بسم الله الرحمن الرحيم

خلايا سرطان الثدي الجذعية ومقاومة العلاج

تأليف

Phuc Van Pham

ترجمة

أ. د. إبراهيم عبدالله حسن بركات

الأستاذ الدكتور بقسم علم الحيوان

كلية العلوم – جامعة الملك سعود

د. ريم عطا الله العجمي

الأستاذ المشارك بقسم علم الحيوان

كلية العلوم – جامعة الملك سعود

دار جامعة الملك سعود للنشر

KING SAUD UNIVERSITY PRESS

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ المملكة العربية السعودية

ح دار جامعة الملك سعود للنشر، ١٤٤٠هـ، ٢٠١٩م

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

فام، فوك فان

خلايا سرطان الثدي الجذعية ومقاومة العلاج./ فوك فان فام ؛ إبراهيم عبدالله حسن بركات؛ ريم عطا الله العجمي - الرياض، ١٤٤٠هـ.

١٨٠ص؛ ١٧سم × ٢٤ سم

ردمك: ١-٧٢٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨

١- الثدي - سرطان ٢- الخلايا الجذعية ٣- الأمراض النسائية

أ. بركات، إبراهيم عبدالله (مترجم) ب. العجمي، ريم عطا الله (مترجم)

ج. العنوان

ديوي ٦١٦,٩٩٢ ١٤٤٠/٤٦٦٠

رقم الإيداع: ١٤٤٠/٤٦٦٠

ردمك: ١-٧٢٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨

هذه ترجمة عربية محكمة صادرة عن مركز الترجمة بالجامعة لكتاب:

Breast Cancer Stem Cells & Therapy Resistance
By: Phuc Van Pham
© Springer Publishing Co. Pte. Ltd., 2015.
وقد وافق المجلس العلمي على نشرها في اجتماعه الخامس للعام الدراسي ١٤٣٩/ ١٤٤٠هـ، المعقود بتاريخ ٢٠/ ٢/ ١٤٤٠هـ، الموافق ٢٩/ ١٠/ ٢٠١٨م.

جميع حقوق النشر محفوظة. لا يسمح بإعادة نشر أي جزء من الكتاب بأي شكل وبأي وسيلة سواء كانت إلكترونية أو آلية بما في ذلك التصوير والتسجيل أو الإدخال في أي نظام حفظ معلومات أو استعادتها بدون الحصول على موافقة كتابية من دار جامعة الملك سعود للنشر.

دار جامعة الملك سعود للنشر
KING SAUD UNIVERSITY PRESS

إهداء

قال تعالى :﴿ وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ ﴾ يوسف ٧٦

وقوله تعالى :﴿ وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلاً ﴾ الإسراء ٨٥

إلى من سهرت الليالي وتحملت الكثير من المآسي ... إلى نبع الحب والحنان ... إلى أمي

إلى من جاهد في الحياة حق الجهاد ولم يذق من متع الحياة إلا القليل ... إلى أبي

إلى رفيقة عمري ومن تحملت معي الكثير ... إلى من أعانتني على النجاح ... إلى زوجتي

إلى قرة عيني ومن تحملت من أجلهم الكثير من الصعاب ... إلى بناتي

إلى من كانوا سنداً لي في عملي وحياتي ... إلى زوجي وأبنائي

إلى كل من علمني حرفاً جعلني أقدم هذا الكتاب ... إلى أساتذتي

إلى من أثروا هذا العمل بعلمهم وملاحظاتهم ... إلى الأساتذة المحكمين

إلى من أتاح لي فرصة إخراج هذا الكتاب ... إلى جامعة الملك سعود ... إلى كل العاملين بمركز الترجمة ودار نشر جامعة الملك سعود

وصلى الله على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه وسلم والحمد لله رب العالمين

شكر وتقدير
ACKNOWLEDGEMENTS

أنا ممتن جدا للدكتور نغوك كيم فان والأستاذة كيت دينه ترونغ على توجيههم السخي والمتواضع خلال كامل حياتي العلمية. شكرا لمحررتي أليتا كالكستين (سبرينجر، الولايات المتحدة الأمريكية) على دعمها ومساعدتها الطيبة.

نبذة عن المترجمَين

الأستاذ الدكتور/ إبراهيم عبدالله حسن بركات هو أستاذ علم الأجنة والوراثة – قسم علم الحيوان – كلية العلوم – جامعة الملك سعود. كما يشغل وظيفة أستاذ بقسم بيولوجيا الخلية – المركز القومي للبحوث – جمهورية مصر العربية. لديه اهتمامات بحثية واسعة في مجال تحسين الإنتاج الحيواني من خلال التقنيات الحديثة في مجال علم الأجنة مثل: الإنضاج والإخصاب الخارجي، وزراعة الأجنة خارجياً، ودراسة الجينات المتحكمة في نمو وتطور الأجنة، واستنساخ الحيوانات ذات الأهمية الاقتصادية، وإنتاج الحيوانات المهندسة وراثياً. ولدى الأستاذ الدكتور/ إبراهيم عبدالله حسن بركات العديد من الأبحاث العلمية المتخصصة في علم الأجنة والوراثة، كما حصل على جائزة جامعة الملك سعود للتميز العلمي فرع الكتب المترجمة عن كتابه المترجم بعنوان الإخصاب الخارجي عام ٢٠١٧، وجائزة أفضل رسالة دكتوراه من المركز القومي للبحوث – جمهورية مصر العربية، لدية براءة اختراع مسجلة بأكاديمية البحث العلمي – مصر – برقم ١٥٠٠/ ٢٠٠٩ بتاريخ ١٢/ ١٠/ ٢٠٠٩م، وشارك في تحكيم العديد من الأبحاث والرسائل العلمية. حصل على درجة البكالوريوس في علوم الإنتاج الحيواني – كلية الزراعة – جامعة القاهرة عام ١٩٩١م، وحاصل على درجة الماجستير في تربية الحيوان – كلية الزراعة – جامعة القاهرة عام ١٩٩٨م، ودرجة الدكتوراه في مجال تربية الحيوان – كلية الزراعة – جامعة القاهرة عام ٢٠٠٥م.

