الجمهورية العربية السورية

هيئة التميز والإبداع

المركز الوطني للمتميزين

# حلم القضاء على الشيخوخة والسرطان.. هل أصبح قريباً؟!..


إعداد الطالبة : رند سلمان

بإشراف المدرس: نضال حسن


2016/2017

# الفهرس :


| العنوان | رقم الصفحة |
|---|---|
| الفهرس | 1 |
| فهرس الصور والأشكال | 2 |
| المقدمة | 3 |
| الفصل الأول : التيلوميرات | |
| أولاً :تعريف التيلومير وتركيبه | 4 |
| ثانياً : وظائف التيلومير | 4 |
| الفصل الثاني : التيلوميرات والخلايا | |
| أولاً : التيلومير والانقسام الخلوي | 5 |
| ثانياً : تقاصر التيلوميرات | 8 |
| ثالثاً : إطالة التيلوميرات | 9 |
| رابعاً : التيلوميراز | 10 |
| الفصل الثالث : التيلوميرات والسرطان | |
| أولاً : علاقة التيلومير بنشوء السرطان | 12 |
| ثانياً : رحلة تطوير العلاج | 14 |
| الفصل الرابع : التيلوميرات وشيخوخة الخلايا | |
| أولاً : التيلوميرات والشيخوخة | 16 |
| ثانياً : تجارب في إطالة الشباب | 16 |
| الخاتمة | 19 |
| المصادر والمراجع | 20 |

# فهرس الصور والأشكال :


| رقم الصورة | اسم الصورة | رقم الصفحة |
|---|---|---|
| 1 | التيلومير | 5 |
| 2 | عملية تضاعف الDNA و تقاصر النهايات | 7 |
| 3 | عملية تنسخ الDNA | 8 |
| 4 | التيلومير والانقسام الخلوي | 9 |
| 5 | آلية عمل التيلوميراز | 11-10 |

# المقدمة:

ظلت الشيخوخة لغزاً لدى البشر، فعاماً بعد عام تظهر التجاعيد ويتساقط الشعر. ويبدأ الفرد مع التقدم بالسن بالشعور بصعوبة بالحركة وخشونة في العظم وصعوبة في التذكر إضافة إلى العديد من الأمراض.

ومع تحسن مستوى المعيشة، وزيادة الاهتمام بقضية الجمال ورغبة الناس – والنساء بشكل خاص- بالمحافظة على المظهر الشبابي، لذا نراهن يستخدمن مساحيق التجميل والمستحضرات التي تقوم بإخفاء علامات التقدم بالسن إلى حد ما، ولكن للأسف " لا يصلح العطار ما أفسده الدهرُ"، ومن وجهة نظر فيزيولوجية مازال الحفاظ على الشباب مجرد رغبة لطيفة نريد جميعنا تحقيقها وحتى الآن لا نعرف إن كانت ممكنة أم لا....

ولكن ثمة سؤال ظل يلح على عقول العلماء ألا وهو : هل الشيخوخة الطبيعية مبرمجة في جيناتنا ومحكومة بساعة بيولوجية محدة التوقيت في خلايانا أم أنها ناتجة عن عمليات الهدم التي تصيب خلايانا نتيجة التعرض لما يحيط بنا وبها من بيئية فيزيائية؟

وإضافة أنه في خضم هذا التطور لاحظنا انتشار العديد من الأمراض المستعصية وأبرزها مرض السرطان بشكل كبير نظراً للعادات السيئة والجو الملوث وغيرها من الأسباب وغدا علاجه تحدياً فعلياً للكثير من العلماء.

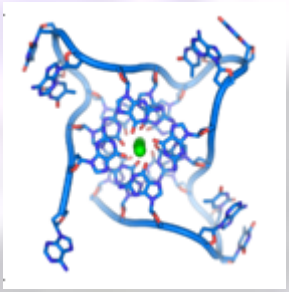
لذا لمعت في أذهان العلماء فكرة اللجوء إلى التيلومرات التي أصبحت تسمى ساعة الجسم البيولوجية ودراستها جيداً وتأثيرها على أجسام الكائنات الحية.. ومن هنا كانت البداية، فهل يا ترى يمكننا المضي بالجنس البشري إلى الخلود أم أن تلك ما تزال أحلاماً بريئة... وهل يمكننا يا ترى القضاء على ذلك الداء الذي أزهق الكثير من الأرواح أم ما زلنا نقف عاجزين أمام طغيانه ؟..

# 1. التيلوميرات :

## 1.1.[1]تعريف التيلومير وتركيبه :

تنتظم مورثاتنا داخل الخلايا بشكل بنى حلزونية مزدوجة من الDNA التي تجتمع على بعضها وتعطي ما يسمى بالصبغيات، ويتوضع في نهاية أجزاء الDNA هذا مناطق تسمى بالتيلوميرات، واسم التيلومير مشتق من الأسماء اليونانية Telos والتي تعني نهاية ومن meros التي تعني جزء. وهو منطقة مؤلفة من متواليات نوكليوتيدية متكررة في الDNA ويقع في نهاية الصبغيات الخطية لمعظم الكائنات الحية حقيقية النوى ويعمل على حماية الصبغي من التدهور أو الانصهار مع الخلايا المجاورة، أما معظم بدائيات النوى فلا تمتلك تيلوميرات لأن صبغياتها حلقية، أما بعض الصبغيات الجرثومية الخطية لها تيلوميرات ولكنها تختلف عن تلك الموجودة في صبغيات حقيقيات النوى من حيث البنية والوظيفة.

[2]أما تركيب التيلومير فهو عبارة عن شريط منفد طويل يحوي على آلاف التكرارات لتسلسل TTAGGG - قد يصل عددها من 3000 إلى 150000 - حيث أن هذه التسلسلات الغنية بالغوانين تثبت نهاية الكروموسوم من خلال تكوين تراكيب هي عبارة عن مجموعة من الوحدات الرباعية لقاعدة الغوانين التي تكون بشكل صفائح متراصفة فوق بعضها البعض لتكون تركيب يدعى بال G-quadruplex structure. ويتم تثبيت هذه الصفائح من خلال الأواصر الهيدروجينية بين القواعد النتروجينية.



**Quadruplex structure**

بالإضافة إلى ذلك التيلومير يكوّن أيضا تركيب يدعى بعروة التيلومير telomere loop او T-loop وهنا أن شريط الDNA المنفرد يمكن أن يلتف حول بروتين يدعى telomere binding protein وهنالك تركيب آخر ممكن أن يتكون بواسطة شريط الDNA الموجود في تركيب T-loop الذي يتكامل مع جزيئة DNA ثنائية الشريط وبذلك يكون تركيب يسمى بالTriple- stranded structure او D-loop.

## 2.1.[3]وظائف التيلومير :

للتيلوميرات 3 وظائف أساسية والتي هي :

1. تساعد على تنظيم ال46 كروموسوم في مراكز التحكم عندنا.

