج الكيميائي في الفئران الحاملة للأورام.

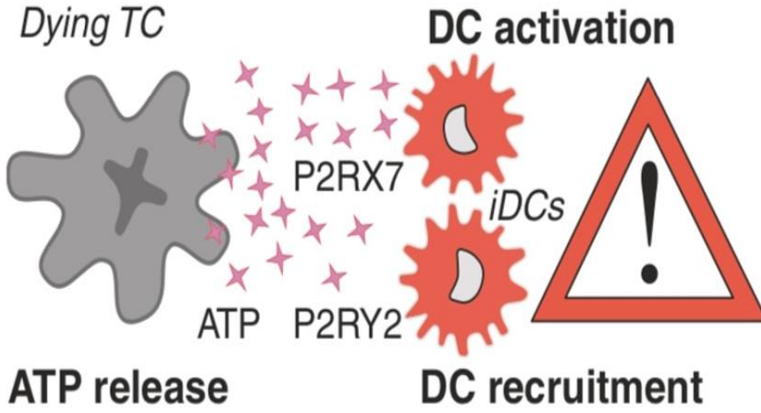
لم يتم توضيح الآلية الدقيقة لإطلاق ATP بالكامل، ولكنها تبدو متعلقة بآلية إفراز ليوزومية تعتمد على عمليتين أساسيتين على الأقل، وهما استجابة البلعمة الذاتية

قبل الموت وتفعيل الكاسبيز. البلعمة الذاتية ضرورية للسماح بإعادة توزيع ATP من الليوزومات إلى الأوتوليزومات، ليتم إفرازه بواسطة آلية تتطلب بروتين الغشاء المرتبط بالليوزومات 1 (LAMP1)، الذي ينتقل إلى غشاء البلازما بطريقة تعتمد على الكاسبيز. علاوة على ذلك، يتطلب إفراز ATP تفعيل بروتين ROCK1 المرتبط بالكاسبيز، مما يؤدي إلى تكوين حويصلات غشائية تعتمد على الميوسين II، بالإضافة إلى فتح قنوات PANX1 نتيجة شطرها بواسطة الكاسبيز.

بينما لا تؤثر البلعمة الذاتية و LAMP1 على فتح قنوات PANX1، تُعد هذه القنوات ضرورية لنقل LAMP1 إلى غشاء البلازما في سياق الموت الخلوي المناعي. وبالتالي، فإن إطلاق ATP المرتبط بالموت الخلوي المبرمج هو عملية معقدة يتم تعطيلها في الأورام التي تقترن إلى البلعمة الذاتية، علماً بأن تعطيل البلعمة الذاتية يحدث بشكل متكرر، خاصة خلال مراحل التسرطن المبكرة. قد تساهم إشارات النخر المبرمج عبر RIPK3 وبروتين MLKL أيضاً في إطلاق ATP، على الرغم من أنه لم يتم تحديد ما إذا كانت هذه العملية تتطلب أيضاً البلعمة الذاتية قبل الموت.

في جميع الحالات، يبدو أن الخلايا السرطانية التي تم تعديلها لقمع عملية البلعمة الذاتية تفشل في الدخول في حالة الموت الخلوي المناعي ولا تقلل من نموها عند معالجتها بالأنتراسيكلينات أو الأوكزالباتين في الجسم الحي. يمكن تحقيق نتيجة مشابهة لإلغاء الموت الخلوي المناعي والاستجابة للعلاج الكيميائي عن طريق الإفراط في التعبير عن إنزيم ENTPD1 المعروف أيضاً بـ (CD39) على سطح الخلايا السرطانية.

يعمل ATP خارج الخلية على نوعين من المستقبلات البيورينجية، وهما المستقبلات الميتابوتروبية P2Y2 والمستقبلات الأيونوتروبية P2X7. تسهم مستقبلات P2Y2 في توجيه الخلايا المناعية (الخلايا التغصنية الأولية، العدلات، والبلعميات) نحو الورم بعد العلاج الكيميائي. الشكل (١٢.٢).



الشكل ١٢.٢: توظيف وتفعيل الخلايا التغصنية المعتمد على ATP الإفراز الليوزومي المعتمد على البلمعة الذاتية لجزيئات الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) من الخلايا السرطانية التي تخضع للموت الخلوي المناعي يؤدي إلى توظيف وتفعيل الخلايا التغصنية غير الناضجة (iDCs). يعمل ATP خارج الخلية على المستقبلات البيورينجية من النوعين الميتابوتروبي P2Y2 والأيونوتروبي P2X7. الأبرز هو دور مستقبلات P2Y2 في تحفيز الانجذاب الكيميائي المعتمد على ATP للخلايا الميالودية، بما في ذلك الخلايا التغصنية غير الناضجة (iDCs)، إلى بيئة الورم بعد العلاج الكيميائي. باختصار، يؤدي إفراز ATP من الخلايا السرطانية المحتضرة إلى زيادة تركيز الخلايا المناعية في محيط الورم. P2RX7: مستقبل بيورينجي P2RY2. P2X7: مستقبل بيورينجي P2Y2.

تُظهر الخلايا السرطانية التي تُعبّر عن مستويات عالية من CD39 فشلاً في جذب الخلايا الميالودية إلى محيط الورم بعد العلاج الكيميائي، ويمكن تحقيق تأثير مشابه عند تثبيط مستقبلات P2Y2 دوائياً. تسهّل مستقبلات P2X7 تنشيط مركب الالتهاب NLRP3 في الخلايا التغصنية بواسطة ATP، مما يؤدي إلى إفراز الإنترلوكين-1 β (IL-1 β) وتنشيط خلايا T +CD8 الخاصة بمستضدات الورم بطريقة تعتمد على IL1 β . تثبيط مستقبلات P2Y2 أو مستقبلات IL1 أو تعطيل

مستقبلات P2X7، أو مركب الالتهاب NLRP3، أو الكاسباز-1 يؤدي إلى إضعاف قدرة الجهاز المناعي على توليد استجابة مناعية وقائية ضد الخلايا السرطانية التي تخضع للموت المناعي.

يتضح أن التفاعل بين ATP خارج الخلية والمستقبلات البيورينجية له أهمية سريرية. على سبيل المثال، في مرضى سرطان الثدي الذين خضعوا لعلاج كيميائي مساعد، يتسبب غياب البلعمة الذاتية في تأثير سلبي على الاستجابة المناعية الموضعية، حيث يتمثل ذلك في انخفاض نسبة الخلايا اللمفاوية CD8+ T مقارنة بالخلايا التنظيمية FOXP3+ T، وهو ما يرتبط بتراجع في البقاء على قيد الحياة. وبالمثل، يُعد التعبير العالي للإنزيمات الخارجية التي تُحلل ATP، مثل CD39 و CD73، مؤشرًا على سوء التوقعات في أنواع متعددة من السرطانات، بما في ذلك سرطانات الثدي والمبيض. كما يرتبط وجود طفرة تُعطّل وظيفة مستقبلات P2X7 بتدهور التوقعات لدى شريحة من مرضى سرطان الثدي الذين يتلقون علاجًا كيميائيًا مساعدًا يعتمد على الأنثراسيكلينات.

تجريبياً، يمكن تحفيز البلعمة الذاتية وإطلاق ATP، وبالتالي تعزيز تجنيد الخلايا الميالودية والاستجابات المناعية المضادة للسرطان، من خلال الصيام أو استخدام محفزات البلعمة الذاتية غير المثبطة للمناعة، والتي تُعرف بمحاكيات تقييد السرعات الحرارية. وقد أظهرت بعض المحاكيات، مثل الهيدروكسيسترات، إمكانية استخدامها في النماذج الحيوانية لتعزيز المناعة المضادة للسرطان التي تُحدثها العلاجات الكيميائية المحفزة للموت المناعي. ومع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت هذه الاستراتيجية قابلة للتطبيق على مرضى السرطان.

