الفصل الثالث

جولات مع:

بعض العوامل المؤثرة والبارزة للدخول فى عالم الهندسة الوراثية (فى بداية السبعينات وحتى الإعلان عن ميلاد الهندسة الوراثية).

مقدمة الفصل:

يشمل هذا الفصل ٤ جولات مع خمسة عوامل من بين العوامل البارزة والمؤثرة فى بداية السبعينات وحتى الإعلان عن ميلاد تقنية الهندسة الوراثية فى عام ١٩٧٣م وهذه الجولات هى:

الجولة الأولى: وتضم النجاح فى تحضير أول جين على يد العالم «خورانا» وأيضًا تضم الحديث عن أول طريقة لصبغ كروموسومات البشر.

وتتضمن الجولة الثانية اكتشاف دور إنزيم النسخ العكسى فى عام ١٩٧٠م، والاتجاه للكلونة باستعمال الفيروسات وميلاد العلاج الجينى.

وتتجول فى «الجولة الثالثة» فى عام ١٩٧٢م حيث تم إنتاج أول دنا «مؤلّف» على يد «بول بيرج». ونصل إلى غايتنا وهى الإعلان عن ميلاد تقنية الدنا المطعم (الهندسة الوراثية) فى عام ١٩٧٣م.

بينما تتسم الجولة الرابعة ببعض الظُّرف إذ إن عنوان الجولة هو «لا تفرح أيها الإنسان كثيراً فهناك من سبقك فى مجال الهندسة الوراثية» أما كيف، فستعرف عندما نتجول بها بعد قليل. أما الآن فنبدأ التحليق مع أول جولة.... فمعنا..

الجولة الأولى:

العالم خورانا والنجاح فى تحضير أول جين، وأول طريقة لصنع كروموسومات البشر:

فى عام ١٩٧٠م نجح هـ جوبيند خورانا ـ [وفى بعض المراجع «كورانا» وفى بعضها «غوباند خورانا»]، وزملاؤه (والذين بلغ عددهم خمسة وعشرين من زملاء ما بعد الدكتوراه) فى تحضير أول جين فى المختبر، فقد نجح فى محاكاة ما يحدث بالخلية فى تحضير الـ «٧٧» قاعدة زوجية التى تسيطر على تكوين الحامض النووى الريبوزى الناقل للألانين فى نبات الخميرة ـ (ولقد احتاج الأمر لخمسة أعوام للتوصل لذلك). غير أن هذا الجين المصنَّع لم يكن له القدرة لا فى داخل الخلايا أو فى أنابيب الاختبار على صنع الحامض النووى الريبوزى الناقل للألانين على الرغم من أن تركيبه الكيميائى كان صحيحًا ومماثلاً للجين الطبيعى داخل الخلايا، وبعد عمل عدة دراسات تبيَّن أن هذا الجين المصنع كانت تنقصه الشرارة التى بها يبدأ عمله والنهاية التى توقفه عن العمل إذا تطلب الأمر ذلك.

وفى عام ١٩٧٦م تمكن العالم «كورانا» والذى حاز على جائزة نوبل وزملاء له فى معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا بالولايات المتحدة، من تركيب جين صناعى يعمل داخل الخلايا الحية، ولقد دعا ذلك الباحثين فى أوائل الثمانينات بعدما اكتسبوا المزيد من الخبرة إلى أن يصنعوا أوتوماتيكياً شظايا صغيرة من الدنا أو [اليجونيدات]، وإلى إنجاز وتحقيق الكثير والكثير بمرور الوقت.

وظل الأمر يتطور حتى أصبح بإمكان الباحثين على بدايات التسعينات من القرن العشرين أن يُصنِّعوا الآن [جينات أكبر حجماً من خورانا] ـ بآلات حديثة خاصة وفى يوم واحد، ولقد راحت المؤسسات التجارية التى توفر المواد الجاهزة ـ مثل الكلونات، وإنزيمات التحديد ـ مما أراح البيولوچيين الجزيئيين من إضاعة الوقت والجهد فى المعمل لإعداد هذه المواد وتوفيرها لمزيد من التركيز على تصنيع المزيد من الجينات.

أول طريقة
لصبغ كروموزومات البشر

وفى عام ١٩٧٠م أيضاً نشر «توربيون كاشبرسون» و «ل.زيغ» وزملاؤهما بالسويد أول طريقة لصبغ كروموسومات البشر أو غيرهم من الثدييات، بأسلوب تظهر به نماذج الشرائط، استخدم «كاشبرسون» صبغات لاصقة تتطلب ميكروسكوب الأشعة فوق البنفسجية.

تستخدم تقنية التشريط الأوسع انشاراً اليوم صبغة «جيمسا».

وتم الكشف من خلال هذه الطرق على التركيب الفيزيقى للطاقم الكروموزومى البشرى. أظهرت أنماطًا من الشرائط، سميكة ونحيلة ـ يمكن بها تحديد كل واحد من الكروموزومات ويمكن بمضاهاة الشرائط أن نحدد قرين كل كروموزوم، وأن نميز (القرينين) عن بقية كروموسومات الخلية ـ فالكروموزومان «٦» مثلاً يختلفان بوضوح عن الكروموزومين «٧»، وهكذا. ويمكن أن نكتشف التغيرات الكروموزومية (انقلاب، انتقال، اقتضاب، تضاعف) لأنها تغير من نموذج الشرائط. ويمكن تحديد أىٍّ من الكروموزومات البشرية قد بقى فى الخط الراسخ من هُجُن خلايا الفأر ـ الإنسان.

الجولة الثانية:

«اكتشاف دور إنزيم النسخ العكسى والاتجاه للكلونة باستعمال الفيروسات وميلاد العلاج الجينى:

١ـ اكتشاف قدرة بعض الفيروسات على نسخ الرنا إلى الدنا:

الكثير من الفيروسات التى تُصيب الكائنات العليا ـ لاسيما فيروسات الأورام الحيوانية، تحمل الجينات كجديلة من الرنا لا الدنا، وهى تحقن هذه الخلية لتصيبها العدوى.