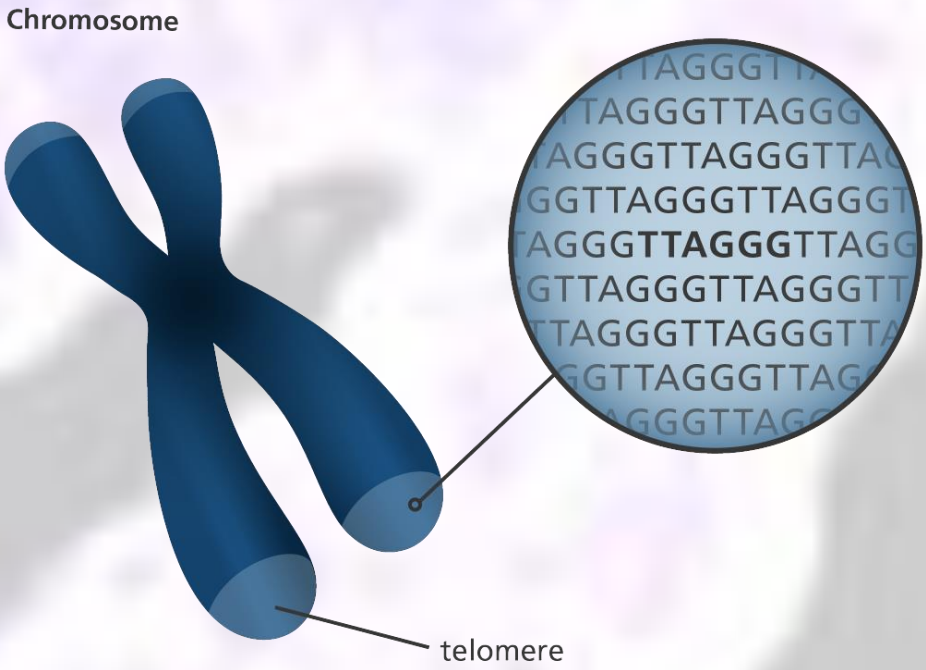
---

[1] المقداد ، م (2012). التيلوميرات والسرطان ، مجلة التشخيص المخبري ، المجلد 6 ، العدد 5، جامعة إيبلا الخاصة – كلية الصيدلة – إدلب .سورية .

[2] www.uobabylon.edu.iq/uobColeges/ad_downloads/6_25298_223.doc

2 http://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-telomere

2. تحمي نهايات الكروموسومات عن طريق تشكيل ما يسمى القبعات الواقية وهي أشبه بقطعة البلاستيك على رباط الحذاء ، وهي الجزء الوحيد من الكروموسوم الذي يتخرب بينما الDNA يبقى محفوظاً، ولولا وجودها لربما التصقت الصبغيات ببعضها.
3. تسمح للDNA بالتضاعف بشكل متقن وصحيح خلال عملية الانقسام الخلوي فولاها لضاعت الكثير من المعلومات الوراثية المهمة أثناء الانقسام.




**الشكل (1) : التيلومير**

# 2. التيلوميرات والخلايا:

## 1.2. التيلومير والانقسام الخلوي :

[4]من الواضح أن التيلومير يقصر بنسبة معينة في كل مرة تتضاعف فيها المادة الوراثية (الانقسام الخلوي)، وعندما يصل طول التيلومير إلى حد معين تدخل الخلية في مرحلة سبات (senescence) أو موت خلوي مبرمج (apoptosis)، وهذا يجعلنا نعتقد أن التيلومير قد يلعب دور الساعة الحيوية لخلايانا، حيث يمكن لها أن تحدد دور حياة الخلية ومنها حياة كامل الجسم.

ويتحكم عاملان بمدى قصر التيلومير :

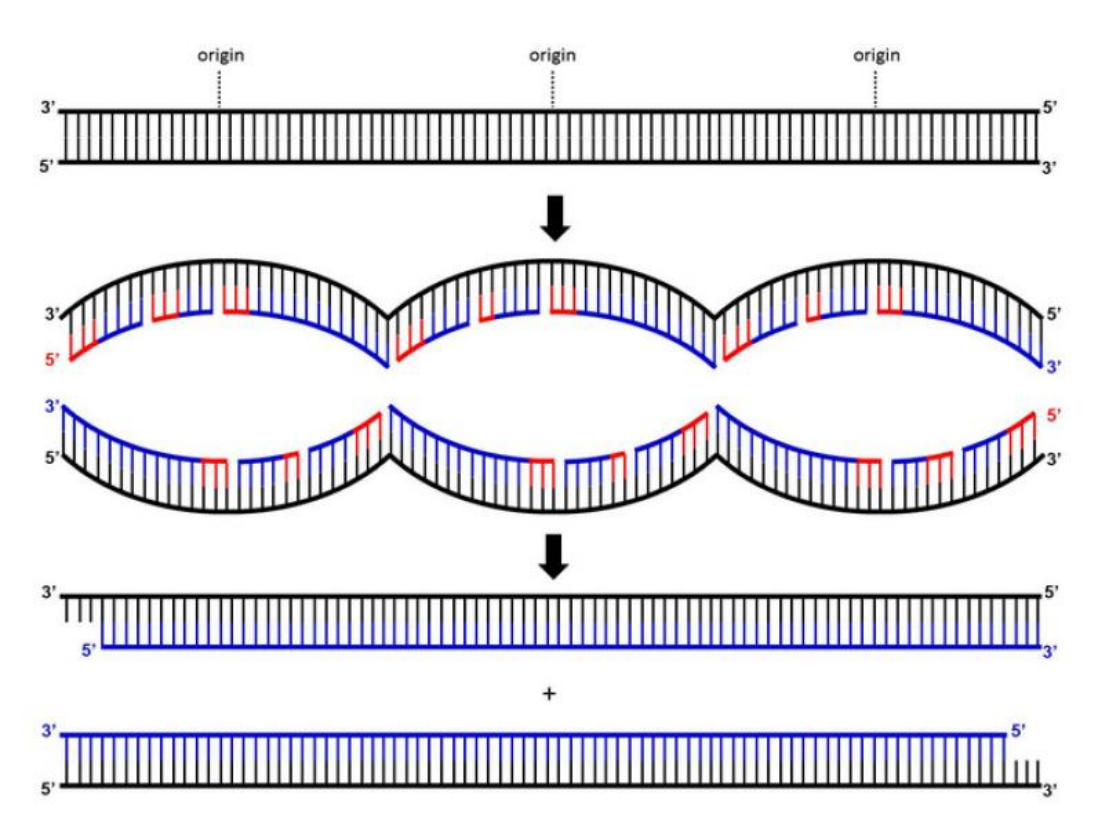
1. مشكلة قصر النهايات بمعدل 20 زوج-أساس لكل عملية انقسام ( حتى الوصول للحد المعين الحرج لطول التيلومير) وما يرتبط بها من توقف لعملية التضاعف.
2. إجهاد التأكسد : بمعدل 50-100 زوج-أساس لكل عملية انقسام خلوي، والتي يعتقد أنها تتأثر بعوامل تتعلق بنمط الحياة مثل الحمية والتدخين والإجهاد، كما أن السمنة والتعرض لملوثات معينة قد ترتبط بقصر التيلومير، بالإ ضافة لعوامل أخرى.

- سبب قصر التيلومير أثناء عملية الانقسام :

[5]التيلومير دائما يقصر في مرحلة الانقسام النهائية (المرحلة S )، ونهاية النسخ المتماثل هي المشكلة، فبعد تكرار الDNA الذي هو عبارة عن شريط حلزوني مكون من سلسلتين متوازيتين من النكليوتيدات وكي يتم التضاعف تنفصل السلسلتان عن بعضهما، وتكون كل سلسلة سلسلة متممة لها وينتج DNA جديد، ولكن هاتان السلسلتان المتممتان تكونان أقصر في الموقع 5' مقارنة بالسلسلة الأصلية لذا تصبح النهاية في الموقع 3' أطول في السلاسل الجديدة ولكن من جهة واحدة فقط، وتكون السلسلتان متعاكستين بالاتجاه.

