

تمهيد

تعريف و مفردات مقرر علم الأورام

الورم الخبيث (السرطان): عبارة عن خلايا غير طبيعية تنقسم بشكل غير منضبط، قادرة على غزو النسيج المجاورة والانتشار إلى أعضاء بعيدة (خاصة الأعضاء الحيوية) عبر الدم و اللمف.

و سيكون مقرر علم الأورام مشتملاً على النواحي التالية التي سنتطرق لها تباعاً:

- البيولوجيا الجزيئية للسرطان.
- أورام الدم و اللمفومات.
- وبائيات السرطان ومسبباته.
- مبادئ في العلاج الكيميائي.
- الوقاية و الكشف المبكر عن السرطان.
- مبادئ في العلاج الشعاعي.
- التشريح المرضي للأورام.
- التأثيرات الجانبية للعلاج الورمي.
- مبادئ في الطب النووي.
- الأورام الصلبة.

السرطان تاريخياً

- ✓ في اليونان القديمة كان "أبقراط" (460 - 370 ق.م) أول من أدرك بأبسط الوسائل وجود السرطان، و أعطى السرطان تسميته "Carcinos" المشتقة من الكلمة اليونانية "Karsinos".
- ✓ إن عظام الديناصورات التي يُشك بأن السرطان قد أصابها، كانت موجودة منذ 150 مليون سنة.
- ✓ في عام 1932 قام Louis Leakey باكتشاف فك سفلي في كينيا يعود للإنسان القديم، و قد لاحظ العالم George Stathopolous أن الفك كان مصاباً بورم خبيث هو لمفوما بوركيت Burkett's Lymphoma، و تعد لمفوما بوركيت شائعة في شرق إفريقيا بالوقت الحالي.

وبائيات السرطان من منظور إحصائي

7. حسب انتشارها:

- **عند الرجال** السرطان الأكثر انتشاراً هو **سرطان البروستات** Prostate.
- يليه في المرتبة الثانية سرطان الرئة و القصبات Lung & Bronchus.
- و في المرتبة الثالثة يكون سرطان الكولون و المستقيم Colon & Rectum.
- **عند النساء** السرطان الأكثر انتشاراً هو **سرطان الثدي** Breast.
- يليه في المرتبة الثانية سرطان الرئة و القصبات Lung & Bronchus.
- و في المرتبة الثالثة يكون سرطان الكولون و المستقيم Colon & Rectum.

**Men
848,200**

Prostate	28%
Lung & bronchus	14%
Colon & rectum	8%
Urinary bladder	7%
Melanoma of skin	5%
Non-Hodgkin lymphoma	5%
Kidney & renal pelvis	5%
Oral cavity & pharynx	4%
Leukemia	4%
Liver & intrahepatic bile duct	3%
All other sites	21%



**Women
810,170**



29%	Breast
13%	Lung & bronchus
8%	Colon & rectum
7%	Uterine corpus
6%	Thyroid
4%	Non-Hodgkin lymphoma
4%	Melanoma of skin
3%	Pancreas
3%	Leukemia
3%	Kidney & renal pelvis
21%	All other sites

2. حسب تسببها بالوفاة:

يحتل **سرطان الرئة عند الجنسين** المرتبة الأولى من حيث التسبب بالوفاة.

توضح الإحصائيات أدناه مقارنة بين سرطان الرئة و الثدي و البروستات من حيث عدد

الحالات الجديدة المتوقعة و عدد الوفيات المتوقعة في كل نوع منها.

Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2015	Estimated Deaths 2015
1. Breast Cancer (Female)	231,840	40,290
2. Lung and Bronchus Cancer	221,200	158,040
3. Prostate Cancer	220,800	27,540

التكاثر الخلوي الطبيعي

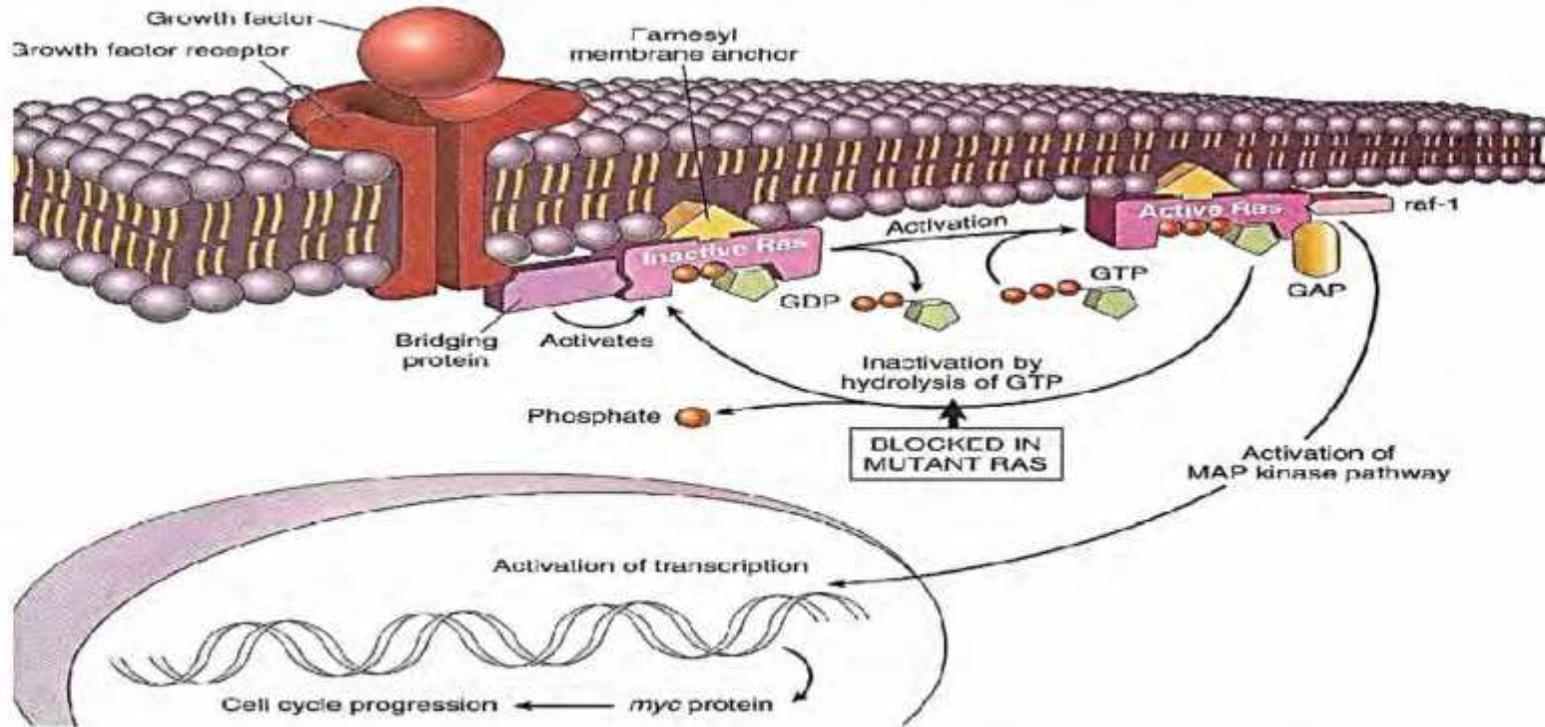
لفهم التكاثر الخلوي الورمي لا بد لنا بدايةً أن نفهم آليات و مراحل التكاثر الطبيعي
لذا سنتكلم عن الخطوات بالترتيب من الغشاء الخلوي وصولاً إلى الـ DNA.

