

الفصل السابع

العلاج الجيني للأمراض أحادية الجين

الأمراض أحادية الجين هي الأمراض الناتجة عن عيب في جين وحيد وهي مجال واضح للعلاج الجيني وقد أمكن حتى الآن التعرف على ما يقرب من ٤ آلاف مرض أحادي الجين. وقد أثبتت البحوث الحديثة أن العلاج الجيني يمكن أن يكون له دور هام كذلك في التحكم في الأمراض البشرية التي لها أساس من جينات متعددة والتي تتأثر بفعل العوامل البيئية.

ما هو العلاج الجيني.

هو تحويل وراثي لخلايا المريض بهدف شفاء أو علاج الأمراض، ويستخدم مصطلح العلاج الجيني بمعناه الدقيق لعلاج الأمراض الوراثية الخطيرة وليس لأن يستطيع الوالدان طلب أطفال بخصائص معينة، مثل القدرة على أداء الرياضات أو تغيير صفة وراثية بشرية وهو أمر غير محتمل التوصل إليه.

والعلاج الجيني بدأ تجربته في الإنسان منذ ١٥ عاماً وقد حقق بعض النجاح المبرية في علاج مرض التليف الحوصلي ومرض نقص المناعة الشديد المركب والمرض العائلي لزيادة الكولسترول. ولكن مازال في بدايته ولم يستطع العلماء السيطرة على هذه التقنية فهي تحتاج على دراسات وتجارب عديدة حتى يمكن شيوخ تطبيقها بأمان.

والعلاج الجيني ينقسم إلى نوعين:

- **العلاج الجيني للخلايا الجسدية Gene therapy of somatic cells** وهو عبارة عن تحويل وراثي للخلايا الجسدية لا يؤثر إلا في الفرد المعنى وهو العلاج المقبول أخلاقياً. والفوائد المباشرة للعلاج الجيني الناجح للخلايا الجسدية قد تكون أمراً واضحاً. أما تأثيرات هذا العلاج على المدى الطويل فهي مما قد يصعب التكهّن به. ومن الممكن على سبيل المثال أن خطأ يحدث في إدخال جينات جديدة داخل الخلية قد يؤدي إلى تحول هذه الخلية إلى خلية سرطانية مع عدم ظهور السرطان إلا بعد أعوام تالية. فلذلك يجب الوضع في

الاعتبار احتمال حدوث مخاطر صحية على المدى الطويل بسبب التدخل في بناء الخلايا الجسدية. لذلك يفضل العلماء العلاج الجيني الذى يطلق عليه الإحلال أو الاستبدال (Replacementgene) حيث يتم استبدال الجين المعيب بالجين السليم دون إضافة جينات بعينها إلى طقم الجينوم. وقد حدد العلماء شروطاً معينة عند اللجوء إلى تقنية العلاج الجيني وهى:

- إذا كان المريض لا يستجيب للعلاج الروتينى أو الدوائى وحياته مهددة بالخطر.
- أن يكون الجين المسئول عن المرض قد تم دراسته ومعرفة آلية عمله وتم عزله وإكثاره معملياً (Cloning).
- ألا يكون الجين المسبب للمرض ذا آلية معقدة يصعب السيطرة عليه.
- يجب أن يتم إدخاله أو إيلاجه فى الموقع المناسب فى الجينوم وألا يتسبب فى تنشيط الجينات المسرطنة.

• العلاج الجيني للخلايا التناسلية (الجنسية):

يتطلب هذا العلاج التأثير فى الجينات الموجودة فى الخلايا التناسلية ولكن هذا النوع من العلاج للخط الجرثومى غير معروف العواقب وذلك لقصر معرفة وجود جينات الأمراض وسبب استمرارها وبقائها فى عشائر معينة من غيرها وربما تؤدى محاولات استئصال هذه الجينات إلى عواقب تكون فى غير مصلحة هذه العشائر.

فالجينات التى تسبب ضرراً فى بيئات معينة قد تكون لها ميزة تطورية فى بيئات أخرى. لذلك يجب الفهم الكامل للعلاقة بين الأمراض ومفعول الجينات.