[4] https://www.syrres.com/article/10836.html

[5] https://www.boundless.com/biology/textbooks/boundless-biology-textbook/dna-structure-and-function-14/dna-replication-101/telomere-replication-438-11663/




**الشكل (2) :عملية تضاعف الDNA وتقاصر النهايات**

كما نرى في الشكل (2) أن الDNA الأصلي بدأ التضاعف والانحناء من 3 أماكن مما أدى إلى وجود 3 فراغات ناتجة في المنتصف قبل تمام العملية. كما نرى أن أساس الDNA باللون الأسود أما الأسس الجديدة بالأزرق بينما نرى الRNA الأولي باللون الأحمر.

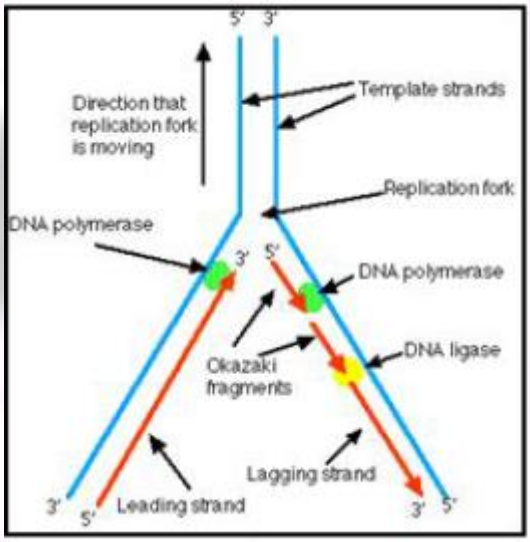
كل الRNA الأولي سيتم إزالته ب Rnase H و FEN1 تاركاً فراغات في السلسة الجديدة، بينما الDNA بوليميراز وأنظيم الليغازيز سيستبدلان كل RNA أولي بDNA عدا في الموقع '5 مما يعني أن السلاسل الجديدة دائماً ستكون أقصر في المواقع '5 وسيتم التخلص من الزيادة في الموقع '3. مما يعني ضياع العديد من المعلومات الوراثية.

ولمنع هذا الأمر من الحدوث وجدت التيلوميرات وكما لاحظنا أنها لا تحتوي أية معلومات وراثية لذا فإن خسارتها لن تؤثر على الخلية.

## 2.2.تقاصر التيلوميرات :

[6]نظراً لأن تنسخ الDNA لا يبتدئ عند أي من نهايات الDNA وإنما في المركز، وبالأخذ بعين الاعتبار أن أنزيمات DNA polymerase جميعا تتحرك من الاتجاه '5 إلى '3، فإنه سيكون هناك ما يعرف بالطاق القائد leading strand، والطاق المتأخر lagging strand ، على جزيئة الDNA التي يتم نسخها.

يمكن للDNA polymerase أن يقوم باصطناع متمم للطاق القائد بدون أي صعوبة لأنه يقوم بالتحرك بالاتجاه من '5 إلى '3 إلا أنه يوجد مشكلة بالتوجه في الاتجاه الآخر على الطاق المتأخر. ولمواجهة ذلك فإن تسلسلات قصيرة تعمل كمشارع primers تصل إلى الطاق المتأخر، على مسافة قصيرة من الناحية العليا لموقع البدء، حيث تقوم أنزيمات ال DNA polymerase ببدئ التنسخ عند تلك النقطة وتتجه نحو نهاية موقع البدء وتؤدي العملية السابقة إلى تشكل ما يعرف بشدف أوكازاكي Okazaki fragments . تتصل بادئات أخرى من الRNA إلى الDNA ويتابع إنزيم الDNA polymerase عمله لصنع طاق جديد.




**الشكل (3) : عملية تنسخ الDNA**

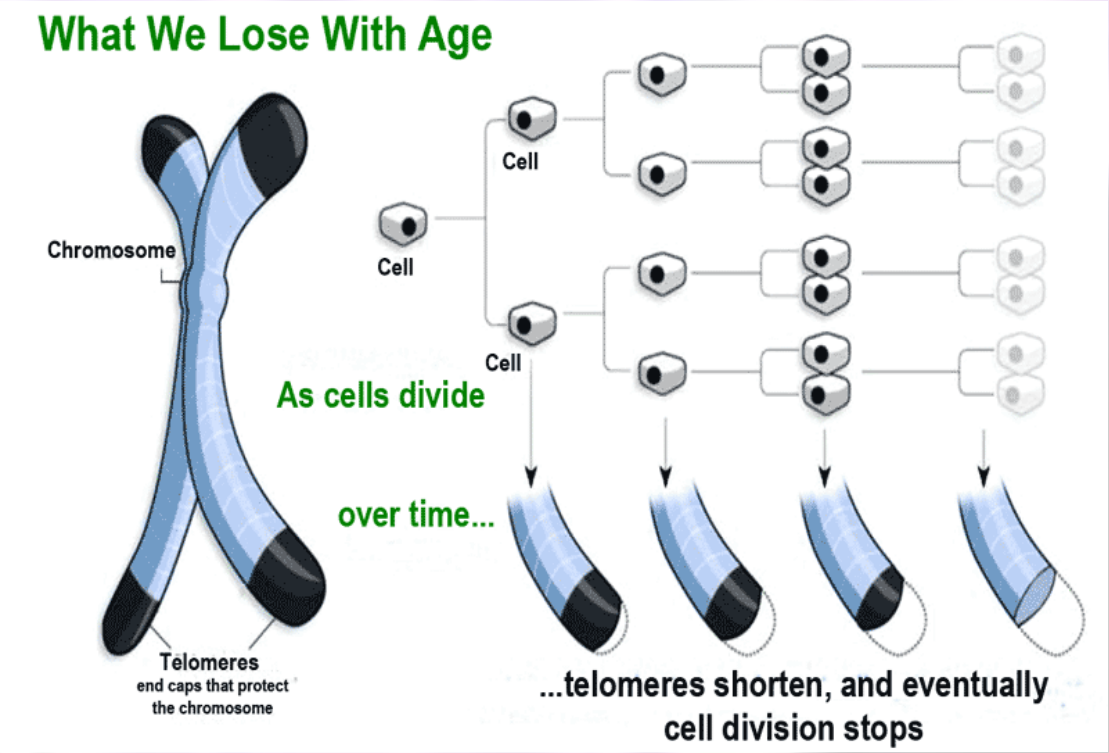
في نهاية الأمر يتصل مشرع الRNA الأخير. ومن ثم تقوم إنزيمات DNA ligase و RNA nuclease و DNA polymerase بتحويل الRNA المشكل للمشارع إلى DNA ويلحم الفجوات الموجودة بين شدف أوكازاكي. ولكن لتغيير الRNA إلى DNA ينبغي أن يكون هناك طاق DNA أمام مشرع RNA ويحدث ذلك في كل مواقع الطاق المتأخر ولكنه لا يحدث عند النهاية، في مكان اتصال مشرع الRNA الأخير. وفي النهاية يتم تدمير الRNA من قبل إنزيم يقوم بإزالة أي RNA يبقى على الDNA .

[6] المقداد ، م (2012). التيلوميرات والسرطان ، مجلة التشخيص المخبري ، المجلد 6 ، العدد 5، جامعة إيبلا الخاصة – كلية الصيدلة – إدلب .سورية .

### 3.2.إطالة التيلومير :

عندما لوحظت ظاهرة الانقسام الخلوي المحدود من قبل Leonard Hayfalick ، وكانت فكرة إطالة حياة الإنسان قدد تعززت فبدأ البحث في مجال إطالة التيلوميرت في خلايا معينة، من خلال التنشيط المؤقت لأنزيم التيلوميراز بتأثير أدوية معينة، أو من خلال احتمال التنشيط الدائم بالمعالجة الجينية، وعليه يمكن إطالة حياة الإنسان.