يمر التكاثر الخلوي الطبيعي بالمراحل التالية:

1. عامل النمو **Growth Factor**: الذي يرتبط بمستقبله الخاص على الغشاء الخلوي ويفعله.
2. مستقبل عامل النمو **Growth Factor receptor**: بدوره يفعل بروتينات ناقلة للإشارة موجودة على الوجه الداخلي للغشاء الخلوي.
3. البروتينات الناقلة للإشارة **Signal Transmitter Proteins**: عبر الهيولى إلى النواة.
4. النواة **Nucleus**: البدء بترجمة الـ DNA بتأثير عوامل النسخ، حيث يرتبط الـ MYC بالـ DNA ويؤدي لتفعيل نسخي للـ CyclinD.
5. الدورة الخلوية **Cell Cycle**: (مرحلة اصطلاحية) حيث يتم الدخول في حلقة التكاثر الخلوي وبالتالي انقسام الخلية (عن طريق الكيناز المعتمد على السكين CDK).

يوجد توازن ضمن الخلية بين المورثات، هذا التوازن هو الذي يحافظ على استقرار الخلية. هذا التوازن موجود في كل مستوى من مستويات الخلية بدءاً من عامل النمو الموجود على الغشاء الخلوي وبوجود مستقبل عامل النمو مروراً بالبروتينات الناقلة للإشارة لتصل أخيراً إلى النواة.

بالتالي أي خلل في هذا التوازن سيؤدي لحدوث السرطان. إذاً يبدأ السرطان من الخلية عن طريق انقسامها غير المضبوط نتيجة خلل في المورثات.



علاقة الوراثة و الأورام

لفهم بعض الآليات السرطانية (التي سنتحدث عنها تباعاً)، لا بد من تذكرة سريعة بالوراثة..

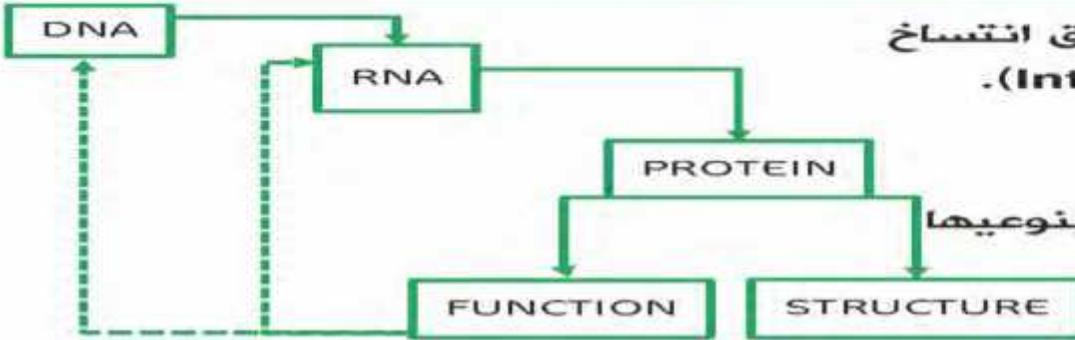
كيفية نقل المعلومات الوراثية



يوجد ثلاث عمليات تتم على الحموض النووية:

- ↔ التضاعف REPLICATION ووظيفتها تصنيع الـ DNA.
- ↔ الانتساخ TRANSCRIPTION ووظيفتها تصنيع الـ RNA.
- ↔ الترجمة TRANSLATION ووظيفتها تصنيع البروتينات.

المسلة الرئيسية للبيولوجيا الجزيئية



إن تصنيع الـ RNA من الـ DNA يكون عن طريق انتساخ المناطق الفعالة أي الـ Exons (وليس الـ Introns).

تذهب الـ RNA إلى البلازما لتصنيع البروتينات بنوعيتها الوظيفية و البنائية.

البيولوجيا الجزيئية [علم الأحياء الجزيئي] Molecular Biology

- وهي دراسة أسس العمليات الحيوية في الخلية على المستوى الجزيئي.
- يفيدنا هذا العلم كثيراً في مقارنة الخلية السرطانية.
- من تطبيقاته:

ك الدراسة الجزيئية للسرطان.

ك دراسة بنية و وظيفة الحموض النووية والبروتينات (بشكل خاص الأنزيمات).

آلية نشوء الأورام

يمكن أن تنشأ الأورام من خلال **تنشيط** بعض المورثات **الورمية Oncogene**.
أو من خلال **تثبيط** مورثات أخرى **كابحة للورم Oncosuppressors**.

7. المورثات الورمية *Oncogene*:

مورثات **موجودة في الحالة الطبيعية** ضمن الخلية ولكن حدوث طفرة فيها يؤدي إلى زيادة تفعيلها مما يقود إلى حدوث السرطان (**Activation**).

في علم الأمراض دعيت المورثات المتواجدة طبيعياً **Proto-Oncogene** و بعد حدوث الطفرة تتحول إلى **Oncogene**.

2. الجينات الكابحة للورم *Tumor suppressor gene*:

مورثات وظيفتها إيقاف الانقسام غير المنضبط للخلايا، الطفرة هنا تؤدي إلى فقدان هذه المورثات لوظيفتها (**Inactivation**).

✓ تعمل المورثات الكابحة للورم بأربع طرق رئيسية هي :

- ☒ تثبيط التكاثر **Anti-proliferation**.
- ☒ تثبيط عوامل البقاء **Anti-survival factors**.
- ☒ إصلاح خلل الـ **DNA** **DNA-repair inducers**.
- ☒ التمايز **Differentiation - promoting agents**.

الفعاليات الخلوية الرئيسية التي تضمن استقرار المجين

تعتمد الخلايا على عدة طرق للحفاظ على استقرارها و منع التحول الورمي، وهذه الطرق هي:

- 1- إصلاح الحمض النووي الريبسي منقوص الاكسجين **DNA**.
- 2- الموت الخلوي المبرمج (الاستموات) **Apoptosis**.
- 3- التحكم في سير الدورة الخلوية **Cell cycle**.

← إن إصلاح الـ DNA يتضمن إصلاح خلل التوازن بين جينات كبح الورم

Suppressor Genes و الجينات الورمية Oncogenes.

← غالباً المورثات الورمية مورثات قاهرة، والمورثات الكابحة للورم تكون مقهورة.

← أحيانا يشار إلى الكبح بالمصطلح Negative Regulator، و هنا لا يكون المقصود بكلمة Negative حدوث أمر سيء بل العكس.

الميزات البيولوجية الأساسية للأورام

خلل مورثة ورمية (Oncogenic Lesion (e.g. RAS, MYC, E2F Activation)

يؤدي إلى تحريض:

