

الوراثة اللاجينية: دور العوامل النفسية والبيئية في الإصابة أو الوقاية من السرطان

Epigenetics: The role of psychosocial and environmental factors in the incidence or prevention of cancer

تاريخ النشر: 2024/06/24

تاريخ القبول: 2024/06/19

تاريخ الإرسال: 2024/04/30

مريامة حنصالي¹، نسرين سلاطنية²

¹ مخبر الدراسات النفسية والاجتماعية، جامعة بسكرة، الجزائر ،

EMAIL: meriama.hansali@univ-biskra.dz

² مخبر الدراسات النفسية والاجتماعية، جامعة بسكرة، الجزائر ،

EMAIL: nessrine.selatnia@univ-biskra.dz

الملخص

يهدف هذا المقال إلى الكشف عن التفاعلات المعقدة بين العوامل البيولوجية والنفسية والاجتماعية، في إطار ما يعرف بالوراثة اللاجينية. حيث يسعى إلى تبين دور العوامل النفسية والبيئية في الإصابة أو الوقاية من مرض السرطان، وذلك بالتركيز على تأثيرات الأنماط الغذائية غير الصحية والأساليب اللاتكيفية في التعامل مع التحديات اليومية على الصحة العامة، من خلال التركيز على محورين أساسيين في تحديد معالم الصحة والمرض وهما: المحور ما تحت المهادي-النخامي-الكظري "HPA" والمحور المعوي- المناعي- الدماغى. ومن خلال فهم هذه التفاعلات المعقدة، يمكن تطوير استراتيجيات وقائية لتحسين الصحة العامة والوقاية من الإصابة بالسرطان.

الكلمات المفتاحية: الوراثة اللاجينية؛ العوامل النفسية؛ العوامل البيئية؛ مرض السرطان.

المؤلف المرسل: مريامة حنصالي ، الإيميل: meriama.hansali@univ-biskra.dz

Abstract:

This article aims to uncover the complex interactions between biological, psychological, and social factors within the framework of epigenetics. It seeks to elucidate the role of psychological and environmental factors in either predisposing to or protecting against cancer, focusing on the impact of unhealthy dietary patterns and maladaptive coping mechanisms with daily challenges on public health. The article also emphasizes two fundamental axes in delineating the features of health and disease: **the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis** and **the Gut-immune-brain axis**. By understanding these intricate interactions, preventive strategies can be developed to improve public health and prevent cancer.

Keywords: Epigenetics; Psychological Factors; Environmental Factors; Cancer.

مقدمة:

الوراثة اللاجينية أو ما فوق الوراثة هو أحد فروع علم الأحياء والذي يهتم بتأثير العوامل البيئية على التعبير الجيني، فهي إذن بمثابة استجابة خلوية للبيئة المحيطة بما في ذلك البيئة النفسية للفرد. ينتج تفاعل الجينات مع المحيط الخارجي ما يعرف بالنمط الظاهري والذي بمقتضاه اتخذت البحوث النفسية منحى جديدا/ قديما رسخ العلاقة بين ما هو بيولوجي-عضوي من جهة و نفسي اجتماعي من جهة أخرى.

لقد اثبتت الدّراسات الحديثة خلال العقدين الأخيرين أنّ لسلوكنا القدرة على التأثير في التعبير الجيني للحمض النووي أو تثبيطه أو تعديله، و أنّ العديد من الأمراض كأمراض القلب الوعائية، والسرطان..الخ، وحتى العقلية منها هي نتاج أنماط غير صحية في سلوكياتنا اليومية كعادتنا الغذائية والتدخين والإدمان على الكحول وكذا طريقة برمجتنا



لأوقات الراحة والعمل، واستراتيجياتنا في التعامل مع منغصات الحياة اليومية، فخبرات الفرد الشخصية ضمن بيئته الاجتماعية والثقافية والاقتصادية لها تأثير حاسم على صحته العقلية والبدنية، ويمكنهما تعديل عمل الجينات الموروثة .

يتم التحكم في الجينات من خلال نوعية الطعام الذي يتم تناوله وكميته، ومواقيت وكيفية تناوله، وكذا من خلال ما يعتمد من جداول زمنية لمواقيت الراحة والعمل، ومن خلال نوعية العلاقات الاجتماعية التي تقام على المستويين الشخصي والاجتماعي. يعمل هذا النسق المعقد المكون مما هو بيولوجي و نفسي واجتماعي بمثابة ميكانيزم فوق جيني يفعل أو يثبط التعبير الجيني دون المساس بتسلسل الحمض النووي.

سننترق في هذه المقالة إلى انعكاسات الأنماط الغذائية اللاصحية على الجهاز الغدى وتأثيراته على التمثيل الغذائي من جهة، وعلى الأساليب اللاتكفية المتبعة في التعامل مع منغصات الحياة اليومية من جهة أخرى من خلال التركيز على محورين رئيسيين في تحديد معالم الصحة والمرض هما:

- المحور ما تحت المهادي – النخامي-الكظري "HPA".
- المحور المعوي – المناعي – الدماغ " The gut-immune-brain axis".

1. تعريف الوراثة اللاجينية/ ما فوق الوراثة Epigenetics:

يشير التعريف الكلاسيكي للوراثة اللاجينية كما اقترحه كونراد وادينجتون في الخمسينيات (Conrad & Waddington, 1950) إلى تلك الظاهرة الوراثية التي يمكن نقلها بثبات بين الأجيال، نتيجةً للتغيرات في الكروموسوم دون أن يمس هذا التغير تسلسل الحمض النووي (Berger et al, 2009)

فالوراثة اللاجينية تجسد "دراسة التغيرات في وظائف الجينات التي يمكن نقلها بالانقسام الخلوي و/أو التماثلي والتي لا تنطوي على تغيير في تسلسل الحمض النووي"،

عادةً ما تحدث هذه التغيرات في مجموعة من أنواع الخلايا ولكن في بعض الأحيان قد تكون هذه التغيرات خلوية.