الأستاذ الدكتور/ ريم عطا الله العجمي هي أستاذ مساعد في علم الحشرات الجزيئي – قسم علم الحيوان– كلية العلوم– جامعة الملك سعود. حصلت على شهادة البكالوريوس في علم الأحياء – كلية العلوم– جامعة الإمارات العربية المتحده عام ١٤١٨هـ (١٩٩٨م)، وحصلت على درجة

الماجستير في علم الحيوان تخصص علم الحشرات – كلية العلوم- جامعة الملك سعود عام ١٤٢٦هـ (٢٠٠٦) ومن ثم حصلت على درجة الدكتوراه في علم الحيوان تخصص علم الحشرات – كلية العلوم- جامعة الملك سعود عام ١٤٣٣هـ (٢٠١٢). تدرجت بالعمل الأكاديمي في جامعة الملك سعود منذ عام ١٤٢١هـ. اهتماماتها البحثية واسعة في مجال علم الحشرات الجزيئي وعلم الحشرات الجنائية. لديها عدد من الأبحاث المحكمة في مجلات عالمية. أشرفت وساعدت في الإشراف على خمس طالبات ماجستير ودكتوراه كما شاركت في تحكيم عدد من رسائل الماجستير داخل الجامعة وخارجها. ساهمت في عدد من اللجان على مستوى قسم علم الحيوان وكلية العلوم وجامعة الملك سعود. كما لديها عدد من الأنشطة في خدمة المجتمع داخل الجامعة وخارجها كمشاركتها في عدد من الندوات وورش العمل بالإضافة الى مساهمتها كمحكمة للطالبات الموهوبات في وزارة التعليم على مستوى المملكة العربية السعودية. تعمل كوكيلة لقسم علم الحيوان بجامعة الملك سعود منذ عام ١٤٣٤هـ وحتى الآن.

مقدمة المترجمَين

فِي مُسْنَدِ الْإِمَامِ أَحْمَدَ مِنْ حَدِيثِ أُسَامَةَ بْنِ شَرِيكٍ عَنِ النَّبِيِّ- صَلَّى الله عَلَيْهِ وَسَلَّم- «قَالَ: **إِنَّ الله لَمْ يُنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عَلِمَهُ مَنْ عَلِمَهُ وَجَهِلَهُ مَنْ جَهِلَهُ»، وَفِي لَفْظٍ: «إِنَّ الله لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً، أَوْ دَوَاءً، إِلَّا دَاءً وَاحِدًا، قَالُوا: يَا رَسُولَ الله مَا هُوَ؟ قَالَ: الهَرَمُ»** قَالَ التِّرْمِذِيُّ: هَذَا حَدِيثٌ صَحِيحٌ.

السرطان كلمة بسيطة في كتابتها، بسيطة في نطقها، سهلة في حروفها، مخيفة في ظاهرها، مميتة في معناها وباطنها، هذا ما يعرفه الكثير منا عن هذه الكلمة. فماذا تعني كلمة سرطان؟ السرطان هو عبارة عن مجموعة من الأمراض التي تتميز بوجود ورم ناجم عن تولد سريع لخلايا شاذة تؤدي إلى تجمع خلوي تفقد فيه الخلايا السيطرة على الانقسام وتعمل بطريقة مختلفة تقودها الجينات المحفزة للسرطان الموجودة في الخلايا الطبيعية في حالة ثبات وسكون. هناك نوعان من الأورام: ورم حميد، وورم خبيث. الورم الحميد هو الورم الذي لا تنتشر خلاياه إلى أجزاء الجسم المختلفة، ويمكن انقسامه دون أن يعود مرة ثانية. والورم الخبيث هو الورم الذي تنتشر خلاياه إلى أجزاء الجسم المختلفة عن طريق الأوعية الدموية أو الجهاز الليمفاوي، وهو أكثر خطورة من الورم الحميد، وقد يعرض الحياة للخطر، ويمكن انقسامه، ولكن غالباً ما يعود مرة ثانية، وهو ما يطلق عليه الورم السرطاني (السرطان) والسرطان ليس مرضاً معدياً. تَبلُغ أنواع الأمراض السرطانية إلى أكثر من مائتي نوع على حسب العضو المصاب، طريقة تطور الورم، نوع خلايا الورم وخصائصها، الأعراض الجانبية التي يسببها الورم.

يعجز الأطباء عن تحديد السبب المباشر للسرطان بالضبط، فهناك عوامل كثيرة تؤدي إلى الإصابة بمرض السرطان منها ما هو متعلق بالمريض مثل: التدخين، والكحوليات، والسن، وزيادة

الوزن، وسوء التغذية، وقلة النشاط البدني؛ ومنها ما هو خارج عن إرادة المريض مثل: الوراثة، والتغيرات الهرمونية بالجسم؛ ومنها ما هو بيئي مثل: التعرض لأشعة الشمس، والأشعة المؤينة، وبعض الكيماويات، والفيروسات، والبكتريا، والتلوث البيئي.

سرطان الثدي هو أحد أنواع السرطان الذي يصيب الثدي عند النساء والرجال، وهو أكثر انتشاراً في النساء عن الرجال، يوجد منه نوعان: السرطان القنوي والسرطان الفُصَيصِيّ. تظهر أعراض مرض سرطان الثدي في حالة انتشاره بجسم المريض بألم في العظام، وضيق في التنفس، وانتفاخ في الغدد الليمفية، واصفرار في الجلد، وخروج إفرازات ملطخة بالدم من حلمة الثدي. تعتبر طريقة التصوير الإشعاعي بالأشعة السينية هي الطريقة الأفضل لتشخيص مرض سرطان الثدي ويجب على النساء فحص أنفسهن كل عامين للكشف عن مرض سرطان الثدي حيث إن الكشف المبكر للمرض يساعد في التغلب والحد من المرض.

يصادف الأربعاء، الرابع من فبراير كل عام، اليوم العالمي للسرطان الذي تحتفل به منظمة الصحة العالمية حيث يكون فيه عرض لأمراض السرطان، وطرق العلاج الجديدة والوقاية منه، والإحصائيات الخاصة بهذا المرض على مستوى العالم، وكل ما هو جديد في هذا المجال، وكان اليوم العالمي للسرطان في ٤ فبراير ٢٠١٦ بعنوان "القضاء عليه ليس خارج نطاق قدراتنا". ذكرت منظمة الصحة العالمية في هذا اليوم أنه يصل عدد الوفيات سنويا ما يقارب الـ ٨,٢ ملايين شخص جراء الإصابة بالسرطان حول العالم، ليعتبر من أكبر مسببات الوفاة وتتوقع أن نسبة الوفيات الناجمة عن الإصابة بالسرطان سوف ترتفع من ٧,٦ ملايين نسمة (١٣ ٪) في عام ٢٠٠٨ إلى ١٣,١ مليون نسمة عام ٢٠٣٠ علماً أن نسبة الإصابات الأكبر كانت لصالح سرطان الثدي، وأشارت إلى أن ٧٠ ٪ من مجمل الوفيات يكون في المجتمعات المنخفضة والمتوسطة الدخل، ويعتبر سرطان الرئة والمعدة والكبد والقولون والثدي من أكثر السرطانات المسببة للوفاة (الأربعاء ٤ فبراير ٢٠١٦، موقع ويب طب). أعلنت أيضاً قناة العربية نت – دبي، الخميس الموافق ٤ فبراير ٢٠١٦ أن إحصائيات صندوق أبحاث السرطان في العالم أشارت إلى أن المرض ازداد بنسبة ٢٠ ٪ خلال السنوات العشر الماضية، حيث أظهرت الفحوص الطبية أن ١٢ مليون شخص يصابون بالسرطان سنوياً، وفقاً لما قالته المنظمة البريطانية المعنية بأبحاث السرطان في العالم، ومن المتوقع ارتفاع هذا العدد إلى ٢٤ مليوناً بحلول عام ٢٠٣٥ وستكون النسبة الأكبر من هذه الزيادة في دول العالم الثالث، حيث شخصت أكثر من ٦٠ ٪ من مجمل الحالات السنوية الجديدة المصابة بالسرطان في مناطق إفريقيا وآسيا ووسط أمريكا وجنوبها، حيث يحدث ٧٠ ٪ من وفيات السرطان العالمية في تلك