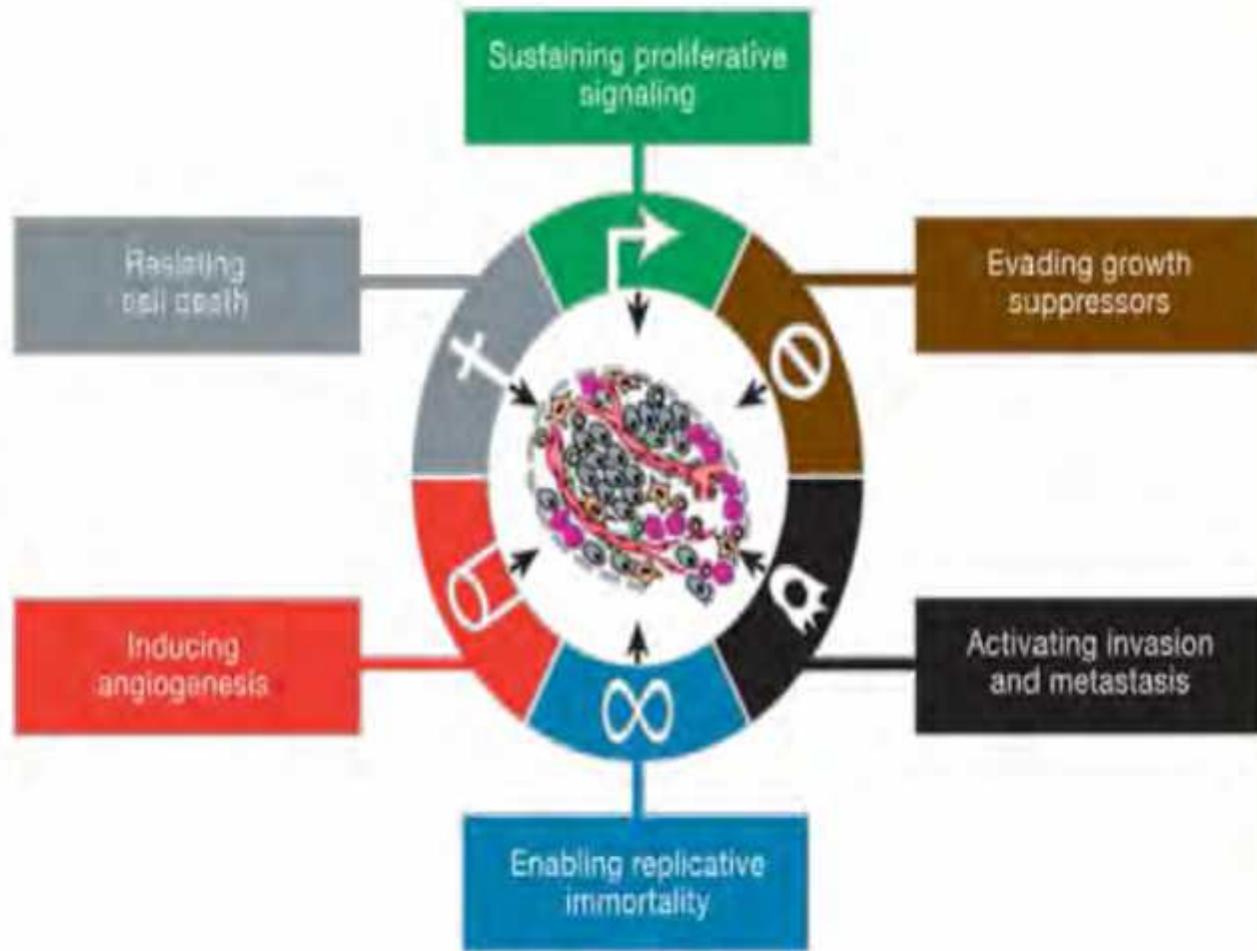
- ✓ التكاثر غير الطبيعي Abnormal Proliferation.
- ✓ استحداث أوعية دموية Angiogenesis لتأمين تغذية الخلايا الورمية و حدوث النقائل.
- ✓ الغزو Invasion أو حدوث نقائل نتيجة استحداث الأوعية الدموية.

وتثبيط:

- ✓ التمايز Differentiation (نتذكر أنه بزيادة التمايز غالباً ما تقل خباثة الورم).
- ✓ الشيخوخة Senescence فتبقى الخلايا بحالة شباب دائم 😊.
- ✓ الموت الخلوي المبرمج Apoptosis.

بمعنى آخر **تمتلك الخلايا السرطانية مميزات** وهي:

- **Self sufficiency in growth signals** الاكتفاء الذاتي من إشارات (عوامل) النمو
- **Insensitivity to antigrowth signals** عدم التحسس للإشارات المضادة للنمو
- **Tissue invasion & metastasis** غزو الأنسجة ونمو الورم الخبيث فيها
- **Unlimited replicative potential** إمكانات انقسامية غير محدودة (الخلود)
- **Sustained Angiogenesis** استحداث أوعية دموية مستمر
- **Evading Apoptosis** التهرب من الموت الخلوي المبرمج
- **Evading host Immune response** القدرة على تجنب الجواب المناعي



كتلخيص لما سبق:

آلية التسرطن عبارة عن طفرات تحدث لمورثات معينة، ترافق كل مرحلة من مراحل الحدثة الخلوية. أي السرطان يحدث نتيجة تراكم لمراحل متعددة على مستوى المورثة سواء إن كانت طفرات تؤدي لزيادة فعالية Activation أو طفرات مثبطة Inactivation.

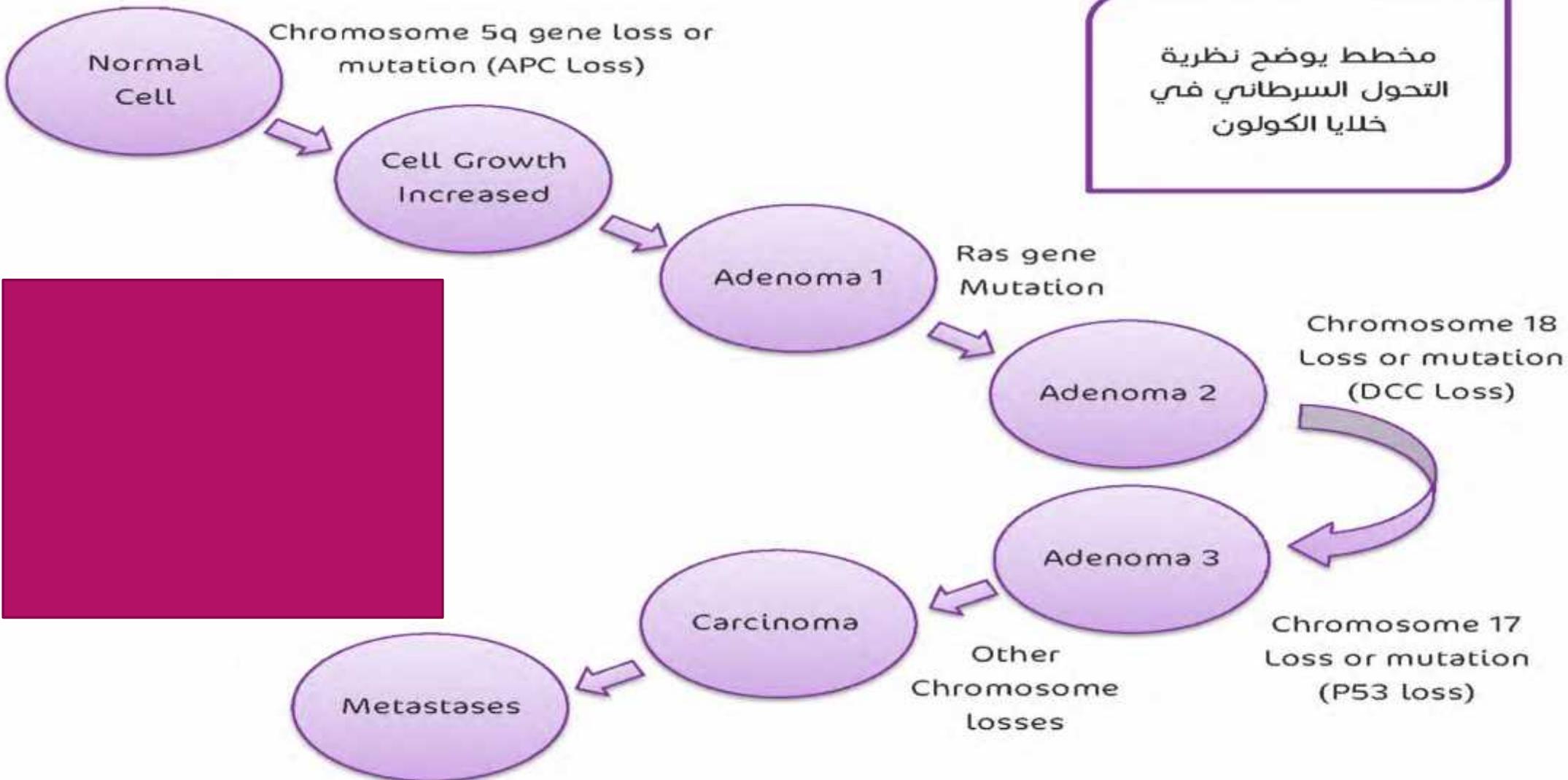
دراسة التغيرات المؤدية إلى حدوث سرطان الكولون Colon cancer