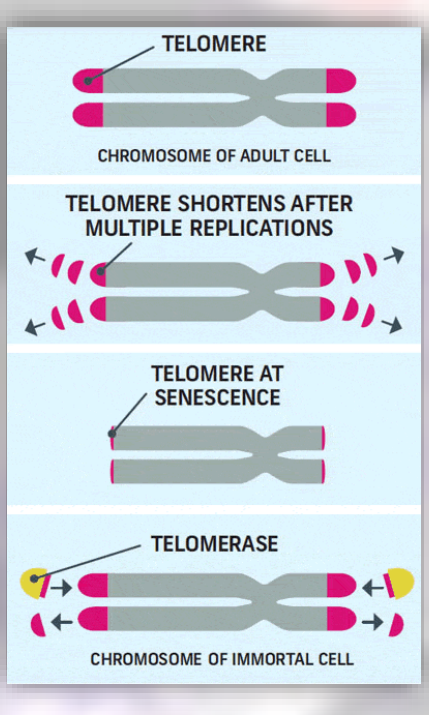
وكي نفهم آلية إطالة التيلومير علينا أن نعرف أولاً عن أنزيم التيلوميراز المسؤول عن العملية .




الشكل (4) : التيلومير والانقسام الخلوي

## 4.2.التيلوميراز :

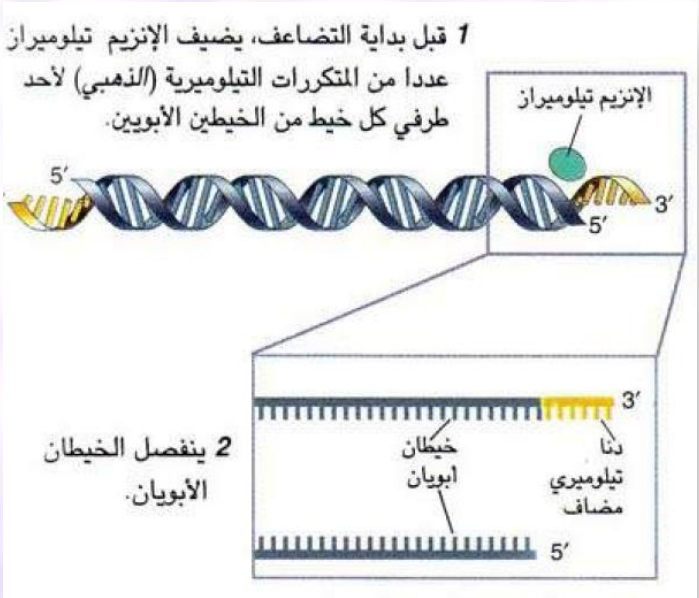
[7]هو عبارة عن معقد بروتيني نووي ريبوزي ribonucleoprotein complex مؤلف من مكون بروتيني ومتوالية مشرع RNA يعمل على حماية التيلوميرات. أما تركيبه فتم اكتشافه عام 2007 من قبل الدكتور سكوت كوهين وفريقه وهي تتألف من اثنين من جزيئات كل من تيلوميريز عكس ترانسكريبتيز (TERT)، تيلوميريز RNA (TERC أو hTR) وديسكرين.



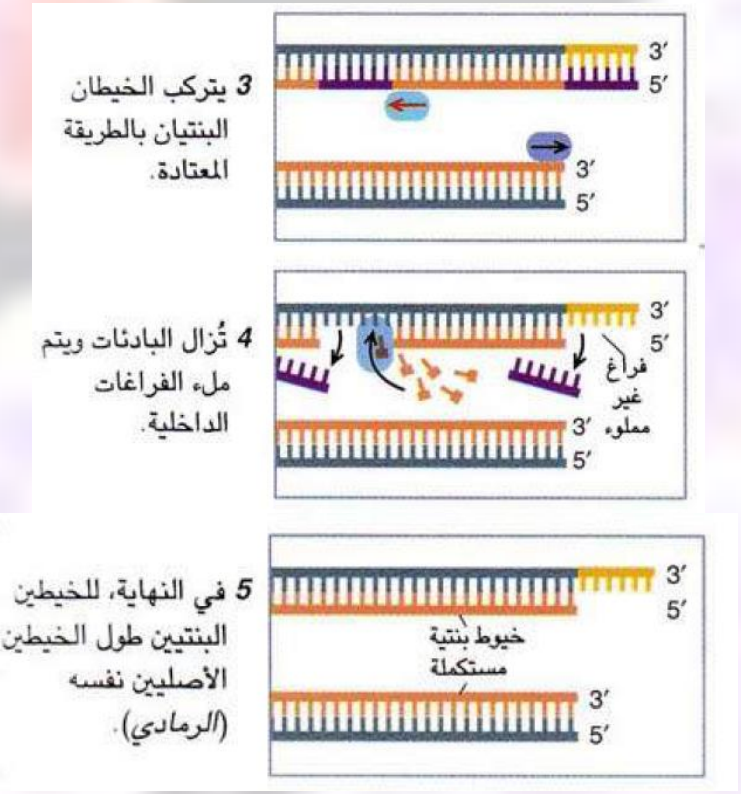

النوعان من أنواع الوحدات التحتية من البروتين للإنزيم مشفرة بنوعين مختلفين من الجينات في الجينوم .المنطقة المشفرة للجين الخاص بTERT هي 3396bp ، وتتم ترجمتها إلى بروتين من 1131 حمض أميني. حيث يتم طي البولي ببتيد مع TERC 451 (نكليوتيد طويل) وهو ليس مترجم ويبقى بشكل RNA .

TERT يمتلك تركيب يسمح له بالالتفاف حول الكروموسوم لتعويض ما ذهب من التيلومير أثناء الانقسام عبر إضافة شريط أحادي يكرر نفسه.

[8]وجد العلماء أن التيلوميراز يحل مشكلة التضاعف عن طريق إضافة DNA إلى الصبغيات قبل بداية التضاعف ويتكون الDNA المضاف من واحد أو أكثر من الواحدات الجزيئية التيلوميرية ، أي أن التابع النكليوتيدي القصير يتكرر مرات ومرات في التيلوميرات وتؤدي هذه الإضافة إلى ضمان أن يكون الخيط الجديد بطول القديم على الأقل.




[7] http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/press.html
[8] http://www.oloommagazine.com/Articles/ArticleDetails.aspx?ID=215




**الشكل (5) : آلية عمل التيلوميراز**

والتيلوميراز مثل كل أنزيمات البلمرة وتقريباً كجميع الإنزيمات ويتطلب أن يكون بروتينه فعالاً وظيفياً،ولكنه يتميز بخاصية احتوائه على جزيء مفرد من الRNA يشتمل على القالب النكليوتيدي الضروري لبناء الوحدة الجزيئية التيلوميرية. ويقوم الإنزيم بوضع طرف أحد خيطي الDNA على جزيء الRNA ثم يقوم بتوجيه موضعه بطريقة تجعل القالب يقبع مجاوراً لهذا الطرف. عندئذ يقوم بإضافة نكليوتيدة واجدة إلى أن تتكون وحدة جزيئية تيلوميرية كاملة. وعندما تكتمل الوحدة الجزيئية يمكن له وصل وحدة أخرى بأن ينزلق إلى النهاية الجديدة للصبغي ويعاود تكرار عملية الاصطناع.

# 3.التيلوميرات والسرطان:

## 1.3.علاقة التيلومير بنشوء السرطان :

من المثير للاهتمام أن العلماء وجدوا تراكيز عالية من التيلوميراز في الخلايا السرطانية، يُعتقد أن هذه التراكيز تسمح للخلية السرطانية بأن تصبح(خالدة) و بأن تستمر بالتضاعف إلى ما لا نهاية، حيث يتوقع أنّ إيقاف فعالية التيلوميراز بطريقة أو بأخرى قد يوصل الخلية السرطانية لمرحلة (الحد الحرِج) من خلال تقصير طول التيلومير، وبالتالي قد نمنع الخلية السرطانية من الانقسام بلا حسيب أو رقيب.