المناطق. وبحسب إحصائيات صندوق أبحاث السرطان، يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات شيوعاً بنسبة ٨٥ ٪ بين مجموع المصابين بالسرطان في العالم، يليه سرطان الثدي عند النساء بنسبة ٢٥ ٪ من مجموع إصابات السرطانات ومن ثم سرطان القولون والمستقيم. أعلنت صحيفة الحدث في ٢٨ / ٢ / ٢٠١٦ في أحدث إحصائية أعدها برنامج مكافحة السرطان بوزارة الصحة السعودية أنّ عدد المصابين بالمرض يبلغ أكثر من ١٤ ألفاً، نسبة السعوديين منهم ٧٤ ٪، بمعدل ٥٢,٦ حالة لكلّ ١٠٠ألف مواطن، وهو معدل يضع السعودية من بين الدول الأكثر إصابة بالمرض في العالم.

أعلن موقع الخليجية نت أن مرض سرطان الثدي كابوس يلاحق النساء في العالم العربي حيث عرض نسبة الإصابة بهذا المرض في جميع الدول العربية فقد بلغ في السعودية ١٩,٩ ٪، والكويت ٦٦ ٪ عام ٢٠١١، وقطر ٣٢ ٪، والإمارات ٢٠ ٪، وعُمان ٢٤,٥ ٪، والمغرب ٣٦,١ ٪، واليمن ٢٢ ٪، و موريتانيا ١٥ ٪.

وبتحليل أعداد الحالات وأنواع الأورام بين السعوديين (فقط) في الحالات التي سجلت عام ٢٠٠٣ (وهي أحدث إحصائية رسمية صدرت من السجل الوطني للأورام) نجد أن سرطان الثدي بين النساء يمثّل الأغلب بعدد ٦٧٦ حالة جديدة بالسنة، وتمثل ٢١٪ من حالات السرطان بين النساء، وبالنسبة للمناطق فإن منطقة الشرقية تأتي في المركز الأول في نسبة سرطان الثدي حيث تصل حالات سرطان الثدي إلى ٢٩٪ من حالات السرطان بين النساء بالمنطقة الشرقية، ثم المنطقة الشمالية، والقصيم، ومكة، وهو الأول بين النساء بمعدل ٢٦٪ من حالات السرطان بين النساء في تلك المناطق، ثم منطقة الجوف ٢٠٪ ، ثم الرياض بمعدل ١٧٪، ثم المدينة ١٤,٦٪ (د. عبد الكريم بن محمد عضو مجلس إدارة الجمعية السعودية الخيرية لمكافحة السرطان، موقع علاج السرطان، ١١ نوفمبر ٢٠١٤).

يعاني الكثير من مرضى السرطان العرب وأقاربهم وذويهم من قلة المعلومات الكافيه والمتاحة عن مرض السرطان باللغة العربية تعينهم على فهم هذا المرض من حيث ماهيته، وأنواعه، وأعراضه، وطرق تشخيصه، وعلاجه، والكثير من المعلومات حول هذا المرض الخطير الذي ينتهي في الكثير من الحالات بوفاة المريض. هذا ما دعا الجمعية السعودية الخيرية لمكافحة السرطان إلى تدشين المشروع الخيري لترجمة كتب السرطان ونشرها، ودعا كذلك المراكز البحثية والجامعات إلى إقامة المؤتمرات، والندوات، والحملات سنوياً، والمشاريع لمكافحة مرض السرطان بكافة أنواعه، كما دعاني إلى ترجمة هذا الكتاب الذي يتناول الحديث عن مرض سرطان الثدي بصفته أحد أنواع مرض السرطان الذي يهدد حياة الكثير من النساء والرجال في جميع بلدان العالم بما فيها الدول المتقدمة

علمياً واقتصادياً، مما دعا هذه الدول إلى إنشاء مراكز عديدة لعلاج مرضى السرطان، وخصصت هذه الدول المبالغ الطائلة للقضاء على هذا المرض أو الحد منه.

يشتمل هذا الكتاب على سبعة فصول يتناول فيها المؤلف موضوعات مختلفة حيث بدأ كتابه في الفصل الأول بالحديث عن سرطان الثدي وإحصائياته وعلاجه، ثم تناول بالشرح في الفصل الثاني الخلايا الجذعية والخلايا الجذعية السرطانية، وفي الفصل الثالث تطرق إلى عزل خلايا سرطان الثدي الجذعية وتحديدها، أما في الفصل الرابع فقد تحدث عن تكاثر وزراعة خلايا سرطان الثدي الجذعية، أما بالنسبة لخصائص الخلايا الجذعية لسرطان الثدي والمقاومة الكيميائية فقد تحدث عنها بالتفصيل في الفصل الخامس، وقبل أن ينهي المؤلف كتابه تحدث في الفصل السادس عن استهداف خلايا سرطان الثدي الجذعية بطرق العلاج المختلفة، وقبل النهاية وفي الفصل السابع تحدث عن دوران أو انتشار خلايا سرطان الثدي وخلايا سرطان الثدي الجذعية، أما في النهاية وفي الفصل الثامن فقد قام المؤلف بتلخيص ما سبق الحديث عنه بخصوص خلايا سرطان الثدي الجذعية والمقاومة العلاجية.

