

الفصل الخامس العلاج بالجينات

س: ماذا يقصد بالعلاج بالجينات؟

ج: يقصد بالعلاج بالجينات نقل حمض نووي إلى خلايا الإنسان بقصد علاج أو منع حالة مرضية يرجع سببها إلى طبيعة المادة الوراثية، وقد تكون الخلايا المعالجة خلايا جسمية أو خلايا تناسلية أو خلايا الجنين المبكر داخل الرحم. والواقع أن هناك أكثر من ألفين من الأمراض الوراثية التي يتعذر شفاؤها والتي يعاني منها الملايين من البشر. وقد أجريت التجارب التمهيدية على إمكانية العلاج بالجينات على الفئران والجرذان والأرانب والأغنام وقردة ريسوس. ولم يبدأ تطبيق تقنية العلاج بالجينات على الإنسان إلا منذ ما يقل عن ١٥ عاماً، ويعتبر العلماء الأمريكيين الأربعة: فرنش أندرسون W. French Anderson، ميخائيل بليس R. Michael Blaese، رولاند كرسنال Roland Crystal، ستيفن روزنبرج Steven Rosenberg هم رواد العلاج بالجينات. وقد أنشئت في أمريكا شركات قطاع خاص للعلاج الجيني، ففي ولاية ميرلاند أنشأ فرنش أندرسون شركة باسم Gene therapy Inc Gaitherburg، وأنشأ رولاند كرسنال شركة باسم Genvec of Gaithersburg. والواقع أنه حتى الآن لم يسيطر العلماء بعد على تقنية العلاج بالجينات، وقد يحتاج الأمر إلى ثلاثين سنة من القرن الحالي حتى يمكن تطبيق هذه التقنية على نطاق واسع وتجنيب البشر مآسى العديد من الأمراض الوراثية.

س: ما هي الأسس العامة التي تعتمد عليها تقنية العلاج بالجينات؟

ج: من المتفق عليه أن يتم اللجوء إلى هذه التقنية وفق ضوابط معينة منها أن يكون المرض موضوع العلاج مهدداً لحياة الشخص المصاب به، وأن تكون

المعالجات الروتينية غير فعالة، وأن يكون قد تم للعلماء القيام بعزل الجين الذى تعزى إليه الحالة المرضية وإكثاره معمليا Cloning، وألا يكون تنظيم عمل الجين يخضع لآلية معقدة لم يتم السيطرة عليها بعد، وألا يكون إدخال الجين إلى موقعه بالجينوم بالخلية أو تعبير Expression الجين عن نشاطه يكتنفهما مصاعب تقنية. وهناك مخاوف من أن إدخال الجين عشوائيا إلى الجينوم فى موقع غير موقعه يمكن أن ينشط بعض الجينات المسرطنة. ويتضح مما تقدم أن هذه التقنية لا زالت فى المهد وتحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية.

ويطلق على عملية إدخال المادة الوراثية (DNA) المطلوبة إلى الخلية لفظ Transfection. ويستعان لهذا الغرض بطرق متعددة مثل نبضات من التيار الكهربائى أو باستخدام نواقل Vectors مثل الفيروسات. وقد يكون الفيروس المستخدم من طراز Retrovirus ومادته الوراثية RNA، أو من طراز Adenovirus ومادته الوراثية DNA. ومن النواقل الفيروسية المستخدمة فى العلاج الجينى ما يعرف باسم Adeno-associated virus (AAV)، Lentivirus، وفى تطور آخر لجأ العلماء إلى إعداد تراكيب كروية الشكل يصل قطرها إلى أقل من ١٠٠ نانومتر ويتكون جدار كل منها من طبقتين من جزيئات الدهون بينما يمتلىء داخلها بسائل. ويطلق على هذه التراكيب الكروية اسم (ليبوسومات) Liposomes، وهى تعد وفق تقنية معينة. ويستخدم العلماء هذه الليبوسومات فى حمل الجينات التى يراد إدخالها إلى الخلايا، حيث يتحد جدار الليبوسومة مع الغشاء الخلوى بينما يجد الجين طريقه إلى السيتوبلازم. والليبوسومات وإن كانت أقل كفاءة من الفيروسات فى هذا الصدد إلا أنها أكثر أمنا. وقد تم استخدامها بنجاح فى حالة العلاج بالجينات لمرض التليف الحوصلى Cystic Fibrosis الذى استخدمت معه أيضا الفيروسات من طراز Adenovirus التى سبقت الإشارة إليها.