[9]حالما تبدأ الخلية بأن تصبح سرطانية فإنها تنقسم بشكل أكبر وتصبح تيلوميراتها أقصر، وإذا أصبحت التيلوميرات قصيرة جداً فإن الخلية يمكن أنت تموت، ويمكن لها أن تهرب من الموت بزيادة التنظيم صعداً لإنزيم التيلوميراز الذي يمنع التيلوميرات من أن تصبح أقصر وكذلك يقوم بإطالتها.

كما أظهرت الدراسات وجود تيلوميرات قصيرة في الخلية السرطانية كسرطان البنكرياس، البروستات، العظم، المرارة،الرئة والكلية . بالإضافة لذلك فإن الأشخاص الذين لديهم أنواع عديدة من السرطان أظهروا امتلاكهم لتيلوميرات أقصر للكريات البيضاء مقارنة مع تيلوميرات الكريات البيضاء للأشخاص الأصحاء.

بينما في إحدى الدراسات في Human Molecular Genetics بتاريخ 29 تموز 2015 المخصّصة لدراسة العلاقة بين طول التيلومير وخطر الإصابة بخمسة أنواع من السرطان، توصّل الباحثون إلى وجود ارتباط بين طول التيلومير وبين ازدياد خطر الإصابة بنوع من سرطان الرئة يدُعى"*Adenocarcinoma*" بينما لم يتم رصد أيّ ارتباط آخر بين طول التيلومير وبين أنواع أخرى من السرطانات الرئيسيةّ أو الفرعيةّ .

حيث استخدمت هذه الدراسة التي أجراها علماء من جامعة شيكاغو وسيلة جديدة لقياس الاستعداد الوراثي لوجود تيلوميرات طويلة عند الفرد، وذلك بدلًا عن إجراء القياسات الفيزيولوجيةّ المباشرة لطول التيلوميرات والتي تعزوها الدقةّ بسبب وجود عوامل ومتغيرّات كعمر الفرد وأسلوب حياته.

يقول الدكتور *Brandon Pierce* الذي يقود البحث، أن عملهم يقدم أدلة دامغة على وجود ارتباط بين طول التيلوميرات وبين ازدياد خطر الإصابة بسرطان الرئة أدينوكارسينوما. وتنص الفرضية السائدة أن التيلوميرات القصية مضرة بالصحة، ولكن ليس بالضرورة أن يترجم ذلك إلى أمراض سرطانية.

[10]وفي دراسة أخرى لجأ الدكتور *pierce* وزملاؤه إلى طريقة التوزيع المندلي العشوائي، والتي تعتمد على حساب طول التيلوميرات بناء على العوامل الجينية، حيث تم توليد تلك العلامة بناء على مجموعة من المتغيرات الجينية التي جرى تحديدها

[9] المقداد ، م (2012). التيلوميرات والسرطان ، مجلة التشخيص المخبري ، المجلد 6 ، العدد 5، جامعة إيبلا الخاصة – كلية الصيدلة – إدلب .سورية .

[10] http://www.syrres.com/article/7578.html

في دراسات سابقة، وبما أن المعلومات الجينية تبقى ثابتة بالرغم من التناقص الفيزيائي لطول الجينيات، فإن تلك القياسات المستخدمة في البحث مكنت الباحثين من إجراء مقارنات غير متحيزة لمخاطر الإصابة بالسرطان.

قام الفريق بمقارنة طول التيلوميرات مع خطر الإصابة لكل من سرطان الثدي، الرئة، القولون، المستقيم، المبيض والبروستات، بما فيها الأنواع الفرعية لهذه السرطانات، وباستخدام بيانات جينومية لأكثر من 50.000 حالة سرطان، و 60.000 عينة شاهدة (سليمة) من خلال شبكة *GAME-ON* (الآليات والارتباطات الجينية في علم الأورام *Genetic Associations and Mechanisms in Oncology*).

وجد فريق البحث أنّ التيلوميرات الطويلة مرتبطة بشكل كبير بازدياد خطر الإصابة بسرطان الرئة، وبشكل خاص سرطان الرئة من نوع "أدينوكارسينوما ."حيث أنّ خطر الإصابة كان أكبر بمرّتين لكّل ألف زوج من التليوميرات الطويلة .وعلى نحو غير متوقعّ، لم يجد الباحثون أيةّ ارتباطات بين التيلوميرات القصيرة وبين خطر الإصابة بالسرطان .بل إنّ خطر الإصابة بسرطان البروستات هو الوحيد الذي أبدى ارتباطًا إيجابياّ بسيطًا بالتيلوميرات الطويلة، إلى جانب سرطان الرئة المذكور آنفا.

وقد اقترح الفريق المشرف على البحث تفسيرًا محتمًلا لتلك الظاهرة، وهو أنّ الطول الزائد للتيلوميرات يمّكن الخليةّ من الخضوع لعدد أكبر من دورات الإنقسام والتي تتسبب بدورها بتقصير طول التيلوميرات، وهذا بالتالي قد يسمح للخلايا بالعيش لوقت أطول ويمنحها فرص أكثر لتراُكم الطفرات المسرِطنة.

وبالّرغم من أنّ نتائج البحث قد سلطّت الضوء على الدور غير الواضح الذي تلعبه التيلوميرات في بيولوجيا السرطان، إلّا أنّ للدكتور *Pierce* وزملائه ملاحظة هامّة حول البحث، فقد نّوهوا إلى أنّ التوزيع المنديليّ العشوائيّ يقُدمّ تقديرات عن العلاقات السببيةّ، لكّن التقديرات قد تكون متحيزّة في حال كان للمتغيرات الجينيةّ المقاسة في الدراسة تاثير مستقل على خطورة الإصابة بالسرطان من جهة، وطول التيلوميرات من جهة أخرى.

[11]أما في البحث الذي نُشر في مجلة <<*EBioMedicine*>>، أعلن الباحثون أنهم وجدوا أشكالاً متباينة في التيلوميرات الخاصة بالأشخاص المصابين بالسرطان في مرحلة ما قبل التشخيص الرسمي للمرض. في البداية وجدوا أن مَن يُعاني من مرض السرطان يبدو أنه أكبر بـ 15 عام من الشخص الغير مُصاب بالمرض وهذا يُشير إلى أن التيلوميرات الخاصة بهم تُهدم بسرعة كبيرة. ولكن قبل التشخيص الرسمي بثلاث أو أربع سنوات يتوقف هذا التَقَصُّر.

قالت الدكتورة <<*Lifang Hou*>>قائدة البحث: "لاحظنا نقطه التحول التي يتم فيها استقرار عملية تَقَصُّر التليومير السريعة، ووجدنا أن السرطان اخترق عملية تَقَصُّر التيلوميرات لكي ينتشر في الجسم."

تابعت الدكتورة وزملائها على مدى 13 عاماً من 1999 إلى 2012 حوالي 792 شخصاً، وفي نهاية الدراسة لاحظوا إصابة بعض منهم بأنواع مختلفة من السرطان. وتُشير النتائج التي توصلوا إليها إلى أن طول التيلومير قد ينبئ العُلماء حول المخاطر التي قد تُصيب الناس لاحقاً.