وفي الختام نسأل الله سبحانه وتعالى أن يشفي مرضانا ومرضى المسلمين، وأن يجنبنا هذا المرض الخطير، وأن يوفقنا الله في ترجمة هذا الكتاب بكل صدق وأمانة، وأن ينفع الله به كل من يطلع عليه ويبتغي منه الثمرة المرجوة، فاللهم اجعله خالصاً لوجهك الكريم، وعلماً ينتفع به إلى يوم الدين، ولا ننسى أن الله تعالى هو الشافي، ولا شافي إلا هو، ولا شفاء إلا شفاؤه، ولا يرفع المرض إلا هو. وفي الحديث: ((اللهم رب الناس، أذهب الباس، واشفه وأنت الشافي؛ لا شفاء إلا شفاؤك، شفاء لا يغادر سقماً)).

وآخر دعوانا أن الحمد لله رب العالمين ،،،

المترجمان

عن المؤلف
About the Author

حصل فوك فان فام على شهادة الدكتوراة في فسيولوجيا الإنسان من جامعة فيتنام الوطنية، فيتنام. يعمل حالياً أستاذ في علم الأحياء في جامعة العلوم، جامعة فيتنام الوطنية في مدينة هوتشي منه Ho Chi Minh، فيتنام ويعمل مدير لمختبر تطبيقات وأبحاث الخلايا الجذعية. محاضر قديم وعالم طبي في الجامعة، وعضو في جمعيات عديدة ومجالس تحرير المجلات العلمية التي تركز على الخلايا الجذعية.

أسس الدكتور فام وزملاؤه واحدة من أول مراكز الخلايا الجذعية متعددة التخصصات في فيتنام ، وأطلق بنجاح مجموعة من التقنيات في عزل الخلايا الجذعية. تشمل اهتماماته البحثية عزل الخلايا الجذعية، العلاج بالخلايا الجذعية، الخلايا الجذعية الوسيطة أو الميزنشيمية، الخلايا الجذعية السرطانية، العلاج المناعي، والطب التجديدي. له نشر مكثف في هذه المجالات.

بعد سنوات عديدة من الخبرة كخبير في علم الأجنة وعالم بيولوجيا الخلية، وعلم البيولوجيا الجزيئية، يتعاون مع كبار الباحثين في سنغافورة واليابان والولايات المتحدة، الدكتور فام هو طالب مرة أخرى ، حريص على الوصول إلى أبعد من الحدود التقليدية لعلم الأحياء.

تمهيد
Preface

شهدت السنوات العشرين الماضية انخفاضا كبيرا عالميا في معدل الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى تحسين طرق الكشف المبكر وتطوير علاجات أكثر فعالية، بما في ذلك العلاجات المكملة. ومع ذلك، أكثر من خمسين في المئة من أورام الثدي لا تستجيب لهذه العلاجات، وأكثر من سبعين في المئة من المرضى عاوده المرض بعد خمس سنوات. تعود هذه الإخفاقات بدرجة كبيرة إلى خلايا سرطان الثدي الجذعية (الخلايا الجذعية السرطانية) التي وجدت في جميع أورام الثدي الخبيثة. تعتبر خلايا سرطان الثدي الجذعية منشأ الأورام وتساهم في عمليات انتشار الورم الخبيث و الانتكاسة في مرضى سرطان الثدي.

لذلك فإن استهداف خلايا سرطان الثدي الجذعية هي إستراتيجية علاجية واعدة. على مدى السنوات العشر الماضية، وقد أُكتشِف العديد من خصائص خلايا سرطان الثدي الجذعية، واستخدمت لتسهيل إستراتيجيات الاستهداف الجديدة، وقد أُختبِر العديد منها في المحاولات السريرية وتقدمت لتصبح علاجات سرطان الثدي التقليدية.

يلخص هذا الكتاب بعض الخصائص الخاصة بخلايا سرطان الثدي الجذعية، ومقاومة العلاج، وبعض العلاجات الجديدة التي تستهدف خلايا سرطان الثدي الجذعية.

مدينة هو تشي منه، فيتنام — فوك فان فام

المحتويات

إهداء..... هـ

شكر وتقدير..... ز

نبذة عن المترجمَين..... ط

مقدمة المترجمَين..... ك

عن المؤلف..... س

تمهيد..... ف

الفصل الأول: مقدمة عن سرطان الثدي..... ١

(١ , ١) إحصائيات سرطان الثدي..... ١

(١ , ٢) علاج سرطان الثدي..... ٤

المراجع..... ٥

الفصل الثاني: الخلايا الجذعية والخلايا الجذعية السرطانية..... ٧

(٢ , ١) الخلايا الجذعية..... ٧

(٢ , ٢) الخلايا الجذعية السرطانية..... ٨

(١ , ٢ , ٢) تاريخ الخلايا الجذعية السرطانية ٨
(٢ , ٢ , ٢) منشأ الخلايا الجذعية السرطانية ١٠
(٣ , ٢ , ٢) علامات الخلايا الجذعية السرطانية ١٧
(٤ , ٢ , ٢) الخلايا الجذعية السرطانية وخلايا البادئة للورم ٢٠
(٥ , ٢ , ٢) خصائص الخلايا الجذعية السرطانية ٢١
(٣ , ٢) خلايا سرطان الثدي الجذعية ٢٢
(١ , ٣ , ٢) من البداية ٢٢
(٢ , ٣ , ٢) منشأ خلايا سرطان الثدي الجذعية ٢٣
المراجع ٢٧
الفصل الثالث: تعريف وعزل خلية سرطان الثدي الجذعية ٣٣
(١ , ٣) تعريف خلية سرطان الثدي الجذعية.....٣٣
(١ , ١ , ٣) المعلمات المحددة ٣٣
(٢ , ١ , ٣) إنزيمات الألدهيد دي هيدروجينيز ٣٧
(٣ , ١ , ٣) المجموعة الجانبية ٣٩
(٢ , ٣) خلايا سرطان الثدي الجذعية: العزل ٤٠
(١ , ٢ , ٣) إكثار خلايا سرطان الثدي الجذعية.....٤٠
(٢ , ٢ , ٣) فرز خلايا سرطان الثدي الجذعية ٤٤
المراجع ٤٩
الفصل الرابع: زراعة وتكاثر خلايا سرطان الثدي الجذعية.....٥٣
(١ , ٤) خلايا سرطان الثدي الجذعية، التمايز التلقائي، والتحول البيني ٥٣