كما أنّها (الوراثة اللاجينية) تشير إلى تلك العمليات البيولوجية التي تؤثر على تعبير الجينات بدون تغيير في التسلسل الجيني نفسه. في هذه العمليات، يتم تعديل كيفية قراءة الجينات وتفاعلها مع البيئة والعوامل الداخلية الأخرى، مما يؤدي إلى تغيير في التشكيل والوظيفة الخلوية دون تغيير في التركيب الجيني الأساسي. ويعني ذلك أنّ الجينات ليست العامل الوحيد في تحديد سلوك الفرد أو إصابته بالأمراض، بل يتم تأثير التعبير الجيني بواسطة البيئة الخارجية والعوامل النفسية التي يتعرض لها الفرد. وبالتالي، يمكن أن يؤدي التفاعل بين الجينات والعوامل البيئية والنفسية إلى ظهور أمراض معينة، بما في ذلك السرطان.

2. السلوك الغذائي:

عبر أحد المهتمين بتأثيرات الساعة البيولوجية على الوظائف الحيوية عن أهمية التغذية قائلاً: (We are what we eat, When we eat & how we do it) فالطعام هو إحدى الحاجات الرئيسية للحفاظ على البقاء، وعليه أكدت المقولة على نوعية الطعام الذي نأكله ووقت تناوله والطريقة التي نتناوله بها وكلها سلوكيات قد تتضمن من العادات اللاصحية ما يعرضنا للإصابة بالأمراض وعلى رأسها السرطان. يقول الرسول صلى الله عليه و سلم "نحن قوم لا نأكل حتى نجوع ، وإذا أكلنا لا نشبع " وقال "المعدة بيت الداء".

ولهذا ظهر ما يُعرف Chrono-nutrition، وهي علم يجمع بين مكونات البحث الغذائي مع علم الكرونوبيولوجيا Chronobiology، حيث اكتسبت اهتمامًا متزايدًا مع تأكيد البحوث العلمية على التأثير البيولوجي للأنظمة البيولوجية على الاستجابة الغذائية. في الواقع، "متى نأكل" مرتبط بجهاز التوقيت البيولوجي الداخلي (الساعة البيولوجية) لدينا، والذي يعمل على مدار 24 ساعة، ويؤدي دورًا رئيسيًا في تنظيم متعدد العمليات الفسيولوجية والميتابولية في الإنسان. (Lotti et al., 2023, P 1490).

يتم تحفيز الإحساس بالجوع من خلال "Ghrelin" و هو بببتيد مكون من 28 حمض أميني - يعمل على زيادة الرغبة في تناول الطعام وذلك من خلال تحفيز افراز بببتدين عصبيين من النواة المقوسة بمنطقة ما تحت المهاد، إضافةً إلى ذلك يمارس تأثيرات تحفيزية على الدهون وحركة المعدة ويمثل وسيطاً مهماً لاستتباب الجلوكوز. و تشمل الوظائف الفسيولوجية الأخرى للجريلين " Ghrelin " على تعديل تكاثر الخلايا والجهاز المناعي والغضاريف وتوازن العظام والنوم (Laermans et al ,2015, P 1).

إضافةً إلى الشهية وحركة الأمعاء، للجريلين العديد من الوظائف كإطلاق هرمون النمو من الغدة النخامية الأمامية، وأدوار في الجهاز القلبي الوعائي والجهاز المناعي. يتم التعبير عن الجريلين ومستقبلاته في العديد من أنواع السرطان ويلعب دوراً في العمليات المرتبطة بتطوره بحيث يزيد من تكاثر الخلايا، وهي السمة المميزة للسرطان. (Chopin et al,2011)

على المستوى الحشوي يفرز "Ghrelin" من قبل العديد من الأنسجة الأخرى (الجهاز الهضمي (المعدة)، المبيض، قشرة الغدة الكظرية، وبعض مناطق الجهاز العصبي المركزي)، (Morante ,2020, P2). و تشهد مستويات بلازما الغريلين تقلبات على مدار اليوم اين يبلغ ذروته نهارة وينخفض إلى أدنى مستوياته ليلاً. كما يختلف مستواه باختلاف وقت التغذية، أو عاداتنا الغذائية في تناول الطعام، كما يقود نشاط هذا الهرمون على مستوى خلايا الكبد الى تغيرات نهارية في تركيب الدهون الثلاثية في الكبد (Qin Wang et al;2018, p:2) والكامنة وراء سرطان الكبد الدهني الناتج عن الإدمان على الكحول .

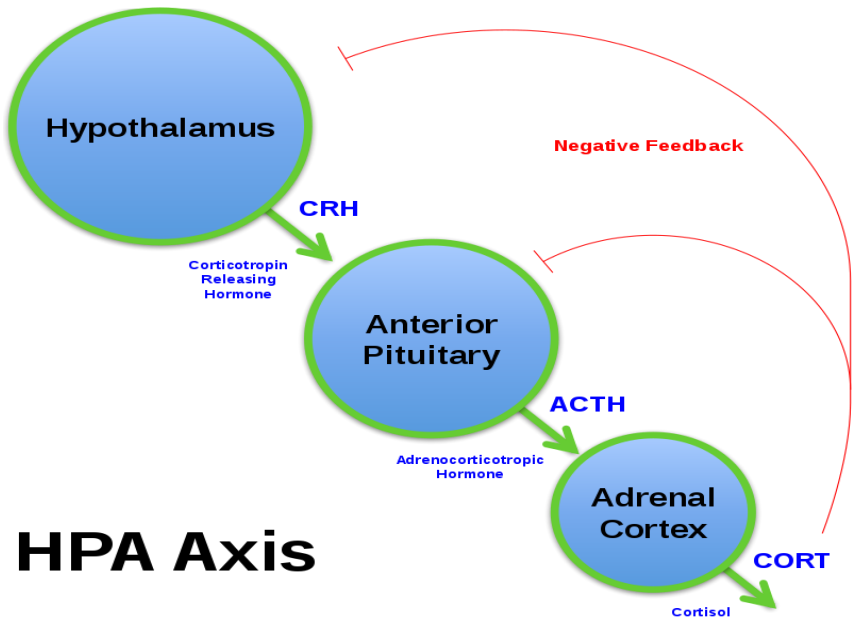
وفيما يلي استعراض للمحورين الأساسيين في فهم كيفية تأثير الأنماط الغذائية غير الصحية على الجهاز الغددي وتأثيراتها على التمثيل الغذائي، بالإضافة إلى الأساليب غير الصحية في التعامل مع تحديات الحياة اليومية وهما:

• المحور ما تحت المهادي –النخامي-الكظري-The hypothalamic-pituitary-
"HPA" adrenal (HPA) axis.

