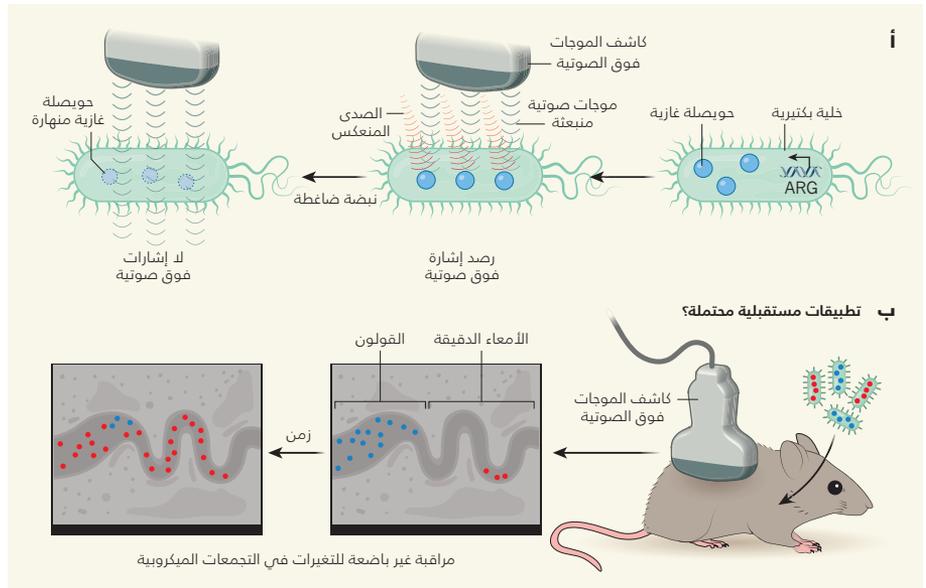


فقد تحوي التربة بيئة ميكروبية غنية، وما زالت البيئة الميكانيكية لميكروبات التربة غير مفهومة تمامًا¹⁵، كما أن تصوّر تشارلز داروين عن وجود "مجموعة متشابكة" تضم تفاعلات معقدة بين الكائنات يتناسب مع كل من الشبكات البيئية في التربة، والقدر العالي من التعقيد الموجود في التفاعلات الخلوية في الأمعاء. ولذلك فإن هناك حاجة إلى وجود أدوات فحص مرنة؛ من أجل فهم البيئات من هذا النوع. وربما تكون الدراسات المستقبلية المبنية على أساس بحث بورديو وزملائه لتقديم تصوير دقيق صوتي للديناميكيات الميكانيكية للخلايا خطوة مهمة إلى الأمام. ■

ريكارد سوليه، ونوريا كوندي بويو يعملان في مؤسسة ICREA، التابعة لجامعة بومبيو فابرا، 08003 برشلونة، إسبانيا. ريكارد سوليه يعمل أيضًا بمؤسسة سانتا في، في نيو مكسيكو، الولايات المتحدة الأمريكية. البريد الإلكتروني: ricard.sole@upf.edu; nuria.conde@upf.edu

1. Bourdeau, R. W. et al. *Nature* **553**, 86–90 (2018).
2. Walter, J. & Ley, R. *Annu. Rev. Microbiol.* **65**, 411–429 (2011).
3. Berlec, A., Završnik, J., Butinar, M., Turk, B. & Strukelj, B. *Microb. Cell Fact.* **14**, 181 (2015).
4. Hong, G., Antaris, A. L. & Dai, H. *Nature Biomed. Eng.* **1**, 0010 (2017).
5. Walsby, A. E. *Microbiol. Rev.* **58**, 94–144 (1994).
6. Shapiro, M. G. et al. *Nature Nanotechnol.* **9**, 311–316 (2014).
7. Sonnenborn, U. & Schulze, J. *Microb. Ecol. Health Dis.* **21**, 122–158 (2009).
8. Din, M. O. et al. *Nature* **536**, 81–85 (2016).
9. Danino, T., Lo, J., Prindle, A., Hasty, J. & Bhatia, S. N. *ACS Synth. Biol.* **1**, 465–470 (2012).
10. Weissleder, R. *Nature Rev. Cancer* **2**, 11–18 (2002).
11. Weber, W. & Fussenegger, M. *Nature Rev. Genet.* **13**, 21–35 (2012).
12. Xu, M. & Wang, L. V. *Rev. Sci. Instrum.* **77**, 041101 (2006).
13. Brenner, K., You, L. & Arnold, F. H. *Trends Biotechnol.* **26**, 483–489 (2008).
14. Macia, J., Posas, F. & Solé, R. V. *Trends Biotechnol.* **30**, 342–349 (2012).
15. Ettema, C. H. & Wardle, D. A. *Trends Ecol. Evol.* **17**, 177–183 (2002).



