The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

بقي ثلاثة مرضى صغار أحياءً من دون مرض لسنوات بعد تلقي خلايا T تجريبية. لا تستطيع تجربة المرحلة الأولى إظهار سبب تلك النتائج

أعطت *ReMIND* خلايا *T* نُمِّيت في المختبر من دم كل مريض نفسه إلى 33 طفلًا وشابًا مصابين بأورام دماغية عالية الخطورة. وُسعت الخلايا لتستجيب لثلاثة بروتينات يمكن أن توجد في الخلايا السرطانية. كانت لدى ثلاثة مرضى فترات خالية من المرض تجاوزت 8.31 و2.41 و6.51 شهراً من أول تسريب، بما في ذلك استجابة كاملة واحدة وفق معايير التصوير. وفي مجموعة أورام جذع الدماغ العدوانية، لم تُظهر أي صورة انكماشًا أو اختفاءً كافيًا لبلوغ عتبة الاستجابة المحددة مسبقًا. وسجلت دراسة السلامة والجرعة المبكرة نفسها وفاة خطيرة بما يكفي لتُحسب ضد زيادة الجرعة وفق قواعدها. ومن دون مجموعة مقارنة، لا تستطيع الدراسة إظهار ما إذا كانت خلايا *T* هي التي سببت النتائج الثلاث.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda · Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennfier L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, Nature Medicine ,32 2493-2481 (2026) · DOI: 9-04449-026-s41591/1038.10

Correction Author

المصحح المقال ويُستخدم المصالح. تضارب إفصاح صياغة لتوضيح 2026 يوليو 22 في للمؤلفين تصحيحًا Nature Medicine نشرت الاستنتاجات. أو السريرية البيانات تتغير ولم هنا؛

→ Correction Author

بقي ثلاثة مرضى صغار أحياءً من دون مرض لسنوات بعد تلقي خلايا T تجريبية. لا تستطيع تجربة المرحلة الأولى إظهار سبب تلك النتائج

أكثر من 8.31 شهرًا. أكثر من 2.41 شهرًا. أكثر من 6.51 شهرًا.

هذه ثلاث فترات موثقة خالية من المرض، محسوبة من أول تسريب لعلاج تجريبي بخلايا T. كانت الأولى لمريض يبلغ 14 عامًا عاد لديه الورم الأرومي النخاعي عدة مرات، وانتهت المراقبة عندما غادر المريض الدراسة. وكانت الثانية لطفل يبلغ 8 أعوام مصاب بورم أرومي نجمي نادر، وكانت لا تزال مستمرة عند تاريخ قطع البيانات في الورقة. أما الثالثة فكانت لمريض يبلغ 14 عامًا عاد لديه الورم الأرومي الدبقي، وكانت مستمرة أيضًا.

قد يبدو عدّ الأشهر سريريًا وبعيدًا عن الإنسان. لكنه هنا الطريقة الصادقة الوحيدة لإبقاء الحقيقة البشرية في الصورة. لا تخبرنا الورقة كيف بدت تلك السنوات لمن عاشها. لكنها تخبرنا أن ثلاثة مرضى صغارًا مصابين بأورام دماغية عالية الخطورة كانوا أحياء من دون مرض موثق لفترات تقاس بالسنوات بعد تلقي الخلايا.

وهي لا تخبرنا أن الخلايا هي التي سببت تلك النتائج.

هذا التمييز هو العمود الفقري للقصة. كانت ReMIND دراسة مفتوحة التسمية، أي إن العائلات والأطباء كانوا يعرفون العلاج الذي أُعطي. وكانت أيضًا غير عشوائية: لم تكن هناك مجموعة مقارنة مُعيَّنة. وكانت تجربة من المرحلة الأولى، أي دراسة مبكرة صُممت أولًا لاختبار ما إذا كان يمكن تصنيع خلايا T متعددة الأهداف وإعطاؤها ودراستها بجرعة محتملة التحمل، لا ما إذا كانت تحسن البقاء. سجلت الدراسة ثلاثة تواريخ سريرية استثنائية. وسجلت أيضًا عدم وجود أي صورة أظهرت انكماشًا أو اختفاءً كافيًا لبلوغ عتبة الاستجابة المحددة مسبقًا في مجموعة أورام جذع الدماغ العدوانية، وحدثين خطيرين ربما ارتبطا بالعلاج وتضمنا تورم الورم، وحدثًا قاتلًا كان خطيرًا بما يكفي ليُحسب ضد زيادة الجرعة وفق قواعد التجربة.

السنوات حقيقية. أما إسناد السبب فغير مؤكد. والحقيقتان تستحقان أن تكونا في صلب القصة.

علاج مصنوع من دم كل مريض نفسه

يُسمى العلاج **TAA-T**، وهو اختصار للخلايا T النوعية لمستضدات مرتبطة بالورم. خلايا T هي خلايا مناعية تستطيع التعرف إلى شظايا جزيئية محددة. جمع الباحثون الدم من كل مشارك، ثم نمّوا خلايا T الخاصة بذلك الشخص في المختبر مع تعريضها لشظايا من ثلاثة بروتينات مرتبطة بالأورام: **WT1** (tumor Wilms 1)، و**PRAME** (antigen expressed preferentially، melanoma)، و**survivin**،

وهو بروتين يشارك في بقاء الخلايا وانقسامها. يمكن أن توجد هذه البروتينات في أورام الدماغ لدى الأطفال وأن تعمل كإشارات تتعرف إليها الخلايا المناعية، لكنها ليست حصرية للسرطان.