سنأخذ من سرطان الكولون مثالاً حول ما تحدثنا عليه حتى الآن، حيث أن سرطان الكولون يمر

بعدة مراحل Adenoma ← Carcinoma ← Metastasis بسبب حصول طفرات على بعض

المورثات عبر مراحل متعددة Multisteps، هذه المراحل كالتالي:

- **نقص** في APC (مورثة كابحة للورم، تعمل ضمن السيتوبلازما).
- نقص Adenomatous Polyposis Coli يؤدي إلى نمو بسيط يدعى بالبوليب.
- **زيادة وظيفة** Ras نتيجة طفرة (حيث أن Ras مورثة ورمية في السيتوبلازما).
- Ras تعطي منتج له دور في نقل إشارة النمو، فيقود إلى أدينوما حميدة من النمط II.
- **نقص** في وظيفة DCC (مورثة كابحة للورم).
- يشارك Deleted in Colon Carcinoma في التواصل الخلوي - الخلوي.
- **نقص** في وظيفة P53 (أهم المورثات الكابحة للورم).
- يشترك P53 في عملية التأكد Checkpoint من وجود خلل في الـ DNA.



مخطط يوضح نظرية التحول السرطاني في خلايا الكولون



المراحل المجهرية للتحول السرطاني

(a) Colon cancer

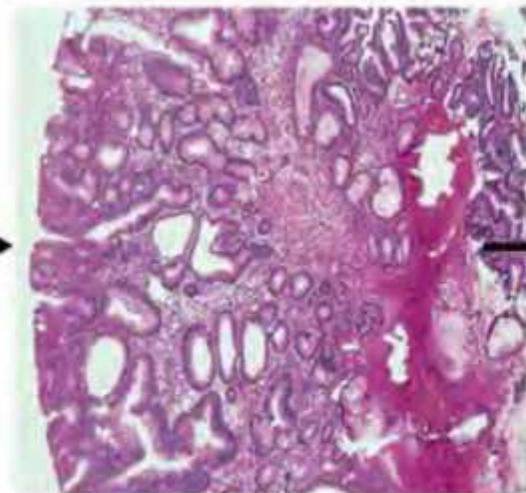
Loss of *apc* gene
(chromosome 5)

Oncogenic mutation
of a *ras* gene
(chromosome 12)

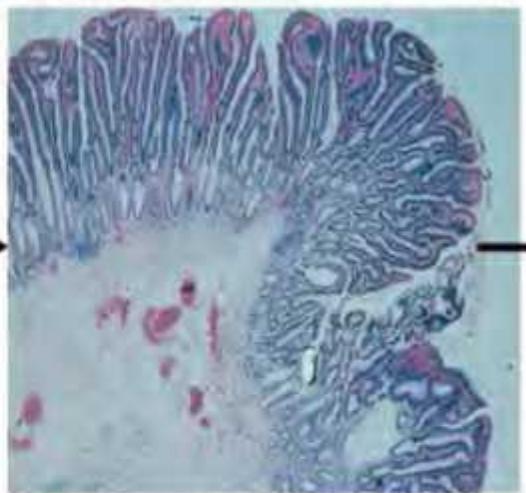
Loss of *p53* gene
(chromosome 17)
Loss of a gene (possibly
dcc) on chromosome 18



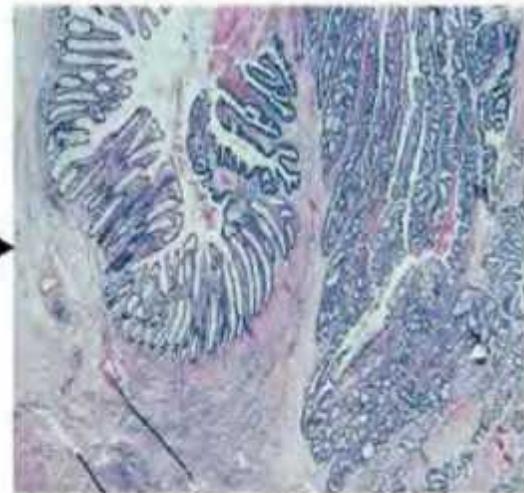
Normal colonic mucosa



Benign
(early) adenoma



Benign
(late) adenoma



Malignant invasive
carcinoma

المفعول الحيوي لبروتين P53:

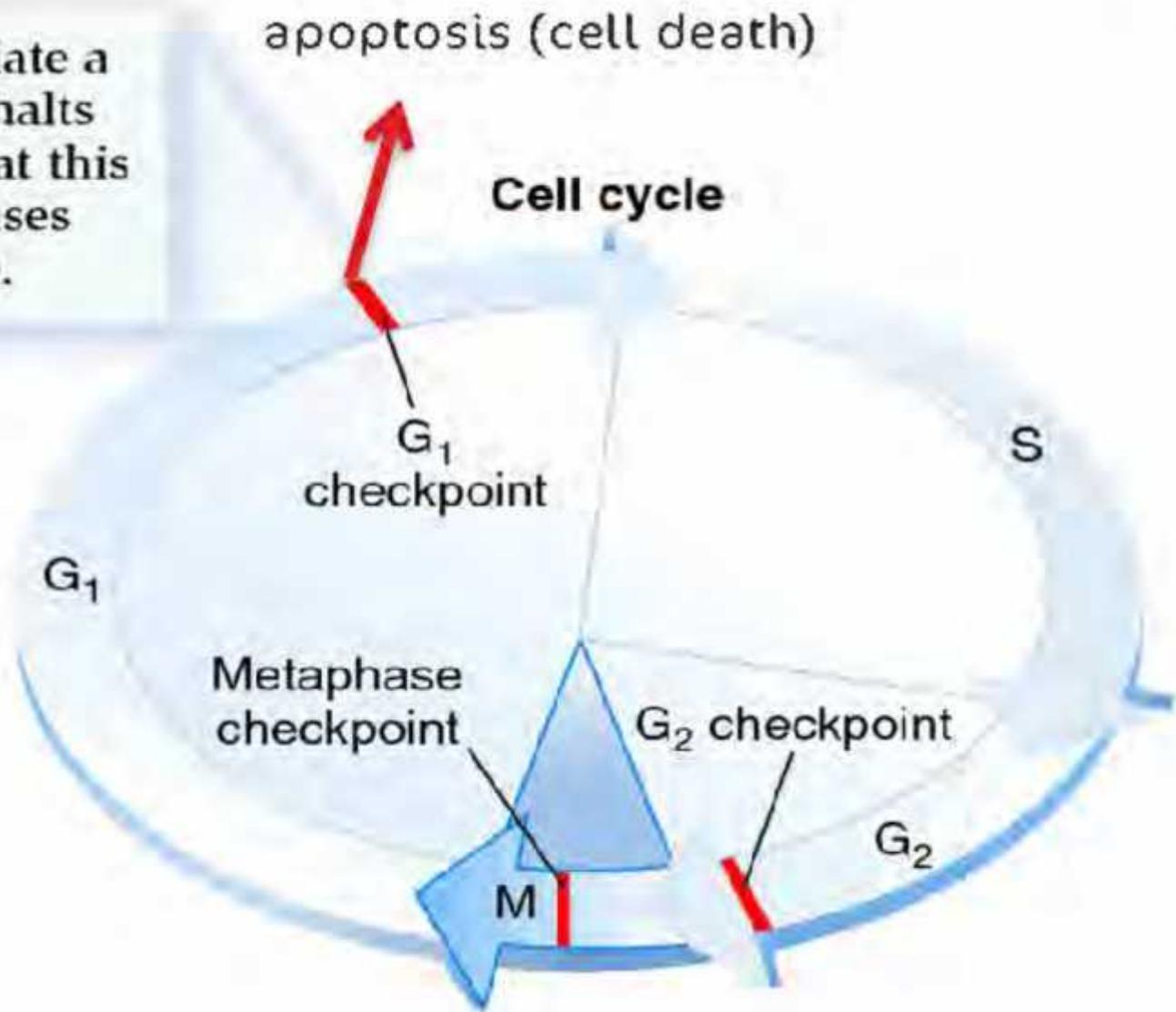
↪ **الرقابة** على المجين، فعند حدوث أي خلل تتفعل وتعطي منتج بروتيني يعمل على إصلاح الخلل، و يعد هذا عملها الرئيسي ضمن الخلية.

