

The Role of Natural Killer Cells and Innate Lymphoid Cells in Immune Surveillance Against Cancer in Mice: A Review

Ali Mohammed Abd Alameer^{*1}, Asmaa Adnan Najm²

¹ DNA Research Center | University of Babylon | Iraq

² Babylon Technical Institute | Al-Furat Al-Awsat Technical University | Iraq

Received:

24/03/2025

Revised:

03/04/2025

Accepted:

13/04/2025

Published:

15/06/2025

* Corresponding author:

ali.mohammed@uobabylon.edu.iq

Citation: Abd Alameer, A.

M., & Najm, A. A. (2025).

The Role of Natural Killer
Cells and Innate Lymphoid

Cells in Immune

Surveillance Against

Cancer in Mice: A Review.

Journal of natural sciences,

life and applied sciences,

9(2), 1 – 8.

[https://doi.org/10.26389/](https://doi.org/10.26389/AJSRP.A260325)

[AJSRP.A260325](https://doi.org/10.26389/AJSRP.A260325)

2025 © AISRP • Arab

Institute of Sciences &

Research Publishing

(AISRP), Palestine, all

rights reserved.

• Open Access



This article is an open
access article distributed
under the terms and
conditions of the Creative
Commons Attribution (CC
BY-NC) [license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Abstract: T cells are essential components in cancer immunotherapy, scanning the body for antigens presented on MHC molecules to specifically target tumors. Cytotoxic Cluster of differentiation 8 (CD8+) CD8+ T cells and Th1 polarized Cluster of differentiation 4 (CD4+) CD4+ T cells are associated with better therapeutic outcomes. However, immune responses against cancer are not limited to conventional T cells but involve various immune cells crucial for early carcinogenesis. Many immune cells, despite lacking specific receptors for peptide antigens, can detect early signs of malignancy. Innate immune cells like macrophages and neutrophils provide immediate tumor protection. Unconventional T cells, including NKT and $\gamma\delta$ T cells, and innate lymphoid cells (ILCs), further enhance immune surveillance. This diversity emphasizes the cooperative role of both conventional and innate immune cells in strengthening tumor monitoring, offering comprehensive protection in all stages of cancer development, from early malignant transformation detection to immunotherapy responses. The study aims to explore the pivotal roles of conventional and unconventional T cells and innate immune cells in early tumor detection and immune surveillance, aiming to improve immunotherapy effectiveness by understanding their complex interactions in early carcinogenesis.

Keywords: T cells, immunotherapy, tumors, innate cells.

دور الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا الليمفاوية الفطرية في المراقبة المناعية ضد السرطان في الفئران: مراجعة

علي محمد عبد الأمير^{1*}، أسماء عدنان نجم²

¹ مركز أبحاث الحمض النووي | جامعة بابل | العراق

² معهد بابل التقني | جامعة الفرات الأوسط التقنية | العراق

المستخلص: تعد الخلايا التائية مكونات أساسية في العلاج المناعي للسرطان، حيث تقوم بمسح الجسم بحثاً عن المستضدات المعروضة على جزيئات MHC لاستهداف الأورام بشكل دقيق. ترتبط الخلايا التائية السامة للخلايا (CD8+) والخلايا التائية المستقطبة نحو Th1 (+CD4) بتحقيق نتائج علاجية أفضل. ومع ذلك، فإن الاستجابات المناعية ضد السرطان لا تقتصر على الخلايا التائية التقليدية فقط، بل تشمل العديد من الخلايا المناعية المهمة في المراحل المبكرة من التسرطن. على الرغم من افتقار العديد من الخلايا المناعية لمستقبلات محددة للبروتينات المستضدية، إلا أنها قادرة على اكتشاف العلامات المبكرة للتحويل الخبيث. توفر الخلايا المناعية الفطرية مثل البلاعم والخلايا المتعادلة حماية فورية ضد الأورام. كما أن الخلايا التائية غير التقليدية، مثل خلايا NKT وخلايا $\gamma\delta$ T، والخلايا الليمفاوية الفطرية (ILCs) تعزز المراقبة المناعية بشكل أكبر. يبرز هذا التنوع في الخلايا المناعية أهمية التعاون بين الخلايا التائية التقليدية والفطرية في تعزيز مراقبة الأورام، مما يوفر حماية شاملة في جميع مراحل تطور السرطان. بدءاً من اكتشاف التحولات الخبيثة المبكرة وصولاً إلى الاستجابة للعلاج المناعي. تهدف الدراسة إلى استكشاف الأدوار المحورية للخلايا التائية التقليدية وغير التقليدية والخلايا المناعية الفطرية في الكشف المبكر عن الأورام ومراقبة المناعة ضد السرطان، بهدف تحسين فعالية العلاجات المناعية من خلال فهم تفاعلاتها المعقدة في المراحل المبكرة من التسرطن.

الكلمات المفتاحية: الخلايا التائية، العلاج المناعي، الأورام، الخلايا الفطرية.

المقدمة:

تتميز الخلايا الليمفاوية الفطرية بخصائص مميزة، حيث يظهر شكلها الليمفاوي وتفتقر إلى مستقبلات مستضدية مرتبة بواسطة النقوية. تشكل هذه الخلايا مجموعة غير متجانسة من الخلايا ذات أصل مشترك، وتنقسم إلى خلايا قاتلة وأخرى شبيهة بالمساعدة. تُعد الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural killer (NK) أبرز الأعضاء السامة في عائلة الخلايا الليمفاوية الفطرية (ILC)، ويمكن اعتبارها نظيرًا فطريًا للخلايا التائية السامة (CD8+)، حيث تحتوي على حبيبات سامة مماثلة، بينما تعكس الخلايا الشبيهة بالمساعدة نشاط الخلايا التائية المساعدة (CD4+). بناءً على أنماط تعبير السيتوكينات ومتطلبات عوامل النسخ المحددة، تم تصنيف خلايا ILC إلى ثلاث فئات رئيسية:

1. المجموعة الأولى: تعرف هذه المجموعة بقدرتها على إنتاج γ -INF وتعتمد على عامل النسخ T-bet المرتبط بالخلايا Th1. تشمل هذه المجموعة خلايا NK والخلايا الشبيهة بالمساعدة من النوع الأول (ILC1s). رغم اختلاف خلايا NK و ILC1s من الناحية التطورية، إلا أن التمييز بينهما قد يكون صعبًا بسبب تشابه العديد من العلامات الفينوتيبية. يُعتبر التعبير عن عامل النسخ Eomes سمة مميزة لخلايا NK التي تميزها عن باقي خلايا المجموعة الأولى، باستثناء خلايا ILC1 في الغدد الليمفاوية.
2. المجموعة الثانية: تعتمد هذه المجموعة على عوامل النسخ $\text{ROR}\alpha$ و GATA3 من أجل تطورها ووظيفتها، وتنتج سيتوكينات النوع الثاني، مثل IL-5 و IL-13.