(٤,٢) ظروف الزراعة ٥٤
(٤,٢,١) البيئات ٥٤
(٤,٢,٢) تركيز الأكسجين ٥٦
(٤,٢,٣) عوامل النمو ٥٦
(٤,٢,٤) مصل الدم ٥٦
(٤,٣) طريقة الزراعة ٥٧
(٤,٣,١) زراعة الخلية الملتصقة ٥٧
(٤,٣,٢) زراعة خلايا الثدي تحت ظروف معينة ٥٨
(٤,٣,٣) زراعة الخلايا الثلاثية الأبعاد ٥٩
(٤,٤) الزراعة المختلطة لخلايا سرطان الثدي الجذعية والخلايا الأخرى ٧٠
المراجع ٧١
الفصل الخامس: خصائص الخلايا الجذعية لسرطان الثدي ٧٥
(٥,١) موقع خلايا سرطان الثدي الجذعية ٧٥
(٥,١,١) تركيب الخلية ٧٥
(٥,١,٢) نَقْصُ التَّأَكْسُج وتَوَلُّد الأَوعِيَة ٧٩
(٥,١,٣) تفاعلات خلية ECM واتصال الخلية بالخلية ٨٠
(٥,٢) الخلايا السرطانية الثلاثية السلبية، وحالة الهرمون، وخلايا سرطان الثدي الجذعية ٨٠
(٥,٣) انتقال خلايا سرطان الثدي الجذعية بين الحالات الطلائية والميزنشيمية ..٨٣
(٥,٤) المقاومة الكيميائية ٨٤

(١, ٤, ٥) نقل الأدوية/ عزلها ٨٥
(٢, ٤, ٥) تعطيل الأدوية/ إزالة السموم..... ٨٨
(٣, ٤, ٥) أفراد عائلة بروتين بي سي إل ٢ الباقية في الخلايا الجذعية السرطانية ٩٠
(٤, ٤, ٥) استجابة تلف الحامض النووي الريبوزي دنا المتغيرة في الخلايا
السرطانية الجذعية ٩١
(٥, ٥) مقاومة الإشعاع ٩٢
(٦, ٥) تطور نمو الأورام الثانوية الخبيثة ٩٣
المراجع ٩٥
الفصل السادس: استهداف خلايا سرطان الثدي الجذعية ١٠١
(١, ٦) ما الأهداف؟..... ١٠١
(٢, ٦) استهداف خلايا سرطان الثدي الجذعية ١٠٣
(١, ٢, ٦) استهداف خلايا سرطان الثدي الجذعية بواسطة العلاج الكيماوي ١٠٣
(٢, ٢, ٦) العلاج المناعي المعتمد على مناعة الخلية ١١٦
(٣, ٢, ٦) الفيروسات المحللة للوَرَم ١١٨
(٣, ٦) العلاج التمايزي ١١٨
(٤, ٦) استهداف عوامل تدعيم الخلايا السرطانية الجذعية..... ١٢٢
(٥, ٦) استهداف مواضع الخلايا السرطانية الجذعية..... ١٢٤
(١, ٥, ٦) العلاج المضاد لتكوين الأوعية الدموية..... ١٢٤
(٢, ٥, ٦) مستقبلات الكيموكين والإنتغرين ١٢٥
المراجع ١٢٦

الفصل السابع: خلايا الثدي الورمية الدائرة وخلايا سرطان الثدي الجذعية ١٣٣
(٧,١) ما الخلايا الورمية الدائرة؟ ١٣٣
(٧,٢) تحول الطلائية الميزنشيمية وتكوين الخلية الورمية الدائرة ١٣٥
(٧,٢,١) تحول الطلائية الميزنشيمية مقابل التحول الميزنشيمية الطلائية ١٣٥
(٧,٢,٢) معالجة وتنظيم تحول الطلائية الميزنشيمية ١٣٦
(٧,٢,٣) تكوين خلية الورم الدائرة ١٣٨
(٧,٢,٤) خلايا الورم المنتشرة ١٣٨
(٧,٣) خلايا الثدي الورمية الدائرة ١٣٨
(٧,٤) خلايا الثدي الورمية الدائرة وخلايا سرطان الثدي الجذعية ١٤٢
المراجع ١٤٥
الفصل الثامن: الاستنتاج ١٤٩
المراجع ١٥٠
ثبت المصطلحات ١٥١
كشاف الموضوعات ١٧٧

الفصل الأول

مقدمة عن سرطان الثدي
Introduction to Breast Cancer

(١ , ١) إحصائيات سرطان الثدي
Breast Cancer Statistics

سرطان الثدي Breast cancer، هو السبب الرئيس الثاني لوفاة النساء المصابات بالسرطان، بعد سرطان الرئة ويشكل حوالي ٢ , ٢٥ ٪ من كل السرطانات في النساء (Report, 2014). سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً بين النساء في الولايات المتحدة، حوالي واحدة من كل ثمانية نساء (١٢ ٪) في الولايات المتحدة يتطور عندها سرطان الثدي الغازي Invasive breast cancer. يمثل سرطان الثدي في عام ٢٠٠٨ نسبة حوالي ٩ , ٢٢ ٪ من السرطانات في النساء (Report, 2008). إن احتمال أن يكون سرطان الثدي مسؤولا عن وفاة السيدات حوالي واحدة من كل ٣٦ سيدة (حوالي ٣ بالمائة). وقد انخفضت معدلات الوفيات الناتجة عن سرطان الثدي منذ عام ١٩٨٩ تقريباً، حيث حدث انخفاض كبير في النساء دون سن الخمسين عاماً مقارنة بالنساء الأكبر سناً. يرجع هذا الانخفاض إلى طرائق الكشف المبكر وتطور العلاج. في عام ١٩٩٨، كان معدل الإصابة بسرطان الثدي لكل ١٠٠٠٠٠ شخص هو ٩٢ , ٠٤ في أوروبا و ٦٧ , ٤٨ في جميع أنحاء العالم. ما زال في البلدان المتقدمة العديد من الوفيات التي تحدث بسبب سرطان الثدي: ١٣٠٠٠٠ في أوروبا و ٤٠٠٠٠ في الولايات المتحدة خلال عام ٢٠٠٤ (الجمعية الأمريكية للسرطان، ٢٠٠٩،٢٠٠٧؛ Ferlay *et al.*, 2007). حالياً سرطان الثدي أكثر حدوثاً في البلدان النامية.

* تم تشخيص ٤٩٩٣٦ امرأة و ٣٤٩ رجلاً في المملكة المتحدة مصابين بسرطان الثدي الغازي في عام ٢٠١١.
* توفي ١١٦٨٤ امرأة و ٧٨ رجلاً من سرطان الثدي الغازي في المملكة المتحدة في عام ٢٠١١.