↪ **التحكم** بالدورة الخلوية فقط عند حدوث طارئ في الخلية (فكرة مهمة)، حيث يتجمع P53 الطبيعي و يمنع الخلية من الانقسام بالطور G1 من الدورة الخلوية، ويتم إنجاز هذه المهمة بتفعيل P21 و هو مثبت لـ CDK

↪ **تحريض** الموت الخلوي المبرمج، و ذلك في حال الفشل و عدم القدرة على إصلاح الخلل.

p53 may initiate a process that halts cell division at this point if it senses DNA damage.

UV irradiation leads to cell cycle arrest



متلازمة LI-FRAUMENI

- ✓ متلازمة نادرة، تحدث بسبب إصابة مورثة p53 على الصبغي 17 بـ Germline mutation.
- ✓ وراثتها جسمية سائدة Autosomal Dominant. مع نفوذ 50٪ على الأقل بعمر الـ 50.
- ✓ تتميز بحدوث سرطان الثدي قبل سن الضهي Breast Cancer، ساركوما بالطفولة Sarcoma، ابيضاض و لمفوما Lymphoma، سرطان دماغ Brain Cancers، كارسينوما قشر الكظر.

RB (P105)

- ❖ إن RB هو اختصار لـ Retenoblastoma، مورثة موجودة في الموقع الصبغي (13Q14)، طفرتها مقهورة recessive.
- ❖ تأتي في المرتبة الثانية بعد P53 من حيث الأهمية كمورثة كابحة للورم.
- ❖ تعمل كمنظم تثبيطي للدورة الخلوية عند G1 ضمن النواة بالحالة الطبيعية (فكرة هامة).
- ❖ البروتين الناتج عنها pRB هو فوسفوبروتين نوي يلعب دوراً مفتاحياً في الدورة الخلوية.

❖ المفعول الخلوي الحيوي لبروتين ال-RB:

✓ تزيد التمايز الخلوي Differentiation.

✓ توقف الاستحالة الورمية.

✓ تحرض الاستموات (علماً ان بعض الخلايا التي لا تحوي Rb تميل للاستموات).

عامل الانتساخ E2F

❄ ضروري للدخول بالـ S phase.

❄ يكون غير فعال عندما يكون مرتبطا بـ RB.

❄ فسفرة الـ RB يؤدي إلى شلها (تثبيطها) وبالتالي تحرر الـ E2F.

CDK

- ينشط "السيكين المعتمد على الكيناز CDK" بشكل دوري اعتماداً على مورثة تدعى MYC.
- يقوم الـ CDK بفسفرة pRb مما يؤدي إلى انفصال pRb عن عامل الانتساخ.

تعد مثبطات الـ CDK مجالا واعداء للعديد من الزمر الدوائية لمحاربة السرطان.

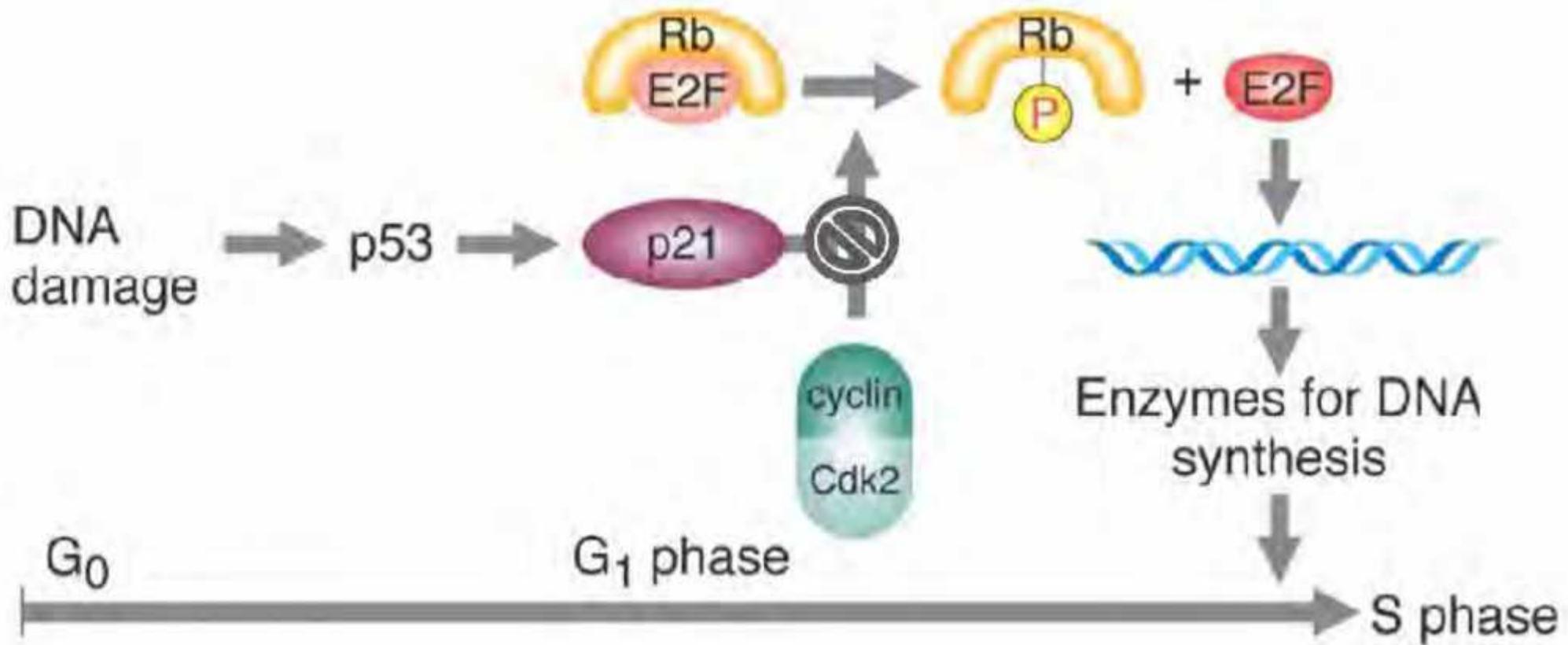
pRB مقيد لتأثير عوامل نسخ الـ DNA التي تعد مفتاح تشغيل الدورة الخلوية. عند تحريض الخلايا في الـ G1 بواسطة عوامل النمو يرتفع السككين D وهذا يقود إلى فسفرة pRb وبالتالي تحرر عوامل النسخ (E2F) ومن ثم تحريض تركيب الـ DNA.