وفى هذا الصدد يجب التخلّى عن إجراء الأبحاث التى تتم على الأجنة ويمكن استخدام تقنيات خاصة يمكن تطبيقها لمنع الجين المسبب للمرض من أن يورث وذلك باستخدام تشخيص يسمى "ما قبل الغرس" على أن يتم اختيار الأجنة السليمة وحدها للغرس فى جدار الرحم وهذا لا يتطلب تدخلاً مباشراً فى جينات الجنين وبالتالي يمكن تجنب مخاطر الطفرات الوراثية التى يسببها إدخال الجين.

وقد يكون هناك قلة من المتزوجين لن يمكنهم الاستفادة من تشخيص ما قبل الغرس إذا كان هناك فردان مصابان بمرض متنح مثل التليف الحوصلى فإن أطفالهما سوف يصابون بالمرض لأن كل والد ليس لديه أليلات طبيعية يمررها لهم ورغماً عن هذا لا نستطيع أن نبرر

العلاج الجيني للخلايا الجرثومية في هذه المواقف وذلك لأن الخبرة اللازمة لذلك لم تتطور بما يكفي لتحاى الخطورة.

وعامة هنا ما يربو على ٧٠٠٠ مرض وراثى فى الإنسان سواء أحادية الجين أو متعددة الجينات ولحسن الحظ فإن بعض هذه الأمراض نادرة جداً ولكن البعض الآخر واسع الانتشار فمثلاً هناك فرد مصاب بمرض التليف الحوصلى من بين ٢٥ فرداً من سكان شمال أوروبا الأصليين وكذلك أمراض فقر الدم أو الأنيميا، الوهن العضلى الوراثى وزيادة الكولوسترول وأمراض أخرى يعانى منها الملايين من الناس وقد أدت الثورة الهائلة فى الهندسة الوراثية إلى التعرف على الجين المعيب المسئول عن مرض التليف الحوصلى والتعرف عليه فى عام ١٩٨٧ وقد كللت محاولات إدخال الجين السليم فى المرضى بالنجاح منذ عام ١٩٩٤ ومنها ظهر ما يسمى بالعلاج الجينى كما أسلفنا وهى إمكانية إزالة الجينات المعيبة وإحلال الجينات السليمة مكانها أو إصلاحها وذلك بإضافة جين سليم جديد.

ويمكن إيجاز خطوات العلاج الجينى كالتالى:

١ - عزل الجين السليم المطلوب إيلاجه أو إدخاله خاصة فى الأمراض الوراثية أحادية الجين وكذلك الجينات المضادة للسرطان، أو جين واحد أحد منتجاته هامة لتنشيط المناعة.

٢ - التوصيل السليم (توصيل الجين إلى النسيج المستهدف) Delivery and targeting to the appropriate tissue يمكن فصل بعض الخلايا المناسبة والسليمة من المريض نفسه ثم إدخال الجين السليم إلى داخل الخلايا فى المعمل ثم إيلاج هذه الخلايا إلى جسم المريض مرة أخرى وتسمى هذه الطريقة Autologous ex vivo approach وهذه الطريقة يفضل استخدامها وذلك لأن الخلايا المحورة من نفس خلايا المريض لا تتعرض لرفض الجسم وبذلك يمكن الحفاظ على الجين الجديد دون أن يتعرض للتدمير بالجسم.

ومن الخلايا المستعملة لهذه الطريقة:

الخلايا الليفية (Fibroblasts)، أو خلايا الجلد، خلايا الدم مثل الخلايا الليمفاوية نوع (T) ونوع (b) وكذلك الماكروفاج (الخلايا البلعمية أو الخلايا الآكلة الكبيرة) كما أن هذه الخلايا سهلة العدوى بالفيروسات المحملة بالجين المراد إدخاله (وهذه الفيروسات يعاد تركيبها بطريقة خاصة بحيث يتم حذف الجينات التى تؤثر على جسم الإنسان ويركب عليها الجين أو الجينات المراد إدخالها إلى خلايا الإنسان، وتسمى هذه الفيروسات "الفيروسات الارتجاعية" المحورة (Retroviral constructs) أو يمكن استخدام نوع آخر من الفيروسات تسمى

كذلك تستخدم خلايا الكبد (Hepatocytes) لعلاج قصور أمراض الكبد مثل الهيموفيليا (سيولة الدم الوراثي)، نقص إنتاج الكلسترول وكذلك خلايا الشبكية لعلاج المرضى المرض الوراثي تهتك أو تحلل الشبكية (Retinal degeneration) بإدخال الجين السليم عن طريقها.