وفى عام ١٩٧٠م نشر «هوارد تيمين» و«دافيد بالتيمور»، كلاً على حدة، ذلك الاكتشاف والذى فيه أن الكثير من مثل هذه الفيروسات الارتجاعية تستطيع أن تنسخ رناها عند دخولها الخلية المصابة، إلى دنا ينتج فى دنا العائل، ولقد تبين فيما بعد أن الفيروس الارتجاعى يحوى رسالة مكتوبة فى رنا (فسرها العلماء بأنها تقول أساسًا: «اصنع نسخة منى لتخيطها فى كروموسومك»، ووجد الباحثون أن ثمة إنزيم يقوم بهذه المهمة، هو إنزيم النسخ العكسى ولقد بيَّن «تيمين» أن مثل هذه العملية ربما كان لها أهمية علمية مستقبلية فى تطور الأجنة وفى مكافحة سرض السرطان، ويمكن للبيولوجى باستخدام مثل هذا الإنزيم أن يبدأ لا بجين دناوى. إنما بجديلة من الرنا المرسال، وأن يستخدم فيروساً رناويًا ليولجه فى الخلية، لتقرأ الرسالة عكسيًا إلى دنا، ويُنمى الكلون، ثم يُدفع الجين إلى التعبير عن نفسه ليعرف وظيفته.

٢ـ ميلاد العلاج الجينى وقلق بين العلماء فى فترة الثمانينات:

لقد أدى هذا الاكتشاف [اكتشاف «إنزيم النسخ العكسى»] إلى أن جعل تكنولوجيا العلاج الجينى Gene Technology The rapy تبدو فجأة معقولة برغم كل شىء.. فكل ما يحتاج إليه المعالج بالجينات هو أن يأخذ أحد الفيروسات الارتجاعية ويقطع منه جينات معدودة ، خاصة تلك التى تجعله معدياً بعد أول إيلاج، ويُدخل جيناً بشرياً بدلاً عن الجين البشرى المسبب للأمراض (وبخاصة الأمراض الوراثية)، ويصبح الفيروس حاوياً للجين البشرى المطلوب وبحقنه داخل الجسم يعود الجين المنقول للعمل فى خلايا الجسد، يؤدى الجين الوظائف المنوط بها كاملة

ويشفى المريض، والذى سيصبح بمثابة شخص مُحوَّر وراثيًا تم علاجه بتكنولوچيا العلاج الچينى.

وإذا ما دخلنا لبعض الوقت فى دائرة العلاج الچينى وتحدثنا عن بداياته وصعود نجمه وما يبشر به بإحداث تغيير ثورى فى طب الواحد والعشرين وتحدثنا أيضًا عن بعض التطبيقات المتعلقة به ... فإنه يجدر بنا أن نبدأها بالحديث عن فترة الثمانينات من القرن العشرين.

أولاً: العلاج الچينى وفترة الثمانينات:

تميزت هذه الفترة باتجاه الأنظار نحو استخدام هذا الأسلوب فى العلاج ومع الآمال المبشرة.. كانت أيضًا فترة قلق بالنسبة للعلماء ذلك القلق الذى ينتاب كل ما هو جديد، فمن ناحية: يجب أن يكون لديهم القدرة الكافية على التحكم الكامل بطرق عزل الچينات المعيبة والسليمة وتحديد خصائصها وتصميم نظام نقل چينى ذى كفاءة عالية وتأكدهم من قدرة الچين المنقول على التعبير بدرجة كافية لإحداث التأثير الطبى الملحوظ وإتمام الشفاء؛ ومن مقدرة الچين المنقول على الاستمرار والعمل داخل المحتوى الچينومى لخلايا المريض. وهو لن يتأتى إلا بتوافر خريطة كاملة بالچينات البشرية والبروتينات (يُرجى الاعتماد عليها بعد إنجاز مشروعى الچينوم والبروتيوم)، أيضًا يجب أن تكون لديهم القدرة الكافية على التحكم فى إدماج الچينات داخل المحتوى الوراثى للفيروس... ومن ناحية أخرى وهى الأهم نجد ذلك القلق بشأن الأمان فى:

١ـ استخدام الفيروسات الارتجاعية؛ إذ أنه قد يحتمل أن يعمل الفيروس الارتجاعى بعد إدخاله بنشاط يزيد عما ينبغى .. ولا يقتصر على أن يعدى خلايا الجسد العادية، ويعدى أيضًا الخلايا الجنسية (الإنجابية فسيكون له تأثير على الأجيال القادمة).. وكان هناك خوف من أن يستعيد هذا الفيروس الارتجاعى چيناته الغائبة ويتحول إلى فيروس ضار (نشط)؛ أو ربما يسبب عدم استقرار فى چينات الإنسان أو يتجه بالچين لأنسجة أخرى فيسبب آثارًا جانبية خطيرة قد يكون من بينها السرطان، أيضًا الخوف من أن يتسبب هذا العلاج فى إحداث خطر على المريض أو البيئة ولكن

جميع هذه المخاوف وغيرها لم يمنع تضافر جهود الأطباء والباحثين لحل هذه المشاكل ولإجراء المزيد من التجارب والأبحاث أملاً في أن يحمل العلاج الجيني العلاج الأمثل للمرضى في المستقبل.

٣ـ وفي عام ١٩٨٠م أدخل العالم «مارتن كلين» جينًا مولّفًا لا ضرر منه داخل مريض إسرائيلي يعاني مرض دم وراثي وهو مرض (الثلاسيميا) (وإن لم يكن ذلك باستخدام فيروس ارتجاعي) ولم تنشر قط نتيجة تجربته وفقد «كلين» سُمعته ووافق الجميع وقتها على أن التجارب على البشر ما زالت سابقة للأوان.

ولكن كانت هناك تجارب على الحيوان كالفئران والأرانب.

وفي عام ١٩٨٧م عرّف «ليدلي» المقصود بالعلاج الجيني بأنه: «عملية إدخال أو نقل جينات سليمة إلى خلايا جسدية وذلك للحصول على وظيفة جينية غير موجودة، وذلك إما بسبب مرض وراثي أو مرض مكتسب».

وفي عام ١٩٨٩م حملت الفيروسات الارتجاعية جينات الأرانب إلى داخل خلايا القرود، ووضعت جينات بشرية نسيلة داخل خلايا بشرية.