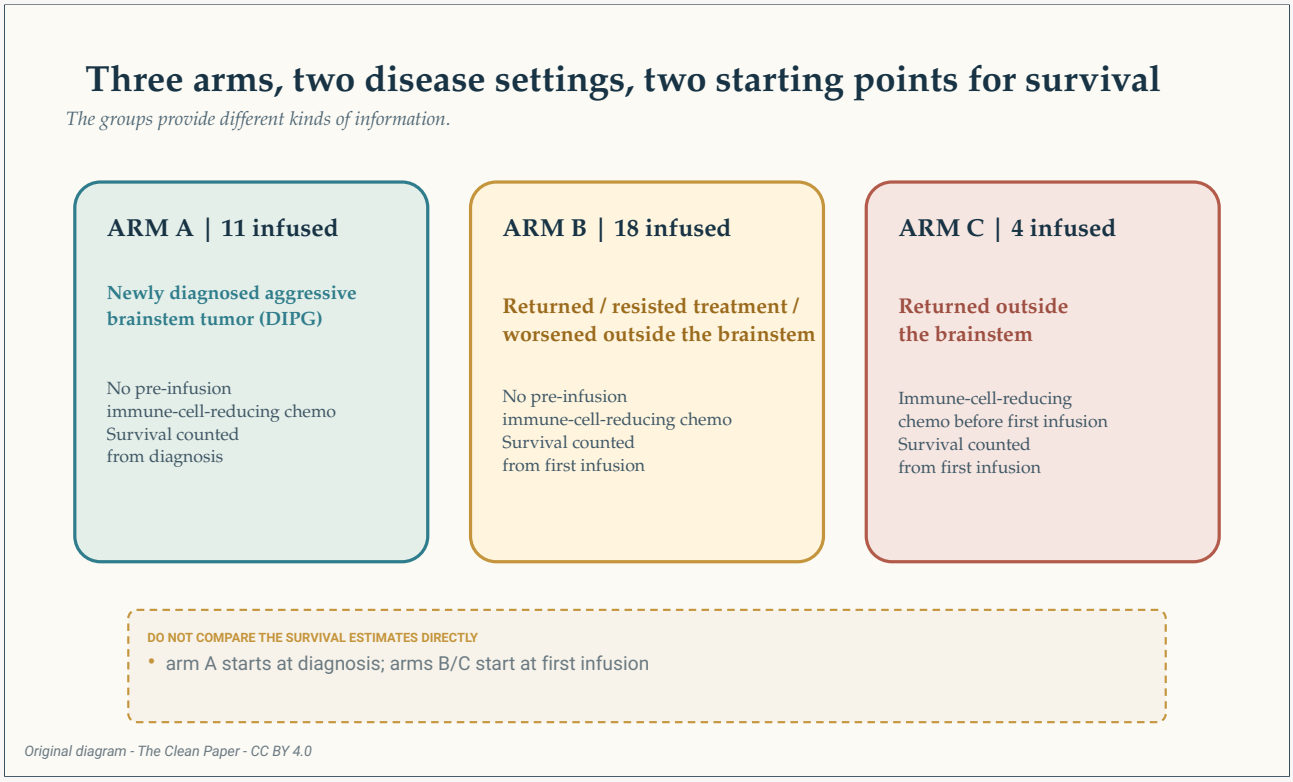
لم تكن هذه **خلايا CAR-T**، وهي خلايا T معدلة وراثيًا لتحمل مستقبلًا صُمم في المختبر، أي حساسًا جديدًا لهدف مختار. استخدمت ReMIND نهجًا مختلفًا: انتقت ووسّعت خلايا T موجودة طبيعيًا وكانت تستجيب للأهداف المكوّنة من شظايا البروتينات الثلاثة، من دون هندستها وراثيًا. اختُبرت الخلايا وجُمّدت ثم أُعطيت لاحقًا عبر الوريد. ومن خلال استهداف ثلاثة أهداف بدلًا من هدف واحد، أمل الباحثون في تقليل احتمال هروب ورم مكوّن من أنواع مختلفة من الخلايا لأن بعض الخلايا فقط تحمل أي هدف منفرد.

كيف يختلف هذا عن CAR-T؟

TAA-T تصنيع أما مختارة. علامة إلى مباشرة التعرف من تتمكن كي جديدًا اصطناعيًا مستقبلًا T خلايا CAR-T تصنيع يمنح مرتبطة بروتينية لشظايا أصلًا الموجودة مستقبلاتها تستجيب المعدلة، غير T خلايا من مختلطة مجموعة ينّي بل مستقبلًا. يضيف فلا إحداهما نجاح على الدليل نقل يمكن ولا المناعية؛ بالخلايا علاج لصنع مختلفتان طريقتان هاتان .survivin أو PRAME أو بـWT1 الأخرى. إلى معين سرطان في

هذه استراتيجية معقولة، وليست آلية سريرية مثبتة. لم تُظهر التجربة أن الخلايا المُسرَّبة دخلت ورمًا معينًا أو بقيت فيه أو قتلته. كانت أسئلتها الأساسية أبسط: هل يمكن تصنيع منتج قابل للاستخدام؟ هل يمكن إعطاؤه؟ ما الجرعة التي ينبغي الانتقال بها إلى الدراسة التالية؟ وما السميات التي تظهر؟

ضمّت ReMIND ثلاث مجموعات في Hospital. National Children's شمل **الذراع A** حالات مشخصة حديثًا من **الورم الدبقي الجسري المنتشر (DIPG)**، وهو ورم عدواني ينمو عبر الجسر، وهو جزء من جذع الدماغ، ويصعب استئصاله جراحيًا. وشمل **الذراع B** أورام الدماغ والحبل الشوكي خارج جذع الدماغ التي عادت أو قاومت العلاج أو ساءت. ولم تتلق أي من المجموعتين استنزافًا لمفاويًا، وهو دورة قصيرة من العلاج الكيميائي تخفض مؤقتًا بعض الخلايا المناعية الموجودة في الجسم قبل تسريب الخلايا المناعية. أما **الذراع C** فكان توسعًا من أربعة مرضى ذوي أورام خارج جذع الدماغ عادت، وأضاف هذا العلاج الكيميائي قبل التسريب باستخدام فلودارابين وسيكلوفوسفاميد.



استخدمت ReMIND ثلاثة أذرع بأمراض مختلفة واستخدام مختلف للعلاج الكيميائي قبل التسريب. قيس البقاء في الذراع A من وقت التشخيص، بينما قيس في الذراعين B وC من أول تسريب لـTAA-T، لذلك لا يمكن مقارنة التقديرات مباشرة.

The Clean Paper CC BY 0.4

وافق واحد وخمسون، وتلقى ثلاثة وثلاثون التسريب

تناقص عدد المرضى عند كل خطوة عملية.

وافق 51 مريضًا على المشاركة. جُمع الدم من 48 منهم. وتم تصنيع منتج TAA-T عند أول جرعة مخططة في التجربة أو أعلى منها لـ41 من هؤلاء الـ48، أي 85.4%. وتلقى 33 مريضًا تسريبًا واحدًا على الأقل: 11 في الذراع A، و18 في الذراع B، و4 في الذراع C.