وإذا تعذر الحصول على الخلايا من الإنسان المريض نفسه فإنه يمكن استخدام نوع معين من الخلايا التي لا تحتوي على الجزيئات الطاردة التي يرفضها الجسم عن طريق نظام التوافق النسيجي (MHC) وهي خلايا كيس المح المأخوذة من الجنين البشري.

وعند استخدام الفيروسات الخاصة بإدخال الجين المطلوب فإنها تتكاثر في الأنسجة وتدمج هذا الجين مع جينات الخلية البشرية وفي الوقت نفسه لا تحدث هذه الفيروسات أى أمراض أو آثار ضارة بالإنسان.

كذلك يمكن إدخال الجين المرغوب إلى خلايا الجسم باستخدام بعض النظم غير الفيروسية والمخلقة في المعمل مثل الكاتيونات الدهنية أو الكبسولات متناهية الصغر المصنوعة من الليبيدات أو البوليمرات أو إدخال الجين مباشرة.

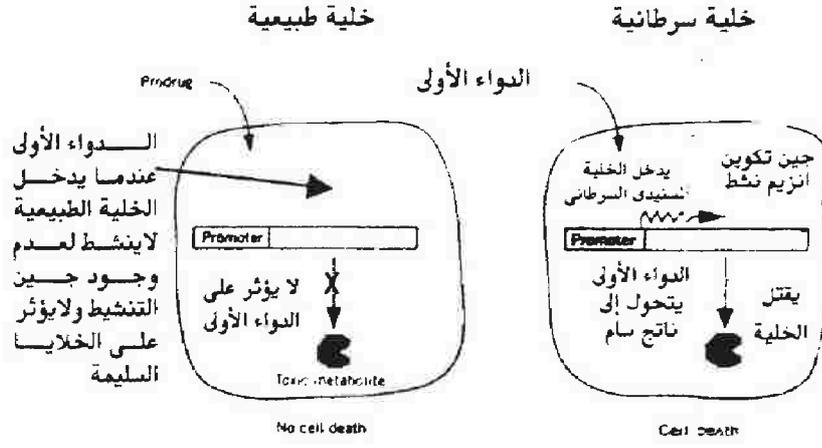
٣ - ضرورة التحكم والسيطرة على أداء الجين الجديد بعد إدخاله (Controlled expression of therapeutic gene)

الفيروسات الارتجاعية والموجهة

يمكن استخدام الفيروسات كحوامل للجينات المرغوب إدخالها في خلايا أنسجة معينة (viral vectors) ومن أهم الفيروسات ما يسمى الفيروسات الارتجاعية (Retroviruses) وهذه الفيروسات يمكن إعادة صياغتها (وصياغة الحمض النووي الخاص بها وإزالة أجزاء معينة منه ثم إدخال الجين المرغوب ببقايا الحمض النووي للفيروس) ومن خصائص هذا الفيروس أنه بعد دخوله للخلية فإن حمضه النووي يرتبط ويندمج بالحمض النووي للخلية (كجزء منها ويبدأ فى أداء وظيفته والتعبير عن البروتين الخاص به) وفي الوقت نفسه لا يتسبب للإنسان بأى أضرار (شكل ٣٢).