ثانياً: بداية العلاج الجيني الرسمي عام ١٩٨٩م والإقبال على الاستفادة منه بإجراء العديد من التجارب:

إن فكرة استخدام الجينات كأساس علاجي ناجع ليست جديدة في حد ذاتها حيث إنه في الواقع في بدايات عام ١٩٧٩م استطاع كل من «ميركولا وكلاين» القيام ببعض المحاولات لاستخدام الجينات لعلاج الإنسان ولكنها كانت غير ناجحة.

ورغم كل الجهود السابق الإشارة إليها لكن بداية العلاج الجيني لم تأخذ شكلها الرسمي إلا عندما قرر ثلاثة رجال طموحين أن الوقت قد حان لإجراء تجارب على البشر، وهم «فرنش أندرسون ومايكل بليز وستيفن روزنبرج»، وبعد طول مناقشات وجلسات، منحت [لجنة دنا المؤلف الاستشارية للحكومة الفيدرالية الأمريكية] الإذن في ٢٠ مايو سنة ١٩٨٩م، وبعدها بيومين بدأ العلاج الجيني الرسمي وكان المريض هو سائق شاحنة يُدْعى «موريس كونتز» وكان مريضًا بسرطان

الميلانوما وتلقّى أول چين يُدخل فى إنسان عن عمد بعد اعتماده وليس كما حدث مع «مارتن كلين» والتجربة ببساطة هي : استنبات نوع خاص من خلايا الدم البيضاء خارج جسم المريض (ولهذه الخلايا القدرة على فلترة الأورام والتهامها) وقبل إعادة حقن هذه الخلايا بجسم المريض، أصابها الأطباء بعدوى من فيروسات ارتجاعية تحمل چيناً من بكتيريا والغرض الوحيد من هذا الچين البكتيرى هو ليُمكّن الأطباء من متابعة الخلايا داخل جسم المريض وإظهار المكان الذى تذهب إليه، ورغم موت المريض لكن ... بدأ العلاج الچينى ليستمر ويزدهر لا ليتوقف.

وبحلول عام ١٩٩٠م كانت للطبيب فكرة أوقع وهى علاج مرض وراثى نادر هو [مرض النقص الشديد للمناعة المشتركة SCID] حيث يكون جسم الطفل المصاب عاجزاً عن تجهيز دفاعه المناعى ضد العدوى؛ بسبب موت كل الخلايا البيضاء بالدم موتاً سريعاً. ويواجه الطفل المريض أن يعيش حياة قصيرة مع تكرار العدوى والمرض (راجع كتابنا «جولات فى عالم البيوتكنولوچيا») والسبب الرئيسى هو حدوث تغيير فى «هجاء» چين واحد على كروموسوم رقم ٢٠ اسمه چين آدا (ADA) واقترح إندرسون وبليز أن يأخذا بعض خلايا دم بيضاء من طفل مريض بحالة (SCID) ويصيباها بعدوى فيروس ارتجاعى به چين [آدا] ثم ينقلا خلايا الدم ثانية إلى جسد المريض. وبعد تطبيق أساليب أخرى (أكثر تطوراً) تم فى النهاية منح «أندرسون وبليز» الإذن بإجراء العلاج فى سبتمبر سنة ١٩٩٠م وعالجا فتاة اسمها «شانتى دي سيلفيا» باستخدام [چين آدا] المهندس وراثيًا ، وعن قصتها مع المرض والعلاج (راجع عزيزي القارئ كتابنا الأول).

ثالثاً: تعدد أنظمة نقل الچينات:

بمرور الوقت زاد إقبال الباحثين على حسن الاستفادة من تكنولوچيا العلاج الچينى لعلاج العديد من الأمراض... ومعها تعددت أنظمة نقل الچينات ولم تعد قاصرة على استخدام الفيروسات.. ومن أنظمة نقل الچينات نذكر:

١ـ النقل الچينى المناسب المباشر (الحقن المباشر للچين السليم) وفيه يتم نقل الچين مباشرة ودون وسيط إلى الخلية المقصودة.

٢ـ النقل الجيني غير المباشر: وفيه يتم نقل الجينات عن طريق وسيط إلى الخلايا المستهدفة، مثل استنشاق إيروسول يحمل فيروسات من نوع يسمى {أدينو فيروس} أو الليبوسومات التي تحمل الجين السليم، ويُرسل الإيروسول في الأنف بواسطة بخاخة ليدخل الفيروس حاملاً الجين السليم للخلايا المبطنة للجزء العلوي من الجهاز التنفسي وبالتالي يتمكن الجين السليم من التعبير عن نفسه أيضًا ثم تجريب وسيلة أخرى لحمل الجينات مثل تحميلها على فقاعات فائقة الصغر تعمل بواسطة موجات صوتية عالية التردد. {وسيأتي ذكرها في التطبيق الخامس بهذه الجولة}.

رابعاً: تعدُّد أساليب العلاج الجيني والقفزة الرابعة في الوقاية من الأمراض وعلاجها:

لقد بشَّر أسلوب المعالجة الجينية بإحداث تغيير ثوري في طب الواحد والعشرين.. فقد شهد الطب عبر التاريخ، ثلاث قفزات كبرى في الوقاية من الأمراض وعلاجها .. الأولى: تمثلت في تحسين البيئة الصحية مثل تنقية المياه، والتخلص من الفضلات، والقضاء على الحشرات الناقلة للأمراض، وتأمين السكن الصحي.. وغير ذلك من أساليب الطب الوقائي. والقفزة الثانية، هي استعمال المخدر في الجراحة... بكل ما أحدثه من آثار في هذا الميدان.. والقفزة الثالثة، هي اللقاحات والمضادات الحيوية.. وستشكل الثورة الرابعة؛ الهندسة الوراثية بما تحمله من أساليب للمعالجة الجينية لأخطر الأمراض بما في ذلك السرطان وأمراض القلب وغيرها من الأمراض... تُرى كيف سيكون شكل الثورة الخامسة؟!!

ومن تلك الأساليب المتعددة للعلاج الجيني لعلاج الأمراض نذكر:

١ـ إضافة جين سليم: وذلك إلى الخلية المعيبة وراثيًا لإعادة نشاط الجين المشوه إلى مستوى كاف لإزالة الأثر المرضي.

٢ـ استبدال أو إصلاح الجين المعيب .. وهو ليس أسلوباً عملياً حيث يحتاج إلى وسائل معينة لقطع أو إصلاح الجين المعيب.. لكن يتوقع الباحثون أن يتم ذلك في المستقبل.