أصبح بعض المرضى غير مؤهلين أو توفوا قبل العلاج. ولم يصل سبعة مرضى جُمع دمهم إلى منتج قابل للاستخدام عند أول مستوى جرعة مخطط في التجربة: ستة لأن الخلايا لم تتكاثر بما يكفي في المختبر، وواحد لأن المنتج لم يجتز فحص جودة مطلوبًا. واضطر تسعة مرضى كان العائد الأولي لديهم غير كافٍ إلى الانتقال إلى جرعة أقل.

تحسنت العملية أثناء الدراسة. فبعد جمع كميات أكبر من الدم وإجراء تغييرات في طريقة تنمية الخلايا، أنتج جميع المرضى الأربعة عشر الذين جُمع دمهم بعد تلك التغييرات جرعة علاج واحدة على الأقل عند أول جرعة مخططة أو أعلى منها. وهذا دليل حقيقي على القدرة على تصنيع العلاج. لكنه ليس نتيجة تخص مآلات المرضى.

بدأت التجربة بـ51 مريضًا وافقوا على المشاركة، وتلقى 33 منهم التسريب. والـ18 الذين لم يصلوا إلى التسريب جزء من الدليل أيضًا: جمع الدم، وتصنيع العلاج، والاستمرار في استيفاء قواعد التجربة، وتدهور الصحة، كلها أثرت في من وصل إلى العلاج.

The Clean Paper CC BY 0.4

باستخدام نموذجها الإحصائي للجرعة والسلامة، اختارت الدراسة هدفًا قدره **80 مليون خلية لكل جرعة ولكل متر مربع من مساحة سطح الجسم المقدرة (8 × 10^7 خلية/م²)**. مساحة سطح الجسم تقدير سريري لحجم الجسم الكلي يُحسب من الطول والوزن، ولا يعني أن الأطباء قاسوا رقعة من الجلد أو الدماغ أو الورم. تستخدم تجارب الأورام وطب الأطفال هذا المقياس لتعديل الجرعة المخططة بين مرضى مختلفي الأحجام. فمثلًا، المريض الذي تبلغ مساحة سطح جسمه المقدرة 2.1 م² تكون جرعته المستهدفة 96 مليون خلية في تسريب واحد. وسمّى النموذج أيضًا جرعة 80 مليون خلية/م² **الجرعة القصوى المقدرة المحتملة التحمل**، أي أعلى جرعة يُتوقع أن تبقى دون عتبة السمية غير المقبولة في التجربة. والصياغة مهمة: المرضى الذين عولجوا فعليًا لم يصلوا قط إلى سقف سمية مُلاحظ. كانت هذه توصية مبنية على نموذج لدراسة من المرحلة الثانية، لا إثباتًا بأن الجرعة آمنة على نطاق واسع.

كانت معظم الآثار الجانبية المسجلة خفيفة أو متوسطة. ولبّى حدث قاتل قاعدة السمية المحدِّدة للجرعة

الحدث الضار هو أي مشكلة صحية تُسجل أثناء الدراسة، ولا يعني ذلك تلقائيًا أن العلاج سببها. تعني الدرجتان 1 و2 آثارًا خفيفة أو متوسطة، والدرجة 3 شديدة، والدرجة 4 مهددة للحياة، والدرجة 5 وفاة. في ReMIND، كان 293 من أصل 332 حدثًا ضارًا مسجلًا، أي 88%، من الدرجة 1 أو 2. وشملت الأحداث الشائعة الصداع والتعب أو الخمول والغثيان والقيء. وكان لدى ثلاثة من المرضى الـ33 الذين تلقوا التسريب أحداث من الدرجة 3 أو أعلى ظهرت أو ساءت بعد العلاج، واعتُبرت على الأقل ربما مرتبطة بعلاج TAA-T. وكان لدى مريضين

حدثان خطيران ربما ارتبطا بالعلاج وتضمنا وذمة، أي تورمًا في الدماغ أو حوله أو في الورم.

كان أحدهما **P27**، وهو مريض مصاب بـDIPG. بعد عشرة أيام من التسريب، أصيب P27 باستسقاء الدماغ، وهو تراكم خطير للسائل داخل الدماغ، إلى جانب تورم الورم وضائقة تنفسية. ولم يتحسن المريض بعد أن وضع الأطباء أنبوب تصريف يُسمى تحويلة وزادوا العلاج بالستيرويدات لتقليل التورم. وصُنّف الحدث القاتل على أنه **سمية محدِّدة للجرعة من الدرجة 5**: أي إنه كان، وفق البروتوكول، خطيرًا بما يكفي ليُحسب ضد أي تصعيد إضافي للجرعة.

يحفظ سجل السلامة في التجربة حكمين سببيين في الوقت نفسه: اعتُبر الحدث ربما مرتبطًا بعلاج TAA-T، واعتُبر على الأرجح مرتبطًا بالمرض الأساسي. وكانت الصور متوافقة مع تقدم الورم. لا تستطيع الدراسة اختيار سبب واحد، ولا ينبغي لمقال عنها أن يفعل ذلك أيضًا.

أدت الوفاة إلى إيقاف التسجيل مؤقتًا. وعُدّل البروتوكول ليشترط فترة أطول من الاستقرار العصبي وفاصلًا أقصر بين العلاج الإشعاعي وأول تسريب. ثم عولج خمسة مرضى إضافيين في الذراع A بالجرعة المخططة نفسها أو بجرعات أعلى، من دون حدث آخر لبّى قاعدة السمية المحدِّدة للجرعة.

وقع الحدث الخطير الثاني لدى **P42**، الذي كان يعاني ورمًا دبقيًا منتشرًا في الخط الناصف يزداد سوءًا في المهاد، وهو جزء عميق من الدماغ. بعد 16 يومًا من التسريب، أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) تورمًا في الدماغ مصحوبًا بصداع وأعراض عصبية أخرى. وعادت الأعراض إلى مستواها السابق بعد إعطاء بيفاسيزوماب، وهو دواء يمكن أن يقلل التورم المرتبط بالورم. ولم يلبِّ هذا الحدث قاعدة السمية المحدِّدة للجرعة.

أصيب المرضى الأربعة جميعًا في الذراع C بنقص مؤقت في خلايا الدم من الدرجة 3، وهو أثر متوقع من العلاج الكيميائي السابق للتسريب؛ واستُبعدت هذه الأحداث من تحليل السلامة المجمع لـTAA-T. كما استوفى مشارك واحد في الدراسة، عند المراجعة بأثر رجعي، معايير متلازمة إطلاق السيتوكينات الخفيفة، وهي استجابة التهابية على مستوى الجسم يمكن أن تحدث عند تنشيط الخلايا المناعية.