وفى عام ١٩٩٧ أعلن خمسة باحثين أنهم استطاعوا تخليق كروموسوم بشرى اصطناعى Human Artificial Chromosome يحتوى على القطع الطرفية Telomeres للكروموسوم، والسنترومير Centromere وعلى التتابعات اللازمة

لتضاعفه، وذلك لاستخدامه فى نقل الجين المراد فى حالات العلاج الجينى. وتعتبر هذه أول مرة يمكن فيها الحصول على كروموسوم اصطناعى للثدييات Mammalian Artificial Chromosome (MAC). ومن المأمول أن يستخدم هذا الكروموسوم كناقل Vector تجنباً للمشاكل التى تصاحب اللجوء إلى النواقل الأخرى.

ومن الأمور التى تحبط شيوع استخدام الفيروس من طراز retrovirus كناقل للجين المطلوب فى العلاج بالجينات أنه لا يؤدي عمله إلا فى الخلايا التى تقوم بالانقسام الخلوى وذلك يحد من استخدامه فى حالات الخلايا العصبية والخلايا العضلية، كما أن هذا الطراز من الفيروسات يرتبط عشوائياً فى أى موقع فى جينوم الخلية مما قد ينشط جينات سرطانية كما سبق القول. ولهذا يستخدم العلماء الطراز الفيروسى Adenovirus فى نقل الجينات حيث يتميز بأنه لا يرتبط بجينوم الخلية وبالتالي يندم احتمال تسببه فى تنشيط الجينات السرطانية، كما أن هذا الطراز من الفيروسات يدخل بنجاح فى الخلايا التى لم تعد تنقسم. ولكن يعيب هذا الطراز الفيروسى أنه أحياناً يفقد من الخلية التى يدخل إليها.

ويعيب استخدام فيروسات Adenovirus كناقل فى علاج الجينات أنها تسبب التهابات Inflammations للمريض، كما أن التعبير الجينى يفقد مع مرور الوقت. وقد ابتكرت شركة Merck للعقاقير طريقة لحذف بعض المكونات الجينية لهذه النواقل مما أدى إلى أن تصبح هذه الفيروسات أكثر أمناً. وقد سميت فى شكلها الجديد باسم gutless adenovirus vectors، وقد استخدمتها كلية طب فى هيوستون بنجاح مع الحيوانات.

كما ابتكر حديثاً ما يعرف باسم (رصاصة الذهب) The gold bullet، وهى عبارة عن كرة ميكروسكوبية من الذهب مغلقة بالجينات وتطلق فى اتجاه الخلية باستخدام مدفع يعتمد على ضغط عال من غاز الهليوم.

كما اقترح استخدام حامل للجين يعرف باسم (رتروترانس بوزون) retrotransposon.

وقد يتم إدخال المادة الوراثية المطلوبة إلى بعض خلايا الفرد وذلك خارج جسمه أى فى الأطباق المعملية فيما يعرف باسم *ex vivo* ثم تحقن الخلايا المعاملة إلى جسم الفرد، وقد يتم ذلك بحقن المادة الوراثية مباشرة إلى داخل جسم الفرد - فيما يعرف باسم *in vivo*.

ويعيب طريقة إضافة Addition جين إلى جينوم الكائن الحى أن مكان ارتباطه بهذا الجينوم يحدث عشوائيا مما يؤدي إلى إرباك المجموع الجينى ويسفر عن مشاكل عند تعبير Expression الجينات عن وظائفها، ولذا يفضل العلماء ما يسمى بالعلاج الجينى بالإحلال أو الاستبدال Replacement gene therapy حيث يستبدل جين سليم بالجين المعطوب فى الموقع نفسه.