٣ـ تصميم وظائف چينية جديدة: ينقل چين جديد إلى الخلية المرضية وهذا الأسلوب يمكن اتباعه فى حالة الأمراض التى يصعب فيها إعادة الچين لحالته الطبيعية.

٤ـ تغيير نظام تعبير الچين: وهو أسلوب يعتمد على نقل منظمات الچينات وذلك بهدف تغيير مستويات نشاط الچين، وعلى ذلك يمكن إيقاف أو التقليل من نشاط الچين المعيب إلى مستوى يمنع أو يقلل من ظهور العرض المرضى.

لقد أعطت التجارب والأبحاث الجدية السابقة وغيرها الكثير؛ الضوء الأخضر لأطباء عديدين للاستفادة من أساليب المعالجة الچينية فى علاج أمراض عديدة.

خامساً: تطبيقات متنوعة للاستفادة من العلاج الچينى:

تمهيد:

لا تقتصر جهود الباحثين على الاستفادة من أساليب العلاج الچينى فى علاج الأمراض الوراثية فقط؛ ولكن هناك جهود موازية للاستفادة منه فى علاج الأمراض غير الوراثية. ويذكر الباحثون أن العلاج الچينى يمكنه أن يكون فعالاً وذا قيمة فى مجال علاج الأمراض غير الوراثية إذا وصلنا للدرجة التى يمكن فيها نقل چينات تجعل الخلايا لديها القدرة على مقاومة للأمراض الطفيلية والفيروسية وأيضاً مقاومة للتدمير الذاتى داخل الجسم ومقاومة للسموم والمواد الكيميائية وإصلاح ما تم إتلافه أو أن نتمكن من خلال العلاج الچينى من إنتاج أجسام مضادة متخصصة لرفع مقاومة الجسم لمسببات أمراض بعينها، أو إعادة وظائف حيوية بسبب مرض مكتسب.

ومن التطبيقات العديدة للمحاولات المتوصلة للاستفادة من العلاج الچينى، نذكر فى هذه الجولة خمسة تطبيقات: منها تطبيقان يوضحان استخدام العلاج الچينى فى علاج أمراض القلب وتطبيق ثالث لعلاج أمراض الزهايمر، والتطبيق الرابع عن علاج أورام المخ، والتطبيق الخامس فى علاج بعض الأورام الوراثية مثل أنيميا الخلايا المنجلية، وعن (علاج الخط الوراثى).

التطبيق الأول:

منذ سنوات؛ عالج فريق طبى علمى من جامعة [ديمورى] بأطلنطا وفريق علمى ثان من جامعة [كافت] فى بوسطن.. حالات مرضى مصابين بانسداد وتجلط بالشرايين أدى لتعرضهم لآلام الذبحة الصدرية وبعد أن تمكّن الأطباء من حقن المرضى بالجينات المسئولة عن تكوين خلايا «الأمندوميليوم» المكوِّنة لجدران الشرايين فى القلب نجحت التجربة وتم تكوين شرايين جديدة بدلاً من المصابة بالانسداد.

التطبيق الثانى:

فى شهر أغسطس من عام ١٩٩٩م أعلن علماء أمريكيون عن توصلهم لأسلوب جديد لعلاج عضلة القلب التى تعانى من نقص الأوكسجين .. وُصف بأنه يفتح المجال أمام طرق جديدة لعلاج أمراض القلب. وفى دراسة نشرتها مجلة «سيركيوليشن» التى تصدرها جمعية القلب الأمريكية، قال البروفيسور «تودرو زينجارت» [الأستاذ بجامعة كورنيل]: إن هذا الأسلوب يقوم على حقن مباشر للجينات فى عضلة القلب ويسمح بمعالجة مشكلات خطيرة لدى عدد كبير من المرضى لا يمكن علاجهم بطرق أخرى، وقالت الدراسة: إن حقن الجين المعنىّ فى عضلة القلب لم يؤد لأعراض جانبية، كما لاحظ الباحثون ظهور أوعية جديدة تسمح بتحسين تدفق الدم المحمل بالأوكسجين.

ويحضرنا بهذا الصدد مقولة لطبيبنا العالمى د. «مجدى يعقوب» رائد جراحة القلب العالمى إذ يقول: «العلاج بالجينات سيفتح باب الأمل لمرضى القلب خلال السنوات العشر المقبلة».

التطبيق الثالث: لعلاج الزهايمر:

أيضاً هناك جهود مبذولة للاستفادة من العلاج الجينى فى علاج مرض الزهايمر... حيث يُرجع الأطباء سبب الزهايمر إلى خلل فى الكروموسوم [٢١]، ومن الممكن مستقبلاً نزع الجين المُسبب لظهور أعراض المرض واستبداله بجين سليم فيتم الشفاء (بإذن الله تعالى) ولقد أكد مؤتمر دولى عُقد فى سالزبورج بالنمسا فى عام ٢٠٠٢م إلى أن ٦٦٪ من أمراض النسيان سببها الزهايمر.

التطبيق الرابع: لعلاج أورام المخ:

حيث طور فريق من علماء مجلس البحوث الطبية البريطانى أسلوبًا جديداً لعلاج أورام المخ باستخدام جينات معدلة معملياً وتحميلها على فقاعات فائقة الصغر تعمل بواسطة موجات صوتية عالية التردد وإدخالها نحو الورم لإصلاح ما فيه من خلل.

التطبيق الخامس: الاستفادة من العلاج الجينى فى علاج الأمراض الوراثية:

١ـ الاستفادة من العلاج الجينى فى علاج أنيميا الخلايا المنجلية حيث تمكنت طبيبة أمريكية تدعى «بيتى بيبس» من تحقيق نتائج مهمة فى مجال العلاج الجينى للأنيميا المنجلية التى تصيب الأطفال نتيجة لخطأ فى الجين الخاص بإنتاج الهيموجلوبين المسئول عن حمل الأكسوجين بخلايا الدم الحمراء حيث تتسبب الجزيئات المعيبة فى إنتاج بوليمرات طويلة لزجة تجعل خلايا الدم أشبه ما تكون بالمناجل بدلاً من الخلايا المستديرة. وتعمل هذه الخلايا الشاذة على انسداد مسارات الدموى ويؤدى ذلك إلى قصور شديد فى حصول أعضاء الجسم الحيوية على الأكسوجين اللازم لعملها. وتعد الأمراض الناشئة عن خطأ واحد بأحد الجينات من الأسباب الرئيسية التى ترشح الإنسان للعلاج الجينى باستبدال الجين المعيب بالنسخة الصحيحة له .