حسب قاموس APA علم النفس (APA Dictionary of Psychology)، يعدّ نظام المحور ما تحت المهادي-النخامي-الكظري أحد الأنظمة الرئيسية في الثدييات التي تحافظ على توازن الجسم من خلال تنظيم النظام العصبي النمائي الهرموني والعصبي التلقائي، كما يساعد في تنظيم عمليات متنوعة مثل استهلاك الطعام، والهضم، واستخدام الطاقة (في شكل استقلاب الجلوكوز)، والتكاثر والسلوك الجنسي، ووظائف القلب والأوعية الدموية، واكتساب واسترجاع الذاكرة، والعاطفة، وبشكل أيضاً جوهر الاستجابة الفسيولوجية للضغوط. تحفز مخرجات الأميجدالا نواة النخامة الجانبية لإفراز هرمون الفازوبريسين (AVP) وعامل الإفراز للهرمون المحرر من القشرة الكظرية (CRF) إلى النظام الهرموني-النخامي الغدي. يتبع نمط الإفراز إيقاعاً دورياً (سيركادياً) حيث تحدث أعلى مستويات الفازوبريسين وCRF المتداولة في الدورة الدموية في الصباح الباكر، وتراجع تدريجياً طوال النهار إلى أدنى مستوياتها في الليل. في حالة وجود مواجهات، يختفي هذا الإيقاع الدوري (السيركادي) وتبقى الإفرازات مرتفعة لتمكين الجسم من التحرك بشكل صحيح لمواجهة أو تجنب هذه المواجهات كجزء من متلازمة التكيف العامة. يحفز الفازوبريسين وCRF بشكل تآزري تكوين وإفراز الهرمون القشري من الغدة النخامية الأمامية، الذي بدوره ينظم إنتاج وإفراز الكورتيكوتروبين وغيره من الغلوكوكورتيكويدات من الطبقة الخارجية (القشرة) للغدة الكظرية إلى الدورة الدموية.

يعمل الكورتيزول بشكل غير مباشر على تثبيط إنتاج وافراز الفازوبريسين و CRF الإضافي من خلال تأثيره على الحصين ومناطق دماغية أخرى، مكوناً بذلك حلقة رد فعل سلبية تنظيمية ذاتية (APA Dictionary of Psychology). وفيما يلي:

رسم توضيحي: للمحور ما تحت المهادي- النخامي - الكظري (CRH)،
وللمرمونات المحررة من طرفه)



HPA Axis

كما وتجدر بنا الإشارة إلى أنّ اضطراب نشاط أو آلية عمل هذا المحور النخامي الغدي الكظري يتدخل في الفسيولوجيا الباثولوجية للعديد من الحالات، مثل اضطرابات المزاج، واضطرابات القلق، واضطرابات الأكل، والسمنة، وتعاطي الكحوليات، والأرق، واضطرابات الجهاز الهضمي، وأمراض القلب والأوعية الدموية، ومتلازمة التعب المزمن (Fibromyalgia)، و Chronic Fatigue Syndrome، ومتلازمة الألم المزمن

والسرطان، والتهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid Arthritis) وغيرها من الأمراض المناعية الذاتية. وهذا ما يعكس ويعلل الاهتمام المتزايد بدور محور HPA في الصحة النفسية والجسدية، فهو يعمل كنظام تنظيمي يتفاعل مع البيئة الخارجية للحفاظ على التوازن الداخلي للجسم، ولكن استجابته المفرطة أو المستمرة قد تسبب تأثيرات سلبية على الصحة العامة.

● المحور المعوي-الدماغي-المناعي The Gut-Immune Brain Axis:

يشكل هذا المحور نقطة تقاطع واهتمام للعديد من التخصصات العلمية، وجوهر الدّراسة فيه هو تأثيراته المحتملة على الجهاز العصبي المركزي. ويُمثل المحور المعوي-المناعي-الدماغي شبكة اتصال ثنائية الاتجاه تربط بين الأنظمة العصبية الدماغية والأمعاء. هذه الشبكة ليست فقط تشريحية، بل تمتد لتشمل الطرق الهرمونية والسوائلية (الدم) والألياف والمناعية. أيضاً يربط الجهاز العصبي الودي، والمحور القشري-النخامي-الكظري (HPA)، والأعصاب داخل الجهاز الهضمي بين الأمعاء والدماغ، مما يسمح للدماغ بالتأثير على أنشطة الأمعاء، بما في ذلك نشاط الخلايا الفعالة المناعية (Appleton,2018, P28). ويتكون النظام البيئي المعوي من ثلاثة عناصر رئيسية تعمل بشكل تآزري وهي:

➤ الغشاء (الحاجز) المخاطي المعوي Intestinal mucosal barrier:

تقوم خلايا هذا الغشاء بإقامة حاجز بين البيئات الخارجية التي قد تكون في بعض الأحيان معادية وممرضة والبيئة الداخلية. كما تتحمل هذه الأغشية المخاطية أيضاً مسؤولية امتصاص العناصر الغذائية وإفراز الفضلات، مما يتطلب حاجزاً نافذاً انتقائياً. (Tutner, 2009) تضع هذه الوظائف الطبقة الظهارية للغشاء المخاطي في

مركز التفاعلات بين الجهاز المناعي للغشاء المخاطي ومحتويات الأمعاء الغروية، بما في ذلك الأجسام المضادة الغذائية ومنتجات الميكروبات (Turner, 2009, P 799) .