٤.١٢ بروتين الكالريتيكولين (Calreticulin)

يُعتبر الكالريتيكولين (CALR) البروتين الأكثر وفرة في تجويف الشبكة الإندوبلازمية (ER) وفي سياق الموت المناعي للخلايا السرطانية (ICD)، ينتقل جزء من الكالريتيكولين إلى سطح غشاء البلازما، وربما يتم إفراز جزء آخر منه أيضًا. تعتمد الآليات المعقدة التي تتحكم في عرض الكالريتيكولين على فسفرة البروتين العامل في بدء الترجمة $eIF2\alpha$ في سياق استجابة الإجهاد

الشبكي (ER stress)، التي تنتهي بتنشيط كيناز $eIF2\alpha$ مثل EIF2K2 (المعروف أيضًا بـ PKR) و EIF2K3 (المعروف أيضًا بـ PERK)، أو تنشيط الفوسفاتاز المرتبط بهما.

بعد فسفرة $eIF2\alpha$ ، يتم تنشيط الكاسبازات، وخاصة الكاسباز-8 (CASP8)، وينتقل الكالريتيكولين إلى سطح الخلية عبر مسار النقل من الشبكة الإندوبلازمية إلى جهاز جولجي (anterograde ER-Golgi traffic) وعبر الإخراج الخلوي المعتمد على مستقبلات SNARE، بمشاركة بروتينات مثل VAMP1 و SNAP23 الشكل (١٢.٣).

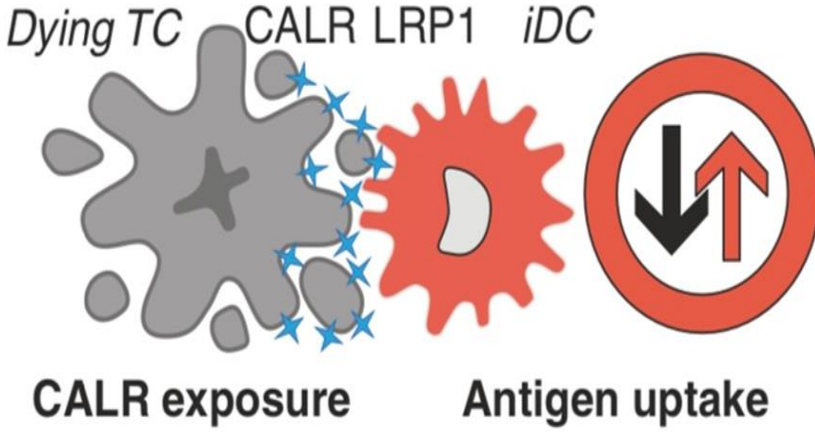
عندما يصل الكالريتيكولين إلى سطح الخلية، يعمل كإشارة "لتناولني"، مما يُسهل نقل المستضدات المرتبطة بالورم إلى الخلايا التغصنية. تُعبر هذه الخلايا التغصنية عن مستقبل الكالريتيكولين المعروف باسم CD91 (LRP1). ومع ذلك، يمكن للكالريتيكولين أن يُنَبَّط موضعياً بواسطة بروتين CD47، الذي يُعبر عنه بشكل دائم في الخلايا السرطانية ويعمل كإشارة "لا تأكلني". يؤدي تنشيط مسارات مثل PERK و CASP8 و CALR و SNAP23، أو تنشيط الكاسبازات والنقل من الشبكة الإندوبلازمية إلى جهاز جولجي، إلى إلغاء الموت المناعي للخلايا السرطانية في النماذج التجريبية.

على النقيض، يمكن تعزيز عرض الكالريتيكولين وتحفيز الاستجابات المناعية المضادة للسرطان عبر زيادة فسفرة eIF2 α باستخدام مركبات مثل الثابسغارغين (Thapsigargin) أو مثبطات الفوسفاتاز PP1. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تغطية الخلايا السرطانية التي تعاني من نقص في مسار عرض الكالريتيكولين ببروتين كالريتيكولين مؤتلف لاستعادة موتها المناعي. كما أن حقن الكالريتيكولين داخل الورم يُعزز الاستجابات المناعية ويُحسن تثبيط نمو الورم في نماذج الفئران.

تشير الأدلة السريرية إلى أن تعبير الكالريتيكولين وعرضه يلعبان دورًا مهمًا في المراقبة المناعية المضادة للسرطان. فمثلاً، يرتبط انخفاض مستويات الكالريتيكولين داخل الخلايا بانخفاض وجوده على سطح الخلايا، كما هو الحال في سرطان الدم النقلياني الحاد (AML) وسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC)، مما يؤدي إلى ضعف الاستجابات المناعية وتقليل بقاء المرضى على قيد الحياة.

في سرطان الرئة، تُظهر الدراسات أن انخفاض مستويات الكالريتيكولين يرتبط بسوء التوقعات، بغض النظر عن تصنيف TNM للمرض، حيث إن المرضى الذين يعانون من مراحل متقدمة ولكن مع تعبير عالٍ للكالريتيكولين لديهم نتائج أفضل مقارنةً بالمرضى في مراحل مبكرة مع تعبير منخفض. كما أن التعبير المرتفع للكالريتيكولين في سرطان المبيض يرتبط بتحسين البقاء على قيد الحياة إذا تم دمجه مع تحليل الخلايا التغصنية النشطة.

على الجانب الآخر، فإن التعبير المرتفع لبروتين CD47 يرتبط بتدهور التوقعات في أنواع مختلفة من السرطانات. وقد وُصفت طفرات في جين الكالريتيكولين في الأمراض التكاثرية النقوية، مما يؤدي إلى سوء تموضع هذا البروتين، على الرغم من أن تأثير هذه الطفرات على المراقبة المناعية للسرطان لا يزال غير واضح. تشير هذه البيانات إلى أهمية مسار عرض الكالريتيكولين في بيولوجيا الورم.

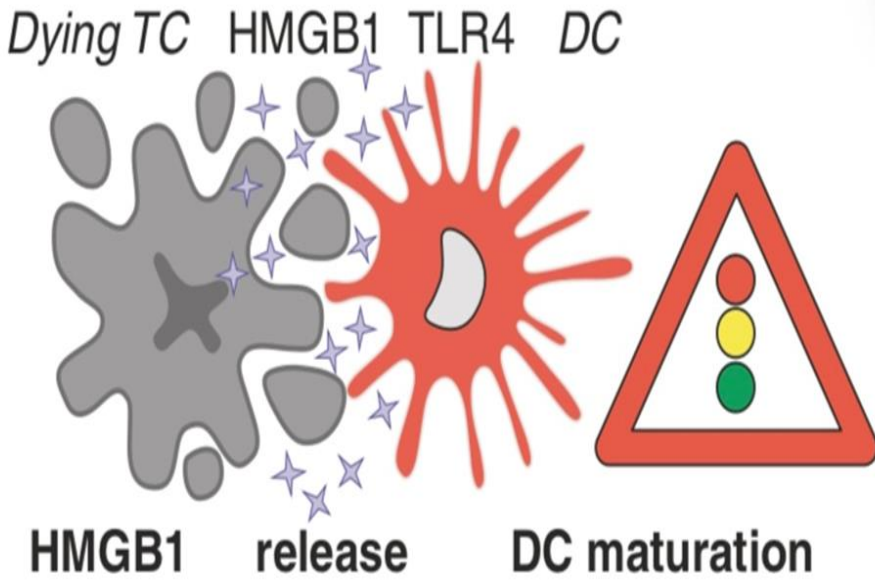


الشكل ٣.١٢: دور الكالريتيكولين كإشارة جديدة لالتقاط الخلايا التغصنية يعرض الكالريتيكولين (CALR)، وهو بروتين مرافق في الشبكة الإندوبلازمية (ER)، على سطح غشاء البلازما تحت تأثير الإجهاد الشبكي في سياق الموت المناعي للخلايا (ICD). يعمل هذا العرض كإشارة جديدة تتيح للخلايا التغصنية (DC) التقاطه. يرتبط الكالريتيكولين بمستقبل البروتين 1 المرتبط بمستقبل البروتين الدهني منخفض الكثافة (LRP1)، والذي يُعبر عنه على سطح الخلايا التغصنية. تُمكن هذه العملية نقل المستضدات المرتبطة بالورم إلى الخلايا التغصنية.

