

الفصل الثانی عشر

تصنیع الأعضاء البشریة

(Cell Tissue Therapy – Tissue Engineering)

نجح العلماء باستنساخ خمسة خنازير بطريقة (النعجة دوللي) وهذه الخنازير استنسخت بعد تحوير وراثي بمعنى أن خلاياها من الجين الخاص بإنتاج جزيئات من السكر تعرف باسم جال ألفا - ١ و ٣ جلاكتور (Gal-alpha- 1.3 Galactose) والذي يتواجد على أسطح الخلايا الخنزيرية ضمناً لعدم رفض هذه الخلايا للقلب للبشرى. وضمان تصنيعه بطريقة لا تُحدث تنشيطاً للخلايا المناعية للإنسان عند نقل هذا القلب إلى الجسم البشرى وهذه الخلايا البشرية تعمل على رفض أى عضو من أعضاء الخنزير عند نقله إلى الإنسان.

وهذه الخنازير التى تم استنساخها - وبالرغم من أنها تحمل صفات القلب البشرى إلا أنه - من الصعوبة نقل القلب إلى الإنسان لعدة مشكلات من أهمها:

- أن مضادات تجلط الدم والتى تم صياغة جيناتها فى هذه الأعضاء (والتي يجب تواجدها لمنع تجلط الدم أثناء مروره خلال وحول العضو المنزوع) تفقد من العضو بسرعة مكونة جلطات دموية حول هذا العضو وتؤدى إلى موته وتدميره.
- تواجدها بعض جزيئات البروتينات وأهما ما يعرف باسم (VCAM) وهى جزيئات تحمل هوية خلايا الخنزير وتجعل خلايا جسم الإنسان المستقبل لهذا العضو الذى يحمل الصفات البشرية (نتيجة لغرس جيناته التى تعطيه الشكل والنوع البشرى فى زيجوت الخنزير المحور وراثياً) والمستقبل لهذا العضو تهاجمه وتلفظه لذلك ما زال العلماء فى محاولات مستمرة لاستنساخ خنازير خلاياها لا تحتوى على هذه الجينات والتى تعوق عملية زرع العضو.

ولكن هذا سوف يستغرق الكثير من السنوات والتى لا تقل عن عشرات السنوات والسؤال الذى يطرح نفسه هنا هو: هل تستطيع تلك الخنازير المستنسخة ذات الخلية (الزيجوت) المنزوع بعض جيناتها أن تنمو وتكون العضو المراد نقله منها وزراعته فى الإنسان على أن يقوم بوظيفة.. والإجابة على هذا السؤال من تلك الآية الكريمة قال تعالى:

﴿ أَيُّهَا الْإِنْسَانُ مَا عَزَّكَ بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴾ (٦ ، ٧ الانفطار .
ونقول إن كائنات الله سبحانه وتعالى ليست بحاجة لأى تعديل لأنها مخلوقة بتوازن بيولوجى
دقيق ومحسوب للغاية حيث يخبرنا المولى سبحانه وتعالى فى هذه الآية الكريمة قال تعالى: ﴿
هَذَا خَلْقُ اللَّهِ فَأَرُونِي مَاذَا خَلَقَ الَّذِينَ مِنْ دُونِهِ ﴾ (١١ لقمان): ﴿ هَا أَنْتُمْ هَؤُلَاءِ حَاجِبْتُمْ
فِي مَا لَكُمْ بِهِ عِلْمٌ فَلِمَ تُحَاجُّونَ فِيمَا لَيْسَ لَكُمْ بِهِ عِلْمٌ وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ ﴾ (٦٦ آل
عمران).