3. المجموعة الثالثة: تتميز هذه المجموعة بقدرتها على إنتاج IL-17 و IL-22، وتعتمد على عامل النسخ $\text{ROR}\gamma$ لتطورها ووظيفتها. تُعد خلايا NK أول مجموعة فرعية من خلايا ILC تم اكتشافها، وقد تم التعرف عليها بدايةً من خلال نشاطها السام العفوي. تُوصف خلايا NK بأنها خلايا سلبية لـ CD3، وتعتبر عن CD56 لدى البشر و NK1.1 لدى الفئران، و NKp46 في كلا النوعين. من المهم ملاحظة أن هذا التعريف للنمط المظهري قد يشمل مجموعات فرعية أخرى من خلايا ILC. علاوة على ذلك، لا تُعتبر خلايا NK مجموعة متجانسة ويمكن تقسيمها إلى أنواع فرعية. لدى البشر، تنقسم خلايا NK إلى نوعين رئيسيين: خلايا CD16 bright و CD16 dim، التي تعد المنتجة الرئيسية للسيتوكينات وتوجد بكثرة في العقد الليمفاوية، وخلايا CD16 dim و CD56 dim، التي تشكل المجموعة الرئيسية من خلايا NK في الدم وتتميز بقدرتها العالية على التسمم الخلوي (Yu J, 2013).

تعتبر العيوب الوظيفية في خلايا NK أساسية لفهم نشاطها المضاد للسرطان. تحتوي خلايا NK على العديد من المستقبلات السطحية التي تمكنها من التمييز بين الخلايا الخبيثة والخلايا السليمة. بالإضافة إلى ذلك، تتمتع خلايا NK بوظائف سامة قوية، وتعد مصدرًا رئيسيًا للسيتوكين المضاد للأورام γ -INF، مما يجعلها عناصر حاسمة في المراقبة المناعية الفطرية ضد السرطان. وعلى الرغم من العدد الكبير من الدراسات المتعلقة بخلايا NK ودورها في السرطان، لا تزال الوظائف المحتملة، سواء كانت مساندة أو مثبطة للأورام، للخلايا الشبيهة بالمساعدة ضمن خلايا ILC غير مستكشفة بشكل كافٍ. تشير دراسات حديثة إلى دور محتمل لخلايا ILCs الشبيهة بالنوع الأول المقيمة في الأنسجة في المراقبة المناعية للأورام العفوية (المدني، ٢٠١٨).

أظهرت تقارير مختلفة أن خلايا ILC2 و ILC3 تمتلك أنشطة مثبطة للأورام. في هذا المقال، سنقوم بمراجعة الآليات المختلفة التي من خلالها تكتشف خلايا ILC الخلايا الخبيثة وتمنع تطور السرطان. بينما تقتصر معرفتنا الحالية بشكل كبير على خلايا NK، التي تُعد النموذج الأولي لخلايا ILC المضادة للسرطان، سنركز بشكل أساسي على خلايا NK مع تقديم بيانات ناشئة حول خلايا ILCs الشبيهة بالمساعدة. تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من أن التقارير تناولت كلا النشاطين المساند والمثبط للأورام لخلايا ILCs الشبيهة بالمساعدة، إلا أننا سنناقش في هذا المقال فقط وظائفها المحتملة في حماية المضيف.

أولاً: مستقبلات سطحية متعلقة بالتعرف على الأورام بواسطة الخلايا الليمفاوية الفطرية (ILCs)

الخلايا الليمفاوية الفطرية تعبر عن مجموعة ثابتة من المستقبلات المشفرة وراثيًا، مما يمكنها من التعرف على الخلايا الغريبة أو النافذة أو المتقدمة في العمر. تلعب المستقبلات السطحية المنشطة والمثبطة دورًا أساسيًا في تنظيم وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، حيث يتم التعبير عن بعضها أيضًا في بعض الأنماط الفرعية للخلايا الليمفاوية الفطرية المساعدة (ILCS) بالإضافة إلى ذلك، فإن التفاعل مع الخلايا المساعدة، مثل الخلايا الوحيدة أو الخلايا التغصنية، يحفز الخلايا القاتلة الطبيعية على إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهاب وتعزيز قدراتها السامة.

تاريخياً، تم تعريف الخلايا القاتلة الطبيعية بناءً على قدرتها على القضاء على الخلايا السرطانية التي تعاني من نقص في تعبير جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الأولى (MHC-1)، وهي ظاهرة تعرف بـ "التعرف على الغياب الذاتي". تمتلك معظم الخلايا الطبيعية تعبيراً ثابتاً لجزيئات MHC، لكن الفقد الجزئي أو الكلي لهذا التعبير يُعد سمة شائعة في العديد من الأورام، مما يجعلها عرضة لنشاط الخلايا

القاتلة الطبيعية غالباً ما يكون هذا النقص ناتجاً عن الضغط المناعي الذي تمارسه الخلايا التائية السامة (CD8)، ما يؤدي إلى تعزيز استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية (Coulie 2014).