وقد استخدمت هذه الطريقة أيضاً فى علاج المرضى المصابين بأورام المخ (Glioblastomas). وذلك بإدخال جين معين (هذا الجين مسئول عن إنتاج إنزيم تايميدين كيناز) عن طريق الفيروس المعد لذلك. وعندما يدخل هذا الجين إلى الخلايا السرطانية فيدمرها عندما ينتج هذا الجين الإنزيم أو الأجسام المناعية التي تدمر الخلايا السرطانية فقط وهذه

الطريقة تعرف باسم: Antibody – directed enzyme prodrug therapy "العلاج الفيروسي الموجه والأجسام المضادة".



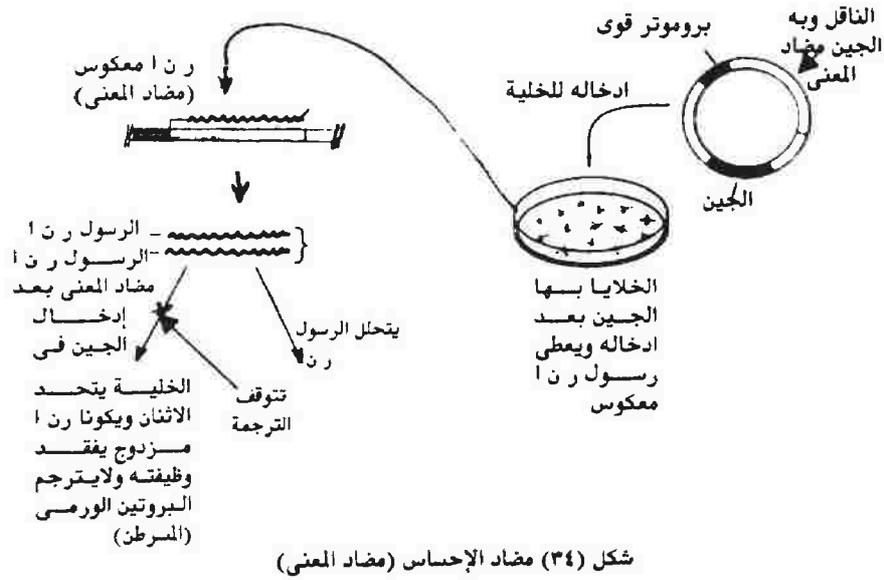
شكل (٣٣) : العلاج الفيروسي الإنزيمي الموجه Virally directed enzyme Prodrug

ويتم وصل الجين المرغوب بمبتدئ من جين سرطاني ويتم إدخال إلى الخلية عن طريق الفيروس الرجعي وهذا الجين يشفر لإنتاج إنزيم يحول المركب الأولي إلى نواتج ابيضية سامة ولكن المركب الأولي غير سام ولكن نواتجه هي سامة للخلية وحيث إن الخلايا السرطانية هي التي تنتج الإنزيم فإنها تهلك.

مضاد الإحساس – Antisense (شكل ٣٤):

هو (ر ن أ) أو (د ن أ) وهو عبارة عن تتابع معكوس للجين ومكمل للتشفير (الإحساس) لجديلة من الجين وبالتالي يكون مكملًا للمرسال m-RNA الذي ينتجه الجين. وهذه الطريقة تعتبر من الطرق القوية لتعديل النشاط الجيني. والمهندس الوراثي يستطيع أن يدخل جينًا واحدًا يقوم بإنتاج مضاد الإحساس ر ن أ في خلايا المريض وسوف يقوم هذا المضاد بمنع المرسال m-RNA من أي نسخ لهذا الجين. والطريقة التي يعمل بها مضاد الإحساس لا تزال غامضة ولكن الريبوزومات لا تستطيع أن تستخدم الـ ر ن أ المزدوج في صنع البروتين فمضاد الريبوزومات لا يستطيع أن تستخدم الـ ر ن أ المزدوج في صنع البروتين فمضاد الإحساس يربط m-RNA ويعمل على إيقاف نشاطه.