الاتجاه الآخر لزرع الأعضاء

وهناك اتجاه آخر لتصنيع الأعضاء البشرية لاستخدامها فى زراعة الأعضاء وهو يقوم
على هندسة الأنسجة وهذا الاتجاه يعتمد على أن هناك بعض المكونات الحيوية لأنواع رقيقة من
البوليمرات أو لدائن البلاستيك التى يمكن أن تصبح وسطاً ملائماً لنمو خلايا أنسجة الجسم
البشرى مع توفى الغذاء والمتطلبات المناسبة لنموها وتشكلها حيث إن الخلايا تنمو وتكثر بداخل
هذه الحاويات.، ولكى يتم تصنيع عضو ما يبدأ بتصنيع إطار من هذه البوليمرات على هيئة
وشكل العضو الكامل النمو وتؤخذ عينة من خلايا هذا العضو السليم من نفس الشخص المراد
زراعة عضوه ونقله إليه فيما بعد حيث تتكاثر وتنمو هذه الخلايا داخل الإطار ثم تملؤه. بعد ذلك
يؤخذ هذا العضو الذى تم تصنيعه من الإطار ويزرع فى نفس الإنسان التى استخدمت خلاياه
فى تصنيع العضو دون أن يلفظه الجسم أو الجهاز المناعى وذلك لأنه يحمل الهوية أو البصمة
الجينية لهذا الجسم. وعندما تكمل هذه الدراسات بالنجاح فإنه يمكن استخدام هذه التقنية فى زراعة
أعضاء بشرية مثل صمامات القلب والكبد، الكلى، الشرايين.

ولقد تمكن فريق من العلماء من تصنيع الهيموجلوبين للدم الأدمى داخل الخنزير وذلك
عن طريق إدخال الجين الأدمى الخاص بتصنيع الهيموجلوبين البشرى إلى خلية زيجوت
الخنزير. وهذا الزيجوت تم زراعته فى رحم أنثى الخنزير وأعطى الخنزير المهندَس وراثياً
الهيموجلوبين الأدمى وكذلك بعض بدائل الدم، ولكن هناك العديد من المشاكل التى تواجه هذه
التقنيات والطرق ويحاول العلماء التغلب عليها بإجراء المزيد من الأبحاث والتجارب التى تتطلب
الكثير من الوقت والمال حتى يمكن نجاحها والاستفادة منها بتطبيقها. ولكى نتعرف على هذه
المشاكل شديدة الصعوبة فى هذا المجال سوف نتطرق بطريقة مبسطة لشرحها كما يلى:

مولدات الضد فى الخلايا البيضاء البشرية أو ما يعرف بنظام هلا (HLA system) (أو كرات الدم البيضاء المجموعة P) Human Leucocyte Group (P) وكذلك يسمى التوافق النسيجي المعقد الرئيسى (MHC) Major Histocompatibility Complex

وقد قامت دراسة الانتيجينات (مولدات الضد)، بنظام هلا أساساً بسبب أهميتها فى جراحة زراعة الأعضاء. وقد تعدى عدد هذه المولدات إلى أكثر من ٩٢ أنتيجينياً. وهذه الانتيجينيات هى نوعٌ من التوقيع البيولوجى للجسم فهى مجموعة من الجزيئات تجعل من الممكن تمييز أحد الأفراد عن الآخر على مستوى الخلية وهى مجموعة صغيرة من الجينات تتواجد فى كل خلية بشرية على الكروموسوم رقم ٦. وهى بعد أن تنتج من الخلية تتخذ لنفسها موقعاً على سطح الخلية. وتقوم بوظيفتها كجزء هام من نظام تحديد هوية الجسم أو بمثابة بطاقات هوية واضحة تحملها كل خلية فى الجسم.