٥.١٢ البروتين HMGB1

يُعد البروتين عالي الحركة المجموعة (HMGB1) B1 من أكثر البروتينات غير الهستونية ارتباطاً بالكروماتين. يوجد HMGB1 عادةً في النواة فقط، ولكنه قد ينتقل إلى السيتوبلازم، على سبيل المثال، بعد تثبيط إنزيمات نزع أستيل الهيستونات. بالإضافة إلى ذلك، يُفرز HMGB1 عادةً من الخلايا التي تخضع للنخر المبرمج أو النخر الثانوي. وأظهرت الدراسات أن الخلايا السرطانية التي تفتقر إلى RIPK3 أو MLKL تطلق كميات أقل من HMGB1 عند معالجتها بالأنثراسيكليينات مقارنةً بالخلايا التي تحتفظ بقدرتها على النخر المبرمج.

أظهرت التجارب على الأورام المزروعة في الفئران أن HMGB1 يُفرز من الخلايا السرطانية عند معالجتها بالعلاج الكيميائي داخل الجسم الحي. الخلايا السرطانية التي أُزيل منها HMGB1 باستخدام تدخل الحمض النووي الريبي تفقد قدرتها على الخضوع للموت المناعي وتصبح مقاومة للعلاج الكيميائي داخل الجسم الحي. كما أن حقن الأجسام المضادة المعادلة لـ HMGB1 يعوق الاستجابة المناعية المضادة للسرطان الناتجة عن العلاج الكيميائي المحفز للموت المناعي، مما يؤدي إلى تقليل فعالية العلاج في تقليص الأورام.



الشكل ٤.١٢ دور *HMGB1* في تسهيل عرض المستضدات بواسطة الخلايا التغصنية يُطلق البروتين عالي الحركة المجموعة 1 (*HMGB1*)، الذي يوجد عادةً في النواة، في المراحل المتأخرة من الموت المناعي للخلايا استجابةً لعلاجات مثل العلاج الكيميائي القائم على الأنترايسكلين أو الإشعاع المؤين. يعمل *HMGB1* خارج الخلية كربيطة لمستقبل *TLR4* الموجود على الخلايا التغصنية، مما يحفز مسار إشارات يعتمد على *MYD88*. يؤدي هذا إلى تعزيز نضج الخلايا التغصنية وقدرتها على عرض المستضدات للخلايا التائية السامة (*CTLs*).

بعد إطلاق HMGB1 إلى الفضاء خارج الخلية، يمكنه التفاعل مع العديد من العوامل الإضافية مثل الأحماض النووية والسكريات المتعددة البكتيرية. ويرتبط أيضًا بعدة مستقبلات، بما في ذلك مستقبل (Toll-like 4 (TLR4)، الذي يُعبر عنه على أنواع متعددة من الخلايا المناعية الشكل (٤.١٢)، بما في ذلك الخلايا التغصنية، حيث يعزز نضجها وقدرتها على عرض المستضدات. أظهرت الدراسات أن إزالة TLR4 أو محول الإشارة المرتبط به (MYD88) من الجهاز المناعي يؤدي إلى فقدان القدرة على استشعار الموت المناعي وتقليل نمو الورم استجابةً للعلاج الكيميائي.

في سرطان الثدي البشري، يرتبط انخفاض تعبير HMGB1 بتقدم المرض وزيادة حجم الورم. كما يُعتبر انخفاض تعبير HMGB1 مؤشرًا سلبيًا للتشخيص، حيث يرتبط بانخفاض تسلل الخلايا التائية السامة CD8+ وزيادة أعداد الخلايا المناعية المثبطة مثل الخلايا التائية التنظيمية FOXP3+ والضامة المرتبطة بالورم CD68+. علاوة على ذلك، في بعض أنواع السرطان، يؤدي وجود أليل فاقد الوظيفة لمستقبل TLR4 إلى تدهور تشخيص المرضى، مما يؤكد أهمية التفاعل بين HMGB1 و TLR4 في تحديد مصير المرضى.

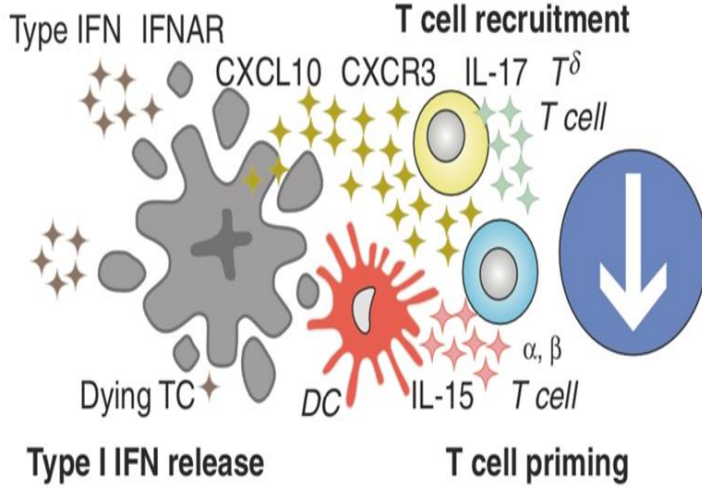
في حالات السرطانات التي لا تعبر عن HMGB1، يمكن توفير بديل صناعي لمستقبل TLR4 مثل "الدينروفيلين"، الذي يُعوض نقص HMGB1 ويعيد الاستجابات المناعية المضادة للسرطان الناتجة عن العلاج الكيميائي في النماذج الحيوانية. ومع ذلك، لا يزال تطبيق هذه الاستراتيجيات على مرضى السرطان الذين يعانون من الأورام الخالية من HMGB1 بحاجة إلى مزيد من البحث.

٦.١٢ الأنترفيروونات من النوع 1 والكيموكينات

استجابةً للعلاج الكيميائي، تقوم خلايا الورم بتحرير الأحماض النووية بما في ذلك الـ DNA و RNA مزدوج الشريط، والتي قد تُفَعَّل أجهزة الاستشعار داخل الخلايا أو خارجها للجزيئات الغريبة من هذا النوع. أحد الأمثلة على جهاز استشعار الأحماض النووية هو المستقبل التولي 3 (TLR3)، رغم أن أجهزة استشعار أخرى مثل مسار GAS/STING قد تكون مشمولة أيضًا. استجابةً لهذه المحفزات التي تشبه تلك التي تحدث في حالة العدوى الفيروسية، ويمكن الإشارة إليها بأنها "محاكاة فيروسية"، تقوم خلايا السرطان بتنشيط واحد أو أكثر من جينات الأنترفيروون من النوع 1 على مستوى النسخ الشكل (٥.١٢)، وتفرز المنتجات الجينية المقابلة، ثم تحفز مستقبل الأنترفيروون من النوع 1 (IFNAR) لإطلاق استجابة معقدة للأنترفيروون من النوع 1 تتضمن تنشيط عدة منتجات جينية مضادة للفيروسات ومحفزة للمناعة. أحد المنتجات الجينية المضادة للفيروسات هو مقاومة الميكروفيروس 1 (MX1)، ومن بين المنتجات الجينية المحفزة للمناعة المعروفة هو الكيموكين المرتبط بالموت (CXCL10) (C-X-C 10C)، الذي يعمل على مستقبل الكيموكين C-X-C 3 (CXCR3) لجذب الخلايا التائية إلى موقع الورم. خلايا السرطان التي تفتقر إلى TLR3 أو IFNAR أو CXCL10 غير قادرة على تحفيز استجابات مناعية ضد السرطان عند العلاج الكيميائي، وبالتالي تصبح مقاومة للعلاج. يمكن لحقن الأنترفيروونات من النوع 1 المؤتلف و CXCL10 محليًا تجاوز هذا العيب، مما يبرز أهمية استجابة الأنترفيروون من النوع 1 في النتيجة العلاجية في نماذج الأورام لدى الفئران.

على الأقل في مرضى سرطان الثدي، يبدو أن المسار المذكور له صلة علاجية. إذ يتم تحفيز تعبير MX1 بواسطة العلاج الكيميائي في الجسم الحي. يعد غياب الإشارة عبر IFNAR، كما هو موضح من خلال نقص فسفرة ناقل الإشارة والمنشط

للتعبير 1 (STAT1) أو انخفاض تعبير MX1، سمة تشخيصية سلبية، خاصة في سياق العلاج الكيميائي المساعد القائم على الأنتراسيكلين. علاوة على ذلك، فإن التعدد الشكلي الذي يؤثر على وظيفة TLR3 يؤثر على مصير مرضى سرطان الثدي.