[11] http://www.medicaldaily.com/telomeres-tell-future-scientists-could-use-aging-biomarker-way-detect-early-cancer-331612

وصرحت الدكتورة لموقع Medical Daily بالآتي: "استفدنا من أن بعض الأشخاص يأتون لزيارات متتابعة عدة مرات، فعلى سبيل المثال إذا أتى شخص عام 2013 ومعه تقارير تُفيد بأنه مريض بالسرطان؛ كنَّا نعود إلى سجلات زياراتهم في 2002 ونضع أمام أسمائهم تصنيف (يشتبه إصابته بالسرطان)."

يأمل العُلماء في استخدام هذه المعلومات في تطوير طريقة لوقف الخلايا السرطانية من اختراق تيلوميرات الخلايا الدموية، وللقيام بذلك؛ ينبغي معرفة كيف تحدث عملية الاختراق هذه بشكل أكثر دقة. وحالياً تعمل الدكتورة مع زملائها على توسيع نطاق بحثهم لدراسة كيفية تأثر المرأة وأشخاص من عرقيات مختلفة تبلك العملية، حيث قالت: "إضاقة على ذلك؛ نحن نعمل على دراسة العوامل التقليدية التي تصيب بالسرطان مثل السمنة والنشاط البدني وكيفية تفاعلها مع التيلوميرات مما يؤدى إلى ارتفاع نسبه خطر الإصابة بالسرطان."

ومؤخراً تم نشر دراسة في دورية (Nature Genetics) ، حيث قام باحثون آخرون بتقديم تفسير للأمراض التي تحدث بسبب تَقَصُّر التيلومير، ووجدوا أن أسباباً وراثية جعلت طول التيلومير عند بعض الناس أطول من آخرين، مما يجعل دراسة تغير أطوال التيلوميرات أمراً مهماً في الباثولوجي لفهم علاقتها بالأمراض بما فيها العديد من الأمراض السرطانية، والتليف الرئوي ذاتي العلة.

تقول الدكتورة " :<<Hou>> ترتكز الدراسات الأخيرة في هذا النوع من الأبحاث على السرطان بوجه الخصوص، فعلاج السرطان قد يؤدى إلى تقصير التيلوميرات بالإضافة إلى أثر السرطان نفسه، وهذا يوضح سبب فشل الدراسات السابقة، بسبب عدم وجود جدول زمني لتوضيح متى يقصر طول التيلوميرات تزامناً مع نشاط الخلايا السرطانية وأدى هذا إلى جعل العلماء حيارى بدون أي معلومة مفيدة لتوضيح سبب حدوث هذا."

على المدى الطويل، سيكون من الرائع أن تتحول هذه الأبحاث إلى طريقة للكشف عن الأمراض السرطانية في وقت مُبكر وسابق مما يَزيد من فُرص الشفاء.

### 2.3.رحلة تطوير العلاج :

[12]كيلي بوتر، التي تبلغ من العمر خمسة وثلاثين عامًا، أصبحت أول مريضة سرطان يتم حقنها بلقاح جديد تم تصميمه لتحفيز الجهاز المناعي على تدمير الورم بغض النظر عن مكانه أو عن انتشاره في الجسم .حدث ذلك بعد أن تم تشخصيها في يوليو من 2015 بسرطان عنق الرحم المتقدم، حيث قامت بتسجيل اسمها في تجربة سريرية ستدوم لمدة سنتين وتتضمن ثلاثين متطوّعا.

قام باحثون طبيون بتصميم لقاح لتحفيز الجهاز المناعي على التفاعل مع جزء من الخلايا السرطانية؛ الجزء الذي يسمح للخلايا السرطانية بالتكاثر باستمرار بدون وفاة .وفي نفس الوقت، تم وصف علاج كيميائي للمرضى الموجودين في التجربة،

[12] http://www.independent.co.uk/news/science/british-woman-becomes-one-of-the-first-cancer-patients-to-be-injected-with-new-tumour-destroying-a6905506.html

حيث سيقوم هذا العلاج الكيميائي بجرعاته المنخفضة ب"إزالة المكابح "من الجهاز المناعي مما سيزيل المعوقات التي تحرم المناعة من مهاجمة خلايا السرطان التي تظنها المناعة جزءًا من الجسد الأصلي.

سرطان عنق رحم آنسة كيلي يقع في المرحلة الرابعة من مسار المرض، ممايعني أنها غير مؤهلة للخضوع لعملية استئصال الورم، حيث أنه قد انتشر إلى مواقع أخرى بعيدة في جسدها، ككبدها ورئتيها .وقد ساعد هذا على حثها على الدخول في هذه التجربة، حيث أنها كانت أحد الحلول القليلة المتبقية.

تم حقن آنسة بوتر باللقاح في التاسع من فبراير عام 2016 ، ومن المقرر لها الخضوع لسبع زيارات أخرى للمستشفى لاستكمال العلاج. قام الأطباء بتحذيرها من أنها قد تختبر أعراض تشابه الانفلونزا بعد الحقنة، ولكن لم تظهر تلك الأعراض حتى الآن.

يحتوي اللقاح على جزء بروتيني صغير من إنزيم human telomerase reverse transcriptase (*hTERT*)، وهو الإنزيم الذي يسمح لخلايا السرطان بالانقسام باستمرار.

يأمل العلماء أنه بحقن هذا البروتين في مسار الدم، فإن الجهاز المناعي سيقوم بخلق أجسام مضادة له، وبالتالي ستهاجم خلايا السرطان ولكنها ستترك الخلايا الطبيعية الصحيحة بدون أذى.

يعلم العلماء أن الجهاز المناعي في مرضى السرطان المتقدم يكون جهازًا مكبوًتا، غير قادر على التعرف على خلايا السرطان وقتلها. ولكنهم يأملون أنهم بهذه التجربة سيقومون بحث جزء من المناعة عن طريق اللقاح المحتوي على هذا البروتين .كما سيتم إعطاء جرعات صغيرة من العلاج الكيميائي بجوار اللقاح بغرض تحفيز استجابة مناعية ملائمة ضد خلايا السرطان. وتعد هذه الخاصية هي الخاصية المميزة لهذه التجربة عن غيرها؛ وهي تزويد المريض بعلاجات أخرى لتقوية الاستجابة للمصل، مما سيزيل التأثير المحبط الواقع على جهاز المناعة، والتي يتم الاشتباه بها على أنها سبب فشل التجارب المعملية السابقة في علاج السرطان بلقاحات مختلفة.

هناك بعض الأورام الصلبة القليلة التي لن يتم علاجها بهذا النوع من العلاج .فهذه مرحلة أولية من التجارب، ولكن يشعر العلماء بثقة في أنها ستكون آمنة، رغم أنهم لايزالون يترقبون ماإذا كانت ستكون فعالة أم لا.

# 4.التيلوميرات وشيخوخة الخلايا:

## 1.4.التيلوميرات والشيخوخة :

يعتبر تآكل التيلوميرات سبباً رئيسياً في موت الخلايا، إذ أن الخلية تتوقف عن الانقسام واستكمال عملياتها الحيوية عندما يصل طول التيلومير إلى عدد معين من النيوكليوتيدات، هنا نطلق على الإنسان أنه بدأ مرحلة الشيخوخة، وبالتالي فإن طول التيلوميرات في خلايا الإنسان هي مقياس لمستوى الشيخوخة الذي وصل إليه.

[13]اكتشف علماء بريطانيون أن متوسط عمر الإنسان مكتوب في الحمض النووي منذ الولادة، حيث يعتمد الأمر على طول جزيئات التيلومير بشريط الحمض النووي التي تقوم بحماية الكروموسومات من الضياع والتآكل. وتتلخص فكرة العلماء في أنه كلما طالت منطقة التيلومير في الحمض النووي كلما طال عمر الشخص، وذلك إذا كان يعيش حياة طبيعية دون التعرض للحوادث أو الأمراض أو ممارسة عادات معيشية سيئة. وذكرت صحيفة" ديلي ميل "البريطانية أنه ربما سيكون ممكناً في المستقبل إجراء اختبارات تمكن الأشخاص من معرفة مدى دورة حياتهم المتوقعة إذا رغبوا في ذلك.