* نجا حوالي ٨٥,١ بالمائة من النساء المصابات بسرطان الثدي في إنجلترا من سرطانهن لخمس سنوات أو أكثر من ٢٠٠٥ – ٢٠٠٩.
* تم تشخيص ٥٧٦٥ امرأة و ٢٦ رجلاً في المملكة المتحدة مصابين بسرطان الثدي الموضعي In situ breast carcinoma في عام ٢٠١٠.
* حوالي واحدة من كل ثمانية نساء تقريباً في الولايات المتحدة (فقط أقل من ١٢ بالمائة) يُحتمل إصابتها بسرطان الثدي الغازي خلال حياتها.
* في عام ٢٠١٣، تم تقدير ٢٣٢٣٤٠ حالة جديدة من سرطان الثدي الغازي، و٦٤٦٤٠ حالة جديدة من سرطان الثدي غير الغازي (الموضعي) Non-invasive (in situ) breast cancer، تم تشخيصها في النساء بالولايات المتحدة.
* في عام ٢٠١٣، يقدر أنه ٢٢٤٠ حالة جديدة من سرطان الثدي الغازي تم تشخيصها في الرجال بالولايات المتحدة. خطر الإصابة بسرطان الثدي في الرجال حوالي واحد في الألف.
* بدأت معدلات الإصابة بسرطان الثدي بالولايات المتحدة في الانخفاض في عام ٢٠٠٠، وذلك بعد زيادة مطردة لمدة عقدين سابقين. انخفضت معدلات الإصابة بمقدار ٧ بالمائة خلال عام واحد، من ٢٠٠٢ إلى ٢٠٠٣. هناك نظرية تقول إن هذا الانخفاض يرجع جزئياً إلى انخفاض استخدام العلاج الهرموني الاستيعاضي Hormone replacement therapy (HRT) بعد أن تم نشر نتائج دراسة مبادرة صحة المرأة في عام ٢٠٠٢، حيث اقترحت أن هناك صلة بين العلاج الهرموني البديل وزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي.
* في عام ٢٠١٣، تسبب سرطان الثدي في وفاة ما يقدر بنحو ٣٩٦٢٠ من النساء في الولايات المتحدة، على الرغم من أن معدلات الوفيات قلت منذ عام ١٩٨٩، مع انخفاض أكبر في النساء دون سن الخمسين عاماً. يعتقد أن هذه الانخفاضات تنتج عن تحسن العلاجات، والكشف المبكر، وزيادة الوعي.
* سرطان الثدي هو ثاني أعلى سبب لوفيات السرطان في النساء في الولايات المتحدة، بعد سرطان الرئة.
* سرطان الثدي هو ثاني أكثر أنواع السرطانات في النساء شيوعاً في الولايات المتحدة، بعد سرطان الجلد. أقل من ٣٠ بالمائة فقط من السرطانات في النساء تكون سرطانات الثدي.
* النساء البيض هن أكثر عرضة قليلاً للإصابة بسرطان الثدي من النساء الأمريكيات ذوات الأصل الإفريقي. ومع ذلك، يكون سرطان الثدي بين النساء الأقل من ٤٥ عاماً، شائعاً في النساء

الأمريكيات من ذوات الأصل الإفريقي أكثر من النساء البيض. عموماً، النساء الأمريكيات ذوات الأصل الإفريقي يَكُنّ أكثر عرضة للوفاة بسرطان الثدي. والنساء الآسيويات، والإسبانيات والأمريكيات ذوات الأصول العائدة للسكان الأصليين لأمريكيا لديهن نسبة خطر أقل فيما يتعلق بالتطور والوفاة من سرطان الثدي.

* اعتباراً من عام ٢٠١٣، مليونان وثماني مئة ألف سيدة في الولايات المتحدة كان لديهم تاريخ لسرطان الثدي، بما في ذلك النساء تحت العلاج والنساء اللاتي أنهين علاجهن.

* يزيد خطر إصابة المرأة بسرطان الثدي بمقدار الضعف إذا كان لديها تقريباً قريب من الدرجة الأولى (أم، أخت، ابنة) تم تشخيصه بسرطان الثدي. حوالي ١٥ بالمائة من النساء المصابات بسرطان الثدي لديهن أفراد في العائلة مصابين بسرطان الثدي.

* يمكن ربط حوالي من ٥ – ١٠ بالمائة من سرطانات الثدي بطفرات جينية. الطفرات الأكثر شيوعاً تكون في الجينات BRCA1 and BRCA2. والنساء اللاتي لديهن طفرات في جين BRCA1 لديهن خطورة تتراوح من ٥٥ – ٦٥ بالمائة لتطور سرطان الثدي قبل عمر ٧٠ عاماً، وعادة ما يحدث في سن أصغر. أما بالنسبة للنساء اللاتي لديهن طفرات في جين BRCA2، فإن الخطورة تكون بنسبة ٤٥ بالمائة.

* ترتبط هذه الطفرات أيضاً بزيادة خطر الإصابة بسرطان المبيض.

* في الرجال، ترتبط طفرات الجين BRCA2 مع خطر سرطان الثدي مدى الحياة بحوالي ٦ بالمائة؛ طفرات الجين BRCA1 هي سببٌ أقل تكراراً لسرطان الثدي في الرجال.

* حوالي ٨٥ بالمائة في النساء المصابات بسرطان الثدي ليس لديهن تاريخ عائلي لسرطان الثدي. تحدث هذه النسبة نتيجة للطفرات الوراثية التي تحدث نتيجة لعملية الشيخوخة والحياة بصفة عامة، بدلاً من الطفرات الموروثة.

* أهم عوامل الخطر لسرطان الثدي هي جنس الإناث والتقدم في العمر.

في فيتنام، يحدث الآن سرطان الثدي عامة في النساء، وأصبح مشكلة صحية عامة هامة. زاد معدل الإصابة من ١٣,٨ لكل ١٠٠٠٠٠ امرأة في عام ٢٠٠٠ إلى ٢٨,١ في عام ٢٠١٠. في عام ٢٠١٠، تم نشر تقرير يقول إن هناك ١٢٥٣٣ امرأة مصابة بسرطان الثدي في البلد (Nguyen, 2010). يعتبر سرطان الثدي هو ثاني أكثر أنواع السرطانات التي يتم تشخيصها في مرحلة متأخرة، وعند المريضات صغيرات السن، وانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة (Ngoan le, Lua, and Hang, 2007; Anyawn, 2008).

(٢ , ١) علاج سرطان الثدي
Breast Cancer Treatment

يتم الآن علاج سرطان الثدي بشكل رئيسي عن طريق الجراحة والعلاج الكيمائي و الهرموني والمناعي. هذه العلاجات لها معدلات استجابة تتراوح من ٦٠ بالمائة إلى ٨٠ بالمائة لسرطان الثدي الأولي وحوالي ٥٠ بالمائة بالنسبة للنموات الثانوية للورم الخبيث Metastases (Vici *et al.*, 2002; Bartsch, Wenzel, and Steger, 2007). ومع ذلك، فإنه من ٢٠ بالمائة إلى ٧٠ بالمائة من المرضى يتم انتكاسهم خلال ٥ سنوات (Goldhirsch, Gelber, and Castiglione, 1988). يرتبط ارتداد الورم عادة مع المقاومة للعلاج وزيادة خطر الموت.