الشكل ٥.١٢ التحريض المعتمد على الأنترفيرون من النوع 1 يُحفّز إفراز الكيموكينات ويؤدي إلى تحفيز الخلايا التائية. استجابةً للعلاج الكيميائي الذي يحاكي العدوى الفيروسية من خلال تحرير الأحماض النووية من الخلايا الميتة، تقوم أجهزة الاستشعار مثل المستقبل التوّلي 3 (TLR3) بتنشيط واحد أو أكثر من جينات الأنترفيرون من النوع 1 على مستوى النسخ. بمجرد إفراز الأنترفيرون، يحفز المستقبل الخاص به (IFNAR) لإطلاق استجابة معقدة من الأنترفيرون من النوع 1 تشمل إنتاج الكيموكين C-X-C المرتبط بالموت 10 (CXCL10)، الذي يعمل على مستقبل C-X-C الكيموكيني 3 (CXCR3) لاستقطاب الخلايا التائية إلى موقع الورم، مما يؤدي في النهاية إلى تحفيز الخلايا التائية αβ من خلال الخلايا التائية γδ.

٧.١٢ الاستنتاجات والرؤية المستقبلية

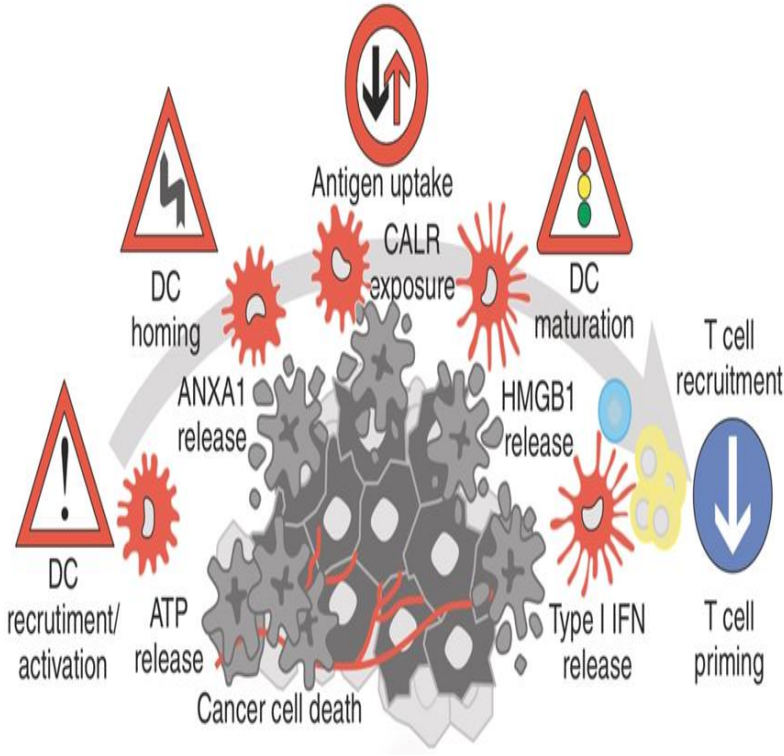
كما ذُكر سابقاً، هناك العديد من المؤشرات الجزيئية المساعدة (DAMPs) مثل ANXA1 و ATP و CALR و HMGB1 والأنترفيروونات من النوع 1 التي تعمل كإشارات مساعدة في سياق العلاجات الكيميائية المناعية الشكل (٦.١٢). من المهم ملاحظة أن هذه المؤشرات الجزيئية لا تعمل بشكل مكرر (حيث يمكن أن تحل كل واحدة منها محل الأخرى)، بل بطريقة غير مكررة، مما يعني أن إزالة مؤشر جزيئي واحد (أو المستقبل الخاص به) من النظام كافية لإضعاف المراقبة المناعية ضد السرطان التي يتم تحفيزها بواسطة العلاجات الكيميائية المناعية.

إحدى الطرق لفهم هذه المشكلة هي افتراض أن كل مؤشر جزيئي يجب أن يدخل حيز التنفيذ وفقاً لتسلسل مكاني وزمني محدد، ربما ضمن نطاق ضيق من الشدة، وفقاً لمبدأ "القفل والمفتاح". فقط إذا تم التعبير عن هذه المؤشرات الجزيئية بالترتيب الصحيح وبالشدّة الصحيحة، يمكنها تشكيل "المفتاح" الذي يفتح الخزانة التي تمنع عادةً الاستجابة المناعية. من المحتمل أن هذا التصميم الخاص للنظام يقلل من احتمالية حدوث تفاعلات التهابية ذاتية وغير مبررة في الأنسجة الطبيعية. من ناحية أخرى، يعني هذا أن تثبيط مؤشر جزيئي واحد فقط بسبب الطفرة (ربما بسبب الانتقاء المناعي) أو تثبيط مستقبل واحد فقط لهذا المؤشر الجزيئي كافٍ لتحويل المراقبة المناعية ضد السرطان وتخفيض فرصة المرضى في السيطرة على مرضهم أثناء العلاج الكيميائي.

بغض النظر عن هذه التكهّنات، من الممكن قياس جميع المؤشرات الجزيئية المعروفة في الخلايا المزروعة التي تعرضت لمكثبات من العوامل الكيميائية ضد السرطان لتحديد محرضات الموت الخلوي المناعي. عملياً، يتم ذلك من خلال إنشاء خطوط خلايا مستشعرة حيوية تعبر عن النسخ الفلورية من ANXA1 أو CALR أو HMGB1 التي تم دمجها مع البروتين الفلوري الأخضر (GFP) أو مشتقاته. يمكن

قياس إفراز ATP عند التلوين باستخدام الكلوروكوين. يمكن تحديد تنشيط استجابة الأنترفيرون من النوع 1 من خلال وضع GFP تحت سيطرة محفز MX1. باستخدام هذه المجموعة من أجهزة الاستشعار الحيوية، من الممكن اختيار العوامل الكيميائية ضد السرطان التي تحفز جميع جوانب الموت الخلوي المناعي. لقد استخدمنا هذا النهج بنجاح لتحديد المحرضات الفعّالة في تحفيز الاستجابات المناعية ضد السرطان في النماذج الحيوانية.

من المغري التكهن بأن هذا النهج قد يصبح أكثر فائدة في اختيار الأدوية المضادة للسرطان بناءً على قدرتها على تحفيز الموت الخلوي المناعي. من الواضح أن هذا النهج يتطلب تجارب إضافية في النماذج الحيوانية قبل السريرية مع تجنب استخدام الفئران المثبطة مناعياً الحاملة للزرعات الخلوية كما كان يتم في الماضي. بدلاً من ذلك، يجب دائماً تقييم المرشحين للأدوية المضادة للسرطان في نماذج حيوانية قادرة على الاستجابة المناعية، بما في ذلك النماذج الفأرية المعدلة وراثياً. من المغري التنبؤ بأن هذا النوع من النهج سيقبل بشكل كبير من معدل الإخفاق الذي طالما ميز خط أنابيب تطوير الأدوية التقليدية.



الشكل ٦.١٢: آليات موت الخلايا المناعي في المراقبة المناعية الناتجة عن العلاج خلايا السرطان التي تمر بموت الخلايا المناعي (ICD) استجابة للعلاج الكيميائي، مثل دوكسوروبيسين أو أوكزالبلاتين، تُظهر أو تُفرز بعض الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (DAMPs) مثل الكالريتيوكولين (CALR)، ATP، الأنترفيرون من النوع الأول (IFN)، البروتين عالي الحركة مجموعة الصندوق 1 (HMGB1)، وأكسين ANXA1 (ANXA1). يرتبط الارتباط بمستقبلات متوافقة على سطح خلايا المايلود أو اللقفاوية بتسهيل تجنيد وتنشيط الخلايا الجذعية (الدينترتيك)، وتوجهها إلى الخلايا السرطانية المحتضرة، وامتصاص المستضدات الورمية التالية، وعرضها في النهاية (عند نضوج الخلايا الجذعية). ينتج عن إنتاج السيتوكينات المحفزة للمناعة بدء استجابة مناعية تكيفية تشمل خلايا $T\alpha\beta$ و $\gamma\delta$ التي تعيد تأسيس المراقبة المناعية ضد السرطان.