➤ ميكروبيوتا الأمعاء Gut Microbiota:

الميكروبيوتا المعوية هي نظام بيئي مكون من تريليونات الكائنات الدقيقة، بما في ذلك البكتيريا والفيروسات والفطريات و الجراثيم العتيقة (Archaea، العتائق) وبعض الطفيليات. وتعمل كعضو متصل تماماً بالأنظمة الحيوية الأخرى في الجسم، حيث تتفاعل معها لتنظيم مختلف الأنظمة الفيزيولوجية، بما في ذلك الجهاز المناعي والجهاز الهضمي والجهاز العصبي. لذلك، من الواضح أنّ التغير في توازن الفلور العضوي في الأمعاء يمكن أن يشجع على حدوث مختلف الأمراض المزمنة، مثل السمنة والسكري والمتلازمات الأيضية الأخرى، والسرطان، والأمراض المناعية الذاتية (Lotti et al., 2023, P1493).

ويظهر هذا التغيّر بشكل جلي في متلازمة التمثيل الغذائي (متلازمة الأيض) The Metabolic Syndrome والتي تعدّ من أكثر الأمراض غير السارية شيوعاً في العالم. وتتسبب متلازمة التمثيل الغذائي في آثار مباشرة على الصحة وتزيد من خطر الإصابة بالسرطان. فالتغيرات التي تطرأ على بنية ووظيفة ميكروبيوتا الأمعاء كافية لتعزيز متلازمة التمثيل الغذائي، والالتهاب والسرطان. ومن بين العوامل النمطية التي ترتبط بمتلازمة التمثيل الغذائي، نجد اضطراب النظام الدوري هذا الأخير التي يتسبب في تغيير مجتمعات الميكروبيوم ويمكن أن يضعف أيضاً عمليات التمثيل لدى المضيف الحيوي (البيولوجي) - ويشير المضيف إلى الكائن الحي الذي يُستضاف عليه الكائن الحي الآخر ويسمح له بالتكاثر أو الاستفادة منه بطرق مختلفة. على سبيل المثال، في عالم

الفيروسات، يمكن لفيروسات معينة أن تستخدم خلايا حية كمضيف لها للتكاثر والانتشار. وتستخدم هذه الظاهرة في العديد من العمليات البيولوجية، مثل نقل الجينات أو إنتاج المواد الحيوية، وتوازن الطاقة (الاستتباب) **Energy Homeostasi** والمسارات الالتهابية **Inflammatory Pathways** ، والتي تؤدي إلى متلازمة التمثيل الغذائي.

➤ الجهاز المناعي المعوي **Intestinal Immune System**:

يتألف الجهاز المناعي المعوي من مكونات فطرية وتكيفية. حيث يشتمل على العديد من الخلايا مثل: الخلايا الليمفاوية الفطرية (ILC)، والبلعميات **Macrophages**، والخلايا المتغصنة **Dendritic Cells (DCs)**، والحضامات أو اليوزينات **Eosinophils**، بالإضافة إلى الخلايا الظهارية **Epithelial Cells** التي تتمتع بأنشطة مناعية ديناميكية. تشمل بعض هذه الخلايا التي تؤدي وظائف مناعية ديناميكية الخلايا الظهارية المعوية (IECs)، والخلايا الكأسية (الإفرازية) **Goblet Cells**، وخلايا بانيث **Paneth Cells**، والخلايا **Microfold (M)**. من خلال إفراز وسائط تؤثر على التكوين البكتيري للأمعاء وتتحكم في تسلسل الكائنات الدقيقة الضارة، تُسهم هذه الخلايا في الدفاع عن الحاجز المعوي. من خلال إنتاج خلايا الإفراز المخاطي والتي تعمل كآلية دفاعية فيزيائية (Shemtov, 2022, P4164).

والمثير للاهتمام أن يوفر المحور المعوي- المناعي- الدماغى منظورا عصبيا مناعيا متكاملأ لفهم كيفية تأثير الساعة السيركادية على فيزيولوجيا السرطان وتطوره.

حيث تلعب الساعة السيركادية دوراً مهماً في تنظيم العديد من العمليات الحيوية في الجسم، بما في ذلك التكاثر الخلوي والتمايز وإصلاح الضرر في الحمض النووي

والبروتين. حيث تعتبر تنظيمات الساعة البيولوجية مسؤولة عن ضبط سير هذه العمليات وتنسيقها بشكل منتظم.

وفي حالات السرطان، قد تحدث اضطرابات في الساعة البيولوجية، مما يؤثر على التوازن الطبيعي للتكاثر الخلوي والتمايز وإصلاح الضرر الجيني. هذا الاضطراب يمكن أن يساهم في ظهور وتطور السرطان، حيث يُفقد الخلايا السرطانية القدرة على التحكم السليم في عملياتها الحيوية، مما يؤدي إلى تكاثرها بشكل غير منتظم وغير مسيطر.

ويحدث هذا التأثير (للساعة السيركادية على مرض السرطان) تحديداً من خلال هرمون الساعة البيولوجية "الميلاتونين" والذي هو عبارة عن هرمون عصبي-غدي، يُفرز بشكل أساسي من قبل الغدة الصنوبرية استجابةً لتعرض نواة فوق التصالبية (SCN) لدورات الضوء والظلام. كما يفرز من قبل أعضاء أخرى، بما في ذلك الجلد والشبكية ونخاع العظم والجهاز الهضمي. والدور الرئيسي لهذا الهرمون العصبي هو تنظيم الإيقاع الدوري، مما يسمح للجسم بضبط وظائفه وفقاً للاختلافات بين النهار والليل، مثل تنظيم درجة حرارة الجسم الأساسية ودورات النوم والاستيقاظ. بالإضافة إلى ذلك، يُعتبر الميلاتونين عاملاً مضاداً للأكسدة. حيث يؤدي هذا الدور عن طريق تنقية مباشرة للمواصفات النشطة الأكسجينية و/أو النيتروجينية المتراكمة، أو عن طريق تنظيم التوازن بين الإنزيمات المضادة للأكسدة والمؤيدة للأكسدة. هذه الميزة فتحت رؤى جديدة لاستكشاف استخدام هذا الهرمون في الأمراض الالتهابية، بما في ذلك مرض التهاب الأمعاء والأورام (Jurjus, 2024, P1).