الخلاصة المنضبطة هي أن علاج TAA-T كان محتملًا عمومًا في هذه المجموعة الصغيرة من المرحلة الأولى. أما استخدام كلمة **آمن** بلا قيد فيمحو صغر حجم الدراسة، وحدثي التورم الخطيرين، والسمية القاتلة المحدِّدة للجرعة.

ما الذي حدث عبر المجموعات

يجب إبقاء المجموعتين السريريتين منفصلتين.

في الذراع A، أي مجموعة DIPG، بلغ وسيط البقاء دون تقدم المرض — الزمن حتى يزداد الورم سوءًا أو يتوفى المريض — **5.10 أشهر من التشخيص.** وبلغ وسيط البقاء الكلي — الزمن الذي بقي فيه المرضى أحياء — **7.13 شهرًا من التشخيص.** وكان لدى عشرة مرضى صور يمكن تقييمها باستخدام قواعد الاستجابة المحددة مسبقًا في البروتوكول: ستة لديهم مرض مستقر، أي لا يوجد انكماش كافٍ ليُعد استجابة ولا نمو كافٍ ليُعد تقدمًا، وأربعة لديهم مرض متقدم. **لم تُظهر أي صورة انكماشًا أو اختفاءً كافيًا لبلوغ العتبة المحددة مسبقًا في التجربة للاستجابة الموضوعية.**

جمعت الذراعان B وC عدة أورام خارج جذع الدماغ عادت أو قاومت العلاج أو ساءت، لأن الذراع C كانت أصغر من أن تسمح بمقارنة ذات معنى وحدها. وهنا حُسب البقاء من **أول تسريب**، لا من التشخيص. بلغ وسيط الزمن قبل ازدياد الورم سوءًا أو الوفاة **0.5 أشهر**، وبلغ وسيط مدة البقاء حيًا **7.12 شهرًا**، وكلاهما محسوب من التسريب. ولا يمكن مقارنة هذه التقديرات مباشرة بأرقام الذراع A المحسوبة من التشخيص.

من بين عشرة مرضى في الذراعين B وC كان لديهم مرض قابل للقياس — أي منطقة ورمية واحدة على الأقل يمكن قياس حجمها بصورة

موثوقة في الصور — كان لدى خمسة مرض مستقر وخمسة مرض متقدم. وأظهر أحد المرضى الخمسة المصنفين بمرض مستقر، P37، انخفاضًا في الآفة بأكثر من 90%، لكنه تدهور قبل أن تتمكن صورة ثانية من تأكيده. وكانت الاستجابة الجزئية تتطلب انكماشًا كافيًا لتجاوز العتبة المحددة مسبقًا في البروتوكول وصورة لاحقة لتأكيده، لذلك لم يصنف البروتوكول نتيجة P37 استجابة جزئية.

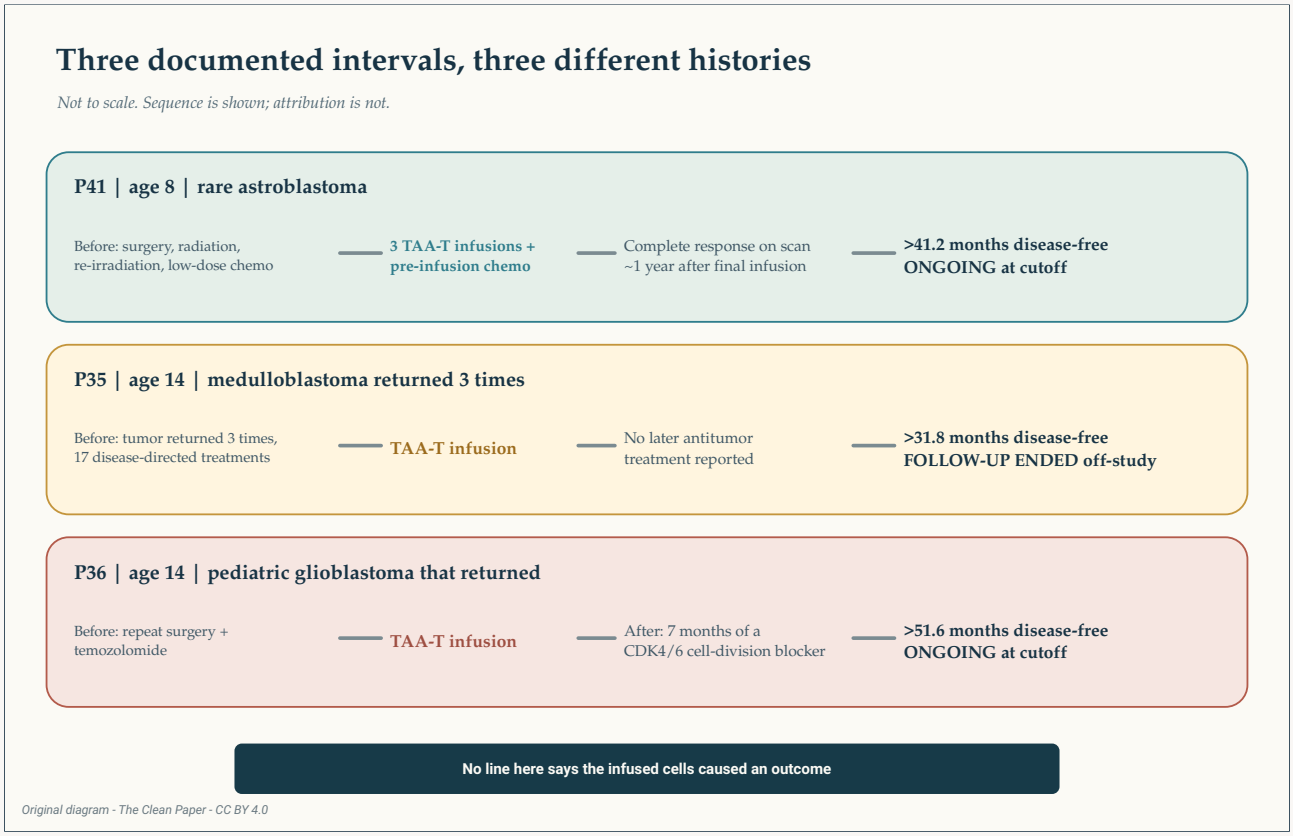
وكان لدى خمسة مرضى إضافيين مرض غير قابل للقياس لكنه قابل للتقييم: استطاع الأطباء الحكم على التغير في الصور، لكن لم تكن هناك منطقة ورمية تستوفي شروط القياس الموثوق للحجم. وكانت أفضل استجاباتهم استجابة كاملة واحدة، وثلاث حالات مرض مستقر، وحالة مرض متقدم واحدة. وكانت الاستجابة الكاملة لدى P41. ووفق قواعد التصوير في البروتوكول، عنت «الاستجابة الكاملة» اختفاء المرض المرئي غير المستهدف، ولم تعن إثبات الشفاء. ولم تكن انخفاضًا مئويًا موثوقًا في آفة مستهدفة قابلة للقياس، ولذلك لا تدخل ضمن عدّ المرضى العشرة ذوي المرض القابل للقياس.