وصرح البروفيسور بات موناغان، الذي قاد الفريق البحثي بجامعة غلاسكو البريطانية أن نتائج الدراسة أظهرت أنه ليس معروفاً سبب تنوع أطوال التيلومير، لكن بالتأكيد لن يرغب البعض في معرفة نتيجة اختبار الجينات هذا نظرا لأنه سيجعلهم تعساء. وقد استخدمت الدراسة عصافير الزيبرا الأسترالية الشهيرة والتي يتشابه طول منطقة التيلومير لديها مع الإنسان خلال دورة حياتها، وقد تم أخذ خلايا دم من 99 عصفورا في عمر 25 يوما فقط.

نتائج الدراسة فاقت توقعات الباحثين، حيث أن الطيور ذات أقصر تيلومير ماتت أولا بعد حوالي 7 شهور من بداية الدراسة، أما صاحبة أطول تيلومير فقد عاشت لثماني سنوات، وقد ذكر بروفيسور موناغان أن الطيور ماتت نتيجة أسباب طبيعية وليس نتيجة الحيوانات المفترسة أو الأمراض أو حتى حوادث عرضية. يُذكر أن جزيئات التليومير مهمة لأنها تعمل على منع الحمض النووي من التفكك، ولكنها تبدأ في التفكك نتيجة التقدم في السن، مما يعني توقفها عن العمل وبالتالي عدم وجود حماية للحمض النووي أثناء انقسام الخلايا، مما يؤدي إلى حدوث أخطاء أثناء الانقسام، وعادة ما تظهر في منتصف العمر فتقل كفاءة الجهاز المناعي ويبدأ الجلد في التجعد.

## 2.4.تجارب في تأخير الشيخوخة :

[14]في أيلول 2015، تلقت الرئيس التنفيذي لشركة بيوفيفا الأمريكية والبالغة من العمر44 عامًا، اثنين من العلاجات الجينية التجريبية الخاصة بالشركة .أحد هذين العلاجين كان للحماية من فقدان كتلة العضلات مع تقدم السن، بينما كان العلاج الآخر بمكافحة نزيف الخلايا الجذعية المسؤولة عن الأمراض والعيوب الخاصة بالتقدم في العمر.

[13] https://www.paldf.net/forum/showthread.php?t=1070722

[14] http://biovivascience.com/2016/04/21/first-gene-therapy-successful-against-human-aging

كان هدف العلاج أساسًا توضيح مدى الأمان لأحدث مجموعة علاجات توصلت لها هذه الشركة، لكن المفاجأة أنه تحول إلى علاج مستقل، وإذا ما كانت البيانات المبكرة عن هذا العلاج صحيحة، فذلك يعني أنه أول علاج في العالم يقوم بإطالة التيلومير عبر المعالجة الجينية في البشر .ففي السابق، استخدمت المعالجة الجينية إطالة التيلوميرات في الخلايا المستزرعة وفي الفئران، لكن لم يسبق استخدامه في البشر.

البيانات الخاصة بالتيلوميرات الموجودة في خلايا الدم البيضاء التي تم أخذها من باريش في شهر أيلول الماضي بواسطة علماء في أحد المختبرات المتخصصة في ولاية تكساس الأمريكية قبل البدء في العلاج مباشَرة، كشفت أن تيلوميرات باريش كانت قصيرة بشكل أكبر بكثير بشكل لا يتناسب مع عمرها، مما يجعلها أكثر عرضة للإصابة بالأمراض المتعلقة بالتقدم في السن في وقت مبكر من حياتها.

في آذار 2016 ، قام فريق العلماء بأخذ عينة جديدة من باريش، المفاجأة السارة كانت أن التيلوميرات قد زاد طولها من 6.71ألف نيوكليوتيدة إلى 7.33 ألف نيوكليوتيدة، وهو ما يعني أن باريش صارت أقل عمًرا بمقدار 20 عام .من الناحية البيولوجية فإن خلايا الدم البيضاء الخاصة بباريش صارت أصغر عمًرا .هذه النتائج جرى التأكد منها بواسطة إحدى الشركات غير الربحية في العاصمة البلجيكية بروكسل بالإضافة لمنظمة غير ربحية ملتزمة بمكافحة الأمراض المرتبطة بالتقدم في العمر في المملكة المتحدة.

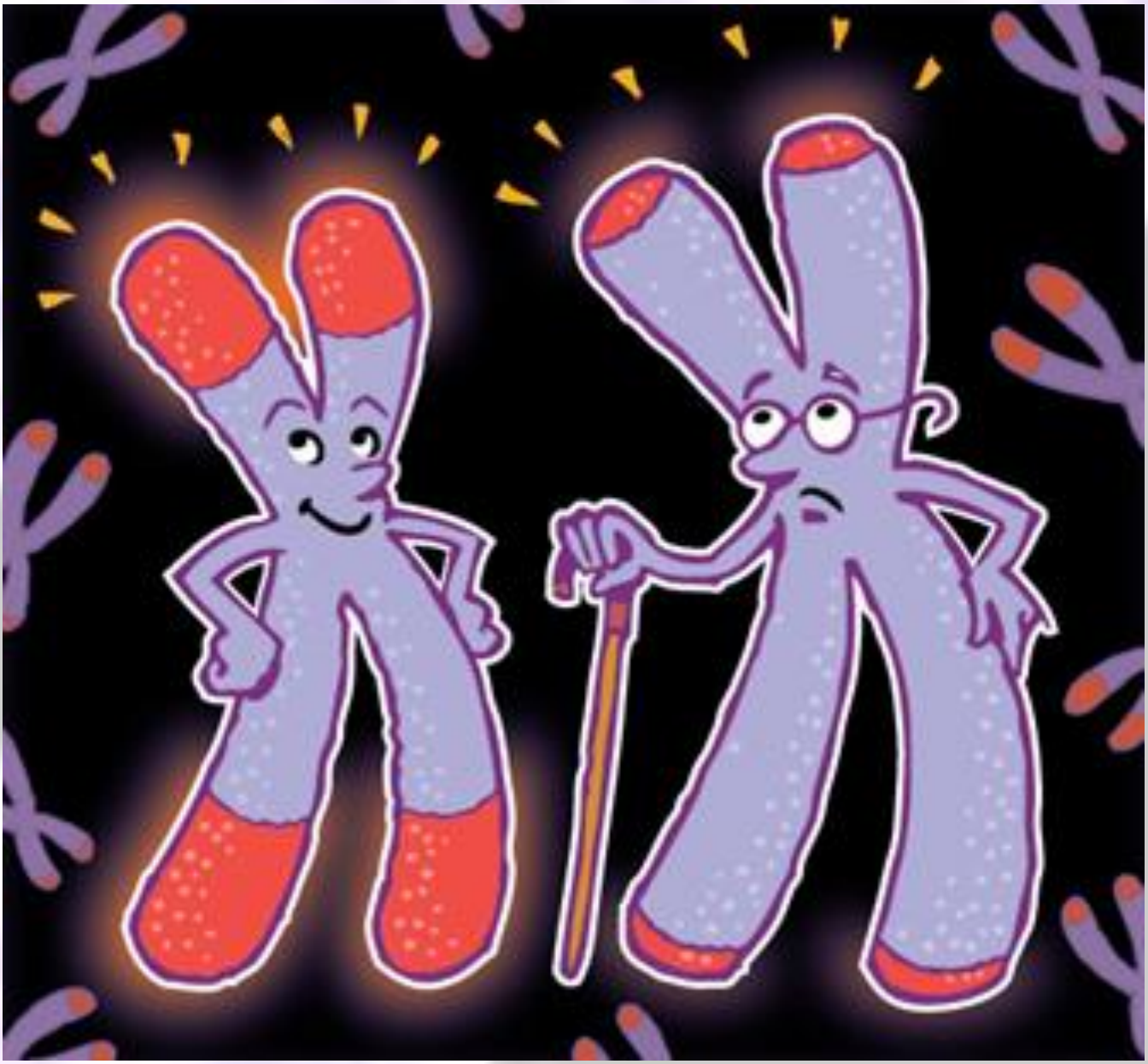
[15]أما التقنيات المتطورة التي قام بها الباحثون John Ramunas و Helen Balau و آخرون، فقد أفادوا أن لها تأثيرات إيجابية أكثر من الطرق السابقة ، حيث أن *ال RNA* المعدل صمم ليقلل استجابة الخلايا المناعية للاستجابة للعلاج ليسمح لترميز *TERT* بالالتصاق حول الصبغي بشكل أطول من *ال RNA* غير المعدل، لكنه يبدأ بالتبدد والزوال بغضون 48 ساعة. وبهذا الوقت يبدأ التيلومير المعدل بالتقاصر في كل انقسام خلوي. مما يعني أن الخلايا لن تبدأ بالانقسام إلى أجل غير مسمى.