أما على مستوى الجهاز العصبي فتتواجد العديد من الأنظمة المناعية كالحاجز الدماغي الدموي، و خلايا الدبق النجمية و الدبقية الصغيرة... الخ. ولقد وثقت البحوث

العلمية في هذا الصدد التفاعلات القائمة بين الدماغ والأمعاء عبر المحور المعوي – المناعي-الدماغي. فمن منظور المقاربة الكرونوبولوجية يعطل الجليرين إشارات النوى التصالبية بوجود الطعام ليصبح هذا الأخير هو المزامن المسيطر متسببا في فك الارتباط بين الساعات الطرفية والساعة الرئيسية (Laermans et al ,2015, P2)، ما يقود لتعطيل افراز الميلاتونين الهرمون الليلي الكابح لنشاط الخلايا السرطانية. والمضاد للأكسدة والالتهابات.

يقود تأخير الساعة البيولوجية بفعل تغيير مواعيد الطعام الى خلل ايقاعي يخل بنظام التواصل مع الساعة البيولوجية المركزية بالدماغ و باقي الساعات الطرفية من جهة وبين هذه الساعات على مستوى الأعضاء والانسجة والخلايا ما يفسر التكاثر غير الطبيعي للخلايا السرطانية بالجسم.

3. العوامل المتسببة في الإصابة بالسرطان:

تعدّ العوامل المتعلقة بالنظام الغذائي ونمط الحياة من المحددات الرئيسية لخطر الإصابة بالسرطان، حيث تعتمد بعض أنواع السرطان على العادات الغذائية أكثر من غيرها. (Nencioni et al,2019,p 1). إذ يلعب النظام الغذائي دورًا مركزيًا في الشبكة الاتصالية الساعية الميكروبية، حيث تؤثر عادات الأكل مباشرة على كل من الإيقاعات السيركادية وميكروبيوتا الأمعاء. هذه الأخيرة التي تلعب دوراً حاسماً في الحفاظ على التوازن المناعي والأضي والحماية ضد الأمراض الفيروسية. وقد تمّ ربط تغيير تركيب البكتيريا المعوية (التوازن المختل) بتكوين العديد من الأمراض الالتهابية والعدوى.

وقد اتسعت دراسات عواقب "اضطراب أنماط الحياة" بشكل كبير. إذ يمكن أن تسبب العوامل المرتبطة بنمط الحياة والبيئة في المجتمعات الحديثة (مثل الإضاءة

الصناعية، والتغيرات المفاجئة في الرحلات الجوية، والعمل بنظام الورديات، واللجوء إلى الأغذية الطاقوية) اضطرابات في النظام السيركادي، وبالتالي تؤثر بشكل سلبي على صحة الفرد. وتُظهر الأدلة المتزايدة على وجود علاقة تبادلية معقدة بين الأيض والنظام السيركادي، حيث تؤثر الاضطرابات في نظام واحد على النظام الآخر.

من منظور الجينوم الغذائي، يمكن أن تؤثر المتغيرات الوراثية في جينات الساعة على صحة الأيض وتعديل الاستجابة الفردية للنظام الغذائي. (Franzago et al, 2023) وقد يؤدي ذلك إلى عدم الاستقرار الجيني ويعزز تكوين السرطان. إذ ربطت نتائج العديد من الدّراسات شأن دراسة (Nelson et al, 2022; Savvidis & Koutsilieris, 2012; Selvaraj et al, 2023) الأمراض الأيضية والسرطان بالتحوّلات في جينات الساعة البيولوجية. وأكّدت على أنّ التشوه في الأيقاعات الدورية يؤدي إلى حالة التهابية واضطراب في وظيفة الجهاز المناعي، مما يعزز بدوره الظهور المبكر لعدّة أمراض قلبية وأيضية وسرطانية.

كما تزايدت مؤخرًا الأدلة المتعلقة بأنّ الأشخاص الذين يسهرون ليلاً يعانون من زيادة في مخاطر الإصابة بأنواع مختلفة من السرطان، مثل سرطان الثدي وسرطان البروستاتا وسرطان القولون. ويرجع ذلك إلى فكرة أنّ اضطراب الساعة البيولوجية الناجم عن اضطرابات النوم، قد يزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان. علاوة على ذلك، يمكن أن يعزز اضطراب الساعة البيولوجية بقاء الخلايا السرطانية، عن طريق جعلها أكثر طلاقة في استخدام مصادر الطاقة المتاحة. (Lotti et al, 2023, P1492)

زيادة على النظام الغذائي ونمط الحياة، نجد التوتر في مقدّمة العوامل المسببة للسرطان -على الرغم من عدم العثور على دليل قاطع يثبت ضلوعه المباشر في الإصابة

بمرض السرطان-. ولا يمكننا الحديث عن العلاقة بين التوتر والإصابة بالسرطان دون الإشارة إلى المحور التحت مهادي - النخامي - الكظري (HPA) الذي يعدّ النظام الرئيسي للاستجابة للتوتر. إنه الرابط العصبي الغددي Neuroendocrine بين التوتر المُدرك والتفاعلات الفسيولوجية إزاء التوتر.

وتتجلى وظيفة المحور التحت مهادي - النخامي - الكظري في إطلاق الجلوكوكورتيكويدات التي تنشط الاستجابات الفسيولوجية القصيرة المدى للتوتر. وعندما يعيش الفرد في حالة مزمنة من التوتر، فإنّ قدرته على التكيف تتأثر بشكل سلبي. حيث يمكن أن تتجلى آثار هذا التوتر المزمن طويل الأمد في انخفاض عام في اللياقة البدنية أو الصحة المناعية، وأيضاً قد لوحظ أنّ اضطرابات محور HPA وزيادة إفراز الكورتيزول قد ترتبط بزيادة خطر الإصابة ببعض أنواع السرطانات. علاوة على ذلك، يمكن لهرمون التحرير الكورتيكوتروبين أن يؤثر على تفاعل الجهاز المناعي وتمثيل الخلية والنمو الورمي.