الشكل 1 | استخدام الموجات فوق الصوتية لمراقبة ديناميكيات التجمعات الخلوية مكانيًا وزمانيًا داخل الجسم الحي. أ: قام بورديو وزملاؤه¹ بتعديل البكتيريا بالهندسة الوراثية، لتعبّر عما يسمونه جينات الاستجابة الصوتية (ARG)، التي تشفر مكونات بنية مفرغة تُسمى حويصلات غازية، تنشأ الموجات الصوتية، وتولد صدى يمكن رصده بالموجات فوق الصوتية. يؤدي استخدام نبضات ضاغطة إلى انهيار الحويصلات الغازية، واختفاء الإشارات فوق الصوتية، ما يمكن استخدامه لتحسين رصد الإشارات عند تتبع موقع الخلايا المحتوية على حويصلات غازية. تتيح هذه التقنية مراقبة التجمعات الخلوية الكامنة في أمعاء الفئران الحية، التي لا يمكن تتبعها بالمجهر الضوئي. ب: قام الباحثون بهندسة نوعين من الحويصلات الغازية (تظهر هنا باللون الأحمر والأزرق)، تهاجم عند مستويات مختلفة من النبضات الضاغطة، ما يتيح تمييز الخلايا المحتوية على هذه الحويصلات من بعضها البعض باستخدام الموجات فوق الصوتية. ومن التطبيقات المحتملة لهذا البحث إدخال سلالتين مختلفتين من البكتيريا، تحتوي كل منهما على نوع واحد من هذه الحويصلات إلى فأر تجارب. وسيتيح ذلك المراقبة الزمنية والمكانية غير الباضعة داخل الجسم الحي لديناميكيات مجموعتين مختلفتين من البكتيريا في الأمعاء، في مناطق معينة، مثل: الأمعاء الدقيقة، أو القولون.

تعبير جينات الاستجابة الصوتية قد تفيد في تصميم تجارب لمراقبة كيفية استعمار البكتيريا المستجدة للأمعاء، أو مراقبة تدمير المُمْرِضات البكتيرية عبر المكان والزمان في أثناء العلاج. وربما يمكن أيضًا استخدام هذه التقنية الجديدة لدراسة أنظمة أخرى فيما هو أبعد من نطاق الجسم، كالأنظمة البيئية الميكروبية مثلًا في مواطنها السليمة أو النافعة في التربة.

سرطان الثدي

صحة مفاجئة للخلايا السرطانية من سبباتها

تُوقَّف غالبًا العلاجات الدوائية للنساء المصابات بسرطان الثدي بعد خمس سنوات من استئصال الورم الأساسي، لكنّ تحليلًا توليًّا يُظهر أن هؤلاء النساء يظللن عرضة لخطر الانتكاس.