كيف يصنف اختصاصيو الأشعة الاستجابة؟

مرئي مرض متابعة ويمكن متكررة. بصورة لقياسها يكفي بما وواضحة كبيرة «مستهدفة» آفات الأشعة اختصاصيو يحدد العلاج، قبل المستهدفة الآفات في كافيًا انكماشًا الجزئية الاستجابة تتطلب إليه. موثوق مئوي تغير إسناد دون من مستهدف» «غير مرضًا بوصفه آخر التسميات هذه تصف المطبقة. التصوير معايير وفق المرض اختفاء الكاملة الاستجابة وتتطلب لتأكيده. لاحقة صورة وعادةً المقاسة، التغير. سبب علاج أي تحدد ولا ذاتها بحد الشفاء تثبت لا وهي محددة؛ أوقات في الصور

ثلاث حيوات، وثلاث قصص مختلفة من حيث قوة الدليل

يسهل إساءة فهم الفترات الطويلة الثلاث عندما تُضغط في جملة واحدة. فتاريخ العلاج وحدود القياس لم تكن متماثلة.



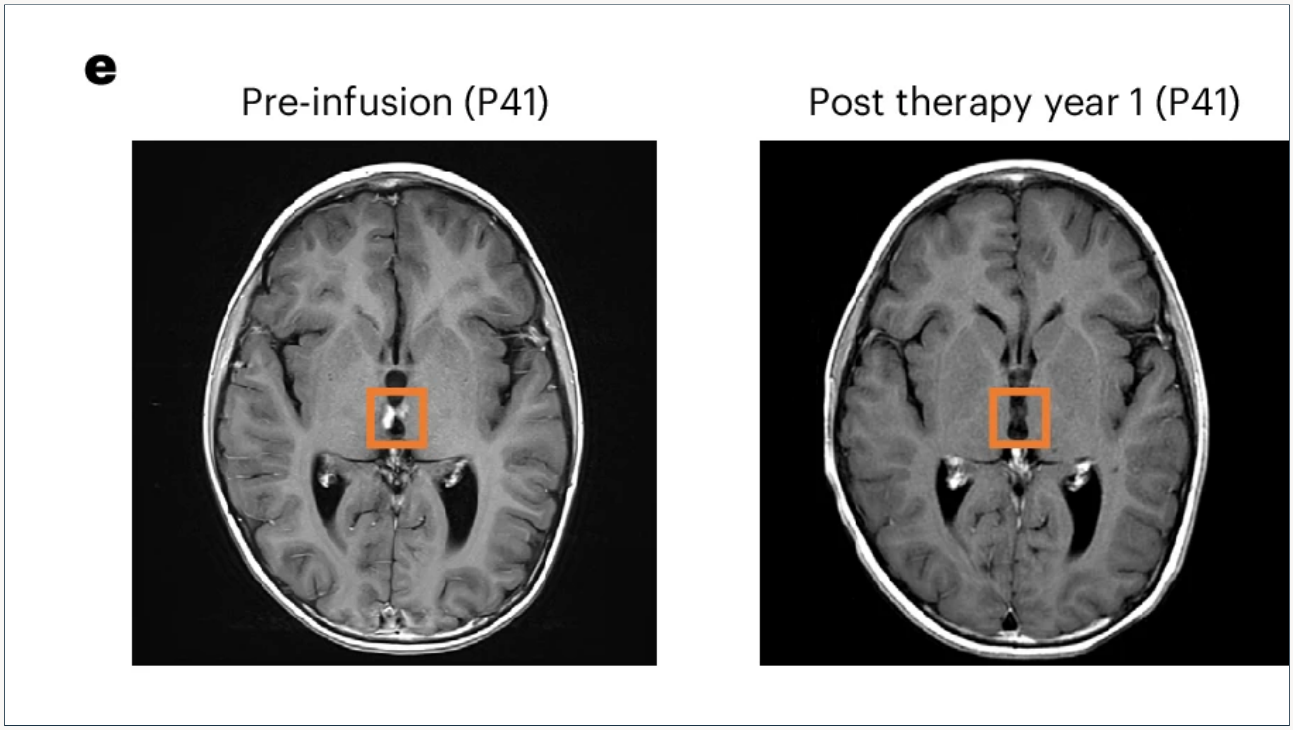
كانت لدى P41 وP35 وP36 فترات طويلة موثقة خالية من المرض بعد أول تسريب، لكن العلاجات السابقة واللاحقة، وقابلية القياس عند خط الأساس، وحالة المتابعة كانت مختلفة. تُظهر الخطوط الزمنية التسلسل، لا السببية.

The Clean Paper CC BY 0.4

P41: استجابة كاملة مع خط أساس صعب

دخل P41 التجربة في سن 8 أعوام مصابًا بـ**ورم أرومي نجمي عاد وكان يحمل إعادة ترتيب جيني EWSR1-BEND2**، وهي سمة ورمية نادرة اندمج فيها جينان. وشمل الورم البطين الثالث، وهو أحد التجاويف المملوءة بالسائل عميقًا في الدماغ. وكان الطفل قد خضع للاستئصال الجراحي والعلاج الإشعاعي المركّز، ثم لجولة ثانية من الإشعاع قبل TAA-T بنحو سبعة أشهر، وأكمل علاجًا كيميائيًا منخفض الجرعة قبل التسريب بنحو شهرين. دخل P41 الذراع C، وتلقى العلاج الكيميائي المستنزف للمناعة قبل التسريب، ثم ثلاثة تسريبات من TAA-T.