كما يتضح تأثير التوتر على جهاز المناعة في الجسم، من خلال تسببه في زيادة احتمالات التدخين أو تناول الكحول، وهما عوامل خطر معروفة للإصابة بالسرطان.

فوفقاً للوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)، تُصنف الكحول على أنّها مسبب مؤكد للسرطان. حيث تمت الإشارة إلى دور الإيثانول في عملية تكوين السرطان. إذ أظهر (الإيثانول) ومنتجاته الوسيطة خصائص مباشرة سرطانية و/أو جينوتوكسيدية (السموم الجينية أو المواد الكيميائية التي تؤثر على الجينات). كما يُعد الإيثانول منظماً لنشاط الإنزيمات المسؤولة عن تحييده وقد يعمل كمذيب للجزيئات السرطانية الأخرى، مما يعزز اختراقها الخلوي. أيضاً يتفاعل الإيثانول مع حمض الفوليك والتبغ مما يؤثر على

عمليات التثبيط و/أو تعديل الحمض النووي من خلال تعزيز التحولات الجينية. زيادة على ذلك؛ يعدّ الإيثانول مؤكسد جسدي نظامي، يؤدي إلى تأكسد الدهون، وإنتاج البروستاغلاندينات، وتكوين الجذور الحرة وتنظيم تجدد الخلايا. **Stepien et al, (2016)**

كما يعدّ التبغ عامل رئيسي يرتبط بارتفاع خطر الإصابة بالسرطان. لاحتواءه على مجموعة من المواد الكيميائية الضارة (النيكوتين والتار والفورمالدهيد والبنزوبيرين والكثير من المواد الأخرى) التي يمكن أن تسبب تلفًا في الخلايا وتزيد من احتمالية تطور السرطان. وأيضا التسبب في تلف الحمض النووي وتحفيز نمو الخلايا السرطانية.

أما فيما يخص العوامل الجينية واللاجينية المتسببة في الإصابة بالسرطان، فقد أشارت البحوث والدراسات الوبائية إلى أنّ السرطان ينشأ من الخلايا الطبيعية السليمة في عملية متعددة الخطوات تشمل كل من التغيرات الجينية والإبيجينية. حيث تشارك العوامل الجينية والبيئية على حد سواء في دفع التغيرات الإبيجينية التي تحدث أثناء السرطان البشري، مما يؤدي إلى تغيير هيكل ووظيفة الجينوم وبالتالي المشاركة في نمو الخلية السرطانية. بشكل عام، تشير الدراسات إلى أنّ الاختلافات في الخصائص الإبيجينية بين خلايا السرطان والخلايا الطبيعية تكون أكبر بكثير من الاختلافات التي يمكن ملاحظتها بين خلايا الأنسجة الطبيعية المختلفة، حتى في مراحل تطورها الأولية. يتمثل ذلك في أن العمليات الإبيجينية التي تحدث في السرطان تظهر اختلافات كبيرة فيما يتعلق بالتركيب الجيني والوظيفة مقارنةً بالخلايا الطبيعية المختلفة، بما في ذلك الفروق بين الخلايا الليفية والخلايا الظهارية، وذلك نظرًا لأن الآليات الإبيجينية تعد المحدد الأساسي لهوية الخلايا الطبيعية. **(Ilango et al, 2020)**

الوقاية من السرطان:



في سبيل الوقاية من السرطان، لا يمكن إغفال دور النظام الغذائي. حيث يعتبر النظام الغذائي الصحي جزءاً أساسياً من نمط حياة متوازن يساهم في خفض خطر الإصابة بالسرطان. ببساطة، ما نأكله يمكن أن يلعب دوراً كبيراً في تعزيز صحتنا وتقليل المخاطر الصحية

أما عن نوعية الطعام فتؤكد البحوث على أهمية العناصر البروتينية النباتية في الوقاية من السرطان، ولقد صنفت منظمة اليونيسكو النمط الغذائي الشائع للعديد من سكان حوض البحر الأبيض المتوسط -يسمى بالنظام الغذائي المتوسطي (MediterraneanDiet)- كتراث ثقافي للإنسانية كونه يحسن الحالة الصحية العامة، ويقلل من مخاطر الأمراض غير المعدية بسبب خصائصه الأساسية و المتمثلة في:

أ. الاستهلاك العالي للخضروات والفواكه والحبوب (الحبوب الكاملة في الغالب) والمكسرات والبقوليات.

ب. الاستهلاك المنخفض للدهون المشبعة والحلويات واللحوم.

ج. تناول كميات كبيرة من الدهون غير المشبعة (خاصة زيت الزيتون).

د. استهلاك من متوسط الى مرتفع من الأسماك.

هـ. الاستهلاك المعتدل للنبيذ.

و. تناول كميات متوسطة إلى منخفضة من منتجات الألبان (الزبادي والجبن بشكل أساسي).

ويعتبر المظهرين (أ) و (ج) من السمات الرئيسية الواقية من الأمراض غير المعدية من خلال التأثيرات على الكائنات الحية الدقيقة "microbiota"، بسبب ارتباط انخفاض تناول الأحماض الدهنية المشبعة وزيادة تناول الأحماض الدهنية الأحادية والمتعددة غير المشبعة بانخفاض في الإشارات الالتهابية. إلى جانب الآليات الأخرى مثل توفير كمية عالية من مادة البوليفينول (مادة تتواجد في الأغذية النباتية مضادة للإلتهاب و الأكسدة) والمغذيات الدقيقة، فإنّ الخصائص الميكروبية للأشخاص الذين يلتزمون بنظام غذائي متوسطي يُعتقد أنها تقي من سرطان القولون. زيادة على ذلك يرتبط النمط الغذائي المتوسطي بانخفاض خطر الإصابة بسرطان المعدة. (Klement & Pazienza, 2019, PP 3-4)

وكما أشرنا سابقاً، فيما يخص توضيح التداخل بين نظام الإيقاعات السيركادية والميكروبيوم المعوي، أنّ للنظام الغذائي الذي يتبعه الفرد دور أساسي في تعديل هذا الرابط المعقد، مما يشير إلى قدرة ملحوظة على التكيف مع الآليات الأساسية. بهذا المنظور، يمكن أن تكون دراسة تأثير توقيت تناول الطعام عن طريق تنسيق عناصر من البحث الغذائي مع الكرونوبولوجيا، والتي تسمى Chrono-nutrition، لها تأثيرات كبيرة على التغذية الشخصية من حيث تقليل انتشار وعبء الأمراض (Franzago et al, 2023).