إلى جانب التعرف على "الغياب الذاتي"، فإن التعبير عن الجائن مرتبطة بالإجهاد على سطح الخلايا المتضررة يعزز أيضاً من استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية. يعتمد تفاعل الخلايا القاتلة الطبيعية مع الخلايا المستهدفة على التوازن بين الإشارات المثبطة الناجمة عن ارتباط مستقبلاتها بجزيئات MHC الذاتية، والإشارات التنشيطية الناتجة عن التعرف على الجائن الإجهاد. تشمل المستقبلات المنشطة المرتبطة بالمراقبة المناعية للأورام مستقبلات السمية الطبيعية (NCRS)، ومستقبل NKG2D المعروف أيضاً بـ (CD314) أو KLRK1، ومستقبل DNAM المعروف أيضاً بـ (CD226).

بالإضافة إلى ذلك، هناك مستقبلات أخرى مثل CD16 FcγR1a منخفضة الألفة، إضافة إلى مستقبلات مشتركة تحفيزية مثل CD137 و OX40 و GITR، والتي تعتبر أهدافاً علاجية واحدة بسبب دورها في تعزيز تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية. ومع ذلك، لم تثبت الأدلة مساهمة هذه المستقبلات في الكشف المبكر عن الأورام الناشئة، ولذلك لن يتم مناقشتها هنا (McKee SJ, 2017).

تتألف عائلة مستقبلات السمية الطبيعية (NCRS) من ثلاثة أعضاء: Np46 (المعروف أيضاً بـ NCR1 أو CD335)، الذي يعبر عنه في كل من الفئران والبشر، بينما يقتصر التعبير عن NCR2 44 أو CD336 و NCR3 (NKP30) أو CD337 على الخلايا القاتلة الطبيعية البشرية. يُعبر عن Nkp44 بعد تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية، في حين يتميز Nkp30 و Nkp46 بتعبيرهما الأساسي. يؤدي ارتباط NCRS بالخلايا المستهدفة إلى تحفيز السمية الخلوية وإفراز الإنترفيرون - غاما (IFN). تجدر الإشارة إلى أن NCRS ليست حصرية للخلايا القاتلة الطبيعية، بل يتم التعبير عنها أيضاً في خلايا ILC1 وبعض الأنماط الفرعية من ILC2 و ILC3 على سبيل المثال، يرتبط Nkp44 مع خلايا سرطانية وخلايا ليفية مرتبطة بالورم مما يحفز خلايا ILC3CR على إفراز IL-8 و TNF. كذلك يؤدي التعرف بواسطة Nkp30 على خطوط الخلايا السرطانية البشرية إلى تنشيط مسار إشارات NF-κB في خلايا ILC2، مما يؤدي إلى إنتاج IL-13 وسيتوكينات النوع الثاني (Blaisdell 2015). لا تزال طبيعة لجائن NCRS على الخلايا السرطانية غير معروفة بالكامل، إلا أن بعض اللجائن المحددة تشمل HLA-B و Nkp44L و BAT3 المرتبط بالنسخة (3) و (6-7) والكبريتات الهيبارينية والمستضد النوى المتكاثرة للخلايا (PCNA). ومن الجدير بالذكر أن PCNA على عكس بقية اللجائن، لا يحفز الاستجابة المناعية، بل يعمل كمثبط لوظائف الخلايا القاتلة الطبيعية. كما أظهرت الدراسات أن التعبير عن أشكال إسوية مختلفة من NCRS، مثل Nkp30c المثبط مقارنة بالأشكال المحفزة Nkp30a و Kp30، يمكن أن يؤثر على وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية ويرتبط بانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة لدى مرضى السرطان.

يعد مستقبل NKG2D من أهم المحفزات للخلايا القاتلة الطبيعية، حيث يُعبر عنه أيضاً في بعض الأنماط الفرعية للخلايا التائية. يتعرف هذا المستقبل على عدة لجائن تعبر عنها بشكل ضعيف على الخلايا السليمة ولكن يتم تنظيمها بشكل متزايد أثناء عملية التحول السرطاني على سبيل المثال، يؤدي تلف الحمض النووي في الخلايا غير المحولة إلى تحفيز التعبير عن لجائن NKG2D، مما يزيد من حساسيتها للقتل بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية.

تشمل لجائن NKG2D في الفئران RAE-1 و MULT1 و H60 بينما تشمل في البشر MICA و ULBP1-6. يؤدي ارتباط هذه اللجائن بمستقبل NKG2D إلى تحفيز مسارات إشارات تؤدي إلى تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية وزيادة قدرتها على قتل الخلايا المستهدفة وإنتاج السيتوكينات في الدراسات التجريبية، أظهرت خلايا الورم المعدلة وراثياً لتعبر عن مستويات عالية من لجائن NKG2D رفضاً مناعياً سريعاً عند حقنها في الفئران، ما يؤكد دور NKG2D في مراقبة الورم.

ومع ذلك، فإن تقدم الورم يرتبط غالباً بآليات هروب مناعي تؤدي إلى تقليل تعبير لجائن NKG2D على سطح الخلايا السرطانية، مما يسمح لها بالتهرب من الخلايا القاتلة الطبيعية. على سبيل المثال، في الورم النقوي المتعدد، يرتبط التحول من مرحلة ما قبل السرطان إلى المرحلة الخبيثة بانخفاض تعبير MICA على سطح الخلايا السرطانية. علاوة على ذلك، يمكن أن يؤدي إطلاق أشكال قابلة للذوبان من لجائن NKG2D إلى تقليل تعبير المستقبل على الخلايا القاتلة الطبيعية، مما يعزز قدرة الورم على الهروب من المراقبة المناعية. من المثير للاهتمام أن إزالة اللجائن عالية الألفة لـ NKG2D مثل MULT1 لم تمنع استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية، بل عززت رفض الورم من خلال استعادة وظائف هذه الخلايا. وتشير الدلائل إلى أن MULT1 قد يمنع التفاعل المثبط المناعي مع لجائن منخفضة الألفة مثل RAE-1، مما يعيد استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية ضد الورم (المدني، ٢٠١٩).

تؤكد هذه النتائج الدور المحوري للخلايا القاتلة الطبيعية ومستقبلاتها في المراقبة المناعية للأورام، كما تسلط الضوء على التحديات التي تواجه استراتيجيات تعزيز استجابات هذه الخلايا في العلاج المناعي للسرطان.