• نظام الهوية (شكل ٤٦):

هو أحد أهم العناصر الحاسمة فى دفاع الجسم عن نفسه ضد المرض والأجسام الغريبة وهو يتكون من جزئين هما:

١ - خلايا الدم البيضاء

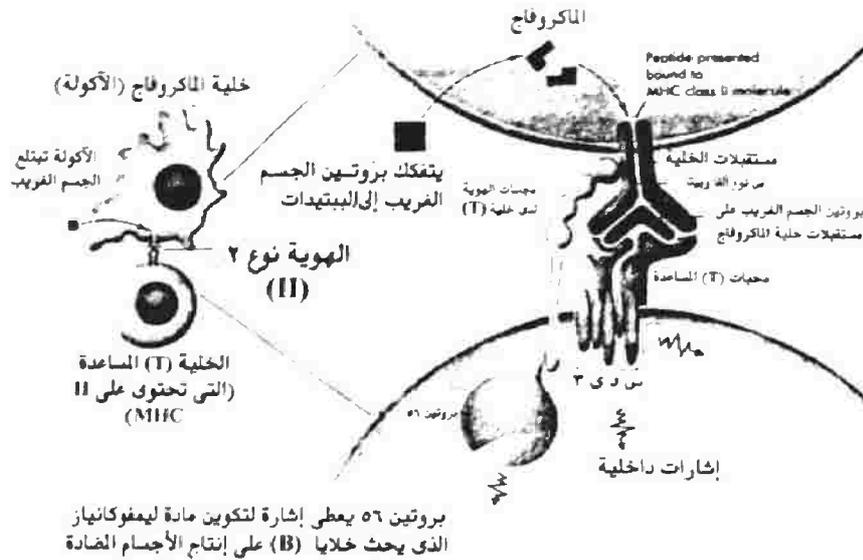
وهى جيوش من جنود ميكروسكوبية تدور باستمرار خلال الأوعية الدموية وتهاجم وتدمر أى شئ لا ينتمى للجسم أو عندما لا تستطيع أن تتبين أنه ينتمى إلى الجسم (الشخص نفسه). وببساطة فهى عدة أنواع تقوم بوظيفة خاصة ومحددة ومن أهم الأنواع:

• الخلايا البلعمية (Macrophage) - الماكرفاج الآكوله الكبيرة

وهذه الخلايا تلتقط الجسم الغريب الذى يدخل جسم الإنسان وتعمل على هضمه بانزيمات داخلها ويتبقى الجزء الهام منه وهى البتيدات حيث توضع على مستقبلات خلية الماكروفاج التى توجد

على سطحها وتقوم بتقديمها إلى الخلايا البيضاء الأخرى وهي خلايا (T) وخلايا (B) ومستقبلات خلية الميكروفاغ الموجودة على السطح هو نوع من البروتين ينتمي للهوية من نوع الطبقة الثانية (Class II).

وتقوم خلية الماكروفاغ بتقديم بتيدات الجسم الغريب الموجود على مستقبلات سطحها إلى الخلايا البيضاء التالية أو نوع (T) بعد أن يتم تلامس ومعرفة الهوية (أو بصمة الجسم البشري الذي يحتويها) وبعد أن يتم التطابق أو التأكد أنهما من نفس الجسم بواسطة مجسات تسمى معقد (CD₃) في غشاء خلية (T) وكذلك المجسات التي تسمى سي دي ٣ (CD₃) بينما مجسات أو مستقبلات خلية الماكروفاغ تسمى تحت وحدات ألفا () وبيتا () والمجس (CD₄) في حالة تلامس مع جزيئات بروتين خاص داخل الخلية (T) وتحت سطحها يسمى بروتين ٥٦ (تريسين كيناز ٥٦) أو P56lek ونتيجة لهذه الإشارة تبدأ خلية (T) في إفراز مادة تسمى ليمفوكيناز وهي التي تحت خلايا (B) على إنتاج الأجسام المضادة لهذه البتيدات بعد هضم وتدمير الجسم الغريب.