في نفس السياق، أظهرت العديد من التقارير العلمية الآثار المفيدة للصيام، فهو يعزز موت الخلايا المبرمج في نماذج سرطان القولون، ويخفض من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي لدى السرطان عموماً، والمؤكد أن جراثيم الأمعاء هي أن إحدى الآليات الرئيسية التي يحفز الصيام من خلالها عملية التمثيل الغذائي (Klement & Pazienza, 2019, P3)

يتسبب الصيام في تغير نشاط العديد من المسارات الأيضية المرتبطة بالتحول إلى وضع قادر على توليد الطاقة ونواتج الأيض من مصادر الكربون المنبعثة بشكل أساسي من الأنسجة الدهنية وجزئيًا من العضلات. تؤدي التغيرات في مستوى الهرمونات ونواتج الأيض إلى انخفاض انقسام الخلايا والنشاط الأيضي للخلايا الطبيعية وحمايتها في النهاية من مضاعفات العلاج الكيميائي.

يتم تنظيم الاستجابة للصيام جزئيًا عن طريق توزيع مستويات الجلوكوز والأنسولين والجلوكاجون وهرمون النمو (GH) والجليكوكورتيكويد "glucocorticoids" والأدرينالين. خلال مرحلة ما بعد الامتصاص الأولية ، والتي تستمر عادةً من 6 إلى 24 ساعة ، تبدأ مستويات الأنسولين في الانخفاض وترتفع مستويات الجلوكاجون ، مما يعزز انهيار مخازن الجليكوجين الكبدية (التي تنضب بعد حوالي 24 ساعة) وما يترتب على ذلك من إطلاق الجلوكوز للحصول على الطاقة . يحفز الجلوكاجون ومستويات الأنسولين المنخفضة أيضًا تكسير الدهون الثلاثية (التي يتم تخزينها بشكل أساسي في الأنسجة الدهنية) إلى الجلسرين والأحماض الدهنية الحرة. (Nencioni et al ,2019, PP2-3)

وعلى اعتبار أنّ اختلالات الساعة البيولوجية تحدث تغييرًا واضحًا في الأنماط الدورية للجسم نتيجة لعدم توافق الساعة الداخلية مع الإشارات الخارجية الموقّعة بشكل غير صحيح، فمن المنطقي الاعتقاد بأنّ اختلالات الساعة البيولوجية يمكن أن تؤدي إلى عواقب سلبية على صحة الإنسان. وقد اقترح أنّ اختلال الساعة البيولوجية يمكن أن يؤدي إلى التحول الخلوي والتكاثر وتكوين الأورام. وقد صنفت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC) العمل الليلي الذي ينطوي على اختلال في الساعة البيولوجية كمحتمل مسرطن للإنسان بالنسبة لسرطانات الثدي والبروستاتا والقولون. ومنه يمكن اقتراح ضرورة تحسين نوعية النوم من خلال الحصول كمية كافية من النوم وتنظيم

أوقاته، وتجنب التعرض للأشعة الزرقاء من خلال التقليل من استخدام الأجهزة الإلكترونية مثل: الهواتف الذكية والأجهزة اللوحية قبل النوم، حيث يمكن أن تعطل الإضاءة الزرقاء الإشارات البيولوجية للجسم. أيضا تجنب تناول الوجبات الثقيلة قبل النوم وذلك لتعزيز نشاط الساعة البيولوجية. (Palomar, 2021)

زيادة على ذلك، لا يمكن الحديث عن الوقاية من السرطان دون التطرق إلى ضرورة الإقلاع عن التدخين. حيث يمكن أن يؤدي تجنب التدخين وتجنب التعرض لدخان التبغ إلى الحد بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطانات الرئة، والكلى، والمثانة، والرأس والعنق، وعدة أنواع أخرى من السرطان.

خاتمة:

في نهاية المطاف، يبدو أنّ التفاعلات المعقدة بين المحور التحت مهادي-النخامي-الكظري (HPA) والمحور المعوي-المناعي-الدماغي تلعب دوراً حاسماً في تحديد معالم الصحة والمرض، وفي فهم طبيعة الأمراض المزمنة مثل السرطان. حيث تشير الأبحاث الحديثة إلى أنّ هذين المحورين يتفاعلا بشكل متبادل ومترابط، الأمر الذي من شأنه أن يؤثر على التوازن الهرموني والتنظيم الالتهابي والاستجابة المناعية والتغذية.

وعلى الرغم من أنّ السرطان غالباً ما يُصنف كمرض ينشأ من تغيرات جينية، إلا أنّ البحوث الحديثة تشير إلى أن العوامل البيئية والتغذية والتوتر والالتهابات الداخلية تلعب دوراً مهماً في تحفيز نمو الخلايا السرطانية وتطور المرض وذلك من خلال إحداث تغيرات في الجينات تجعل الخلايا أكثر عرضة للتحول السرطاني.

ومن أجل تحسين الوقاية من مرض السرطان وتحسين العلاجات المتاحة، ينبغي التركيز على دعم التوازن والتفاعلات بين هذين المحورين المهمين. كما يجب أيضاً تعزيز

الوعي بأهمية العوامل البيئية ونمط الحياة في تنظيم هذه التفاعلات، وتشجيع الممارسات الصحية المواتية لها. وذلك من خلال:

- حملات التوعية والتثقيف الصحي عبر وسائل الإعلام والتواصل الاجتماعي والفعاليات المجتمعية.
- تشجيع الأفراد على اتباع نظام غذائي صحي يشمل تناول الفواكه والخضروات والحبوب الكاملة والبروتينات الصحية، وتقليل استهلاك المواد المضرة مثل الدهون المشبعة والسكريات المضافة والملح.
- تشجيع ممارسة النشاط البدني بانتظام، حيث يساعد ذلك على الحفاظ على الوزن الصحي وتقليل خطر الإصابة بالسرطان.
- تعزيز استراتيجيات إدارة التوتر والضغط النفسية، مثل ممارسة التأمل واليوغا والتمارين التنفسية، وذلك للحفاظ على توازن هرمونات الإجهاد التي قد تؤثر على نمو الخلايا السرطانية.
- تشجيع التوعية بخطورة التعرض للمواد الكيميائية الضارة والمواد المسرطنة في البيئة، واتخاذ الإجراءات اللازمة لتقليل التعرض لها.
- تشجيع الفحص الدوري للكشف المبكر عن السرطان، حيث يمكن أن يساعد الكشف المبكر على زيادة فرص العلاج بنجاح.