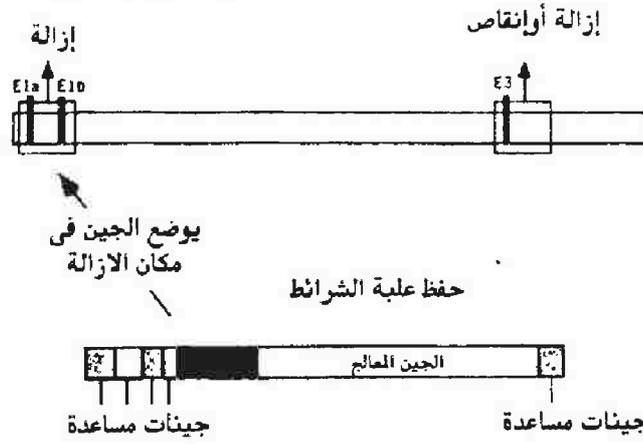
وقد اكتشف مضاد الإحساس كطريقة تقوم من خلال بعض البكتريا بتنظيم نشاط جيناتها بطريقة طبيعية. وقد أنتجت بعض الشركات مضادات الإحساس ومشتقاتها لإيقاف تأثير جين معين دون التأثير على الجينات الأخرى. ويستخدم بصفة خاصة فى إيقاف تأثير الجينات الورمية (Oncogenes) حيث يقوم بإبطاء أو منع تطور السرطان. كذلك فمضادات الإحساس تستطيع وقف تأثير الجينات الفيروسية.



الفيروسات الغذائية:

وتستخدم الفيروسات الغذائية شكل (٣٥) (فيروسات الادينو - Adeno viruses) فى علاج بعض الأمراض الوراثية فى الأجهزة المختلفة من الجسم الإنسانى (مثل الجهاز التنفسى - الجهاز الهضمى والكبد - الجهاز العضلى - عضلة القلب - أنسجة المفاصل - الخلايا الطلائية للثدى - المخ والجهاز العصبى) وهذه الفيروسات لها حمض نووى دن أ وهى من فيروسات البرد الخفيفة ويعمل داخل نواة خلية الإنسان بصفة منفصلة عنها حيث إنه لا يلتصق حمضه النووى بالنواة ولكنه يعمل داخلها. ويتم تعديل أو صياغة هذا الفيروس بإزالة أجزاء معينة من حمضه النووى وإحلال الجين المرغوب إدخاله للخلية بدلاً من هذه الأجزاء حسب نوع المرض والخلايا ويتم إدخاله لخلايا الأعضاء التى بها العيوب الوراثية لإصلاحها (شكل ٣٥).