بعد DNAM-1 جزيء التصاق يُعبر عنه على الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا التائية، حيث يرتبط بالتكامل LFA-1، مما يساهم في استقرار التفاعل السعي الخلوي. ويتعرف DNAM-1 على عائلة جزيئات Nectin و nectin-like، التي تم تحديدها في البداية لدورها في

التصاق الخلايا. تشارك هذه الجزيئات في عمليات بيولوجية متعددة، وتؤثر بشكل كبير على وظائف الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المقدمة للمستضد. بالإضافة إلى دوره في تعزيز التصاق الخلايا القاتلة الطبيعية والسمية الخلوية، يعزز DNAM-1 أيضاً إفراز IFN- γ علاوة على ذلك، يستخدم تعبير DNAM-1 في التمييز بين مجموعتين وظيفيتين من خلايا NK في الفئران. إذ تتميز خلايا NK التي تعبر عن DNAM-1 بإشارات معززة لـ IL-15 وإنتاج مرتفع للسيتوكينات المؤيدة للالتهاب مقارنة بتلك التي لا تعبر عنه. ومن المثير للاهتمام أن DNAM-1 يُعبر عنه بكثافة في خلايا ILC1 الكبدية في الفئران، كما يرصد وجوده في الخلايا السلفية المبكرة لـ ILC، وكذلك في خلايا ILC2 السلفية ضمن نخاع العظم. ومع ذلك، لا يزال الدور المحتمل لـ DNAM-1 في تنظيم وظائف ILC-like المساعدة غير واضح مما يستدعي مزيداً من الدراسات (المدني، ٢٠١٦).

أما فيما يتعلق بلجينات DNAM-1، فإن CD155 المعروف أيضاً باسم (PVR) و CD112 المعروف أيضاً باسم nectin-2 أو PRR2 أو (PVRL2) يظهران تعبيراً مفرطاً في الأورام الصلبة والأورام الدموية على غرار جزيئات NKG2D، يبدو أن تعبير CD155 على خلايا الورم ناتج عن الإجهاد المرتبط بتكرار الحمض النووي، وهي عملية تعتمد على الإنزيم ATM المسؤول عن استشعار الكسور في الحمض النووي مزدوج الشريط. وقد أظهرت دراسة على نموذج الورم اللمفي Myc-E أن استجابة تلف الحمض النووي تحفز تعبير CD155 في الخلايا البائية المتحولة خلال المراحل المبكرة، مما يؤدي إلى تراجع تلقائي للورم يعتمد جزئياً على DNAM-1.

تدعم أهمية DNAM-1 في مراقبة الأورام بملاحظات إضافية تشير إلى أن الفئران التي تفتقر إلى DNAM-1 تظهر تطوراً متزايداً للأورام الليفية المحفزة بعوامل مسرطنة، إضافة إلى تسارع نمو الأورام التلقائية والقابلة للزرع. وتتكامل وظائف المستقبلات المحفزة التي تعبر عنها الخلايا القاتلة الطبيعية مع مجموعة من المستقبلات المثبطة التي تمنع استهداف الأنسجة السليمة. إذ تعد المستقبلات المرتبطة بـ MHCI الذاتي مسؤولة عن التعرف على الذات المفقودة، حيث تتعرف مستقبلات KIR في البشر وعائلة Ly49 في الفئران مباشرة على جزيئات MHC-al بالإضافة إلى ذلك، يتم التعبير عن المستقبل CD94/NKG2A في كلا النوعين حيث يرتبط بالجزء HLA-E في البشر و Qa-1 في الفئران، مما يساهم في نقل إشارات مثبطة تعيق المسارات التحفيزية (Teijeira Á. 2012).

على سبيل المثال، يؤدي تفاعل KIR2DL2 مع MHCI إلى منع تجمع المستقبلات المحفزة، مما يؤدي إلى إعادة تشكيل الأكتين في الخلايا القاتلة الطبيعية وسحبها من خلية الهدف. وتبرز أهمية آلية التعرف على الذات المفقودة في مراقبة الأورام، حيث أظهرت الدراسات أن انخفاض مستويات تعبير المستقبلات المثبطة L49 في الفئران يؤدي إلى زيادة القابلية للإصابة بالأورام السرطانية المحفزة بالعوامل المسرطنة والأورام الليفية التلقائية. وحتى الآن، تعد الخلايا القاتلة الطبيعية الفئة الوحيدة من خلايا ILC القادرة على التعرف على الذات المفقودة، رغم اكتشاف وجود مستقبلات Ly49 على مجموعات أخرى من ILC، مما يستلزم مزيداً من الدراسات لتحديد وظائفها (Vesely, 2011).

علاوة على ذلك، قد تساهم مستقبلات إضافية في تنظيم وظائف ILC ضمن بيئة الورم، حيث ثبت أن جزيئات نقاط التفتيش المناعية CTLA-4 و PD-1 تثبط نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية، مما يجعلها أهدافاً علاجية واعدة. ومع ذلك، لا تزال آلية دورها في مراقبة الأورام المناعية الفطرية غير مفهومة بالكامل. ومن المثير للاهتمام أن الخلايا السلفية لـ ILC-like المساعدة تظهر مستويات مرتفعة من PD-1 بينما تعبر قلة من خلايا ILC الناضجة عن PD-1، ولكنها تنظم تعبيره عند التنشيط، مما يستدعي المزيد من البحث لفهم تأثيره على ILCs في الأورام، بالإضافة إلى ذلك، حظيت المستقبلات TIGIT و CD96 المعروف أيضاً باسم (TACTILE) باهتمام سريري متزايد نظراً لدورها في تثبيط وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية. يرتبط هذان المستقبلان بجزء CD155، مما ينظم التوازن بين التحفيز الذي يقدمه DNAM-1 وتثبيط الخلايا القاتلة الطبيعية أظهرت الدراسات أن TIGIT يثبط السمية الخلوية التي تمارسها الخلايا القاتلة الطبيعية في الفئران والبشر، بينما يقلل CD96 من إنتاج IFN-gamma في الفئران. ومن الجدير بالذكر أن الفئران التي تفتقر إلى CD96 أظهرت مقاومة متزايدة لنماذج الأورام الرئوية التجريبية والسرطنة، إلا أن دور TIGIT في مراقبة الأورام عبر الخلايا القاتلة الطبيعية لا يزال بحاجة إلى مزيد من الدراسة (المدني، ٢٠١٧).