وفي هذا البحث وجدوا أن بعد التجارب على *ال RNA* المعدل أن التيلومير قد زاد طوله بمعدل 10% وقد زادت حوالي 1000 نكليوتيد لخلايا البشرة والعضلات، وهذا ما يسمح للخلايا بالانقسام مرات أكثر كمعدل 28 مرة أكثر لخلايا البشرة و3 مرات أكثر للخلايا العضلية.

قال Ramunas " نحن متفاجئون وسعداء أن *TERT mRNA* المعدل قد استجاب، لأن ترميز *TERT* عالي التنظيم ويجب أن يرتبط بمركبات أخرى من التيلوميراز، حيث أن المحاولات الأخرى أدت بنظام المناعة للاستجابة ضد التيلوميراز مما يمكن أن يكون ضاراً بالجسم. وفي الجانب الآخر تقنيتنا في تثبيط الجانب المناعي وإطالة التيلومير عملت بحلول بضعة أيام فقط لعكس تقاصر التيلومير التي ظهرت على بعد أكثر من عقد من الشيخوخة الطبيعية مما يعني أن طريقتنا ستكون ومختصرة وغير تقليدية.

[15] https://med.stanford.edu/news/allnews/2015/01/telomere-extension-turns-back-aging-clock-in-cultured-cells.html

كما قالت *Blau* أن هذا الانجاز الجديد يفتح لهم طريقاً لعلاج العديد من الأمراض الجينية المتعلقة بقصر التيلومير، وأصبحت هي وشراكاؤها مهتمين أكثر بالتيلوميرات عندما رأوا أن تجاربهم في المخبر أظهرت أن الخلايا الجذعية العضلية للأولاد المصابين بمرض ضمور العضلات *Duchenne* الذين تيلوميراتهم أقصر من الأولاد السليمين.هذا الاكتشاف ليس فقط لفهم كيف توظف الخلايا في صناعة العضلات ولكنها أيضا تفسر القدرة المحدودة لزراعة خلايا للدراسة، والآن الباحثون يجربون تقنيتهم على أنواع أخرى من الخلايا.



# الخاتمة :

وختاماً، كما رأينا ... إذا التيلوميرات قصُرت ، فالخلايا تشيخ .وبالعكس ، اذا كان نشاط التيلوميرات عالي ، فطول التيلومير محافظ عليه، والشيخوخة الخلوية تتأخر .هذا هو الحال في الخلايا السرطانية ، التي يمكن اعتبار أن يكون لها حياة أبدية. إضافة إلى بعض الأمراض الوراثية في المقابل التي تتميز بتيلوميرات معابة، مما يؤدي إلى خلايا تالفة.

ونرى أنه حتى بوجود علاقة سببية واضحة بين قصر التيلوميرات المترقى والشيخوخة الخلوية من جهة وبين التكاثر اللامحدود للخلايا التي طول تيلوميراتها ثابت من جهة أخرى، فإن الأسئلة العديدة التي تحتاج إلى إجابة تتمثل بأي من الجينات المرمزة لمكونات التيلوميراز؟ وهل تنظيم الRNA التابع لهذا الأنزيم وبروتيناته يجري على المستوى الانتساخي أم على المستوى بعد الانتساخي؟ وهل تنظيم هذه المكونات يحدد فعالية الأنزيم؟ وهل توجد آليات داخل خلوية تقوم بكظم فعل التيلوميراز؟ كانت الدراسات السابقة مجرد خطوة واعدة في طريق علاج العديد من الأمراض الجينية، إضافة إلى علاج الأمراض القلبية ،السكري إضافة إلى تأخير الشيخوخة، فاتحة أبواباً واسعة لعلاج العديد من الأمراض.

# المقترحات:

بالاعتماد على المعلومات السابقة عن آليات التيلومير والتيلوميراز فإن الجهود يجب أن تبذل للإجابة عن الأسئلة السابقة لاستخدام النتائج الجديدة من أجل تطوير أدوات تشخيصية واستراتيجية لعلاج السرطان والتحقق من حقيقة إمكانية التحكم بالساعة الخلوية لجسم الإنسان وإطالة العمر.

# المصادر والمراجع :


المراجع الأجنبية:

- Takubo K, Nakamura K, Izumiyama N, et al.(2000), Telomere shortening with aging in human liver. J Gerontol A BiolSci Med Sci.

المراجع الورقية :

- المقداد ، م (2012). التيلوميرات والسرطان ، مجلة التشخيص المخبري ، المجلد 6 ، العدد 5، جامعة إيبلا الخاصة –كلية الصيدلة – إدلب .سورية .

المراجع الإلكترونية :

- www.uobabylon.edu.iq/uobColeges/ad_downloads/6_25298_223.doc 22/7/2016 5:14 P.M
- http://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-telomere 2/8/2016 5:19 P.M
- https://www.syrres.com/article/10836.html 21/7/2016 4:28 P.M
- https://www.boundless.com/biology/textbooks/boundless-biology-textbook/dna-structure-and-function-14/dna-replication-101/telomere-replication-438-11663/ 28/9/2016 12:49 P.M
- http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/press.html 13/9/2016 7:18 P.M
- http://www.oloommagazine.com/Articles/ArticleDetails.aspx?ID=215 15/8/2016 9:02 A.M
- http://www.syrres.com/article/7578.html 15/8/2016 10:55 A.M

- http://www.medicaldaily.com/telomeres-tell-future-scientists-could-use-aging-biomarker-way-detect-early-cancer-331612
  20/8/2016 2:05 A.M
- http://www.independent.co.uk/news/science/british-woman-becomes-one-of-the-first-cancer-patients-to-be-injected-with-new-tumour-destroying-a6905506.html
  27/7/2016 2:12 P.M
- https://www.paldf.net/forum/showthread.php?t=1070722
  29/7/2016 11:15 P.M
- http://biovivascience.com/2016/04/21/first-gene-therapy-successful-against-human-aging
  1/8/2016 10:10 P.M
- https://med.stanford.edu/news/allnews/2015/01/telomere-extension-turns-back-aging-clock-in-cultured-cells.html
  30/8/2016 12:18 P.M
- http://www.clinchem.org/content/43/5/708.full
  30/8/2016 10:18 A.M