جوسيبه كورجيليانو، وفاتيمّا كاردوسو

إنّ الهدف الرئيس من العلاج المساعد، الذي يُقدّم بعد نجاح ظاهري للعلاج الأولي للسرطان، هو تقليل خطر حدوث انتكاس مرضيّ نقيليّ موضعيّ وقصيّ، بسبب خلايا ورم الثدي المتبقية، التي قد تظل لسنوات أو عقود في حالة من السكون. ومعرفتنا ببيولوجيا المرض المتبقي السكان لا تزال محدودة للغاية. وفي دراسة بان وزملائه¹، المنشورة في "نيو إنجلاند جورنال أوف مديسين" *New England Journal of*

قد تفيد تقنية الموجات فوق الصوتية تلك في تأكيد فعالية الأساليب التي تستخدم الخلايا البكتيرية المهندسة لاستهداف الأورام، وضبطها حسب الحاجة. ويعتبر التصوير داخل الجسم الحي جزءًا مهمًا من عملية تقييم هذه العلاجات في النماذج الحيوانية، بما في ذلك تحديد الجرعة الصحيحة، وتقدير زمن الاستجابة للعلاج. وحتى في مستوى إثبات المبدأ هذا، فإن هناك احتمالًا كبيرًا لاستخدام هذه الوسيلة غير الباضعة لمراقبة تأثير علاج السرطان بالبكتيريا في أحد المصابين بمرور الوقت. وقد يقدم هذا البحث أداة مناسبة لتحسين أداء علاجات ووسائل تشخيصية أخرى قيد التطوير، يُستخدم فيها نهج حيوي تخليقي الهندسة الخلوية؛ لتتخذ مسارات بيولوجية ليست موجودة بشكل طبيعي في نوع معين من الخلايا¹¹.

وإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام تقنية تصوير صوتي أخرى، تُسمى "التصوير الصوتي الضوئي" كتمكّل لعمل بورديو وزملائه. في هذه التقنية تستثير نبضات ضوئية أو نبضات بتردد راديوي إحداث توشّع حراري للأنسجة المستهدفة، يُولّد موجات صوتية¹². وقد يتيح دمج التصوير الصوتي الضوئي في التقنية التي طورها الباحثون إمكانية تحديد موقع البكتيريا بدقة، إلى جانب معلومات مفصلة عن الأنسجة المحيطة داخل الجسم الحي.

كما يمكن تصوّر إمكانية ابتكار امتدادات أخرى وتطبيقات لعمل بورديو وزملائه. فمثلًا، يمكن تصميم مجموعات من البكتيريا المُهندَسة^{13,14} لإنتاج إشارة فوق صوتية، كردّ فعل لمجموعة محددة من الظروف الفسيولوجية والبيئية المختلفة في الأمعاء. كما أن الخلايا البكتيرية المُهندَسة عند استجابتها للتفاعل مع خلايا الأمعاء قد تساعد على تتبع الجغرافيا الحيوية الوظيفية للأمعاء. والقدرة على التحكم الانتقائي في

Medicine، فحص الباحثون معدلات انتشار السرطان النقيليّ في 62,923 امرأة خضعن للعلاج من سرطان الثدي، وتلقين العلاج المساعد. وقَدّمت النتائج التي توصل إليها الباحثون فرصة لفهم السكون في هذا المرض.

أجرى بان وزملاؤه تحليلًا توليًّا لثمان وثمانين تجربة، تضمّنت نساء مصابات بأنواع سرطان الثدي مُستقبل الأستروجين الإيجابي، وهي أنواع فرعية من سرطان الثدي، تتميز بتعبيرها عن مستقبل الأستروجين. كانت النساء جميعهن علاج قد برزن تمامًا من المرض بعد خمس سنوات من تلقّيهن علاج