على مدى السنوات العشر الماضية، حسنت الخبرات السريرية والبحثية بقدر كبير كفاءة علاج سرطان الثدي، وكذلك تحديد بعض من خصائص سرطان الثدي. الجمع بين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيماوي مع عقار الأناسترازول الهرموني حقق معدل بقاء على قيد الحياة أربع سنوات بنسبة ٩١,٦ بالمائة في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الأولي. وفي المرضى الذين يعانون من النموات الثانوية للورم الخبيث، أحدث الدوكسوروبيسين بيبيلاتد الليسوسومي Pegylated liposomal doxorubicin مرضاً مستقراً في ٢٧,٣ بالمائة، بينما ٤٥,٥ بالمائة من المرضى تطور لديهم المرض تدريجياً. المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي المنتشر ومستقبلات هرمونية إيجابية حققت معدل استجابة إجمالية بنسبة ٧٠,١ بالمائة، ومعدل استجابة كامل بنسبة ٥١,١ بالمائة، ومعدل استجابة جزئية بنسبة ٢٠,٠ بالمائة مع مزيج من الدوسيتاكسيل، والدوكسوروبيسين، والسيكلوفوسفاميد.

وتم التعرف على بعض الطفرات واختلال التنظيم في التعبير الجيني في سرطانات الثدي، بما في ذلك التعبير الجيني الزائد لبروتين كبريتات الهيباران التفاعلي، وطفرات في البروتين المثبط للورم ٥٣ p53 المرتبط بالمستوى النسيجي الأكثر نشاطاً وشراسة عالية الدرجة، وسرطان الثدي الإيجابي العقد الليمفاوية Lymph node-positive breast carcinoma، وطفرات في الحامض النووي الميتوكوندري على شكل حلقة Mitochondrial D-loop. وتم تحديد الطفرات في جين الـ BRCA1 أو BRCA2 في بعض مرضى سرطان الثدي. وقد أظهرت بعض البحوث المتعدية إلى المواد الطبيعية مثل الكركمين Curcumin والمواد شبه الاصطناعية مثل ٣´، ٥، ٧ – ميثوكسيفيل أفانون تراي أسيتيل – ٤´ 7 ,5 ,triacetyl-4′-methoxyfl avanon-3 أنها سبب الموت الخلوي المبرمج Apoptosis في خط الخلايا السرطانية إم سي إف – ٧ MCF-7 التي هي اختصار للمصطلح Michigan Cancer Foundation-7 (قاعدة أو مؤسسة ميشيغان للسرطان – ٧). أما فسيولوجيا المرض، فقد أظهرت

بعض الأبحاث أنه كلما ازداد المستوى الهستولوجي Histological grade، ازداد مئال المرض سوءاً. ولم ترتبط حالة مستقبلات هرمون الإستروجين والبروجستيرون بالعمر ولكنها ترتبط بدرجة كبيرة بالمستوى الهستولوجي.

مثل بعض السرطانات الأخرى، يرتبط سرطان الثدي ببعض الطفرات الجينية، خاصة في الجينات المتعلقة بتنظيم نمو الخلايا. على الرغم من أن بعض الجينات المطفرة أو المتغيرة قد تم تحديدها لتكون علامات لسرطان الثدي ويتم توريثها من خلال الأم أو الأب، ويرتبط فقط حوالي من ٥ – ١٠ بالمائة من سرطانات الثدي بالعوامل الوراثية الموروثة. ومع ذلك، يرتبط ٨٥ إلى ٩٠ بالمائة من سرطان الثدي بالتشوهات الجينية في المورثات (الجينات) المكتسبة، التي يرتبط حدوثها بالعمر.

المراجع

American-Cancer-Society. (2007). *Global Cancer Facts and Figures Report.*

American-Cancer-Society. (2009). *Global Cancer Facts and Figures Report.*

Anyanwu, S. N. (2008). Temporal trends in breast cancer presentation in the third world. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 27* , 17. doi: 10.1186/1756-9966-27-17.

Bartsch, R., Wenzel, C., and Steger, G. G. (2007). Trastuzumab in the management of early and advanced stage breast cancer. *Biologics: Targets and Therapy, 1* (1), 19–31.

Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., and Boyle, P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology, 18* , 581–592.

Goldhirsch, A., Gelber, R. D., and Castiglione, M. (1988). Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *Journal of Clinical Oncology, 6* (1), 89–97.

Ngoan le, T., Lua, N. T., and Hang, L. T. (2007). Cancer mortality pattern in Viet Nam. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 8* (4), 535–538.

Nguyen, D. B. (2010). Epidemiology and program of control and prevention for cancer: Preliminary report of National Cancer Project period 2008–2010. *Vietnamese Journal of Oncology, 1* , 21–26.

Report, W. C. (2008). *International Agency for Research on Cancer.* Retrieved 26 February, 2011.

Report, W. C. (2014). *International Agency for Research on Cancer.* World Health Organization.

Vici, P., Colucci, G., Gebb

First line treatment with e

Clinical Oncology, 20 (11), 2689–2694

الفصل الثاني

الخلايا الجذعية والخلايا الجذعية السرطانية
Stem Cells and Cancer Stem Cells

(١ , ٢) الخلايا الجذعية
Stem Cells

الخلايا الجذعية هي عبارة عن خلايا غير متمايزة يمكنها التمايز لأنواع معينة من الخلايا ذات وظائف واضحة في النسيج أو الجسم. فمثلاً، بالرغم من عدم مقدرة الخلايا الجذعية المكونة للدم Hematopoietic stem cells على نقل الأكسجين، فإنها تستطيع التمايز إلى كريات دم حمراء Erythrocytes قادرة على نقل الأكسجين. وكما عُرفت الخلايا الجذعية، فإن لها المقدرة على التجدد الذاتي Self-renew والتمايز Differentiate إلى أنواع عديدة من الخلايا (القدرة التمايزية المتعددة الأنماط Multiple-lineage differentiation potential). التجدد الذاتي هو العملية التي تنقسم فيها الخلايا الجذعية لإنتاج خلايا جذعية إضافية مما يساعد على زيادة المخزون من الخلايا الجذعية طوال فترة حياة الكائن الحي (He *et al.*, 2009). التجدد الذاتي عبارة عن انقسام ميتوزي Mitotic process يحافظ على الحالة غير المتمايزة للخلايا الجذعية.