شكل (٤٦)

نظام الكشف عن الهوية والتطابق النسيجي بين خلايا المناعة بالجسم

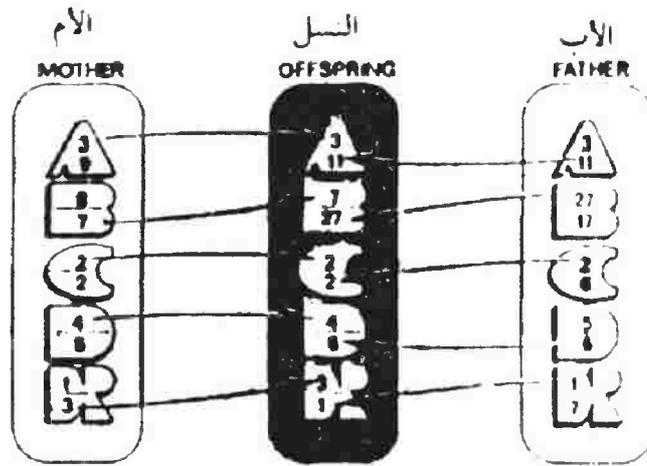
• الأجسام المضادة (Antibodies)

وهي جزيئات دقيقة تلتصق نفسها بأية خلية لا تحمل الهوية المطابقة فتدمرها. فالخلايا البيضاء والأجسام المضادة يحددان هوية أية خلية يعثران عليها وهما يشكلان معاً جهاز تحكم عالي الكفاءة يجعل من الصعب على الأجسام الغريبة أن تدخل الجسم وتوقع الخلل بوظائفه وكذلك يدافعان عنه ضد غزو البكتيريا، الفيروسات، الفطريات، الطفيليات. وأنتيجينات هلا تميز الخلايا التي تستقر بها وكأنها تحمل بطاقات عضوية تدل على انتمائها لهذا الجسم وهكذا تترك هذه الخلايا ولا تهاجمها:

وهذه الأنتيجينات تنقسم إلى خمس مجموعات (شكل ٤٧):

(A), (B), (C), (D), (Dr)

وعدد هذه الأنتيجينات ٩٢ أنتيجيناً وهي تعطي كما مذهباً من التنوعات ولا يرث الفرد أكثر من ١٠ أنتيجينات مختلفة ٥ من الأب، ٥ من الأم اثنان من كل مجموعة (واحد من الأب وواحد من الأم من نفس المجموعة) وكل مجموعة بها كم هائل من التنوعات. ومن غير المحتمل أن يكون هناك فرد واحد على وجه الأرض يتماثل في نوع أنتجين هلا مع أكثر من ١٢ فرداً على وجه الأرض ولكن التوائم المتكاملة لديها مجموعات متطابقة من هذه الأنتيجينات لأنها تحمل كروموسومات متطابقة. لذلك فعند نقل الأعضاء لابد من عمل اختبارات نوع أنتيجينات هلا لواهبى الأعضاء وكذلك ملتقى هذه الأعضاء لكي يتم التوافق بقدر الإمكان بالإضافة إلى استخدام مستحضرات تثبيط الجهاز المناعي لتساعد على منع رفض هذه الأعضاء. وتعطى بنظم دقيقة جداً.



شكل (٤٧): الأنتيجينات الموروثة من الأم والأب

خلايا الأساس (الجذع)

لتصنيع الأنسجة والأعضاء البشرية

هي مجموعة من الخلايا ذات أعداد قليلة لها القدرة على الانقسام والتميز أو التخصص لتكوين أنسجة جديدة إذا ما تم فصلها ومعاملتها بطرق معينة لتتخصص مكونة الخلايا العضلية (myoblasts)، الخلايا الدهنية (adipocytes)، الخلايا العظمية (Osteocytes)، الخلايا الغضروفية (Chondrocytes) وغيرها من الخلايا الأخرى المتخصصة. ويأمل العلماء أن تكون مصدرًا لتكوين خلايا الأنسجة المتخصصة لتعويض الخلايا التالفة من أنسجة جسم الإنسان. ويعتقد العلماء أنها سوف تلعب دورًا خطيرًا لعلاج بعض الأمراض المستعصية التي عجز الطب عن شفاؤها وذلك بزراعتها في البنكرياس في حالة مرض السكر وإعادة وظيفة البنكرياس لإفراز هرمون الأنسولين وكذلك في القلب المريض لتعويض الخلايا العضلية للقلب والشريان التاجي والأنسجة التالفة للجهاز العصبي والمخ وكذلك العضلات التالفة للأمراض الوراثية التي تصيب الجهاز العضلي.