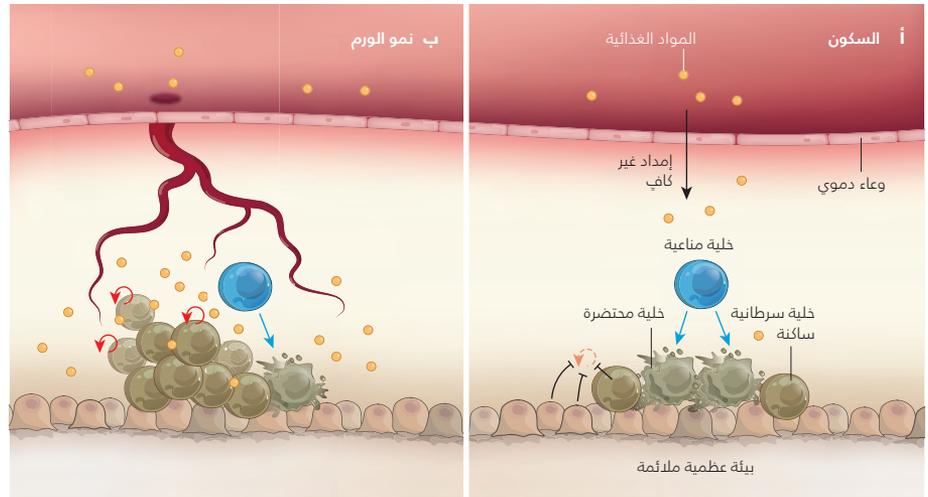
سبيل المثال، انظر المرجع 6). وقد تكون هذه التغيرات غير جينية - أي تُعدّل التعبير الجيني، دون التأثير على تسلسل الحمض النووي المتسبب فيه - أو جينية⁵. أما العوامل الخارجية، فتشمل التداخل بين أنواع مختلفة من الخلايا في البيئة المجهرية المحيطة، مثل الخلايا البطانية التي تبطن الأوعية الدموية، والخلايا المناعية، والأرومة الليفية، التي تكوّن الإطار البنائيّ للأنسجة. والبُعد الثاني لحالة السكون هو السكون المرتبط بالجملة الوعائية، الذي تظل فيه مجموعة الخلايا الورمية صغيرة، حيث إن تكوّن الأوعية الضعيف في المنطقة يؤدي إلى نقص المواد الغذائية، والأكسجين. أما البعد الثالث، فهو السكون الناجم عن المناعة، الذي يحدّ فيه النظام المناعيّ من انتشار مجموعة الخلايا الورمية، عن طريق البحث المتواصل عن الخلايا السرطانية؛ والقضاء عليها.

وإذا فقدت حالة السكون هذه توازنها، بسبب التغيرات في أيّ من هذه العوامل سالفة الذكر؛ فإن الخلايا الساكنة تفتق من سباتها، ويتطوّر مرض نقيليّ. ومن ثم، ينبغي أن تهدف استراتيجيات مُنع الانتكاس إمّا إلى منع إفاقة الخلايا الساكنة، أو تدميرها وهي ساكنة. ولتحقيق هذا الهدف، من المفيد تحديد المريضات اللاتي قد تُصنّف بانتكاس متأخر، ثم تصميم استراتيجيات علاجية خاصة بهن. تتسم سرطانات الثدي مستقبلية الأستروجين الإيجابية بمستوى منخفض من التباين الخلويّ داخل الورم⁷، مثل الأشكال المميّزة من التباين الجينيّ، وغير الجينيّ، والوظيفيّ. وقد يؤدي توصّلنا إلى فهم أفضل لهذا التباين إلى تحديد العوامل التي تُمكن خلايا معينة من أن تصبح مقاومة لعلاج الغدد الصماء، وتبقى حيّة في بيئتها النقيية.

لعل أهم أثر لإطالة مدة علاج الغدد الصماء المساعد هو إبقاء الخلايا الورمية ساكنة لفترة أطول، لكنها تظل فترة مؤقتة. ونحن نرى أن استخدام استراتيجيات مركّبة تستهدف - بشكل متزامن - الخلايا الورمية والبيئة المجهرية المحيطة بها قد يزيد من احتمال تدمير الخلايا الساكنة، أو إحداث حالة سكون للخلايا مدى الحياة، وهو ما قد يزيد فرص الشفاء. ومن المهم للغاية كذلك التوصل إلى فهم أفضل للتداخل بين الخلايا الساكنة، وأنواع الخلايا المحيطة بها، والنظام المناعيّ؛ من أجل تطوير علاجات فعّالة تستهدف البيئات المجهرية. وإضافة إلى ذلك، يلزم الانتباه إلى احتمال خضوع خلايا أورام الثدي الساكنة لبرامج محميّة بالتطوّر، تؤدي إلى دخول الخلايا في حالة سكون مطوّلة، شبيهة بالخلايا الجذعية. فالإبقاء على هذه الحالة الشبيهة بالخلايا الجذعية بشكل مستمر قد يمثّل وسيلة أخرى لمنع الخلايا الساكنة من التيقظ مجدداً. ■