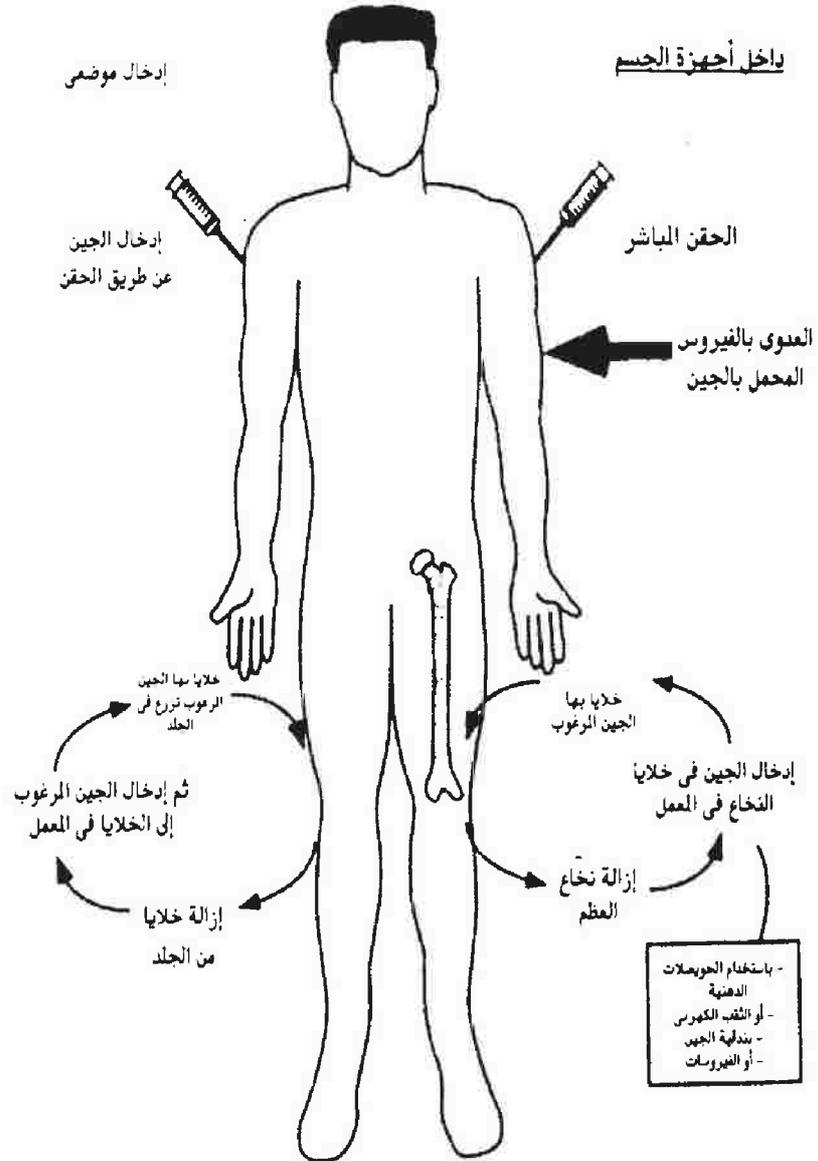
الشريط الوراثي للفيروس الغدي



شكل (٣٥) فيروس الأدينو المحور (المعاد صياغته) لكي يستطيع أن يحمل الجين المعالج والمرغوب إدخاله إلى الخلية. ويتم ذلك بإزالة بعض المقاطع من الـ DNA الخاص به في النقاط المشار إليها بالشكل E1a, E1b, E3 ثم يتم وصل ما يسمى بالشريط المبرمج (Cassette) الذي يحتوى على الجين المعالج مع بعض التتابعات المعينة والتي تساعد هذا الجين عن التعبير عن نفسه (أداء وظيفته للخلية).

أهم الأمراض الوراثية الشائعة التي يمكن أن تعالج بالجينات

الجين المعيب	موقعه على الكروموسوم	المرض
سلسلة الهيموجلوبين نوع بيتا	11p	- مرض الأنيميا المنجلية Sickle cell disease
شريط ATP (ABC) وهو نوع من البروتين	7	- مرض التليف الحوصلي Cystic Fibrosis
تم التعرف عليه ولكن وظيفته غير معروفة	4	- هينجتون Huntington's disease
الديستروفين Dystrophin	Xq	- وهن ديوكين العضلي Duchenne's muscular dystrophy
انزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز Hypoxanthine-guanine-phospho ribosyl transferase	1q	- الفينيل كيتون البولي Phenl Ketouria mental retardation
Glucocerebrosidase	15q	- مرض ليش نهان Lesch-Nyhan syndrome
سلسلة ألفا في إنزيم الليبوسوم هيكسوز أمينيداز أ Alphe chain lysosomal hexosaminidase A	-	- مرض جوشر Gaucher's disease
تراكم الجاكتلوز	-	- مرض تاي Tay-Sach's disease
تراكم الأحماض الأمينية والسكريات	20q 13.11	- مرض نقص الجالاكتوز Galctosemia
اديتنوسين دي اميناز	14p	- نقص الادنيوسين دي اميناز Ademosine deaminase (ADA) deficiency
سلسلة بيتا للهيموجلوبين		- الثاليميا T halassemias
ألفا - 1 انتى تريبسين Alpha 1 -antibrypsin		- نقص مضاد التريبسين - 1 Alpha 1 - antitrypsin deficiency