الفصل الثالث عشر

الفصل الثالث عشر

ملاحظات ختامية

في تسعينيات القرن التاسع عشر، لاحظ جراح يعمل في ما يُعرف اليوم بمركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان في نيويورك، اكتشافًا بالغ الأهمية: تراجع السلوك المتكرر لدى مريض أصيب بعنوى الحمرة كتعقيد بعد الجراحة قد يكون حالة من رفض الورم ناتجة عن تنشيط دفاعات الجسم ضد العنوى. قرر الجراح وليم كولي، وهو اسمه، اختبار صحة هذه الفكرة من خلال حقن بكتيريا مزروعة في المختبر، وهي تقنية متقدمة في علم الأحياء الدقيقة في ذلك الوقت، مباشرة في الأورام. ولدهشته، لاحظ استجابات تامة للأورام في بعض المرضى المعالجين. أثرت هذه النتائج مجالًا جديدًا للبحث عُرف بعلم مناعة الأورام.

استغرق هذا النوع من علم المناعة، إلى جانب بيولوجيا السرطان وعلم الأورام السوي، 120 عامًا للوصول إلى مرحلة النضج الكامل. وخلال العقد الأخير، شهد هذا المجال نهضة كبيرة قادتها المجتمعات العلمية والسوطينية. وقد أُعيد إحياء هذا المجال بشكل كبير بفضل النجاحات الكبرى في حجب نقاط التفتيش المناعية خلال السنوات الخمس الماضية. واليوم، أصبحت العلاجات المناعية المركزة الوابعة في علاج السرطان إلى جانب الجراحة والعلاج الكيميائي والإشعاعي. وبرزت الأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تستهدف محور PD-1/PD-L1 كركيزة أساسية للعلاج المناعي في أنواع متعددة من الأورام، بما في ذلك الميلانوما، وسرطان الرئة، وسرطان الكلى، وسرطان المثانة، وورم الغدد الليمفاوية لهودجكين.

نعلم الآن أن الجهاز المناعي غالبًا ما يتعرف على الأورام في المراحل المبكرة من تكوينها وحتى في بعض الحالات في المراحل المتقدمة. ويُدعم هذا الادعاء الأثر التنوي الإيجابي لاختراق الخلايا التائية السامة للورم (Th1) والخلايا التائية السامة،

بالإضافة إلى التعرف على الخلايا التائية التي تستهدف مستضدات الطفوات الورمية في بيئة الورم الدقيقة.

التفاعلات بين الأورام المتطورة والجهاز المناعي ديناميكية، مما يؤدي إلى عملية نحت متبادلة وتقدمية. فالأورام المتغرة التي يتم اختيلها تحت ضغط المناعة تطور مقاومة للآليات الرئيسية للمناعة المضادة للأورام، مثل مقاومة الإنترفيرون γ أو الخلايا اللمفاوية السامة. وعلى العكس، قد تُجند مكونات مختلفة من المناعة الفطرية والتكيفية بواسطة الأورام لتوفير بيئات مواتية لنموها وهجرتها وغزوها واستيطانها في مواقع بعيدة.

في الأورام التي تظهر سويوياً، فإن جزءاً كبيراً منها يكون "مخترقاً بالخلايا التائية". تختلف نسبة الأورام التي تخترقها الخلايا التائية من نوع إلى آخر ومن مريض إلى آخر حتى في حالات الأورام ذات النمط النسيجي المتماثل. هناك العديد من العوامل التي قد تفسر هذا التباين، منها الطبيعة المناعية للأورام، مثل الأورام ذات العبء العالي من الطفوات الجسدية، مثل الميلانوما وسوطان الرئة، التي من المحتمل أن تعرض كثافة عالية من المستضدات الجديدة للخلايا التائية. ومع ذلك، يلعب وجود جهاز متكامل من الخلايا التغصنية، ولا سيما الخلايا التغصنية من نوع $BATF3+$ ذات القوة على العوض المتقاطع ضرورية لتصبح المستضدات الجديدة "مرئية" لجهاز المناعة لدى المضيف. بالإضافة إلى ذلك، لا تقتصر الفعالية المناعية على الخصائص المناعية الذاتية للورم وآليات معالجة وعرض المستضدات فقط، بل تشمل أيضاً قدرة الخلايا التائية المهاجرة على الوصول إلى الأورام. تُعد الخلايا البطانية التي تبطن الأوعية الدموية الجديدة حاجزاً يجب أن تخترقه الخلايا التائية المحوّة لتتمكن من اختراق الورم. يحدث هذا العبور من خلال عمليات بيولوجية ميكانيكية منظمة تشمل التنوير التريجي على جوانب الأوعية، التثبيت، التوقف، والؤحف عبر تقاطعات الخلايا البطانية حتى تصل إلى الأنسجة خلف الأوعية

الدموية الورمية. بعد خروجها من الأوعية الدموية، تحتاج الخلايا التائية إلى الهجرة داخل نسيج الورم.

بشكل عام، يمكن اعتبار نسب متفاوتة من الأورام "صحرى مناعية" بسبب تعطل الخطوات العديدة في عملية تسلل الخلايا المناعية، خصوصًا في الأورام المتقدمة. أما الأورام التي تتميز بأنها "ملتهبة بالخلايا التائية"، فمن المرجح أن تكون حساسة للعلاج المناعي بشكل عام، وخصوصًا لعلاجات حجب نقاط التفتيش المناعية.

آليات التثبيط المناعي

اكتُشف أن هناك العديد من الآليات التي تُثبط نشاط الخلايا التائية المضادة للأورام في الموقع. وتشمل هذه الآليات فقدان الذاتي للمستضد في المتغزات الورمية التي تهرب من المناعة، وانتقاء الأورام القادرة على إفراز كميات كبيرة من عوامل التثبيط المناعي مثل الإنترلوكين-10 (IL-10) وعامل النمو المحول بيتا (β -TGF). علاوة على ذلك، تشمل الآليات الخرجية تجنيد أنواع مختلفة من الخلايا المناعية والالتهابية التي تساهم في إنشاء بيئة مثبطة للمناعة.

فعالية حجب نقاط التفتيش المناعية

تشير نتائج عدد مزايد من التجارب السريرية الكوى للمرحلة الثالثة لعلاجات حجب نقاط التفتيش المناعية إلى أن حوالي 30% من مرضى السوطان قد يستجيبون لهذه العلاجات الجديدة، باستثناء ورم الغدد الليمفاوية لهودجكين، حيث تصل معدلات الاستجابة الإجمالية إلى 70% أو أكثر، على الرغم من انخفاض معدلات الطفوات في هذا النوع من الأورام. ومع ذلك، فإن العدد المحدود من المرضى الذين يمكنهم الاستفادة من هذا النوع من العلاج يبرز الحاجة إلى مؤشرات بيولوجية قادرة على تحديد المرضى الحساسين للعلاج المناعي بدقة.

المؤشرات البيولوجية التنبؤية

من بين المؤشرات البيولوجية التي أثبتت جدواها تعبير PD-L1 في الورم، كما هو مُحدد بواسطة الكيمياء المناعية النسيجية. ومع ذلك، لا زال هذا المؤشر بعيدًا عن المثالية، حيث إن نسبةً مختلفة من مرضى السرطان الذين تُظهر أورامهم تعبيرًا إيجابيًا لـ PD-L1 لا يستجيبون للعلاج، بينما قد يستجيب المرضى الذين تكون أورامهم سلبية لهذا المؤشر.

إحدى التعقيدات المرتبطة بهذا المؤشر هي أن الإنترفيرون- γ (IFN γ) يحفز تعبير PD-L1 بكفاءة، وهو حدث من المحتمل حدوثه مع استجابة المرضى للعلاج، مما يجعل هذا المؤشر ديناميكيًا يتأثر بحالة الاستجابة المناعية المضادة للورم. في المستقبل، قد توفر أساليب بيولوجيا النظم توافيق جينية أو تركيبات من مؤشرات استجابة مناعية ذات قوة تنبؤية كافية. حتى الآن، تظهر بعض المؤشرات الواعدة مثل التوافيق متعددة الجينات أو العبء الطفوي المستضدي الجديد، ويمكن رواستها في التجارب السريرية المستقبلية.