ويستهدف المنهاج النمطى إدخال الحمض النووى المرغوب فيه غلاف فيروس متعادل ووضعه حرًا بدم المريض. إلا أن تمكين الجين المرغوب فيه من وضع نفسه بصورة صحيحة داخل آلة الجسم الوراثية يتطلب نوعاً من الخداع وعلى مدى الأعوام الثلاثين الماضية لم ينجح العلاج الجينى بشكل عملى إلا فى عدد قليل من المرضى ،ونتيجة لتسبب العلاج الجينى فى إصابة طفلين بسرطان الدم قررت هيئة الغذاء والدواء الأمريكية فى يناير الماضى تعليق تجارب العلاج الجينى فى الإنسان.

إلا أن طريقة الباحثة بيس تبدو مختلفة حيث تتجنب العلاج الجيني التقليدي فلا يتضمن عملها إدخال حمض نووي جديد للخلية ولكن بالأحرى التحايل على الجسم لكي يعالج نفسه ولإجراء عمل مضاد لتأثير الأنيميا المنجلية تسعى لحث الجسم على تنشيط الجين الخاص بالهيموجلوبين الجنيني. حيث ينتج البروتين الذي يساعد في إنماء الجنين يقوم بنقل الأكسوجين المطلوب للجنين من تيار الدم بجسم أمه خلال فترة الحمل ثم يتوقف عند مولد الطفل، وما جعل هذا الجين يستحوذ على اهتمام الباحثة الأمريكية هو أنه لم يقم قط بحمل التحورات المنجلية وإذا ما تواجد قدر كاف من الهيموجلوبين في دم الشخص البالغ فإنه يحول دون تكوُّن تلك البوليمرات اللزجة بالدم حتى في وجود البروتينات المتحورة التي يصنعها الجين الخاص بالخلايا المنجلية في دم الشخص البالغ .

وتقوم الدكتورة بيس بالبحث عن عوامل النسخ التي تتمثل في البروتينات التي تلتصق بالجين الخاص بالهيموجلوبين الجنيني وتشغيلها. وقد تمكنت أخيراً من العثور على الجين الذي ساعد معمليًا في المزارع ـ على تحقيق دفعة قوية واعدة لإنتاج الهيموجلوبين الجنيني وستكون الخطوة القادمة اختبارها على الفئران وإذا ما نجحت هذه الخطوة فسيكون بوسع الأطباء فصل الخلايا الجذعية من النخاع العظمي للمريض وتنشيط الجين ثم إعادة الخلايا في المريض تقوم بانتاج البروتين الشافي إلى الإيدز.

٢ـ في علاج الثلاسيميا:

أيضًا هناك من ينادي بالاستفادة من العلاج الجيني في علاج الثلاسيميا، فهذا النوع من أنواع فقر الدم ينتشر في منطقة البحر المتوسط وهو ينتج عن نقص أو عيب في جين الجلوبين ويمكن علاجه بنقل جين جلوبين سليم إلى خلايا الدم الحمراء ليمنع تحللها.

٣ ـ وفي علاج «فينيل كيتون يوريا»: فمن المعلوم أن هذا المرض هو بسبب

نقص الإنزيم الكبدى «فينيل آلانين هيدروكسيلاز» وهو مهم فى التمثيل الغذائى مما يؤدى لأعراض شديدة منها اسوداد لون البول وتنتهى بإصابة الطفل بالتخلف العقلى منذ الطفولة.. والأمل هو فى علاجه بنقل جين فينيل آلانين هيدروكسيلاز إلى خلايا الكبد.

وطموح العلماء لا يقتصر فقط على استخدام العلاج الجينى مع الخلايا الجسدية Somatic cell ولكن أيضًا لاستخدام النقل الجينى إلى خلية النطفة Germ Cell وعند انتقال الجين السليم للنطفة فإنه سينتج بروتينه فى خلية النطفة ويتم علاجها من المرض الوراثى وتكون النتيجة ألا يولد النسل وبه المرض الذى كان فى الآباء، بعدما أصبح الجين المنقول جزءاً ثابتًا فى جينوم النطفة تتوارثه الأجيال ويصبح العلاج الجينى مستمراً وهى ميزة لا يتصف بها علاج الخلايا الجسدية حيث تُشفى فقط دون انتقال العلاج للأبناء.

وكانت هناك الكثير من التجارب على الفئران تم فيها الحصول على أجيال من الفئران المعدلة جينياً لا تحوى المرض الوراثى الذى كان ظاهراً بالآباء والاختبارات المتعمدة من قِبَل الباحثين لا تنتهى لتحويل جينات «ما قبل الجنين» أثناء الإخصاب فى الأنبوب قبل أن يُغرس الجنين فى رحم الأم.

ونجحت بالفعل الكثير من التجارب على الحيوانات ومنها الفئران - تُولج فيها الجينات فى الجنين وتم الحصول على فئران معدلة جينياً.

وهناك طريقة ثالثة تتلخص فى استزراع الحيوانات المنوية وتحويرها ثم استخدامها فى التلقيح الاصطناعى أو فى التلقيح بالأنبوب .. ومن المحتمل أن يختار علاج الخط الجرثومى سلالات العائلات ذات التاريخ الطويل فى ولادة أطفال يحملون مرضاً وراثيًا مثل أمراض تاى ساكس (المنتشرة فى بعض طوائف اليهود) ومرض هنتنجتون (سيأتى الحديث عنه بعد قليل)، وبخاصة أن العلاج الجينى يعد بالتخلص من المرض فى الأجيال التالية .. ويأمل الباحثون أن يغدو البعض من هذه

الأمراض بلا أهمية.. من خلال الجمع بين الفرز الوراثى والعلاج بالجينات.. فتختفى تلك الأمراض الوراثية من الأجيال القادمة ويصبح مكانها فى كتب ومتاحف التاريخ فقط.