وهناك نوعان من خلايا الأساس هي:

١ - خلايا الأساس في الإنسان البالغ (Stem cells):

وهي تتواجد في أنسجة جسم الإنسان بأعداد قليلة وقد لا يتجاوز عددها عن خلية واحدة لكل مليون خلية من النسيج أو لبضعة آلاف من خلايا هذا النسيج. وهي تقوم بوظيفتين الأولى: عمل المزيد من خلايا الأساس. والثانية: صنع ذرية من الخلايا المتميزة للنسيج الذي تتواجه به أي إنها الجذر الذي تنشأ فوقه الأوراق (الأنسجة).

ويقسم العلماء هذا النوع إلى طرازين:

• خلايا أساسى وحيدة التناسب (unipotent).

وعند انقسامها تعطى خلايا تتميز إلى نوع واحد من الخلايا ومن أمثلتها خلايا الأساس في بشرة الجلد فهي تتميز فقط إلى خلايا بشرة الجلد.

• خلايا أساسى عديدة التناسل (Pluripotent):

وهذه الخلايا عندما تنقسم فإنها تعطى خلايا يمكن أن تتميز إلى العديد من الخلايا المتخصصة ومن أمثلتها خلايا الأساس في نخاع العظم فهي يمكن أن تتميز إلى العديد من أنواع الخلايا الدموية البيضاء وكذلك كرات الدم الحمراء وتوجد هذه الخلايا في النخاع العظمى

بنسبة واحد إلى مليون خلية من خلايا نخاع وهي تقوم بتشكيل جميع الخلايا الموجودة بالدم لذلك فإنها تسمى (totipotent).

وتوجد أيضاً خلايا الأساس في العضلات (myoblasts). وهذه الخلايا تظل وحيدة (بعد تطور وتكون الجهاز العضلي للجنين) وتوجد بين الغشاء البلازمي للألياف العضلية وبين المادة الخارجية التي تغلف العضلات ويطلق عليها العلماء مسمى Satellite cells وهي تظل محتفظة بقدرتها على الالتحام ببعضها لتكوين الألياف العضلية تعويض الأنسجة العضلية التالفة. كما تتواجد أنواع في الجهاز العصبي والمخ والعظام وغيرها من الأنسجة. وتعمل هذه الخلايا تحت ضوابط من الدوائر المبرجة البيولوجية داخل أنسجة الكائن الحي تضمن لها الاتزان والتنظيم لتحاكي أى انحراف من هذه الضوابط الأمر الذي قد يؤدي إلى حدوث السرطان إذا ما حدث خلل في هذه المنومة ف هذه الضوابط تحفظ نوعاً من التوازن الدقيق الذي يتم به تنشيط خلايا الأساس لعمل خلايا متميزة بمعدل ثابت لا يتغير (وفهم هذه الضوابط يعتبر مشكلة تواجه العلماء).

ولكى تتميز وتتخصص هذه الخلايا لتعطى كل منها الخلايا الخاصة بكل نسيج - يجب أن تحفز وذلك بمعاملتها:

(أ) بمواد بيوكيميائية خاصة بكل نوع فخلايا الجهاز العصبي يجب أن تعامل بما يسمى عامل الغذاء العصبي (Neurotrophic factor) الذى يحفز هذه الخلايا على النمو والتخصص والإصلاح وكذلك عوامل أخرى مثل NFG، (NT-) Neuro tropin-3-، عامل الغذاء العصبي الهدبي CNTF الخاص بخلايا المخ وكذلك معامل النمو الليفى الأساسى (bFGF) الذى يساعد على تجديد أعصاب الجهاز العصبي المركزى. وهناك عوامل التحفيز الأخرى حسب نوع النسيج مثل:

- عامل النمو لبشرة الجلد Epidermal growth factor

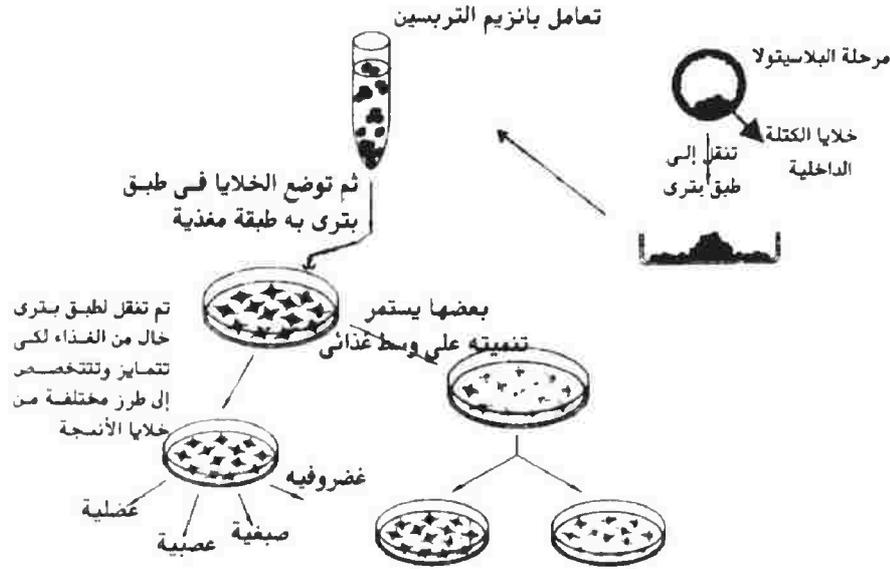
- عامل تكوين كريات الدم الحمراء.

- عامل نمو الخلايا الليفية.

(ب) ميكانيكيا أو فيزيقيا، كالعوامل التى تتعرض لها هذه الخلايا فى جسم الكائن الحي فى بداية نمو الجنين والأنسجة والأعضاء. فقد وجد العلماء أن خلايا الأساس إذا ما تعرض للضغط فإنها تتخصص لتكون الخلايا العظمية وإذا ما تعرضت للشد فإنها تتخصص لتكون الخلايا الليفية وهكذا.

٢ - خلايا الأساس الجنينية (Embryonic stemcells)

نجحت بعض التجارب الأولية التي أجراها العلماء على ما يسمى "بخلايا الكتلة الداخلية Inner Cell Mass (ICM)" في أجنة بعض الحيوانات الثديية (مثل قرودة ريسوس). وخلايا الكتلة الداخلية للجنين في مرحلة البلاستيولا هي الخلايا التي تتخصص بعد ذلك لتكوين الأنسجة المختلفة للجنين ثم الكائن الحى (شكل ٤٨).