جوسيبه كورجليانو يعمل في قسم أمراض الدم والأورام بالمعهد الأورويّ للأورام بجامعة ميلانو، 2014 ميلانو، إيطاليا. **فاتيمّا كاردوسو** تعمل في وحدة الثدي بمرکز تشامباليمود للرعاية الإكلينيكية في مؤسسة تشامباليماود، 1400-038 لسبونة، البرتغال.
البريد الإلكتروني: giuseppe.curigliano@ieo.it
fatimacardoso@fundacaochampalimaud.pt

1. Pan, H. et al. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1836–1846 (2017).
2. Colleoni, M. et al. *J. Clin. Oncol.* **34**, 927–935 (2016).
3. Goss, P. E. et al. *N. Engl. J. Med.* **375**, 209–219 (2016).
4. Colleoni, M. et al. *Lancet Oncol.* **19**, 127–138 (2017).
5. Goss, P. E. & Chambers, A. F. *Nature Rev. Cancer* **10**, 871–877 (2010).
6. Tosoni, D. et al. *EMBO Mol. Med.* **9**, 655–671 (2017).
7. Ellis, M. J. & Perou, C. M. *Cancer Discov.* **3**, 27–34 (2013).



الشكل 1 | الآليات المتعددة المسببة لسكون الأورام. أوضح بان وزملاؤه¹ أن النساء اللواتي يحصلن على أدوية لمدة خمس سنوات بعد استئصال سرطان الثدي الأولي لديهن يظلن عرضة لخطر الانتكاس المتأخر، بسبب هجرة الخلايا السرطانية إلى موقع ثانوي، مثل العظام، واتخاذها حالة من الهجوع. أي: يمكن أن تسهم عدة عوامل في سكون الخلايا السرطانية، مثل نقص إمداد الأوعية الدموية، ما يعني عدم حصول الخلايا على القدر الكافي من الأكسجين والمواد الغذائية للتكاثر؛ والمراقبة المستمرة التي ترفضها الخلايا المناعية التي تقتل بعض الخلايا السرطانية الساكنة؛ والإشارات الصادرة من داخل الخلايا السرطانية، ومن الخلايا الموجودة في البيئة العظمية الملائمة المحيطة، التي تتبّط تكاثر الخلايا السرطانية (السهم المتقطع المجعد). ب: يحدث الانتكاس عندما يُفقد التوازن بين تكاثر الخلايا السرطانية وهذه العوامل، بسبب نمو الأوعية الدموية، أو تلافي نشاط الخلايا المناعية، أو التغيرات التي تُحوّل دون صدور الإشارات المانعة للتكاثر، وهو ما يؤدي إلى نمو الورم.

حدوث النقيية المتأخرة أو تفادي حدوثها، أمر لا. وتشير تجربة³ نُشرت في عام 2016 إلى أن زيادة مدة العلاج المساعد من 5 سنوات إلى 10 سنوات تحسّن بشكل واضح من معدلات بقاء المريضات بريئات من المرض لمدة خمس سنوات بعد انتهاء العلاج، ويقلل من نسبة ظهور السرطان في الثدي الذي لم يكن مصاباً في السابق، على أنه لا يزيد معدلات البقاء الكلية. فارتت تجربة ثانية⁴ بين العلاج المساعد المستمر لمدة تتراوح بين خمس إلى عشر سنوات، وعلاج "متقطع" استهدف إعادة استثارة حساسية الخلايا السرطانية التي ربما قد أصبحت مقاومة للعلاج. ولم تتوصل التجربة إلى أي فرق في معدلات بقاء المريضات خاليات من النقيية، بعد اكتمال أيّ من العلاجين.

ومن الضروريّ إجراء متابعات لفترات أطول؛ للتوصل إلى فهم أفضل لآثار إطالة مدة علاج الغدد الصماء المساعد، لأن سرطان الثدي بطيء التقدم بطبيعته. ومن الواضح أنه على الرغم من أن إطالة مدة العلاج يمكن أن تلعب دوراً في منع حدوث الانتكاسات المتأخرة، ربما من الضروريّ إعطاء العلاج للمريضة لما تبقى من عمرها، ليكون فعّالاً. وهذا يثير مشكلات السميّة، والالتزام، والتكلفة.