بعد أن أعاد اختصاصيون قراءة صور الدماغ، صُنّف المرض عند خط الأساس على أنه **غير قابل للقياس لكنه قابل للتقييم**: واضح بما يكفي للحكم عليه، لكنه غير مناسب لقياس موثوق للحجم. وبعد نحو سنة من التسريب الأخير، دعم اختفاء الآفة غير المستهدفة تصنيف المؤلفين للاستجابة الكاملة في التصوير. وتُظهر بيانات المصدر فترة خالية من المرض لأكثر من **41.2 شهرًا من أول تسريب**، وكانت مستمرة عند تاريخ قطع البيانات في 1 يناير 2026.



تُظهر صور الرنين المغناطيسي T1 بعد حقن المادة الظليلة دماغ P41 قبل التسريب وبعد سنة من التسريب الأخير. تحدد المربعات البرتقالية، التي أضافها مؤلفو الدراسة، المنطقة التي كانت فيها آفة معززة قبل التسريب ولم تعد موجودة بعد سنة؛ وصنف المؤلفون ذلك استجابة كاملة. الاختفاء ملاحظة حقيقية ومبعثة على الأمل، لكن هذه الحالة المنفردة لا تستطيع أن تخبرنا ما الذي سببه: كان مرض P41 عند خط الأساس قابلًا للتقييم لكنه غير قابل للقياس بصورة موثوقة، وكان الطفل قد تلقى إعادة إشعاع وعلاجًا كيميائيًا قبل TAA-T، وكانت الاستجابة متأخرة، ولم تكن هناك مجموعة ضابطة.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 0.4

هذه أكثر ملاحظات التجربة لفتًا للنظر، وفي الوقت نفسه أضعفها من ناحية القصة السببية. التاريخ الطبيعي للورم غير محدد بالكامل. وكان من الصعب تأكيد مقدار الورم الحي عند خط الأساس. وجاءت إعادة الإشعاع والعلاج الكيميائي قبل الخلايا. وتأخرت الاستجابة، ولم تكن هناك مجموعة ضابطة.

ولا يغلق الدليل المناعي هذه الفجوة. استخدمت الدراسة **اختبار ELISpot**، وهو اختبار مخبري يكشف الإشارات التي تطلقها خلايا T منفردة عندما تستجيب لهدف مختار. كانت خلايا P41 المصنّعة سلبية وفق قواعد التحليل الأصلية للدراسة. ولم تظهر نتيجة إيجابية إلا في إعادة تحليل أقل صرامة، ثم أزيلت لاحقًا بسبب مخاوف من نتيجة إيجابية كاذبة؛ كانت صفيحة الاختبار متشققة، وكان التسرب ممكنًا، ولم يبق أي منتج لإعادة الاختبار. كما لم يتمكن الباحثون من تتبع الخلايا المُسرَّبة من خلال بصمات مستقبلات خلايا T الفريدة، المسماة **الأنماط النسيلية (clonotypes)**. لم يبق أي منتج لتحديد أي البصمات تخص التسريب، واستُخدمت عينات مختلطة لاحقة من الخلايا المناعية في الدم فقط في تحليل واسع، لا في مطابقة مباشرة بين المنتج والدم. ولذلك لم تستطع العينات المتاحة إثبات استمرار طويل الأمد أو توسع لخلايا قادمة من منتج التسريب مباشرة.

ماذا تستطيع هذه الاختبارات المناعية أن تُظهر؟

فيسأل المستقبلات بصمات تتبع أما المختبر. في مختار لهدف تتعرض عندما إشارة تطلق T خلايا كانت إذا ما ELISpot يسأل تدعم وقد النسيج. أو الدم في لاحقًا وقياسها عليها العثور يمكن التسريب منتج في الموجودة نفسها T خلايا عائلات كانت إذا ما هنا سريرية. استجابة سببت الخلايا أن تثبت لن ذلك مع لكنها الجسم، في الاستمرار حتى الهدف إلى التعرف من سلسلة مقنعة نتيجة مكتملة. غير الداعمة السلسلة هذه حتى المتطابقة العينات وغياب التقنية المشكلات تركت

لذلك لم تُظهر الدراسة أن خلايا P41 المُسرَّبة تعرفت إلى الأهداف المقصودة أو بقيت في الجسم أو سببت الاستجابة الكاملة.

P35: أكثر من 8.31 شهرًا، ثم انتهت المتابعة

دخل P35 في سن 14 عامًا مصابًا بورم أرومي نخاعي من الدرجة 4، وهو سرطان دماغي عالي الدرجة شُخص أول مرة في سن 7 أعوام. وبحلول التسجيل في الدراسة كان المرض قد عاد ثلاث مرات، وكان المريض قد تلقى **17 علاجًا موجهًا ضد المرض.**

بعد TAA-T، تذكر الورقة استقرارًا طويلًا في الصور من دون علاج إضافي مضاد للورم. وتوثق بيانات المصدر فترة خالية من المرض لأكثر من **8.31 شهرًا من أول تسريب.** وعند تلك النقطة غادر P35 الدراسة. وفي إحصاءات الدراسة اعتُبرت الملاحظة **خاضعة للرقابة الإحصائية (censored)**: توقفت المتابعة هناك، من دون افتراض ما حدث بعد ذلك. ولا يجوز تمديدها حتى تاريخ القطع النهائي في الورقة.

عند خط الأساس لم يكن بالإمكان قياس المرض بصورة موثوقة أو تقييمه بما يكفي في الصور لتصنيف استجابة. ويجعل تاريخ العلاج الواسع وغياب مقارنة عشوائية من المستحيل إسناد هذه الفترة إلى تدخل واحد.

P36: جراحة وعلاج كيميائي قبل العلاج، وعلاج موجّه بعده

دخل P36 في سن 14 عامًا مصابًا بورم أرومي دبقي لدى الأطفال عاد بعد تقدم المرض أثناء علاج كيميائي معياري مع الإشعاع **ومثبط PARP** تجريبي، وهو دواء يهدف إلى تعطيل أحد المسارات التي تستخدمها الخلايا الورمية لإصلاح الحمض النووي المتضرر. تقدم الورم قبل أول تسريب بنحو ثلاثة أشهر؛ وتبع ذلك تكرار الجراحة وعلاج كيميائي بتيموزولوميد قبل TAA-T.