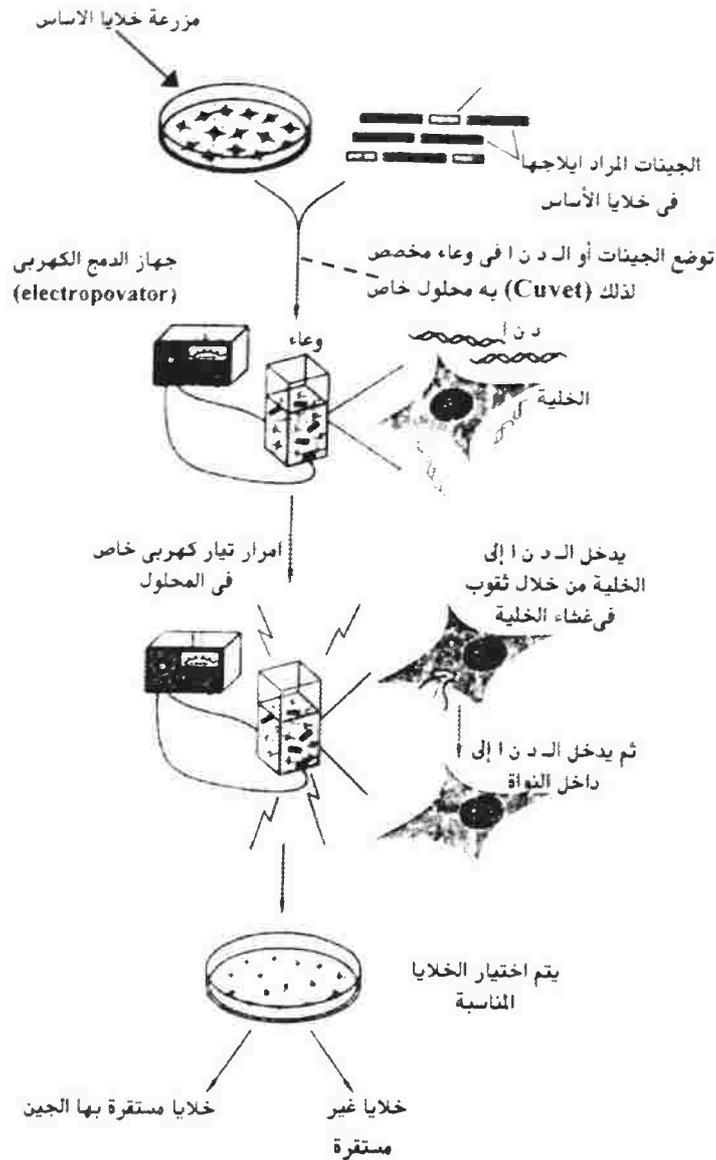
شكل (٤٨ أ) : خلايا الأساس وتصنيع الأنسجة

وقد قام العلماء بأخذ هذه الخلايا في مرحلة البلاستيولا وتم استزراعها وتتميتها في المعمل وتوجيهها لتكون عدة أنواع من خلايا الأنسجة ليحل كل منها محل النسيج التالف حسب نوعها ونوع النسيج.

ولكن هناك العديد من العقبات التي تواجه هذه التقنية ومنها كيفية توجيه وبرمجة هذه الخلايا وزرعها في جسم المريض لكي تعطى النوع أو الطراز المرغوب من الخلايا المتخصصة لتعويض خلاياه التالفة.

وكذلك كيفية التغلب على رفض الجهاز المناعي لدى المريض لهذه الخلايا لأنها تعتبر غريبة.. ولهذا فقد لجأت إلى تقنية أخذ نواة من خلية لجسم المريض وإدماجها في بويضة منزوعة النواة - وفي هذه الحالة يتكون زيجوت يحمل صفات خلية المريض - وتركها تنمو في المعمل تحت ظروف خاصة حتى تصل إلى مرحلة البلاستيولا وبذلك تحتوى على الكتلة الداخلية

من الخلايا وإذا ما زرعت هذه الخلايا في جسم المريض فإنها لن تتعرض للرفض من قبل الجهاز المناعي لهذا المريض حيث إنها تحتوي على نفس الهوية والخصائص المناعية للجسمه. وإذا ما نجحت هذه التقنية فسوف يلجأ العلماء لحل مشكلة أخرى وهي كيفية توجيه هذه الخلايا لكي تتميز إلى نوع النسيج المرغوب وذلك بمحاولة إيلاج جينات معينة إلى هذه الخلايا لضبط برمجتها وتحاشي أن انحراف قد يؤدي إلى حدوث السرطان في المريض. (شكل ٤٨ - ب).



شكل (٤٨) ب) إدخال جينات معينة إلى خلايا الاساس لضبط برمجتها.