وهناك ضوابط دينية وأخلاقية لإحداث أى تغيير صناعى للخلايا الجرثومية للإنسان ولو عن طريق الخطأ لذا فإن العلاج الجينى مقصور فقط على التعامل مع الخلايا الجسدية.. وإذا تم نقل الجين للخلية الجسدية فإنه سوف يخدم فقط فى تقليل أو إزالة العرض المرضى ولن تتوارثه الأجيال.

الجولة الثالثة.. جولة مع:

«إنتاج أول دنا مولف» و«الإعلان عن ميلاد تقنية الدنا المطعّم (الهندسة الوراثية)»

ها نحن نرى من خلال القليل الذى تقدم كيف حاول علماء البيولوچيا الجزيئية خلال أكثر من (٥٠) عاماً، مضت، القيام بمحاولات مُضنية لفهم عملية التوارث بدءاً من القفزة القوية فى عام ١٩٥٣م على يد واطسون وكريك ووصفهم لتركيب الدنا الوراثى ـ إلى أن أصبحوا على دراية بكيفية تخزين وتضاعف المعلومات الوراثية بالخلية وكيفية انتقالها من خلية إلى أخرى ومن جيل إلى آخر وبناءاً على هذه الاكتشافات وغيرها اقتربنا بخطى واسعة من الدخول إلى ابتكار ثورى مُغير هو ميلاد الهندسة الوراثية ، ففى عام ١٩٧٢م استخدم «بول بيرج» بجامعة ستانفورد إنزيمات التحديد وهى فى أنبوبة اختبار ليقطع جزازتين من دنا الفيروس كلاً فى نصفين ثم استخدم إنزيم الليجيز للصقها معاً فى توليفات جديدة وأنتج بهذا لأول مرة دنا «مولّف» قد صنعه الإنسان، هكذا أمكن للبشر أن يحاكوا عمل الفيروسات الارتجاعية!!! بعد طول عناء... الإنسان يحاكى .. الفيروس ـ أى إدخال أحد الجينات فى أحد الكروموسومات.

وفى خلال سنة بعد تجربة [بول بيرج] ظهر للوجود أول خلية بكتيرية مهندسة وراثيًا.. إذ إنه بحلول عام ١٩٧٣م تمكن «هربرت بوير»، وستانلى كوهين ومعاونوهم "Bayer and Cohen co." من الحصول على جزيئات من الدنا {Recombinant DNA} أى جزيئات «دن أ مأخوذة من نوعين مختلفين هما: ـ (دن أ من ضفدعة ودن أ من بكتيريا أ. كولاى). ولقد تلا ذلك الكثير من التجارب ومعها كانت هناك موجات من القلق سواء لدى العلماء، أو بين الجماهير والتى لم تنته حتى الآن (وسبق وذكرنا بعضًا منها بالباب الأول)، وليسمح لى عزيزى القارئ أن أذكر أولاً أن مصطلح «الهندسة الوراثية» يعتبر بديلاً لمسميات علمية أخرى مثل: «الدنا الهجين»، و«الدنا المطعم "Recombinant DNA"»، و«الدنا المتزاوج»، و«الدنا

المستزرع»، «قطع وإعادة التحام الچين»، و«الدنا معاد الاتحاد».

وأصبح بالإمكان تعريف أيٍّ من هذه المسميات على أنها: «تعنى: نقل المادة الوراثية من كائن حى (معطى واهب donner) إلى كائن حى آخر (مُضيف)، وقدرة هذه المادة الوراثية المنقولة على التعبير عن نفسها فى الكائن المضيف مما يجعله يؤدى وظيفة لم تكن به أصلاً ولكنه اكتسبها من الدنا الواهب.

ولقد فتحت الهندسة الوراثية الباب على مصراعيه لمجالات عديدة لم تنتهِ حتى الآن .. نذكر منها على سبيل المثال:

أ) إمكانية عزل الچينات مثل: الچينات البشرية ووضعها فى خلية بكتيرية ليتم إنماء ملايين النسخ منها .. بحيث يمكن تنقيتها وقراءة تتابع الحروف الموجودة بالچين، وبواسطتها أمكن تكوين مكتبات هائلة من چينوم بشرى.. تحوى شذرات متداخلة من الچينوم، وعليها عكف القائمون بمشروع الچينوم البشرى.

ب) أيضًا لإنتاج كائنات معدلة وراثياً نباتية وحيوانية.

جـ) أيضًا لإنتاج إنزيمات وهرمونات هامة. نذكر منها على سبيل المثال، أول منتج تمت إجازته وهو إنتاج بروتين (كاى - ماكس) وهو المعادل البيوتكنولوچى لإنزيم معدل العجول المستخدم فى صناعة الجبن ويطلق عليه (المنفحة) أو يطلق عليه (الرينين الصناعى renin). ويمكننا القول أن هذا الإنزيم هو بروتين تم إنتاجه ليعمل كإنزيم صناعى يُستخدم فى صناعة الجبن كبديل عن إنزيم الرينين الذى كان يؤخذ من معدة العجول. والجدير بالذكر أنه رغم أن «كاى - ماكس» كان أول منتج لتكنولوچيا الدنا المطعم أجازته مصلحة الغذاء والدواء (كما ذكرنا منذ قليل). إلا أنه لم يهتم أحد به فى بداية إنتاجه، وبعد بضع سنين وصلت نسبة منتجات الجبن الذى استخدم «الكاى ماكس» فى تصنيعه إلى ٥٠٪. ومع منتجات أخرى سيكون لنا مزيد من اللقاءات إن شاء الله.

الجولة الرابعة:

أيها الإنسان لا تفرح كثيراً.. فهناك من سبقك فى مجال الهندسة الوراثية!!؟

قبل أن يأخذنا الفرح بسعادة الباحثين وعامة البشر الغامرة بإنتاج أول خلية بكتيرية مهندسة وراثياً.. وقبل أن نستكمل جولاتنا.. بعرض أمثلة متنوعة فى عالم الهندسة الوراثية سنتوقف قليلاً ونتأمل قدرة الخالق وعجائب مخلوقاته (التى هى من صنعته جلّ وعلا) .. وسنجد هناك كائنات بسيطة التركيب سبقت ذلك الإنسان ذا العقل الراجح و ... إلخ (بما شاء الله تعالى من السنين) فى مجال الهندسة الوراثية وسنأخذ مثالين لإيضاح ذلك:

١ـ المثال الأول: فيروس {Salmonel la phage (P22)} وظاهرة الاستنقال [النقل الوراثى بالفاج: Transduction].