ولتحديد طرق أخرى ممكنة لتقليل خطر الانتكاس على أفضل نحو، يتعين علينا التفكير في العوامل التي قد توظف خلايا الورم الساكنة - التي تشأ منها النقيية - من سباتها بعد سنوات عديدة. فما يحدث هو أن الخلايا الساكنة تهرب من تدمير الجهاز المناعيّ لها، وتدخل بيئة مجهرية تدعم بقاءها⁵. وبمجرد دخولها هذه البيئة الملائمة، قد تتسبب آليات عديدة في سكونها. وبالتأكيد، يمكن النظر إلى السكون بشكل اعتباره حالة متعددة الأبعاد، تنطوي على عوامل عدة (شكل 1).

أحد أبعاد هذه الحالة هو السكون الخلويّ، الذي تدفع فيه عوامل داخلية - أو خارجية - الخلايا إلى الدخول في حالة كُمون. وقد تتضمن العوامل الداخلية التغيرات التي تقلل من دافع الخلية للانقسام، وهي التغيرات التي تشبه تلك التي تحدّد من تكاثر الخلايا الجذعية السرطانية (على

الغدد الصماء المساعد بانتظام، الذي تُصنّف تناولهن أدوية تقلل من نشاط مستقبل الأستروجين. ولا يوجد خلاف على الآثار النافعة لهذه العلاجات في منع حدوث النقيية خلال السنوات الخمس التالية للتشخيص، إلا أن تحليل الباحثين كان من أجل معرفة احتمال حدوث نقيية متأخرة بعد فترة تتراوح من خمس سنوات إلى عشرين سنة، في حالة إنهاء العلاج المساعد بعد خمس سنوات. واكتشف الباحثون أن النقيية حدثت بمعدل ثابت خلال الخمس عشرة سنة التالية لانتهاء فترة العلاج.

ومن المثير للاهتمام، أن أقوى العوامل المُحدّدة لخطر تكرار حدوث المرض كانت هي نفسها المستخدمة أصلاً لتحديد درجة شراسة السرطان الأولي، وهي قطر الورم، وعدد العقد الليمفاوية التي تحتوي على خلايا سرطانية، ما يحدّد ما إذا كان المرض الأولي قد انتشر في بداية العلاج، أم لا، لكن حتى بين النساء المصابات بأورام صغيرة غير ممتدة إلى العقد الليمفاوية، كان خطر حدوث النقيية يبلغ حوالي 10% على مدار فترة الخمس عشرة سنة.

يعترف بان وزملاؤه بوجود عدة فجرات تدعو إلى الحذر في تحليلهم، من بينها عدم توفر بيانات كافية عن عدد النساء اللواتي أتممن علاجهنّ المساعد، والعلاج دون الأمثل للنساء اللواتي كنّ مصابات بنوع معيّن من سرطان الثدي مُستقبل الأستروجين الإيجابي، الذي يُعرّف باسم HER2 الإيجابي. ومع ذلك.. فمن الواضح أنه حتى بعد علاج الغدد الصماء المساعد، ظلت النساء المصابات بسرطان الثدي مُستقبل الأستروجين الإيجابي في مراحله المبكرة معرّضات لخطر مستمر لعودة المرض خلال عشرين سنة على الأقل بعد التشخيص الأصلي. وقد تكون لهذه النتائج - بالإضافة إلى البيانات المستقاة من تحليل آخر لانتكاس سرطان الثدي² - آثار على استراتيجيات المتابعة طويلة المدى، بل وربما على العلاجات أيضاً.

قد يمكن تقليل خطر حدوث الانتكاس بإطالة مدة علاج الغدد الصماء المساعد. وهي استراتيجية قيد الاختبار بالفعل، إلا أننا نتساءل عما إذا كانت هذه الوسيلة كافية لتقليل خطر