لم يُعط علاج موجه ضد المرض أثناء فترة علاج TAA-T النشط، لكن بعد التسريب الأخير تلقى P36 سبعة أشهر من **مثبط CDK4/6**، وهو دواء موجّه صُمم لإبطاء انقسام الخلايا. وتوثق بيانات المصدر فترة خالية من المرض لأكثر من **6.51 شهرًا من أول تسريب**، وكانت لا تزال مستمرة عند تاريخ قطع بيانات الدراسة.

هذه أطول الفترات الثلاث. لكنها تقع أيضًا داخل تسلسل يضم الجراحة والعلاج الكيميائي وTAA-T ثم علاجًا موجّهًا لاحقًا. ولا تستطيع التجربة فصل تأثيرات هذه التدخلات.

لماذا لا يمكن أن تتحول «بعد» إلى «بسبب»

تكمن أهمية هذه القصص الفردية تحديدًا في إبقاء حدودها إلى جانبها.

لم تكن ReMIND عشوائية، ولم تكن لها مجموعة ضابطة متزامنة، ولم تكن كبيرة بما يكفي أو مصممة لاختبار ما إذا كان العلاج يعمل. جمعت الذراعان B وC تشخيصات مختلفة وكميات مختلفة من المرض وعلاجات سابقة مختلفة ومسارات متوقعة مختلفة للمرض؛ وكان جمعها معًا خيارًا وصفيًا اتُخذ بعد أن رأى الباحثون البيانات. وأضافت الذراع C علاجًا كيميائيًا يخفض المناعة قبل التسريب، بينما لم تفعل الذراع B ذلك. وتلقى بعض المرضى علاجات إضافية بعد TAA-T. كما أن الأشخاص الذين ظلوا من دون تقدم للمرض كان لديهم مقدار ضئيل جدًا من الورم المرئي في البداية، وقد يؤثر ذلك بحد ذاته في النتيجة.

يعد ClinicalTrials.gov والمقال المشاركين بطريقتين مختلفتين. يسجل السجل حاليًا 33 شخصًا بوصفهم مسجلين في الدراسة، ويركز مقياس السلامة الأساسي فيه على أول 42 يومًا. أما الورقة والبروتوكول فيبدآن بـ51 شخصًا وافقوا على المشاركة، ويذكران 33 شخصًا تلقوا التسريب،

ويصفان الأسئلة الأساسية بأنها السلامة، وما إذا كان يمكن تصنيع العلاج وإعطاؤه، وأي جرعة ينبغي أن تنتقل إلى المرحلة التالية. يستخدم هذا المقال تعريفات الورقة والبروتوكول بدلًا من دمج نظامي العد.

لا تجعل أي من هذه التحفظات الفترات الثلاث غير مهمة. بل تحدد نوع الأهمية التي يستطيع الدليل حملها.

النتيجة هي **إشارة أولية**: سبب لاختبار الاستراتيجية في دراسة مصممة لتقدير الفائدة، مع قياسات بيولوجية أوضح ومجموعة مقارنة قادرة على فصل أثر العلاج عن الانتقاء والتوقيت والرعاية الأخرى. وهي ليست دليلًا على أن خلايا T شفت ثلاثة أطفال. وليست دليلًا على أن الخلايا عبرت الحاجز الدموي الدماغي — الحد الواقي بين الدم الجاري ونسيج الدماغ — وقتلت الأورام. كما أن هذا ليس علاجًا يمكن للعائلات طلبه حاليًا خارج الأبحاث.

ماذا بعد؟

يحتاج سؤال ReMIND العملي — هل يمكن تصنيع العلاج وإعطاؤه؟ — إلى رقمين. صُنّع منتج TAA-T عند أول جرعة مخططة في التجربة أو أعلى منها لـ41 من المرضى الـ48 الذين جُمع دمهم، بينما تلقى 33 من الـ51 الذين وافقوا على المشاركة تسريبًا واحدًا على الأقل. كما تحسنت عملية تصنيع العلاج أثناء التجربة. تبرر التواريخ السريرية إجراء مزيد من العمل، لكن الدراسة التالية يجب أن تطرح سؤالًا مختلفًا.

سيحتاج الباحثون إلى إثبات ما إذا كانت الخلايا تتعرف بصورة موثوقة إلى أهدافها المقصودة، وإلى أين تنتقل، وكم تستمر، وما إذا كانت النتائج تتحسن مقارنة بالرعاية الأخرى. وستكون هناك حاجة أيضًا إلى دراسات أكبر لوصف الأضرار غير الشائعة. وأي تجربة مستقبلية مصممة لاختبار الفائدة يجب أن تحافظ على التمييزات التي لم تستطع دراسة المرحلة الأولى هذه حلها: نوع الورم، وكمية المرض، والعلاج الكيميائي قبل التسريب، والعلاج السابق، والعلاج الذي يُعطى بعد ذلك.

بالنسبة إلى العائلات التي تواجه أورام دماغ الأطفال، عدم اليقين ليس هو نفسه الفراغ. يمكن لثلاث فترات طويلة أن تستحق الانتباه من دون تحويلها إلى وعد. وأكثر أشكال الأمل احترامًا هو الذي يقول الحقيقة بشأن مقدار ما لا نزال نجهله.

ملاحظة تحريرية: ما الذي لا تستطيع الأرقام حمله

العائلات فيها تواجه قد أمراض في ReMIND أُجريت تفعل. لا لكنها طفل. كل بشفاء القصة هذه انتهت لو نتمنى أن الطبيعي من أو أثر له يكون لن أو سيساعد التجريبي العلاج كان إذا ما معرفة دون من قرارات اتخاذ إلى الأطباء ويضطر قاسية، خيارات ضررًا. سيسبب

سجلت الدراسة فترات طويلة خالية من المرض. وسجلت أيضًا أحداثًا ضارة شديدة ووفاة P27. حكم الباحثون بأن الحدث القاتل ربما كان مرتبطًا بـTAA-T، وعلى الأرجح مرتبطًا بالمرض الأساسي؛ وكانت الصور متوافقة مع تقدم المرض. لا يمكن حسم عدم اليقين هذا بعد وقوع الحدث، ولا ينبغي تحويله إلى لوم.