آلية إيقاف الانقسام في الطور G1

➤ بدايةً بروتين Rb في الحالة الطبيعية؛ يعمل على الارتباط بعوامل النسخ (مثل E2F) مانعاً الأخيرة من التحرر و الوصول إلى الـ DNA، فيحول بذلك من الدخول في الدورة الانقسامية.

➤ لدينا أيضاً الـ Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2) وهو المسؤول عن إدخال الخلية في الدورة الخلوية، تتم هذه العملية عبر فسفرة الـ Rb، فيتم بذلك فصل Rb عن E2F سامحاً لـ E2F بالذهاب للـ DNA و تحفيز متابعة الدورة الخلوية.

هنا يأتي دور P53؛ فعند استشعار وجود DNA Damage تتفعل p53 والتي بدورها تُفعل p21 الذي يثبط عمل CDK2 مانعاً بذلك فسفرة RB و تحرر عامل النسخ.

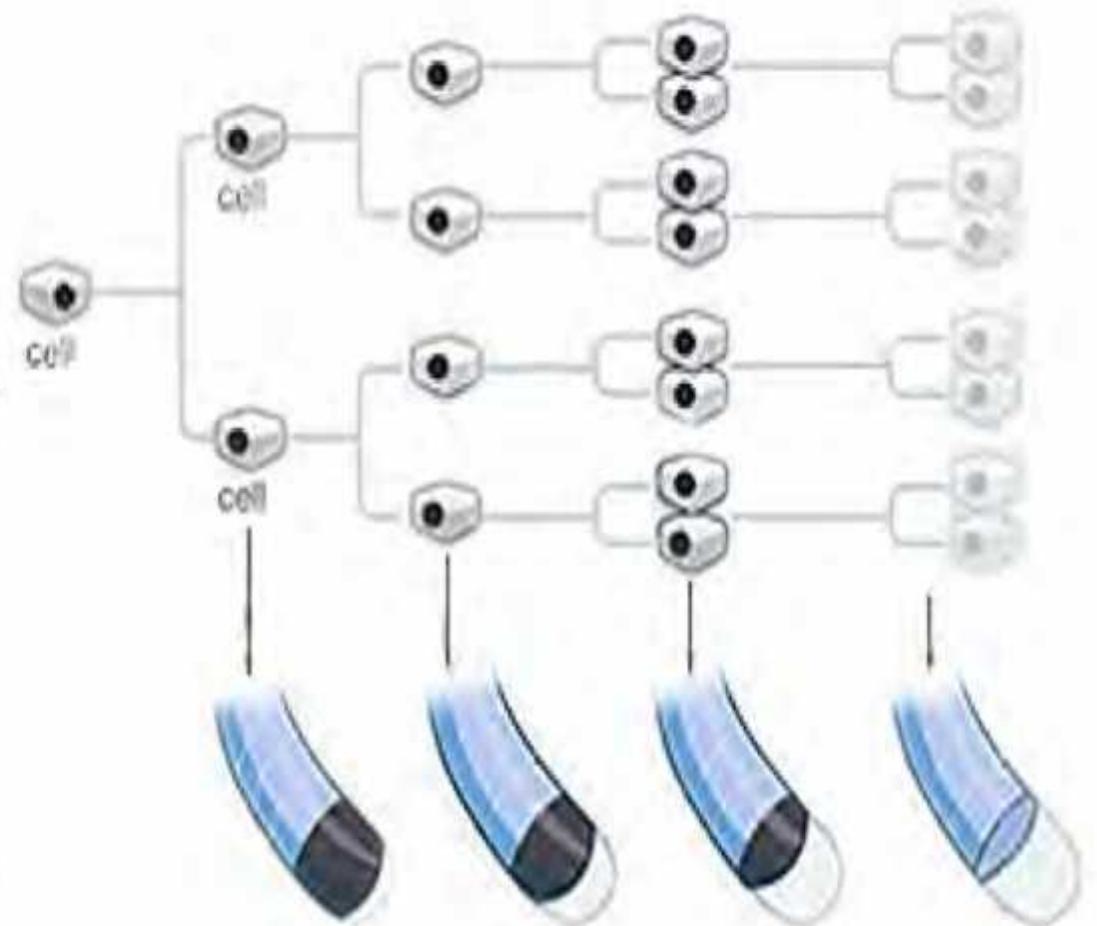
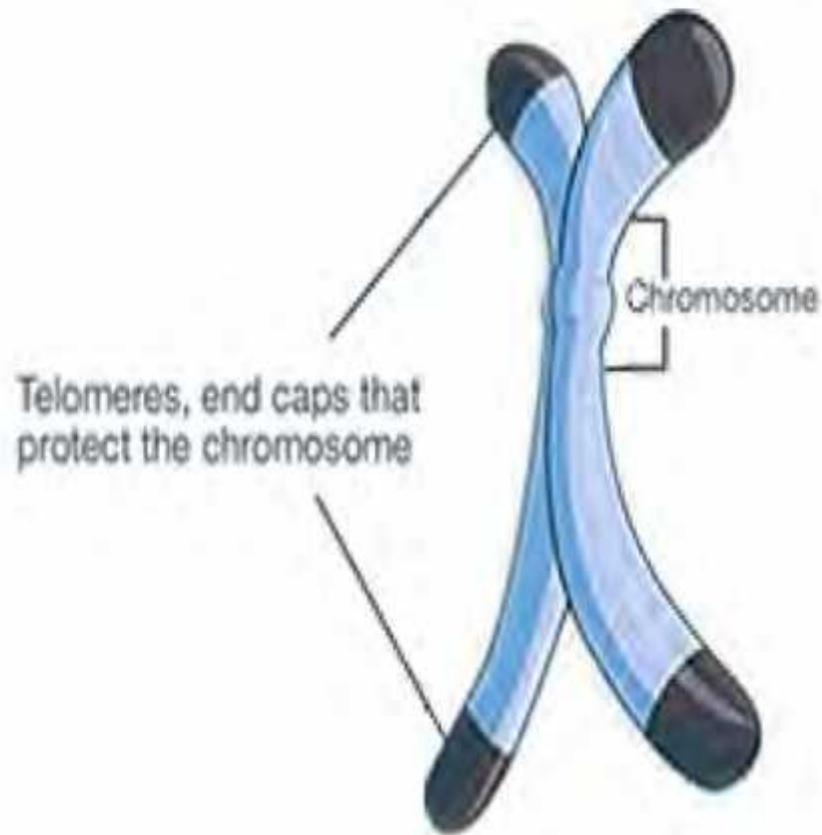


شيخوخة الخلايا Aging & Senescence

- تنقسم الخلايا في المزرعة الخلوية حوالي 50 مرة قبل الموت، و المغزى أنه يوجد حد للانقسام.
- عندما تقترب الخلية من هذا الحد تبدأ علامات الشيخوخة الخلوية بالظهور.
- و بالتالي الشيخوخة تتعلق بانقسام الخلايا،
- يكون الوضع مختلفاً بالنسبة للخلية السرطانية.
- تتوقف الخلية عن الانقسام بسبب :
أذية الـ DNA أو قصر القسيمات الانتهائية Telomeres.