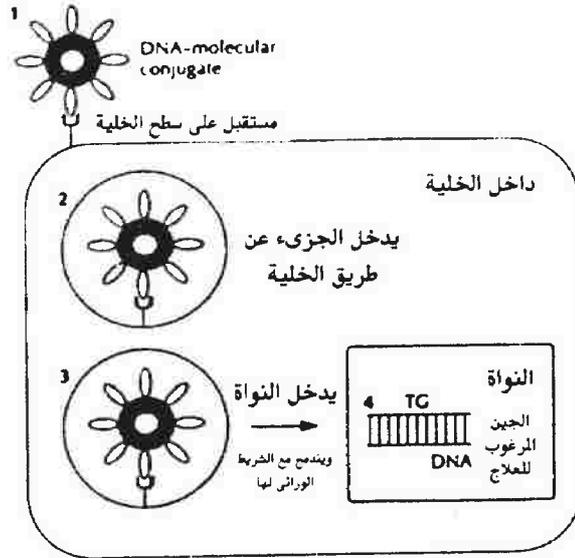
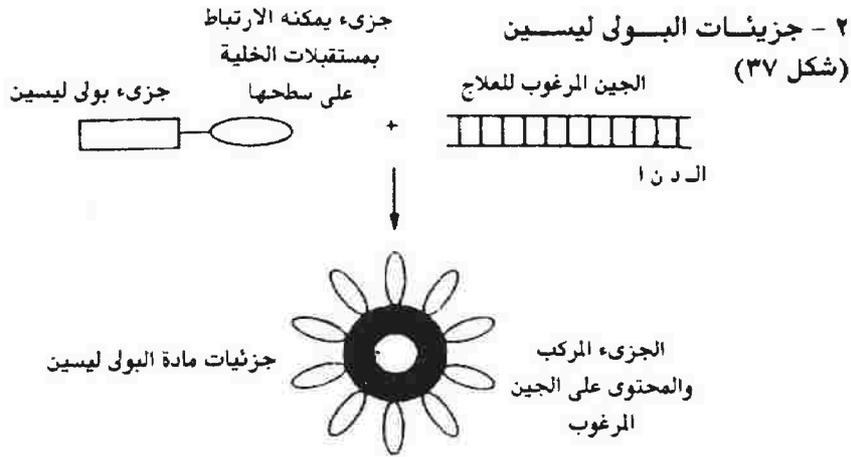


شكل (٣٦) : الطرق المختلفة للعلاج الجيني في الإنسان العلاج الجيني يمكن إعطاؤه في بعض الحالات عن طريق الحقن العضلي : خلايا الجلد، المفاصل، أو الحقن الموجه في الوريد أو إدخاله في نخاع العظم
العلاج الجيني بدون استخدام الفيروسات :

العلاج الجيني بدون استخدام الفيروسات:

١ - الليبوسومات (Liposomes):

وهي تراكيب كروية الشكل لا يتعدى قطرها بضعة نانومترات (النانومتر = 10^{-9} متر) ويتكون جدارها من جزيئات الدهون وداخلها سائل. ويستخدمها العلماء لحمل الجين المراد إدخاله للخلية ويتم دخوله إلى الخلية عن طريق التحام جدارها بالغشاء الخلوي للخلية وبذلك يدخل الجين الذي تحمله إلى سيتوبلازم الخلية. وقد استخدمت هذه الطريقة لعلاج مرض التليف الحوصلي. وتحضر هذه الليبوسومات من معلق من الدهون الفسفورية في وسط مائي ثم تعرض إلى موجات صوتية خاصة فتتكون هذه الليبوسومات.



شكل (٣٧)
العلاج الجيني
باستخدام جزيئات
البولي ليسين
(العلاج الجيني
بدون استخدام
الفيروسات)

أهم المشاكل أو العقبات التي تعترض العلاج الجيني:

- كيفية إيلاج أو إدخال هذه المعلومات أو الجينات الوراثية إلى الخلايا المعيبة.
- ليس مؤكداً أن هذا الجين الجين الذى تم إدخاله سوف يعبر عن نفسه أو يؤدي الوظيفة المطلوبة منه.
- الجينات الجديدة (المضافة) يتعين عليها أن تعبر عن نفسها (تؤدي الوظيفة المرجوة) بصورة تتمشى مع التوازن الأيضى الدقيق داخل الخلية ويجب أن يرتبط هذا الجين بوجود جين آخر ينظم عمله ويعرف بالجين المنظم.