القدرة التمايزية المتعددة الأنماط هي مقدرة الخلايا الجذعية للتمايز لأنواع معينة من الخلايا – ويعتمد نوع الخلايا المتمايزة وعددها على نوع من الخلايا الجذعية ذاتها. بعض الخلايا الجذعية التي تظهر بالتطور الجنيني المبكر Early embryonic development خلايا جذعية كاملة القدرة Totipotent – مثلا تستطيع خلايا الحبل السري والمشيمة التمايز لجميع أنواع الخلايا بالجسم. والخلايا الجذعية الوافرة القدرة Pluripotent stem cells لديها المقدرة على التمايز لجميع أنواع الخلايا من طبقة واحدة من الثلاث طبقات الأدمية الجلدية الجنينية Embryonic dermal layers.تستطيع الخلايا الجذعية المتعددة القدرة Multipotent stem cells التمايز لبعض أنواع الخلايا التي عادةً ما تكون من نفس نوع

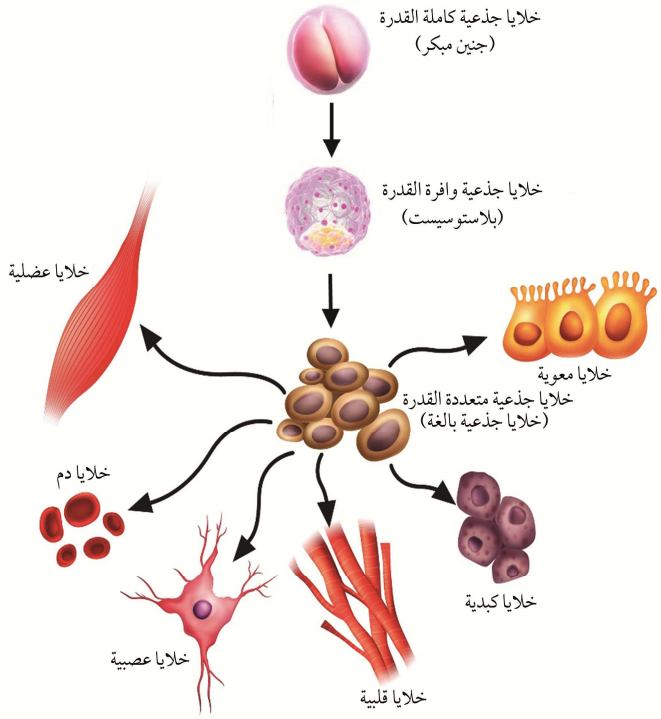
النسيج. وختاماً فإن الخلايا الجذعية التي لديها القدرة على التمايز إلى نوعين من الخلايا المتخصصة تسمى بالخلايا السلفية Progenitor cells أو الخلايا البدائية Precursor cells عوضاً عن خلايا جذعية.

وكما تم تعريف الخلايا الجذعية الكاملة القدرة Totipotent stem cells مسبقاً، فإنها تنتج فقط من اللاقحات Zygotes أو الجنين في مرحلة ٢–٨ خلايا. وعادةً تُستخلص الخلايا الجذعية الوافرة القدرة Pluripotent stem cells من الكتلة الخلوية الداخلية للجنين في مرحلة البلاستوسيست Blastocysts. وبالرغم من أنه تم اقتراح أن الخلايا الجذعية الوافرة القدرة يمكن الحصول عليها من البالغين، فإن جميع الخلايا الجذعية المتحصل عليها من البالغين تعتبر خلايا جذعية متعددة القدرة Multipotent stem cells مع قدرتها المحدودة للتمايز مقارنةً بالخلايا الجذعية الوافرة القدرة (شكل ٢,١).

(٢,٢) الخلايا الجذعية السرطانية
Cancer Stem Cells

(٢,٢,١) تاريخ الخلايا الجذعية السرطانية History of Cancer Stem Cells

أُقترِحت نظرية وجود الخلايا الجذعية السرطانية منذ أكثر من خمسين عاماً. فقد قامت أول دراسة على الخلايا الجذعية السرطانية للعالمين تيم ومكلوتش Tim and McCulloch في عام ١٩٦٣. وقد أظهرا في دراستهما أن الخلايا المتجددة ذاتياً Self-renewing cells تستطيع تكوين مستعمرات في الطحال (Becker *et al.*, 1963). وبعد سنتين، نجح العلماء بيرنستشوج، وسوسمان، وليفين Brunschwig, Southam, and Levin عام ١٩٦٥ في إثبات أن عدداً قليلاً من خلايا السرطانات الخبيثة لديها القدرة على تكوين سرطانات جديدة عندما يتم حقنها مجدداً في نفس المرضى. وبشكل خاص اقترحا نظرية جديدة للتباين الوراثي Heterogeneity لخلايا الورم، وأن الخلايا السرطانية قد تظهر كنظام هرمي Hierarchical system (Brunschwig *et al.*, 1965) بحيث تستطيع جميع الخلايا في الورم النشوء من خلية واحدة عن طريق الانقسام الميتوزي المستمر Continuous mitosis. لاحقاً أظهر كلٌ من العالمين همبرغر وسالمون Hamburger and Salmon عام (١٩٧٧) أن عدداً قليلاً من خلايا الورم لديها المقدرة لتكوين مستعمرات في الآجار اللين Soft agar.



شكل رقم (١,٢). مسارات الخلايا الجذعية. اللاقحة هي وافرة القدرة. تنقسم الخلايا لتكوين البلاستوسيست، الطبقات الجرثومية الأولية الثلاثة، وأنسجة معينة مع انخفاض الإمكانيات.

وقد تباينت هذه النتائج من سرطان إلى آخر، على الرغم من أنها اقترحا أيضا أن واحداً من ١٠٠٠ – ٥٠٠٠ من الخلايا السرطانية لديها القدرة على تكوين مستعمرات بينما الباقي من الخلايا ليس لديها هذه القدرة (Hamburger and Salmon, 1977). وبعد عشرين عاماً، تم إثبات هذه النتائج المخبرية *in vitro* في جسم الكائن الحي *in vivo* من قبل العالمين بونيه وديك Bonnet and Dick عام ١٩٩٧ اللذين أثبتا أن واحداً فقط لكل عشرة ملايين من خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد Acute myeloid leukemia cells تستطيع إحداث أورام عند حقنها في الفئران من سلالة NOD/SCID. كما أن خلايا المجموعات الفرعية Cell Subpopulations التي لديها نفس الخصائص تم إثباتها في مختلف الأورام الصلبة بما فيها سرطان الثدي (Al-Hajj *et al.*, 2003)، وسرطان المخ (Lenkiewicz *et al.*, 2009)، وسرطان البروستاتا (Vidal *et al.*, 2014)، وسرطان الرئة (Mather *et al.*, 2013)، والسرطان الأنفي البلعومي Nasopharyngeal carcinoma (Wei *et al.*, 2014)، والورم الأدمي الدبقي Glioblastoma