التيلومير (القسيم الانتهائي) Telomere

- هي أشبه بغطاء Cap واقى على طرفي الصبغي تتألف من تتالي نكليوتيدي يصطف جنباً إلى جنب، و يكون غنياً بالفوانين G و السيتوزين C، مما يمنع من التهام الصبغيات و الحيلولة من حدوث إعادة ترتيب للنمط النووي Karyotype rearrangements.
- كلما قصر طول التيلومير اقتربت الخلية من الشيخوخة.



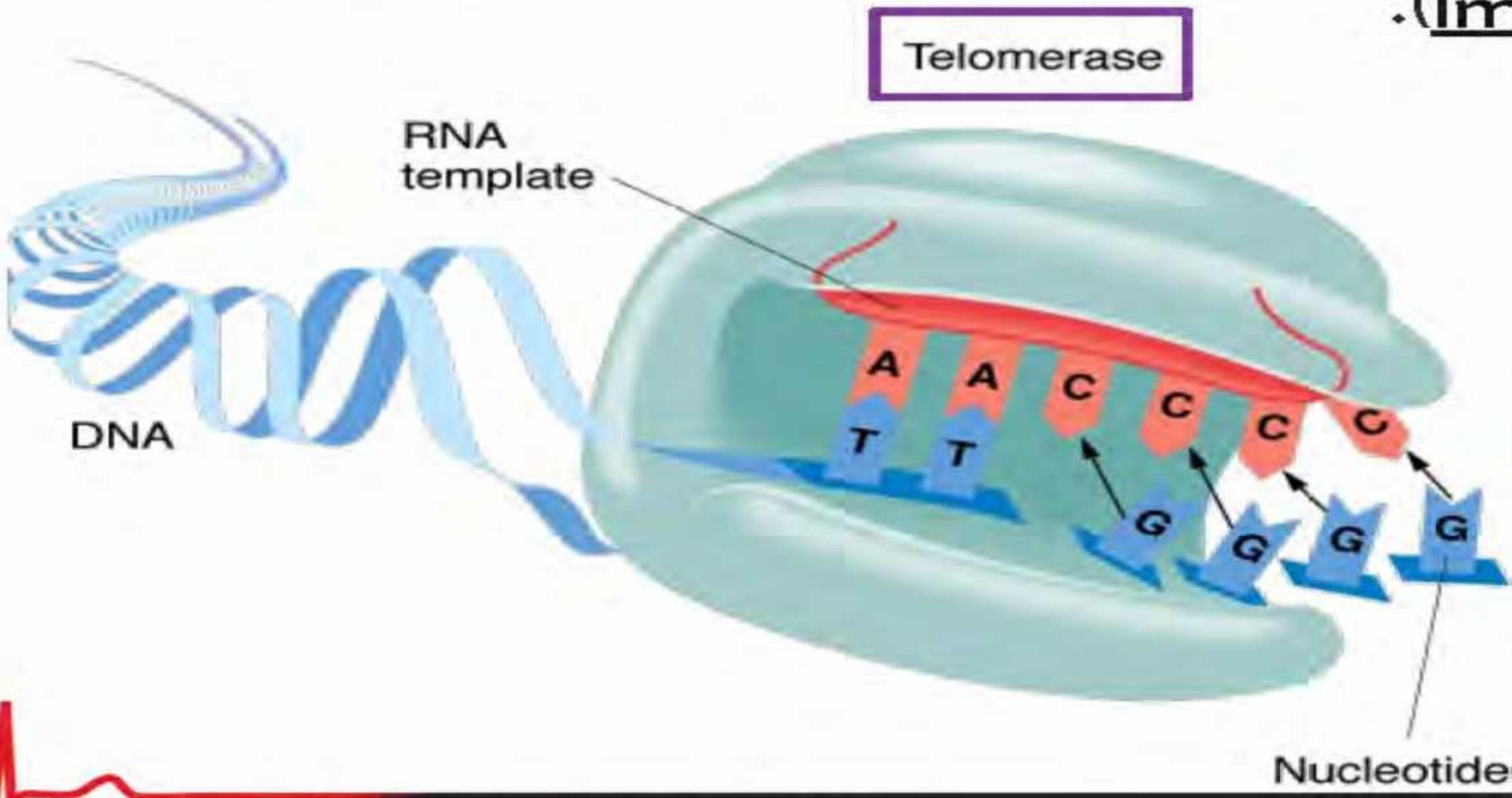
As cells divide over time...telomeres shorten, and eventually cell division stops.

التيلوميراز Telomerase

- هو أنزيم يحافظ على طول التيلومير في الخلايا المنتشة Germline cells.
- معظم الخلايا الجسدية المتميزة تملك مستويات قليلة من التيلوميراز لذلك تقصر الكروموزومات مع كل انقسام خلوي على حساب التيلومير.
- تحوي الخلايا السرطانية أنزيم التيلوميراز Telomerase، و بالتالي تقوم بإضافة أجزاء إلى التيلومير، و عندها لن يصبح لدى الخلية السرطانية مشكلة في طول التيلومير أو في متابعة الانقسام (الخلية الخالدة Immortal Cell).

Telomerase

.(Im



Telomerase

RNA template

DNA

Nucleotide

الخلود الخلوي Immortalization

- تتجنب الخلايا السرطانية الشيخوخة الخلوية و الموت الخلوي المبرمج (بآلية هرب شاذة).
- الخلية أو العضوية التي لا تمر (مع مرور الوقت) بمرحلة الموت الخلوي المبرمج أو الشيخوخة الخلوية تعد بيولوجياً خالدة.
- كما أن الخلود يشمل النمو عبر عدد غير متناهٍ من الانقسامات.
- و بالمعنى البيولوجي يمكن أن يعرف على أنه غياب الموت كوظيفة منظمة لعمر الخلايا.

الموت الخلوي المبرمج Apoptoses

الموت الخلوي المبرمج: هو الآلية التي يجري عبرها موت الخلية بشكل ذاتي و لفهم طبيعة هذه

الآلية لا بد من فهم الاختلافات و التباينات بين الموت الخلوي و النخر الخلوي.

النخر Necrosis

- ✗ هو عبارة عن حدثية التهاية، يحدث فيها عدة تغيرات في الوظائف الشكلية و الخصائص الكيميائية الحيوية.
- ✗ يحدث في النخر فقدان في تماسك الغشاء الخلوي، انتباج و تحلل الخلية و تفكك العضيات.
- ✗ يحدث في النخر تفكك عشوائي لـ DNA.
- ✗ يحدث موت خلوي جماعي، ناتج عن اضطراب غير فيزيولوجي.

الموت الخلوي المبرمج Apoptosis

☑ هو عبارة عن الآلية التي تنتهي فيها حياة الخلية بدون أي تأثيرات أو حدثيات التهايبية.

☑ يظهر فيها فقاعات في الغشاء الخلوي، انكماش خلوي، تشكل Apoptotic Bodies و لا تتفكك العضيات الخلوية.

☑ لا يكون تفكك الـ DNA عشوائياً.

☑ يحدث فيه موت خلية واحدة (موت فردي) و ليس عدة خلايا.