اكتشفها «زندر ولدربيرج» عام ١٩٥٣م فى بكتيريا تيفوئيد الفئران.

وفى التجارب استخدمت سلالات بكتيرية طافرة تكميلية الاعتداء Auxo trophic (وهي طوافر لا يمكنها تخليق واحد أو أكثر من المواد الغذائية الضرورية لنموها بل يلزم استكمالها فى البيئة المغذية حتى يمكنها النمو» من تيفوئيد الفئران. فكانت إحدى السلالتين تكميلية الاغتذاء Auxotroph للحمض الأمينى «ميثونين» ($me^+ thr^-$)، والأخرى تكميلية الاغتذاء للحمض الأمينى ثريونين ($me^- thr^+$) وكلتا السلالتين ـ كل بمفرده ـ لا يمكنها النمو على البيئة الدنيا Minimal medium ولكن عند خلط السلالتين معاً وزراعتهما على بيئة ينقصها كل من الحمضين، المثيونين والثريونين، تظهر بعض الأفراد البرية وتتكون مستعمرات بدائية الاغتذاء Prototrophs) وفُسر ظهور هذه المستعمرات على أساس تكون اتحادات وراثية جديدة، وتبادل للدنا الوراثى بين السلالتين تكميليتى الاغتذاء، وأن هذا التبادل قد تم عن طريق الفيروس Salmonel la phage P_{22} والذى كان يعيش داخل أحد الأبوين البكتيريين (وهذه المعيشة من نوع تعاونى بمعنى أن الفيروس الغازى (الفاج) قد يوجد داخل البكتيريا دون أن يسبب لها تحللاً مباشراً ويتكاثرا معاً) وتسمى هذه «بالبكتيريا الليسوچينية» وتسمى الفاجات التى تُكوِّن علاقة ليسوچينية مع البكتيريا

«بالفاجات المعتدلة Virulent» إلا أنه قد تنتهى فى بعض الأحيان العلاقة التعاونية ويحطم الفاج البكتيريا نتيجة حدوث تغيير للفاج من الحالة التعاونية "Prophage" إلى «الحالة الخضرية Vegetative State» والتى ينجم عنها تحطيم خلايا البكتيريا، ويستقطع معه جزء (مقاطع) صغيرة من دنا الخلية البكتيرية فيصبح فيروسًا مطعمًا أو مهجنًا [ويمفهومنا «مهندس وراثيا]..

نعود لتجربة الباحثين ولتفسيرهما أن ظهور المستعمرات بدائية الاغتذاء على أساس تكوُّن اتحادات وراثية جديدة، وتبادل للـ د. ن. أ بين السلالتين تكميليتى الاغتذاء وأن هذا التبادل قد تم عن طريق الفيروس "P_{22}" والذى كان يعيش داخل أحد الأبوين البكتيريين، ويعتقد أن الفيروس استقطع مقطعاً كروموسومياً من الخلية البكتيريا الواهبة والتى كانت تعيش فيها فأصبح فيروسًا مهندسًا وراثياً (بمفهومنا الحالى)، ونقلها إلى الخلية البكتيرية المستقبلة (التى دخلها)، وهذا المقطع الكروموسومى المستقل قد يتزاوج مع الجزء المناظر له فى الكروموسوم البكتيرى للخلية المستقبلة وتشترك معه فى عملية التناسخ الكروموسومى، ويحدث العبور بين المقطع الكروموسومى المستقل والمقطع المناظر فى الخلية المستقبلة، مما يؤدى إلى حدوث اتحادات وراثية جديدة بالنسبة للجينات المتناظرة. [سبحان الله].

والجدير بالذكر أنه قد أمكن العلماء فيما بعد استعمال أنواع من الفيروسات [لاقمات البكتيريا (الفاجات)] لاستزراع الدنا «أمكن ترويضها» نذكر منها على سبيل المثال الفاج Lambda phage والفاج MI3 (وسيكون لنا معها لقاء بإذن الله).

٢ـ المثال الثانى: البلازميد Plasmid F' F:

اكتشف الباحثون فى أوائل السبعينات أن بكتيريا إ. كولاى تحتوى فى السائل الخلوية على قطع دائرية مغلقة من الدنا سميت بالبلازميدات Plasmids. وكان لها شكل وخصائص مميزة. [وكان لاكتشاف هذه القطع الدائرية بالغ الأثر فى استخدامها كناقلة للمادة الوراثية فى مجال الهندسة الوراثية فعلى سبيل المثال: نذكر أنه قد تمكن العالم «كون» من نزع البلازميد من خلايا بكتيرية وزرعها فى بكتيريا مُضيفة أُخرى فأمكنه التكاثر معها، وأيضًا فى تجارب أخرى له تمكن من كسر حلقة

البلازميد وأدخل جينًا جديداً عليها «البلازميد معاد الاتحاد» واستفاد منها العلماء فى اعتبارها وسيلة نقل مناسبة لنقل وإكثار الجين المطلوب).

وتتمتع البلازميدات بالخصائص التالية:

١ـ توجد مستقلةً داخل الخلايا البكتيرية.

٢ـ تتناسخ تناسخاً ذاتياً منفصلاً تماماً عن الكروموسوم الرئيسى للخلية البكتيرية.

ونجد أن لهذه البلازميدات القدرة على حمل جزء من دنا الكروموسوم الرئيسى بعد أن ينفصل وقد يخرج البلازميد عندئذ من البكتيرة (الخلية البكتيرية) يتركها ليدخل أخرى محملاً بهذا الجزء بالإضافة لما يحمله من جينات.

والبلازميدات قد تفقد من الخلايا تلقائيًا أو مستحدثًا مثل تعرض الخلايا البكتيرية «للأكرويدنيات» أو التجويع للثيميدين أو المعاملة بالأشعة السينية التى وُجِد أنها تبطل تناسخ بلازميدات معينة دون أن تؤثر على تناسخ الكروموسوم الرئيسى. وهذه حقيقة توضح أن التناسخ المستقل لكل من الكروموسومات والبلازميدات والأفراد المنعزلة التى فقدت البلازميدات سوف تستطيع الحياة. ولكن ستفتقر إلى تلك الصفات المحددة بواسطة جينات البلازميدات، وذلك يعنى أن الجينات التى تحويها البلازميدات قد لا تكون أساسية حقاً لحياة البكتيرة، وبالطبع هذه الأفراد لم تنشأ بواسطة الطفرة (ويمكن معرفة ذلك عن طريق التكرار الذى تنشأ به الطفرة).