ثانياً: القضاء المباشر على خلايا السرطان بواسطة الخلايا الليمفاوية الفطرية

تعد آلية إطلاق الحبيبات السامة التي تحتوي على البيروفرين والإنزيمات السامة المسار الرئيسي الذي تعتمد عليه خلايا NK في تنفيذ وظيفتها القاتلة، حيث يعمل البيروفرين كبروتين مكون للمسامات، مما يسمح بمرور الإنزيمات السامة إلى داخل الخلايا المستهدفة، مؤدياً إلى تحفيز عملية الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis). وقد أكدت الدراسات على الفئران أن البيروفرين يلعب دوراً حاسماً في مقاومة الأورام الليمفاوية العنقية، كما يساهم في رفض الخلايا السرطانية التي تفتقر إلى تعبير MHC-1 من خلال خلايا NK، إضافة إلى دوره في الحد من انتشار النقائل والسيطرة على الأورام الليفية الناشئة بسبب المواد المسرطنة. في البداية، كان يُعتقد أن السمية الخلوية المعتمدة على الحبيبات تميز خلايا NK عن خلايا ILC1، إلا أن دراسات حديثة أظهرت أن مجموعة فرعية من خلايا ILC1 الشبيهة بخلايا NK قادرة أيضاً على قتل

الخلايا السرطانية بطريقة تعتمد على البيروفرين، حيث أشارت الأبحاث إلى أن هذه الخلايا، وليس خلايا NK التقليدية، تلعب دورًا في الحد من نمو الأورام في نموذج سرطان الثدي العفوي لدى الفئران (Jaiswal 2010). وكما موضح في جدول رقم 1

جدول 1. يلخص البروتينات والعوامل المرتبطة بالسمية الخلوية

ت	البروتين/العامل	الدور	الخلايا المشاركة	التأثير على الخلايا السرطانية
1	بيروفرين	تشكيل مسامات في الغشاء الخلوي للهدف	خلايا ILC1 و NK	تحفيز موت خلوي مبرمج (Apoptosis)
2	TRAIL	تفعيل مستقبلات الموت في الخلايا السرطانية	خلايا NK	Apoptosis
3	FasL	ارتباط بمستقبلات Fas على الخلايا السرطانية	خلايا NK	Apoptosis
4	IFN –gamma	تعديل الاستجابة المناعية وتثبيط نمو الخلايا السرطانية	خلايا ILC1 و NK	منع تكاثر الخلايا السرطانية
5	TNF	تأثير مزدوج: تعزيز البقاء الخلوي أو تحفيز الموت الخلوي	خلايا ILC1 و NK	قد يعزز أو يثبط نمو الخلايا السرطانية

إضافةً إلى ذلك، يُعد كل من رابط Fas (CD95) والرابط المحفز للموت المرتبط بـ TNF TRAIL جزءًا من آليات القضاء على الخلايا المستهدفة بواسطة خلايا NK، إذ يؤدي ارتباط Fas أو TRAIL بمستقبلاتها Fas و DR4/DR5 إلى تفعيل جزيئات الإشارة المميتة مثل FADD و caspase-3 و caspase-8، مما يؤدي إلى تحفيز عملية الموت الخلوي المبرمج. وقد أظهرت دراسات أن استهداف مسارات مستقبلات الموت مثل Fas و TRAIL يُعد وسيلةً فعالة لتجاوز مقاومة الخلايا الجذعية السرطانية للعلاج التقليدي، كما ثبت أن خلايا NK الإيجابية لـ TRAIL تتواجد في الكبد الفأري السليم ويعتمد نشاطها القاتل على TRAIL. علاوةً على ذلك، تبين أن TRAIL ضروري للتحكم في النقايل الكبدية التجريبية في الفئران، كما يُعتبر عنه بشكل كبير في خلايا NK غير الناضجة لدى الفئران حديثة الولادة، مما يجعله عاملاً أساسياً في نشاطها القاتل تجاه الخلايا المستهدفة. وفي الكبد البشري، لا تعبر خلايا NK عن TRAIL في الظروف الطبيعية، ولكن يمكن تحفيز تعبيره استجابةً للسيتوكينات الالتهابية، حيث أظهرت إحدى الدراسات أن زيادة تعبير TRAIL تقتصر على مجموعة فرعية معينة من خلايا NK المقيمة في الكبد والتي تعبر عن CXCR6، مما يشير إلى دورها المحتمل في التحكم المناعي في الأورام الناشئة. في المقابل، لا توجد أدلة كافية تدعم دور Fas في التحكم المناعي الفعال الذي تمارسه خلايا NK ضد الأورام داخل الكائن الحي، إلا أنه لوحظ أن IL-18 يحفز تعبير Fas على سطح خلايا NK الفأرية، مما يعزز نشاطها القاتل للنقايل الكبدية (Schreiber 2011).

من ناحية أخرى، تُعد خلايا ILC1 من المصادر الأساسية لإفراز IFN - gamma و TNF، وهما سيتوكينان يلعبان أدوارًا حاسمة في بيولوجيا السرطان، إذ لا يقتصر تأثيرهما على تعديل الاستجابات المناعية، بل يمتد أيضًا ليشمل التأثير المباشر على نمو الخلايا السرطانية. وقد ثبت أن فقدان استجابة الأورام لـ IFN يؤدي إلى تعزيز نموها في الجسم الحي، حيث يعمل IFN-gamma عبر مسار إشارات JAK-STAT لتثبيط تكاثر الخلايا السرطانية وتعزيز موتها، كما أظهرت الدراسات أن IFN-gamma المنتج داخليًا يلعب دورًا مركزيًا في القضاء المناعي على الأورام، حيث يعتمد النشاط المناعي لخلايا NK ضد النقايل في الفئران على تآزر مساري البيروفرين و IFN-gamma. أما بالنسبة لـ TNF، فلا يزال دوره في بيولوجيا السرطان غير واضح تمامًا، إذ يمكن أن ينقل إشارات تعزز البقاء الخلوي أو تحفز الموت الخلوي وفقًا لنوع المستقبلات المعبر عنها على الخلايا السرطانية. يُعبر عن مستقبل TNFR1 في معظم أنواع الخلايا، بينما يقتصر تعبير TNFR2 على الخلايا المناعية والخلايا البطانية، وقد أظهرت بعض الدراسات تأثيرات مضادة للنمو الخلوي عبر TNF، في حين أشارت تقارير أخرى إلى قدرته على تعزيز تكاثر الخلايا السرطانية.