العلاجات المكملة

من الممكن أن يتم تحفيز الأورام ضعيفة الاخزاق بالخلايا المناعية، خاصة الخلايا التائية، لتصبح أكثر استجابة للعلاج بحجب نقاط التفتيش المناعية من خلال التطعيم أو النقل التنبئي للخلايا التائية. تهدف هاتان الطريقتان إلى تحقيق اخزاق كبير للأورام بواسطة خلايا تائية نشطة وظيفيًا وقادرة على الاستمرار لفترات طويلة. ومع ذلك، لا تزال فعالية اللقاحات المضادة للسرطان الحالية محدودة سريريًا، كما أن نقل الخلايا التائية التنبئي أظهر وعدًا في بعض الأورام الدموية ولكنه يظل صعب التطبيق في الأورام الصلبة.

هناك حاجة إلى أبحاث أساسية لفهم بيولوجيا الخلايا التائية المستضدية بشكل أفضل، وكذلك لاكتساب رؤى حول الوسائل النوائية الفعالة لتعزيز تمازوها وقدرتها على الحفاظ على وظيفتها في البيئة المكروية المثبطة للمناعة. المستضدات المستهدفة بالتطعيم قد لا تكون قوية بما يكفي لتحفيز رفض الورم، كما أن مجموعة الخلايا التائية المتاحة للتعرف على المستضدات المرتبطة بالورم تكون ذات ألفة منخفضة وغالبًا غير فعالة. بالإضافة إلى ذلك، قد تفتقر المواد المساعدة المستخدمة في التطعيم إلى الفعالية اللازمة، ويُتوقع أن يؤدي التقدم في فهم الإشلالات المحوّة للمناعة الفطرية إلى تطوير مركبات أكثر فعالية يمكن تضمينها في لقاحات الجيل القادم.

لتحقيق استجابات فعالة للخلايا التائية عبر اللقاحات، لا بد من تحفيز أعداد كبيرة من الخلايا التائية، مع التركيز بشكل خاص على تعزيز انتشار الخلايا التائية ذات الألفة العالية لمستضدات الورم، والتي تتميز بقوة وظيفية متعددة الأوجه، إلى جانب استحثاث استجابات ذاكرة طويلة الأمد لهذه الخلايا. تمثل هذه الأهداف تحديات رئيسية تتطلب تقدمًا في أبحاث علم المناعة الأساسية، بالإضافة إلى تجارب سريرية مبكرة مبتكرة ذات تصميم تكفي يسمح باختبار عدد كبير من المتغيرات بسوعة، مع مراقبة دقيقة للاستجابات المناعية الناتجة عن اللقاح.

وبرزت التحديات المستقبلية في العلاج المناعي منها التحدي التالي في تطوير علاجات مناعية فعالة هو التعامل مع تطور المقاومة ضد الآليات المناعية. تم الإبلاغ مؤخرًا عن حالات مقاومة تكيفية في الميلاوما. إلى جانب العوامل المثبطة لنقاط التفتيش المناعية المعتمدة حاليًا مثل مضادات PD-1 و CTLA-4، تستمر الجهود لاكتشاف آليات التثبيط المناعي المعقدة في البيئة الدقيقة للورم. تشمل هذه الجهود نقاط تفتيش إضافية مثل VISTA-3، LAG، أو TIGIT على الخلايا التائية المؤثرة. كما يمكن أن تشمل فئة جديدة من نقاط التفتيش الإتريمات الخرجية

التي تحلل النوكليوتيدات والنوكليوزيدات لتكوين الأدينوسين، وهو مثبط لوظائف الخلايا التائية. من بين هذه الإتريمات، يلعب CD39 على الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) و CD73 دوراً رئيسياً، حيث يقوم الأخير بتحويل AMP إلى أدينوسين بشكل لا رجعة فيه. هناك أجسام مضادة أحادية النسيلة تستهدف CD73 تخضع حالياً للتجرب السريرية المبكرة لاختبار الجرعات والسلامة.

إضافةً إلى ذلك، هناك استراتيجيات علاجية تعتمد على الأجسام المضادة المحوّة التي تستهدف مستقبلات التشرك المناعي. بينما تم استبعاد CD28 بسبب سميته، أظهرت مستقبلات مثل GITR، OX40، CD137، و CD40 بعض الوعد، ويتم تطويرها بمعدلات متفاوتة من النجاح. تُظهر فئة أخرى من الأهداف إمكانات في البيئة الدقيقة للورم، مثل الأرجيناز وإتريم أكسيد النيتريك المُستحث (iNOS) اللذين يساهمان في تثبيط الخلايا المناعية غير الناضجة المتسللة إلى الورم. كما تُظهر الإتريمات المؤكسدة للإنولامين (IDO) و 1 و 2، المستحثة بواسطة الإنترفيرون- γ ، دوراً هاماً في تثبيط المناعة عبر استنفاد التربتوفان. تؤدي الكينورينات الناتجة عن تحلل التربتوفان إلى تنشيط مستقبلات AH على خلايا Th17، مما يساهم في إواز السيتوكينات الالتهابية التي قد تعزز نمو الورم وانتشره.

تُعد إعادة برمجة الضامة المرتبطة بالورم (TAMs) والخلايا المثبطة المشتقة من نخاع (MDSCs) نهجاً آخر لتحسين الاستجابات المناعية المضادة للأورام. أظهرت اللواسات أن الأجسام المضادة التي تستهدف مستقبلات CSF-1R لها تأثيرات مضادة للأورام من خلال تحويل ملف الضامة الوظيفي من نشاط مؤيد للورم (M2) إلى تأثير وقائي مناعي (M1)، بدلاً من تقليل عددها كما كان يُعتقد في البداية. وصل هذا المجال إلى مستوى عالٍ من التطور. وكما تم تفصيله في النص، لدينا الآن فهم عميق للتفاعل المتبادل بين العديد من أنواع الخلايا الالتهابية والخلايا السدوية في بيئة الورم الدقيقة. هذا الفهم يفتح آفاقاً جديدة لتطوير علاجات مناعية

فعالة تعزز استجابات الجهاز المناعي لمكافحة السوطان بشكل أكثر كفاءة ودقة خلايا الورم. لقد أسفرت الأُسس الجزيئية للاستجابات الالتهابية والمناعية المؤيدة للورم والمضادة للورم، وما زالت توفر، مجموعة غنية من الأهداف القابلة للتنفيذ التي تخضع الآن لمرحلة مختلفة من التطوير السريري. حتى الآن، هناك إجماع متزايد على أن العمود الفقري لعلاج المناعة القوي هو العلاج بعوامل مضادة لـ PD-1/PD-L1، مع خوارزميات مستقبلية تُشد إلى اختيار التوليفات مع مركبات أخرى تستهدف الحلقات المثبطة للمناعة المحددة، مما يوفر فعالية سريرية إضافية.

آفاق واعدة في أبحاث المناعة الورمية

يتحرك التركيز الآن في هذا المجال من مسلمات الإشارات إلى أفقين رئيسيين واعددين. الأول هو فهم الحالات الأيضية التي تكمن وراء تطور الورم والاستجابات المناعية المضادة للورم. هذا الفهم دفع بالفعل إلى إعادة النظر في تأثير ولبرغ، حيث يُنظر الآن إلى الخلايا الالتهابية وخلايا الورم على أنها منافسة شرسة على العناصر الغذائية، لا سيما الجلوكوز، حيث تتكيف معدلاتها الأيضية مع الإمدادات النسبية للأوكسجين والعناصر الغذائية المتاحة في الأحياء خارج الخلية المحيطة بها. لقد تبنت البيولوجيا النظامية الآن نهج التحليل الأيضي (metabolomics) الذي يوفر ملفات تعريف واسعة النطاق للحالات الأيضية على المستوى متعدد الخلايا، وتُبدل الجهود حاليًا لزيادة الدقة للوصول إلى خلايا أقل في مكان معين داخل الأورام. الأفق الآخر هو تحليل التعبير الجيني. بالإضافة إلى التقدم الهائل في تحليل النسخ الخلوي الأحادي، هناك اهتمام قوي الآن بفهم الومج الجينية للتنظيم الجيني على المستوى النظامي. ستوفر التقدمات المستقبلية أطلًا على مستوى الخلايا الفردية للبيئة الدقيقة للورم، مما سيؤدي إلى مستويات غير مسبوقة من الفهم ويوفر فرصة لدمج كل هذه المعرفة في نماذج رياضية ديناميكية بمساعدة علم الأحياء الحاسوبي.