٣ـ يمكن لبعض وليس كل البلازميدات أن تندمج في ـ أو تنفصل من الكروموسوم الرئيسى. وهذه البلازميدات يطلق عليها اسم الأيبيوسومات Episomes ومنها بلازميد F^-.

٤ـ يحمل البلازميد صفات هامة مثل مقاومة المضادات الحيوية.

٥ـ جميع البلازميدات البكتيرية المعروفة توجد داخل الخلية كحلقات مغلقة من حلزون الدنا DNA (ثنائية الجديلة). وقد وُجد حديثًا فى الخميرة والدروسوفيلا جزيئات حلقية مغلقة صغيرة من الدنا يحتمل أن تكون بلازميدات.

تصنيف البلازميدات:

توجد عدة طرق يمكن أن تصنف بها البلازميدات البكتيرية:

أولاً: يمكن تقسيم البلازميدات تبعاً للصفة التى يحملها البلازميد إلى أربعة أنواع:

١ـ بلازميدات المقاومة (R) Antibiontic resistane:

وهى تحتوى على جينات مقاومة المضادات الحيوية مثل معظم البلازميدات الشائعة فى مجال الأبحاث العلمية.

٢ـ بلازميدات كول السامة (col) Colicins:

وهى تحتوى على جينات مسئولة عن تكوين بعض البروتينات (السموم) تُعرف بالكوليسينات وهى تقتل الكائنات الأخرى مثل الباسلس ثيرينوجنيسيس (BT).

٣ـ البلازميدات الممرضة (Virulence plasmids):

وهى تحتوى على جينات تسبب أمراضًا للنبات مثل Agrobacterium tumfaciens والتى تسبب مرض السرطان (Crown gall) فى النبات لاحتوائها على (Ti) gone Tumor Inducing .

٤ـ البلازميدات المحللة Degradative Plasmid:

حيث تحتوى بعض أنواع البكتيريا على بلازميدات تحتوى جينات لها القدرة على تكسير (تحليل) البلمرات مثل الهيدروكربون (زيت البترول) إلى وحدات البناء الأولى وتستخدمها كمصدر للكربون وتستخدم مثل هذه الأنواع فى التخلص من التلوث بالبترول ومشتقاته (كما نعرف فى جولات تالية).

ثانياً: تصنيف مبنى على القابلية للانتقال، وهذه تشمل:

١ـ بلازميدات مختصة بالتزاوج Conjugal وتسمى بلازميدات قابلة للانتقال ـ ومن أمثلتها العنصر (F. Factor) [وهو محور الحديث]:

حيث تسيطر جيناته على تكوين القنوات الخارجية والانتقال التزاوجى للمادة الوراثية «دنا العنصر F» من الخلايا المعطية F^+ إلى الخلايا المستقبلة F^-.

٢ـ بلازميدات غير مختصة بالتزاوج: وهى تفتقر إلى جينات التزاوج الفعّالة لذا

فهى غير قابلة للانتقال. إلا أنها تنتقل عادة من خلايا أبوية إلى خلايا بنوية (أبنية) بطريقة لا جنسية أو تنتقل مع أو تتحرك البلازميدات المختصة بالتزاوج إذا وُجدت معها فى نفس الخلية.

وصف البلازميدة أكثر: العنصر (عامل الجنس F - Factor):

تتسم خلايا إ . كولاى E. Coli الحاملة لعنصر F أو F^- بعدد من الصفات المظهرية.

١ـ تحتوى على قنوات تزاوج تُمكِّنها من أن تنقل دنا بلازميداتها لخلايا F^- مستقبلية.

٢ـ حساسة للعدوى «بالفاجات phages مفردة خيط الرنا»، و«الفاجات مفردة خيط الدنا» (والتى تُسمَّى فاجات مختصة بالذكر Male specific phages.

حيث أن خلايا F^+ تسمى ذكر، وتقاوم الفاجات المختصة بالأنثى مثل 7 و 3.

٣ـ تستبعد اكتساب عناصر F إضافية.

٤ـ يمكن أن ترتد إلى خلايا High Frequency of Recombination (HFR) عندما يعبر العنصر F عن خصائصه الإيبيسومية (سبق وأشرنا إليها فى المميزات وهى تعنى إمكانية البلازميد لأن يندمج أو ينفصل من الكروموسوم الرئيسى) ويُولج فى الكروموسوم البكتيرى الرئيسى. وهذا الحشد من الصفات المحكومة بالعنصر F يتحكم به عدد من الجينات أمكن معرفتها وقد تم عمل خريطة لهذه الجينات على العنصر F فى بكتيريا إ. كولاى ووجد أن الطول الكلى للدنا هو «٩٤٥٠٠» زوج نوتيدى (٩٤,٥ كيلو قاعدة Kilo base).

ها أنت ترى عزيزى القارئ كيف أن عملية نقل واستزراع الدنا، هى فى الأصل «عملية تحدث طبيعياً» دون ضجة وتعتبر بلازميدات F^- مثالاً على استزراع ونقل تتابع متتال من الدنا كما أن تكوين فاج مطعم بالدنا البكتيرى التى حللها مثال آخر لهذه العملية الطبيعية... ولقد استغل الباحثون تلك الكائنات أحسن استغلال (بفضل الله تعالى) (كما أشرنا لذلك) وأمكنهم أن يستفيدوا من البلازميد البكتيرى والفاج (وبخاصة فى بدايات الهندسة الوراثية) باعتبارهما وسيلة النقل (الناقل) التى

يحتاجـها العلماء لنقل الدنا من الواهب إلى المضـيف .. ولأن دوام الحال من المحال؛ فلقـد ابتكر الباحـثون بمرور الوقت وسـائل نقل أخرى... ومع وسـيلة النقل الأولى ووسائل النقل الأخـرى التى ابتكرها الباحـثون وأمثلة لما تم من إنجـازات سيكون لنا لقاء في الجولات الآتية .. (إن شاء الله).. فمعنا..