تشير الأبحاث إلى أن TNF قد يكون له دور في تعزيز نشاط خلايا NK، حيث وجد أن الفئران الخالية من TNF تمتلك قدرة أقل على قتل خلايا الأورام، كما أن تحييد TNF يعوق تنشيط خلايا NK، مما يقلل من قدرتها على قتل خلايا الورم النقوي في وجود الجسم المضاد Elotuzumab (CD319). رغم ذلك، لا توجد أدلة كافية تؤكد دور TNF المباشر في السمية الخلوية لخلايا NK، ولكن يُعتقد أنه قد يؤثر على البيئة المجهريّة للأورام بطريقة غير مباشرة. ومن الجدير بالذكر أن القدرة السيتوتوكسية المباشرة تعد سمة مميزة لخلايا ILC1، إلا أن دراسات حديثة أظهرت أن خلايا ILC2 قد تساهم أيضًا في القضاء على الأورام من خلال مسارات تعتمد على CXCR2، مما يشير إلى دور أوسع للخلايا الليمفاوية الفطرية في التنظيم المناعي للأورام (المدني، ٢٠١٥). وتوضح الصورة الاتية ملخص للخلايا التي تشارك في مكافحة السرطان والبيات تأثير هذه الخلايا

الخلايا المناعية	الآلية	المستقبلات والبروتينات المشاركة	التأثير على الخلايا السرطانية
خلايا NK	إطلاق الجسيمات السامة (بيرفورين، إنزيمات سامة)	بيرفورين، FasL، TRAIL، gamma-IFN	قتل الخلايا السرطانية من خلال تحفيز الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis)
خلايا NK	تحفيز استجابة الخلايا التائية	IFN- γ ، TNF، GM- CSF	تحسين استجابة الخلايا التائية ضد الأورام
خلايا NK	استهداف خلايا Tregs التنظيمية	TRAIL، FasL	تعزيز المناعة ضد الأورام من خلال تقليل تأثير خلايا Tregs
خلايا ILC1	قتل الخلايا السرطانية (بيرفورين وTRAIL)	بيرفورين، TRAIL، gamma-IFN	قتل الخلايا السرطانية، خاصة في نماذج السرطان مثل سرطان الثدي
خلايا ILC1	إفراز السيتوكينات مثل IFN- γ وTNF	gamma-IFN، TNF	تعديل الاستجابة المناعية ومنع تكاثر الخلايا السرطانية
خلايا ILC2	إفراز سيتوكينات من النمط الثاني	IL-5، IL-13	تثبيط الاستجابة المناعية من النوع الأول، مما يعزز نمو الأورام
خلايا ILC3	تعزيز المناعة ضد الأورام عبر تعزيز التصاق الخلايا المناعية	IL-12، ROR γ t، Np46	تقليل نمو الأورام، تعديل البيئة المناعية للورم
خلايا ILC3	إفراز السيتوكينات التي تحفز الاستجابة المناعية	IL-12، NCR	تعزيز التصاق الخلايا المناعية في الأورام

ثالثاً: التفاعل بين الخلايا الليمفاوية الفطرية وغيرها من خلايا المناعة مما يؤدي إلى المناعة ضد السرطان

تتجاوز وظائف خلايا NK مجرد قتل الخلايا السرطانية، إذ تفرز عند تنشيطها مجموعة واسعة من السيتوكينات مثل IFN و TNF، بالإضافة إلى GM-CSF و IL-6 و IL-10، مما يساهم في تعديل البيئة المناعية للأورام. كما تعمل هذه الخلايا على استقطاب أنواع مختلفة من الخلايا المناعية من خلال إفراز الكيموكينات مثل CXCL10 و CXCL8 و RANTES و CCL4، وقد أظهرت الدراسات أن CXCL10 و CXCL8 و RANTES و CCL4، مما يساهم في الحد من الأورام الناجمة عن العوامل المسرطنة في النماذج الفئران علاوة على ذلك، تلعب خلايا NK دوراً في تنسيق استجابات الخلايا التائية، حيث تعمل على تحفيز + CD من خلال القضاء على خلايا المحفز المناعي المشتقة من الخلايا النقوية، إضافة إلى تنشيط الخلايا المتغصنة (DCS). ويساهم قتل الخلايا السرطانية بواسطة خلايا NK وما يترتب عليه من إطلاق المستضدات في تعزيز استجابات الخلايا التائية. كما أن تجنيد خلايا NK إلى العقد اللمفاوية الملتهبة يوفر مصدراً مبكراً لإنتاج IFN، مما يعزز تمايز + CD4 إلى نمط Th1 المناعي (Fridman, 2011).

إحدى الآليات الأخرى التي تساهم بها خلايا NK في المناعة ضد الأورام تتمثل في استهداف Tregs، وهي خلايا تنظيمية قد تعوق استجابات المناعة الفعالة. وقد أظهرت بعض النماذج الفئران أن خلايا NK تلعب دوراً في تعزيز خلايا الذاكرة المناعية الخاصة بالأورام، مما يساعد في توفير حماية طويلة الأمد ضد تطور السرطان.