تطبيقات مستقبلية

سيعتمد العلماء المتخصصون في الترجمة المستقبلية بشكل مّوايد على النماذج الدقيقة لتحديد الخوارزميات المناعية العلاجية المناسبة، وكذلك لتطوير مؤشرات حيوية مناعية تنبؤية بقوة لتوجيه قرارات العلاج. ستوداد التعقيدات، لكنها ستوفر في الوقت نفسه نماذج قد تتيح التبسيط اللازم في القرارات اليومية داخل العيادات. ستستمر العلاجات المناعية المركبة، بالإضافة إلى توليفات العلاجات المناعية مع العلاجات القياسية، في النمو بوتيرة ثابتة في السنوات القادمة.

المصادر والعراجع

المصادر والمراجع

١. Steinbrink K, Wolfl M, Jonuleit H, Knop J, Enk AH. Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. *J Immunol.* 1997;159(10):4772.80–
٢. Wan YY, Flavell RA. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007;220:199doi:10.1111/j.1600-.213-.065X.2007.00565.x
٣. Tran DQ, Andersson J, Wang R, Ramsey H, Unutmaz D, Shevach EM. GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF-beta on platelets and activated FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(32):13445–50. doi:10.1073/pnas.0901944106.
٤. Lawrence DA. Latent-TGF-beta: an overview. *Mol Cell Biochem.* 2001;219(1.70–163):(2–
٥. Miller A, Lider O, Roberts AB, Sporn MB, Weiner HL. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(1):421–.5

7. Marie JC, Liggitt D, Rudensky AY. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor-beta receptor. *Immunity*. 2006;25(3):441–54. doi:10.1016/j.immuni.2006.07.012

8. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18 Pt 1):5262–70. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-1157.

9. Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. A unique subset of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4345–54. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0472.

10. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol*. 2012;13(8):722–8. doi:10.1038/ni.2366.

11. Collison LW, Vignali DA. Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunol Rev*. 2008;226:248–62. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00704.x

١١. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, Finkelstein D, Forbes K, Workman CJ, Brown SA, Rehg JE, Jones ML, Ni HT, Artis D, Turk MJ, Vignali DA. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1093–101. doi:10.1038/ni.1952

١٢. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, Fairweather D, Satoskar AR, Garcia KC, Hunter CA, Drake CG, Murray PJ, Vignali DA. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nat Immunol.* 2012;13(3):290. doi:10.1038/ni.2227 .9–

١٣. Turnis ME, Sawant DV, Szymczak-Workman AL, Andrews LP, Delgoffe GM, Yano H, Beres AJ, Vogel P, Workman CJ, Vignali DA. Interleukin-35 limits anti-tumor immunity. *Immunity.* 2016;44(2):316–29. doi:10.1016/j.immuni.2016.01.013

١٤. Ernst PB, Garrison JC, Thompson LF. Much ado about adenosine: adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol.* 2010;185(4):1993–8. doi:10.4049/jimmunol.1000108

١٥. Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, Vignali DA. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner. *J Immunol*. 2009;182(10):6121.doi:10.4049/jimmunol.0803646 .8–

١٦. Delgoffe GM, Woo SR, Turnis ME, Gravano DM, Guy C, Overacre AE, Bettini ML, Vogel P, Finkelstein D, Bonnevier J, Workman CJ, Vignali DA. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis. *Nature*. 2013;501(7466):252–6. doi:10.1038/nature12428.

١٧. Griffiths RW, et al. Frequency of regulatory T cells in renal cell carcinoma patients and investigation of correlation with survival. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2007;56:1743.53–

١٨. Eckl J, et al. Transcript signature predicts tissue NK cell content and defines renal cell carcinoma subgroups independent of TNM staging. *J Mol Med Berl Ger*. 2012;90:55.66–

١٩. Huang Y, Wang Y, Li Y, Guo K, He Y. Role of sorafenib and sunitinib in the induction of expressions of NKG2D ligands in nasopharyngeal carcinoma with high expression of ABCG2. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:829.37–

٢٠. Choueiri TK, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma

receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015;21:1071.7–

٢٤. Brahmer JR, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28:3167.75–

٢٥. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443.54–

٢٦. McDermott DF, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33:2013.20–

٢٧. Motzer RJ, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1430.7–

٢٨. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803.13–

२१. Escudier B, et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* (2017). doi:10.1016/j.eururo.2017.02.010.

२०. Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823.33–

२१. Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627.39–

२२. Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320.30–

२३. Iacovelli R, et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol.* 2016;11:143.8–

२४. Tran DQ, Andersson J, Wang R, Ramsey H, Unutmaz D, Shevach EM. GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF-beta on platelets and activated FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(32):13445–50. doi:10.1073/pnas.0901944106.

35. Lawrence DA. Latent-TGF-beta: an overview. *Mol Cell Biochem.* 2001;219(1):70–163.

36. Miller A, Lider O, Roberts AB, Sporn MB, Weiner HL. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(1):421–5.

37. Marie JC, Liggitt D, Rudensky AY. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor-beta receptor. *Immunity.* 2006;25(3):441–54. doi:10.1016/j.immuni.2006.07.012

38. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13(18 Pt 1):5262–70. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-1157.

39. Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the

tumor microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4345–54. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0472.

εϠ. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13(8):722–8. doi:10.1038/ni.2366.

εϡ. Collison LW, Vignali DA. Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunol Rev.* 2008;226:248–62. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00704.x

εϢ. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, Finkelstein D, Forbes K, Workman CJ, Brown SA, Rehg JE, Jones ML, Ni HT, Artis D, Turk MJ, Vignali DA. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1093–101. doi:10.1038/ni.1952

εϣ. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, Fairweather D, Satoskar AR, Garcia KC, Hunter CA, Drake CG, Murray PJ, Vignali DA. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nat Immunol.* 2012;13(3):290. doi:10.1038/ni.2227 .9–

εϣ. Turnis ME, Sawant DV, Szymczak-Workman AL, Andrews LP, Delgoffe GM, Yano H, Beres AJ, Vogel P, Workman CJ,

Vignali DA. Interleukin-35 limits anti-tumor immunity. *Immunity*. 2016;44(2):316–29. doi:10.1016/j.immuni.2016.01.013

εο. Ernst PB, Garrison JC, Thompson LF. Much ado about adenosine: adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol*. 2010;185(4):1993–8. doi:10.4049/jimmunol.1000108

εϛ. Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, Vignali DA. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner. *J Immunol*. 2009;182(10):6121. doi:10.4049/jimmunol.0803646 .8–

εϜ. Delgoffe GM, Woo SR, Turnis ME, Gravano DM, Guy C, Overacre AE, Bettini ML, Vogel P, Finkelstein D, Bonnevier J, Workman CJ, Vignali DA. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis. *Nature*. 2013;501(7466):252–6. doi:10.1038/nature12428.

ε⊕. Choudhuri K, Llodrá J, Roth EW, Tsai J, Gordo S, Wucherpfennig KW, et al. Polarized release of T-cell-receptor-enriched microvesicles at the immunological synapse. *Nature*. 2014;507(7490):11–23.

ε٩. Muller JR, Waldmann TA, Kruhlak MJ, Dubois S. Paracrine and transpresentation functions of IL-15 are mediated by diverse splice versions of IL-15R in human monocytes and dendritic cells. *J Biol Chem*. 2012;287(48):28-38.