- الحفاظ على الايقاعات الطبيعية للجسم من خلال تبني نمط حياة صحي يتضمن النوم الكافي والتغذية المتوازنة وممارسة النشاط البدني بانتظام وإدارة التوتر بفعالية.

ومن خلال التركيز على هذه الجوانب، يمكن تعزيز الوقاية من مرض السرطان وتحسين العلاجات المتاحة، وبالتالي تحسين جودة الحياة للأفراد والمجتمعات على حد سواء.

قائمة المراجع:

1. Appleton, J. (2018). The Gut-Brain Axis: **Influence of Microbiota on Mood and Mental Health**. Integrative Medicine: A Clinician's Journal, 17 (4), 28–32. <https://doi.org/PMC6469458>
2. Bandovkina, V. A., Kit, O. I., Frantsiyants, E. M., Sustretov, V. A., Mkhitaryan, O. V., Kaplieva, I. V., Trepitaki, L. K., & Cheryarina, N. D. (2018). **Reaction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its skin analogue to B16/F10 melanoma growth shows gender differences**. Journal of Clinical Oncology, 36 (15_suppl), e21634. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21634
3. Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhatter, R., & Shilatifard, A. (2009). **An operational definition of epigenetics**. Genes & development, 23(7), 781–783. <https://doi.org/10.1101/gad.1787609>

4. Chopin, L., Walpole, C., Seim, I., Cunningham, P., Murray, R., Whiteside, E., Josh, P., & Herington, A. (2011). **Ghrelin and cancer**. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 340(1), 65-69.
5. Franzago, M., Alessandrelli, E., Notarangelo, S., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2023). **Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition**. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2571. <https://doi.org/10.3390/ijms24032571>
6. Ilango, S., Paital, B., Jayachandran, P., Padma, P. R., & Nirmaladevi, R. (2020). **Epigenetic alterations in cancer**. *Frontiers in Bioscience-Landmark Ed*, 25(6), 1058–1109. <https://doi.org/10.2741/4847>
7. J. Laermans, L. Vancleef, J. Tack & I. Depoortere (2015) **Role of the clock gene Bmal1 and the gastric ghrelin-secreting cell in the circadian regulation of the ghrelin-GOAT system**. *Scientific Reports*. 5:16748. DOI: 10.1038/srep167481
8. Juan José Hernández Morante ,InmaculadaDíazSoler , Joaquín S. Galindo Muñoz, Horacio Pérez Sánchez, M del Carmen Barberá Ortega , Carlos Manuel Martínez and Juana M Morillas Ruiz.**Moderate Weight Loss Modifies Leptin and GhrelinSynthesis Rhythms but Not the Subjective Sensations of Appetite in Obesity Patients**. *Nutrients* 2020, 12, 916; doi:10.3390/nu12040916
9. Jurjus, A., El Masri, J., Ghazi, M., El Ayoubi, L. M., Soueid, L., Geagea, A. G., & Jurjus, R. (2024). **Mechanism of Action of Melatonin as a Potential Adjuvant Therapy in**

- Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer.**
Nutrients, 16(8), 1236. <https://doi.org/10.3390/nu16081236>
10. Lotti, S., Dinu, M., Colombini, B., Amedei, A., & Sofi, F. (2023). **Circadian rhythms, gut microbiota, and diet: Possible implications for health.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(8), 1490–1500. [https://doi.org/\[DOI\]](https://doi.org/[DOI])
11. Lotti, S., Dinu, M., Colombini, B., Amedei, A., & Sofi, F. (2023). **Circadian rhythms, gut microbiota, and diet: Possible implications for health.** *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(8), 1490–1500. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.05.00>
12. Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2019). **Fasting and cancer: Molecular mechanisms and clinical application.** *Nature Reviews Cancer*, 18(11), 707–719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>.
13. Palomar, A. (2021, September 21). The Role of Meal Timings in the Circadian System and the Association with Cancer Risk.
14. Qin Wang , Yue Yin and Weizhen Zhang. **Ghrelin Restores the Disruption of the Circadian Clock in Steatotic Liver.** *Intational Journal of Molecular Sciences* . 2018, 19, 3134; doi:10.3390/ijms19103134.
15. Rainer J. Klement & Valerio Paziienza (2019) **Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment.** *Medicina*, 55, 84; doi:10.3390/medicina55040084

16. Shemtov, S. J., Emani, R., Bielska, O., Covarrubias, A. J., Verdin, E., Andersen, J. K., & Winer, D. A. (2022). **The intestinal immune system and gut barrier function in obesity and ageing**. The FEBS Journal. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/febs.16558>
17. Stepien, M., Chajes, V., & Romieu, I. (2016). **The role of diet in cancer: the epidemiologic link**. Salud Pública de México, 58(2).
18. Thursby, E., & Juge, N. (2017). **Introduction to the human gut microbiota**. Biochemical Journal, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
19. Turner, J. R. (2009). **Intestinal mucosal barrier function in health and disease**. Nature Reviews Immunology, 9(11), 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
20. Turner, J. R. (2009). **Intestinal mucosal barrier function in health and disease**. Nature Reviews Immunology, 9, 799–809.
21. Xiong, F., & Zhang, L. (2013). **Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Developmental Programming of Health and Disease**. Frontiers in Neuroendocrinology, 34 (1), 27–46. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.11.002>