NORMAL CELL



Condensation of chromatin
Membrane blebs



Cellular fragmentation

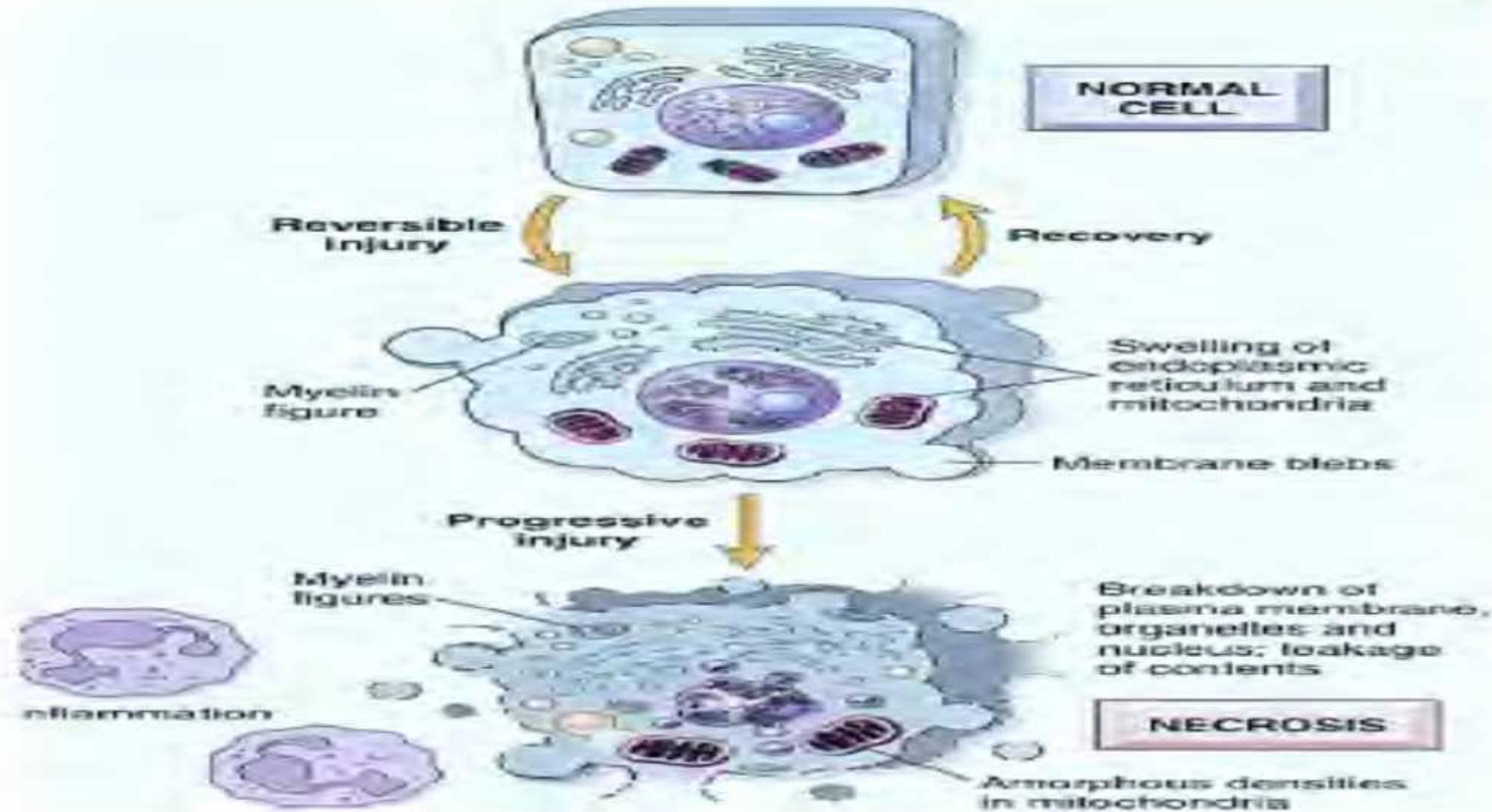
Apoptotic body

APOPTOSIS



Phagocyte

Phagocytosis of apoptotic cells and fragments



يمكن تلخيص الحوادث التي تحصل في الموت الخلوي المبرمج بما يلي:

♠ يتم في الموت الخلوي تفعيل الكاسباز Caspase و تجزؤ الـ DNA.

♠ تكثف الكروماتين و النواة.

♠ انكماش الخلية و تغيرات في الغشاء البلازمي لكن دون فقدان تماسكه و سلامته.

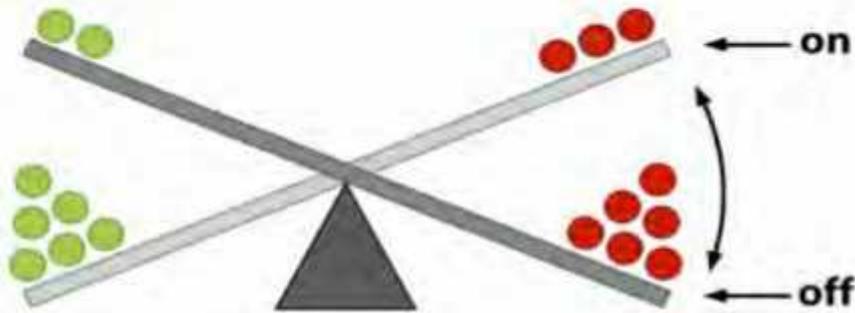
العوامل السابقة لا تؤدي إلى حصول جواب التهابي No Inflammatory response.

تكون أوعية الورم

التكون الوعائي ليس فقط أساسياً لنمو الأورام البدئية وإنما أيضا يسهل الإنتقالات.

حيث تتكون الأوعية الجديدة من الأوعية الموجودة مسبقاً.

ممرضات تكون الأوعية



● **activators**
VEGF-A
VEGF-B, -C
FGF1 (aFGF)
FGF2 (bFGF)
other FGFs
etc.

● **inhibitors**
thrombospondin-1, -2
interferon α/β
angiostatin
endostatin
collagen IV fragments
etc.

تفرز من الخلايا الورمية و الخلايا السوية
mesothelial, epithelial, endothelial,
monocytes , macrophage, leukocytes,
هناك 12 عاملاً تقريباً ولكن العاملين الأكثر أهمية هما:

1- عامل نمو البطانية الوعائية (العامل الأهم):
vEGF(VPF) vascular endothelial GF

وتساهم عوامل أخرى مثل $TNF\alpha$ المفرز من البالعات
الكبيرة والمونوسايتس (وحيدات النوى).

2- العامل الأساسي لنمو مصورات الليف: bFGF basic fibroblast GF.

العوامل التي تكون أوعية الورم تفرز من الخلايا الورمية نفسها ومن الخلايا الالتهابية التي تقوم بالقضاء على الورم. و الخلايا البطانية لا تكتفي فقط بتزويد الأغذية والأكسجين وإنما تحرض نمو الورم.

الورم الكامن (اللاذئ) في المعجم الطبي الموحد (in situ) هو ورم غير قادر على تكوين الأوعية.

Angiogenic switch هي القدرة على تشكيل الأوعية، وهي أول خطوة لازمة حتى يبدأ الورم

بالتصرف الخبيث.

التكاثر و النمو غير الطبيعي
Abnormal Proliferation

استحداث أوعية دموية
Angiogenesis

الغزو
Invasion

التمايز
Differentiation

الشيخوخة
Senescence

الموت الخلوي المبرمج
.Apoptosis

تنشيط

تثبيط

خلل مورثة ورمية يؤدي إلى

مقارنة بين النخر الورمي و الموت الخلوي المنظم

من حيث	النخر	الموت الخلوي
الوظائف التشكيلية	فقدان تماسك الغشاء الخلوي	ظهور فقاعات في الغشاء الخلوي
	انتباج و تحلل الخلية	انكماش الخلية
	لا تتشكل حويصلات	تشكل Apoptotic Bodies
	تفكك العضيات الخلوية	لا تتفكك العضيات الخلوية
الخصائص الكيميائية الحيوية	هضم (تفكيك) عشوائي لـ DNA	هضم (تفكيك) غير عشوائي لـ DNA
الدلالة الفيزيولوجية	موت خلوي جماعي	موت خلوي فردي (خلية واحدة)
	يسببه اضطراب غير فيزيولوجي	--

نهاية المحاضرة الأولى