أما فيما يتعلق بالخلايا اللمفاوية الفطرية المساعدة (ILCS)، فلا يزال دورها في تنظيم الاستجابات المناعية المضادة للأورام قيد البحث. ومن المفترض أن IFN المنتج من خلايا ILC1 قد يؤدي وظيفة مماثلة لتلك التي تقوم بها خلايا NK، إلا أن البيانات المتاحة حتى الآن لا تؤكد هذا الدور بشكل قاطع. كما أن التشابه البنيوي والوظيفي بين خلايا NK وخلايا ILC1 يجعل من الصعب تقييم مساهمتهما النسبية في المناعة المضادة للأورام بالإضافة إلى ذلك، أظهرت بعض الدراسات أن أفراد المجموعة ILC1 الذين يعبرون عن TRAIL قد يكون لهم تأثير سلبي على استجابات خلايا.

فيما يخص خلايا ILC2، فإن السيتوكينات من النمط الثاني التي تفرزها تميل إلى تثبيط الاستجابات المناعية من النوع الأول مما قد يساهم في تعزيز نمو الأورام. ومع ذلك، أظهرت دراسة على نموذج فئران B16F10 أن خلايا ILC2 الرئوية التي تنتج IL-5 تحفز تجنيد الخلايا الحمضية، مما يساعد في مقاومة النقائل الرئوية.

أما بالنسبة لخلايا ILC3، فقد كشفت الدراسات الحديثة عن إمكانية دورها في تعزيز المناعة المضادة للأورام. على سبيل المثال، أظهر علاج مركب يعتمد على العلاج الكيميائي والأجسام المضادة المضادة للأورام في نموذج الفئران B16 تباطؤا في نمو الأورام تحت الجلد، حيث تبين أن القضاء على الورم يعتمد على خلايا ILC3s RORyt+CD901.1 وارتبط هذا التأثير بتسلل الخلايا البالعة داخل الورم، مما يشير إلى مساهمتها في تعديل بيئة الورم المكروية. كما كشفت دراسة أخرى أن خلايا ILC3 Np46 تثبط نمو خلايا B16F10 الورمية التي تم تعديلها لإفراز IL-12، حيث وجد أن الأورام المنتجة IL-12 كانت مكبوتة حتى في غياب خلايا T أو خلايا NK التقليدية، مما يشير إلى أن ILC3 Np46 قد تعزز المناعة المضادة للأورام من خلال تعزيز التصاق الخلايا المناعية في الأوعية الدموية داخل الورم.

وفي دراسة على مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC)، وجد أن إفراز العوامل القابلة للذوبان من خلايا ILC3s NCR يحفز تنشيط الخلايا الجذعية الميزانشيمية والخلايا البطانية. كما أظهرت النتائج وجود علاقة بين كثافة خلايا ILC3 داخل الورم وكثافة التكوينات اللمفاوية الثانوية (TLSS)، والتي ترتبط بتوقعات إنذارية إيجابية لدى المرضى. ومن المثير للاهتمام، أن تكرار وجود خلايا ILC3s NCR كان أقل في الهل المتقدمة من المرض، مما يشير إلى أن هذه الخلايا قد تلعب دوراً وقائياً في المراحل المبكرة من سرطان الرئة صغير الخلايا (مصير، ٢٠٠٣).

رابعا: السيتوكينات والعوامل القابلة للذوبان في تنشيط الخلايا اللمفاوية الفطرية (ILC)

بالإضافة إلى التفاعلات الخلوية تتلقى خلايا ILC إشارات متعددة من العوامل القابلة للذوبان، مثل السيتوكينات، والعوامل التحذيرية، والدهون، والهرمونات التي تفرزها الخلايا الظهارية والخلايا المساندة والخلايا النخوية من المحتمل أن يؤثر تطور الورم على التوازن في الأنسجة المجاورة، مما يؤدي إلى تحفيز إفراز السيتوكينات وإشارات الخطر، التي قد تنظم استجابة خلايا ILC ضمن آلية المراقبة المناعية. تستجيب خلايا NK و ILC1s لمحفزات IL-12 و IL-15 و IL-18 بينما تعتمد خلايا LC2s على IL-25 و IL-33 و TSLP في تنشيطها، في حين يتم تحفيز ILC3s بواسطة IL-23 و IL-13 ورغم وجود أدلة محدودة حول تأثير السيتوكينات المفرزة داخليا على خلايا ILC في بيئة الورم، فقد ركزت الأبحاث على دراسة تأثير إعطاء السيتوكينات خارجياً أو تحليل تأثيراتها في نماذج الفئران المعدلة وراثياً. على سبيل المثال، أظهرت دراسة أن الفئران المعدلة وراثياً ذات الإفراط في التعبير عن 15 أبدت مقاومة ضد الخلايا السرطانية من نوع B16 ميلانوما المحقونة تحت الجلد والتي تفتقر إلى جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الأول (MHC-1). في هذه التجربة استمرت الاستجابة المضادة للأورام حتى في غياب خلايا T+CD4 أو CD8+، لكن هذه الحماية اختفت بعد استنفاد خلايا NK باستخدام أجسام مضادة لـ GM1-asialo علاوة على ذلك، أثبتت بعض الدراسات أن السيتوكينات مثل IL-2 و IL-12 و IL-18 تعزز التحكم في الانبثاث الورمي من خلال تنشيط خلايا NK في نماذج الفئران، حيث أظهرت خلايا NK المحفزة مسبقاً بهذه السيتوكينات قدرة وظيفية محسنة وتأخيراً في نمو الأورام التي تفتقر إلى MHC1. ومن المثير للاهتمام، أن إحدى الدراسات الحديثة أشارت إلى أن تأثير IL-12 في تثبيط أورام الميلانوما تحت الجلد كان مرتبطاً بمجموعة فرعية من خلايا ILC3 تفتقر إلى NK1.1 ولكنها تعبر عن NKp46، وهو ما تم تحديده باستخدام نموذج فئران يعتمد على تنظيم عامل النسخ RORyt وبالإضافة إلى ذلك، يمكن لكل من خلايا NK و ILC3 التعبير عن مستقبلات (TLRS) Toll-like receptors، مما يمكنها من التعرف على أنماط الجزيئات المرتبطة بالخطر (DAMPs) في بيئة الورم. وقد تعمل هذه الجزيئات على تحفيز خلايا NK بشكل مباشر أو غير مباشر عبر تنشيط الخلايا المساعدة. ومن اللافت أن إحدى الدراسات الحديثة أظهرت أن خلايا NK لدى الفئران التي تفتقر إلى TLR3 فقدت قدرتها على الاستجابة لتحفيز السيتوكيني، مما أدى إلى زيادة معدل الانبثاث الرئوي عند تحديدها بخلايا ميلانوما B16F10 من المهم الإشارة إلى أن خلايا ILC المساعدة تعتمد بشكل أساسي على العوامل القابلة للذوبان في تنشيطها، في حين تعتمد خلايا NK بشكل رئيسي على الإشارات المستقبلية عبر مستقبلاتها السطحية. (المدني، ٢٠١٨). مع ذلك، فإن خلايا NK المنشطة بالسيتوكينات تكون أكثر استجابة للإشارات المستقبلية مقارنة بالخلايا غير النشطة. وعادة ما تقوم الخلايا النخوية أو الخلايا المتغصنة (DCs) بإفراز السيتوكينات التي تحفز خلايا NK، حيث تشير بعض الدراسات إلى أن خلايا NK الساذجة لا تكتسب قدرتها الكاملة على القتل إلا بعد تفاعلها مع الخلايا المتغصنة أو البلعمية، في عملية يُشار إليها بـ "تنشيط خلايا NK"، والتي قد تتأثر أيضاً بالميكروبيوتا. ومن الجدير بالذكر أن آلية مماثلة للتأزر بين تحفيز السيتوكينات وإشارات NCR قد وصفت مؤخراً في خلايا ILC3s + NCR