يحمي الرمز P27 خصوصية طفل. لكنه لا ينبغي أن يحوله إلى فكرة مجردة. وراء كل رقم مريض كان هناك شخص صغير السن، وعائلة تتخذ قرارات تحت ضغط، وفريق سريري مسؤول عن الرعاية في ظروف لم يكن فيها أي خيار مصحوبًا باليقين. لم تكن المشاركة تُلزم أيًا منهم بإنتاج نتيجة مفعمة بالأمل أو «بطولية»، ولا تصبح الوفاة ثمنًا مقبولًا لمجرد أن أبحاثًا لاحقة قد تتعلم منها.

لا يصنع التقدم الطبي فقط من العلاجات التي تشفي. تستطيع دراسة من المرحلة الأولى أيضًا أن تحدد ما يمكن تصنيعه وإعطاؤه، وأن تختار جرعة لمزيد من الاختبار، وأن تكشف الأضرار التي تتطلب الانتباه، وأن توضح كيف يجب تغيير البروتوكول. هذه المعرفة لا تعوّض المعاناة. لكنها تنشئ التزامًا بالإبلاغ عنها بصدق، واستخدامها لجعل الدراسات اللاحقة أكثر أمانًا، وتذكر الأشخاص الذين

جعلوها ممكنة.

الخلاصة

كانت ReMIND تجربة مبكرة من المرحلة الأولى لخلايا T نُمّيت من دم كل مشارك نفسه ووُسعت في المختبر لتستجيب لثلاثة بروتينات يمكن أن توجد في الخلايا السرطانية. من بين 51 طفلًا وشابًا مصابين بأورام عالية الخطورة في الدماغ أو الحبل الشوكي وافقوا على المشاركة، جُمع الدم من 48، وصُنّع منتج عند أول جرعة مخططة أو أعلى منها لـ41، وتلقى 33 تسريبًا واحدًا على الأقل. كانت معظم المشكلات الصحية المسجلة خفيفة أو متوسطة، لكن ثلاثة مرضى تلقوا التسريب كانت لديهم أحداث شديدة أو أسوأ اعتُبرت على الأقل ربما مرتبطة بالعلاج، وكان لدى اثنين أحداث خطيرة ربما ارتبطت بتورم الدماغ أو الورم، بما في ذلك وفاة واحدة استوفت قاعدة السمية المحدّدة للجرعة في التجربة. في مجموعة أورام جذع الدماغ العدوانية، لم تُظهر أي صورة انكماشًا أو اختفاءً كافيًا لبلوغ عتبة الاستجابة المحددة مسبقًا. وفي المجموعات خارج جذع الدماغ، كانت لدى ثلاثة مرضى صغار فترات خالية من المرض تجاوزت 8.31 و2.41 و6.51 شهرًا من أول تسريب، بما في ذلك استجابة كاملة واحدة وفق معايير التصوير. انتهت متابعة مريض عندما غادر الدراسة، بينما كانت الفترتان الأخريان مستمرتين عند تاريخ القطع. لم تكن هناك مجموعة ضابطة، ولم تُصمم التجربة لإثبات الفائدة، ولا تستطيع إظهار أن علاج خلايا T التجريبي سبب تلك النتائج.

مراجعة بلا تهويل

ما الذي تُظهره الورقة: تم تصنيع منتج شخصي من خلايا T يستهدف ثلاثة بروتينات مرتبطة بالورم عند أول جرعة مخططة في التجربة أو أعلى منها لـ41 من أصل 48 مريضًا جُمع دمهم؛ وتلقى 33 من أصل 51 وافقوا على المشاركة تسريبًا واحدًا على الأقل. اختار نموذج إحصائي جرعة لاختبارات لاحقة. ووثقت التجربة المشكلات الصحية التي حدثت وسجلت ثلاث فترات طويلة خالية من المرض بعد التسريب.

ما هو واعد لكنه غير مثبت: أن خلايا T التجريبية أسهمت في السيطرة على المرض لدى بعض المرضى، ولا سيما من كان لديهم مقدار ضئيل جدًا من الورم المرئي في البداية، وأنها قد تصبح مفيدة سريريًا بعد اختبار مضبوط.

ما الذي لا تُظهره: أن العلاج شفى ثلاثة أطفال، أو أنه سبب الاستجابة الكاملة أو الفترات الطويلة، أو أنه ثبت أن خلايا P41 المُسرَّبة تعرفت إلى الأهداف المقصودة أو بقيت في الجسم، أو أن النهج يعمل في هذا الورم العدواني في جذع الدماغ، أو أن العلاج متاح أو آمن على نطاق واسع.

أهم القيود: كانت هذه دراسة مبكرة للسلامة والجرعة عرف فيها الجميع العلاج ولم يُعيَّن أحد عشوائيًا إلى مجموعة مقارنة؛ تلقى التسريب 33 مريضًا بتشخيصات مختلفة؛ لم تكن العلامات المبكرة للفائدة هي السؤال الأساسي؛ قيس البقاء من نقاط بداية مختلفة بين المجموعات؛ ضمت الذراع C أربعة مرضى فقط تلقوا التسريب واستخدمت علاجًا كيميائيًا يخفض المناعة قبل التسريب؛ تلقى بعض المرضى علاجات أخرى؛ لم تبدأ الحالات الاستثنائية الثلاث بمنطقة ورمية يمكن قياسها بصورة موثوقة في الصور — ظل لدى P41 مرض مرئي استطاع الأطباء متابعته، بينما لم يكن بالإمكان تقييم P35 وP36 بما يكفي لتصنيف استجابة؛ لم يستطع الدليل المخبري ربط الخلايا المُسرَّبة مباشرة بالنتائج اللاحقة؛ ولبّى حدث قاتل واحد أشد قواعد السمية في التجربة.

ما مقدار الثقة التي ينبغي للقارئ العام أن يضعها في النتيجة؟ ثقة عالية في النتائج الضيقة المتعلقة بإمكانية تصنيع العلاج وإعطائه والمشكلات الصحية المسجلة في هذه المجموعة. وثقة عالية بأن الفترات الثلاث الموثقة حدثت بعد التسريب. وثقة منخفضة في أن علاج خلايا T التجريبي

سبب تلك النتائج، لأن التجربة لم تُصمم للإجابة عن هذا السؤال.

المصادر

Nature trial, 1 phase a tumors: system nervous central pediatric in cells T Multi-antigen-targeting al., et Gomez (2026) 2493-2481 ,32 Medicine
https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9

2-04593-026-s41591/1038.10 DOI ,(2026 July 22) Medicine Nature Correction, Author
https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2

NCT03652545 ClinicalTrials.gov,
https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545