ο٠. Penaloza-MacMaster P, Kamphorst AO, Wieland A, Araki K, Iyer SS, West EE, et al. Interplay between regulatory T cells and PD-1 in modulating T cell exhaustion and viral control during chronic LCMV infection. *J Exp Med*. 2014;211(9):1905–.18

ο١. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory micro-clusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201.17–

ο٢. Acuto O, Michel F. CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(12):939.51–

ο٣. Dodson LF, Boomer JS, Deppong CM, Shah DD, Sim J, Bricker TL, et al. Targeted knock-in mice expressing mutations of CD28 reveal an essential pathway for costimulation. *Mol Cell Biol*. 2009;29(13):3710.21–

οξ. Martinez-Forero I, Rouzaut A, Palazon A, Dubrot J, Melero I. Lysine 63 polyubiquitination in immunotherapy and in cancer-promoting inflammation. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6751.7–

οο. Bhoj VG, Chen ZJ. Ubiquitylation in innate and adaptive immunity. *Nature.* 2009;458(7237):430.7–

οϋ. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):95.106–

οϕ. Soldevilla MM, Villanueva H, Pastor F. Aptamers: a feasible technology in cancer immunotherapy. *J Immunol Res.* 2016;2016:1.12–

ολ. Melero I, Hirschhorn-Cymerman D, Morales-Kastresana A, Sanmamed MF, Wolchok JD. Agonist antibodies to TNFR molecules that costimulate T and NK cells. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1044.53–

οϑ. Croft M, Duan W, Choi H, Eun S-Y, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol.* 2012;33(3):144.52–

٦٠. Joseph R, Arron MCW, Choi Y. TRAF-mediated TNFR-family signaling. *Curr Protoc Immunol*. 2002.
٦١. So T, Croft M. Regulation of PI-3-kinase and Akt signaling in T lymphocytes and other cells by TNFR family molecules. *Front Immunol*. 2013;4.
٦٢. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203.13–
٦٣. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):298.306–
٦٤. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565.70–
٦٥. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):235.71–
٦٦. Melero I, Shuford WW, Newby SA, Aruffo A, Ledbetter JA, Hellstrom KE, et al. Monoclonal antibodies against the 4-

1BB T-cell activation molecule eradicate established tumors. Nat Med. 1997;3(6):682.5–

٦٧. Lynch DH. The promise of 4-1BB (CD137)-mediated immunomodulation and the immunotherapy of cancer. Immunol Rev. 2008;222:277.86–

٦٨. Kwon BS, Weissman SM. cDNA sequences of two inducible T-cell genes. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:1963–.7

٦٩. Pollok KE, Kim YJ, Zhou Z, Hurtado J, Kim KK, Pickard RT, et al. Inducible T-cell antigen 4-1bb - analysis of expression and function. J Immunol. 1993;150(3):771.81–

٧٠. Melero I, Murillo O, Dubrot J, Hervás-Stubbs S, Perez-Gracia JL. Multi-layered action mechanisms of CD137 (4-1BB)-targeted immunotherapies. Trends Pharmacol Sci. 2008;29(8):383.90–

٧١. Melero I, Johnston JV, Shufford WW, Mittler RS, Chen LP. NK1.1 cells express 4-1BB (CDw137) costimulatory molecule and are required for tumor immunity elicited by anti-4-1BB monoclonal antibodies. Cell Immunol. 1998;190(2):167.72–

٧٢. Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(4):281.4–

٧٣. DeBenedette MA, Wen T, Bachmann MF, Ohashi PS, Barber BH, Stocking KL, Peschon JJ, Watts TH. Analysis of 4-1-BB ligand (4-1-BBL) deficient mice and of mice lacking both 4-1-BBL and CD28 reveals a role for 4-1-BBL in skin allograft rejection and in the cytotoxic T cell response. *J Immunol.* 1999;163:4833.41–

٧٤. Vinay DS, Choi BK, Bae JS, Kim WY, Gebhardt BM, Kwon BS. CD137-deficient mice have reduced NK/NKT cell numbers and function, are resistant to lipopolysaccharide-induced shock syndromes, and have lower IL-4 responses. *J Immunol.* 2004;173(6):4218.29–

٧٥. Borst J, Hendriks J, Xiao Y. CD27 and CD70 in T cell and B cell activation. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:275.81–

٧٦. Willoughby JE, Kerr JP, Rogel A, Taraban VY, Buchan SL, Johnson PWM, et al. Differential impact of CD27 and 4-1BB costimulation on effector and memory CD8 T cell generation following peptide immunization. *J Immunol.* 2014;193(1):244–.51

∨∨. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(Suppl):S1.2–

∨^Aragón F, Carino S, Perdigón G, de Moreno de LeBlanc A. Inhibition of growth and metastasis of breast cancer in mice by milk fermented with lactobacillus casei CRL 431. *J Immunother.* 2015;1997(38):185.96–

∨^9. Hu J, et al. Anti-tumour immune effect of oral administration of Lactobacillus plantarum to CT26 tumour-bearing mice. *J Biosci.* 2015;40:269.79–

^0. Kato I, Endo K, Yokokura T. Effects of oral administration of Lactobacillus casei on antitumor responses induced by tumor resection in mice. *Int J Immunopharmacol.* 1994;16:29.36–

^1. Cai S, et al. Lactobacillus rhamnosus GG activation of dendritic cells and neutrophils depends on the dose and time of exposure. *J Immunol Res.* 2016;2016:7402760.

^2. Khazaie K, et al. Abating colon cancer polyposis by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:10462.7–

^r. Lenoir M, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates Treg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer. J Gastroenterol. 2016;51:862.73–

^s. Lee J-W, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of Lactobacillus casei and Bifidobacterium longum. J Vet Sci. 2004;5:41.8–

^o. Baldwin C, et al. Probiotic Lactobacillus acidophilus and L. casei mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. Nutr Cancer. 2010;62:371.8–

^v. Konishi H, et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. Nat Commun. 2016;7:12365.

^y. Takagi A, et al. Relationship between the in vitro response of dendritic cells to Lactobacillus and prevention of tumorigenesis in the mouse. J Gastroenterol. 2008;43:661.9–

^a. Li J, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:E1306.15–

^gMartínez-Piñeiro JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in

202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol.* 1990;143:502.6–

90. Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer BLP study group. *Urol Int.* 1992;49:125.9–

91. Ohashi Y, et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int.* 2002;68:273.80–

92. Hoesl CE, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol.* 2005;47:288–.96

93. Stebbing J, et al. An intra-patient placebo-controlled phase I trial to evaluate the safety and tolerability of intradermal IMM-101 in melanoma. *Ann Oncol.* 2012;23:1314.9–

94. Dalgleish AG, et al. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016;115:789.96–

95. Le DT, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33:1325.33–

96. Liu-Chittenden Y, et al. Phase I trial of systemic intravenous infusion of interleukin-13-Pseudomonas exotoxin in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer Med.* 2015;4:1060.8–

97. Weber F, et al. Safety, tolerability, and tumor response of IL4-Pseudomonas exotoxin (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma. *J Neuro-Oncol.* 2003;64:125.37–

98. Toso JF, et al. Phase I study of the intravenous administration of attenuated *Salmonella typhimurium* to patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20:142.52–

99. Heimann DM, Rosenberg SA. Continuous intravenous administration of live genetically modified salmonella typhimurium in patients with metastatic melanoma. *J. Immunother.* 2003;1997(26):179.80–

100. Nemunaitis J, et al. Pilot trial of genetically modified, attenuated *Salmonella* expressing the *E. coli* cytosine deaminase gene in refractory cancer patients. *Cancer Gene Ther.* 2003;10:737.44–

101. Laske DW, Youle RJ, Oldfield EH. Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors. *Nat Med.* 1997;3:1362.8–
102. Din MO, et al. Synchronized cycles of bacterial lysis for in vivo delivery. *Nature.* 2016;536:81.5–
103. Wolf AJ, et al. Hexokinase is an innate immune receptor for the detection of bacterial peptidoglycan. *Cell.* 2016;166:624.36–
104. Moura-Alves P, et al. AhR sensing of bacterial pigments regulates antibacterial defence. *Nature.* 2014;512:387.92–
105. Zitvogel L, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:465.78–
106. Ellerby HM, et al. Anti-cancer activity of targeted pro-apoptotic peptides. *Nat Med.* 1999;5:1032.8–
107. Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types

(PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374:301.14–

108. Comerford SA, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell*. 2014;159:1591.602–

109. Mashimo T, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell*. 2014;159:1603–
.14