الخاتمة:

تعد الخلايا الليمفاوية الفطرية (ILCS) مكونات أساسية في جهاز المناعة الفطري، حيث تلعب دوراً حاسماً في المراقبة المناعية للسرطان من خلال استجابتها السريعة للعوامل القابلة للذوبان وإنتاج السيتوكينات المنظمة للمناعة. تمتلك خلايا NK، وهي أحد أصناف خلايا ILCS، القدرة الأكثر وضوحاً على التعرف على الخلايا السرطانية والقضاء عليها، مما يجعلها هدفاً بارزاً في العلاجات المناعية المضادة للسرطان. ومع ذلك، فإن الأدلة حول دور خلايا ILC المساعدة في السرطان لا تزال محدودة، إذ يمكن لهذه الخلايا أن تؤدي أدواراً متناقضة إما في تعزيز المناعة المضادة للورم أو في التكيف مع بيئة الورم بطريقة تدعم نموه.

على الرغم من التقدم الملحوظ في فهم بيولوجيا خلايا ILCS لا يزال من الضروري إجراء المزيد من الدراسات لتحديد العوامل التي تؤثر على وظيفتها في البيئة الورمية. قد يكون من الممكن تطوير استراتيجيات علاجية تستهدف خلايا ILCS لتعزيز تأثيرها المناعي ضد السرطان، وذلك من خلال التلاعب بإشارات المناعة أو استغلال مرونتها الوظيفية. وعليه، فإن تكامل المعرفة حول خلايا ILCS مع التطورات الحديثة في العلاج المناعي قد يفتح آفاقاً جديدة لتحسين استراتيجيات علاج السرطان، مما يستدعي مزيداً من الأبحاث لفهم الدور الدقيق لهذه الخلايا وإمكانية استهدافها علاجياً بشكل فعال.

قائمة المصادر والمراجع

المراجع بالعربية

- المدني، خالد علي الفيتامينات المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية، سلسلة الثقافة الصحية، دولة الكويت، عام 2018م.
- المدني، خالد علي المعادن الغذائية المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية سلسلة الثقافة الصحية دولة الكويت عام 2019م.
- المدني، خالد علي العامر، هدى أحمد التغذية والصحة، دار المدني، جدة، المملكة العربية السعودية عام 2016م.
- المدني، خالد علي زيدان، نهلة صلاح زيدان الجبني غنى محمد التغذية الوقائية، دار المدني جدة المملكة العربية السعودية عام 2017م.
- المدني، خالد علي شاهين، فيصل بن عبد الرحيم، السمينة المشكلة والعلاج، دار المدني بجدة، المملكة العربية السعودية، ومكتبة ذات السلاسل بالكويت، ومكتبة دبي بالإمارات العربية المتحدة، ومكتبة دار الفكر بالقاهرة - جمهورية مصر العربية عام 2015م.
- المدني، خالد علي مضادات الأكسدة المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية. سلسلة الثقافة الصحية دولة الكويت، عام 2018م
- المدني، خالد علي، مضافات الأغذية وسلامة الغذاء الطبعة الخامسة، دار المدني، جدة. المملكة العربية السعودية عام 2003م.
- مصيقر، عبد الرحمن عبيد (المحرر)، الموسوعة العربية للغذاء والتغذية (الطبعة الأولى). أكاديمية المركز العربي للتغذية المنامة، البحرين عام 2009م.

References

- Blaisdell A, Crequer A, Columbus D, Daikoku T, Mittal K, Dey SK, Erlebacher A. Neutrophils oppose uterine epithelial carcinogenesis via debridement of hypoxic tumor cells. *Cancer Cell*. 2015;28(6):785-99—
- Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):135-46—
- Fridman WH, Galon J, Pages F, Tartour E, Sautes-Fridman C, Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res*. 2011;71(17):5601-5—
- Jaiswal S, Chao MP, Majeti R, Weissman IL. Macrophages as mediators of tumor immunosurveillance. *Trends Immunol*. 2010;31(6):212-9—
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70—
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-71—
- Teijeira Á, Palazón A, Garasa S, et al. CD137 on inflamed lymphatic endothelial cells enhances CCL21-guided migration of dendritic cells. *FASEB J*. 2012;26(8):3380-3392.
- McKee SJ, Doff BL, Soon MS, Mattarollo SR. Therapeutic efficacy of 4-1BB costimulation is abrogated by PD-1 blockade in a model of spontaneous B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(3):191-197.
- Yu J, Freud AG, Caligiuri MA. Location and cellular stages of natural killer cell development. *Trends Immunol*. 2013;34(12):573-82.