ويلقى العلاج بالجينات فى الخلايا الجسمية قبولا أكثر من تطبيق هذه التقنية على الجنين فى الرحم *in utero* أو على الخلايا التناسلية germline. وفى هذا الشأن قال (متشل جلوبس) Mitchell Globus أستاذ أمراض النساء والولادة بجامعة كاليفورنيا (إننى لا أدرى كيف نتحدث عن تسويق هذه التقنية للجنين بينما ليس لدينا حتى الآن ما نقدمه له فى هذا الشأن بعد ولادته؟) مشيراً بذلك إلى عدم تمكن العلماء بعد من تطبيق هذه التقنية على الخلايا الجسمية بعد الولادة.

وفى مقالة نشرها (أندرسون) مع الباحث إسماعيل زانجانى Ismail Zanjani من جامعة نيفادا ونشرت فى مجلة Science فى عدد ٢٤ سبتمبر ١٩٩٩ أوضح الأسباب التى من أجلها تبدو ممارسة العلاج بالجينات فى الأجنة على درجة كبيرة من الأهمية. ومن هذه الأسباب أن علاج الجنين يجنب ظهور الأعراض المرضية وما يصاحبها من متاعب بعد الولادة، وأن نقل الجين إلى الجنين يتم بكفاءة أكبر مما لو نقل إلى شخص يافع، فضلا على أن إدخال الناقل الفيروسى إلى جسم الجنين لا يلقى رفضا مناعيا كبيرا ولا يحتاج إلى إعطاء عقاقير مثبطة للرفض المناعى على عكس ما يحدث عند إدخال الناقل الفيروسى إلى شخص

يافع. وفي مقالة كتبها (لى روى وولتر) Le Roy Walter من جامعة جورج تاون فى واشنطن فى ٢٠ مارس ١٩٨٦ تحت عنوان «أخلاقيات علاج البشر بالجينات» "The ethics of human gene therapy" لفت النظر إلى جانب هام فى قضية العلاج للأجنة. ذلك أن العلاج بعد الولادة للخلايا الجسمية سيسمح بامتداد أعمار المرضى بعد علاجهم، مما يعطى لهم فرصة التزاوج وإنجاب أطفال مصابين بالمرض نفسه، وهكذا يكون من المطلوب علاج خلاياهم جينيا مرة أخرى، وهكذا يزداد العبء على المجتمع لأن علاج الخلايا الجسمية لا يستتبعه علاج للخلايا التناسلية. أما العلاج الجينى للخلايا التناسلية germline فإنه يعطى أفرادا لا تحمل خلاياهم التناسلية جينات المرض مما يعنى الحصول على أجيال سليمة. ومن ناحية أخرى أشار الكاتب إلى ضرورة أخرى لاستخدام العلاج الجينى مع الأجنة، وذلك فى حالة ما إذا كان الخلل موجودا فى الخلايا العصبية بالمخ، فهناك ما يسمى (الحاجز الدموى - المخى) Blood - brain barrier الذى يمنع مرور الأجسام من الدم إلى الخلايا العصبية بالمخ - مما يعنى عدم إمكانية مرور الأجسام العلاجية المحقونة بالدم إلى هذه الخلايا. وبالتالي يعتبر إصلاح الخلايا التناسلية هو الحل البديل.

س: ما هى الحالات الأولى التى تم فيها تطبيق العلاج الجينى على الإنسان؟

ج: كان من الطبيعى أن يحاول العلماء فى البداية معالجة الأمراض التى يتحكم فى حدوثها جين واحد مثل (مرض نقص المناعة المركب الشديد) Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID)، ومرض التليف الحوصلى Cystic fibrosis، والمرضى العائلى لزيادة الكولسترول فى الدم familial hypercholesterolemia. ومن المأمول أن يمتد العلاج بالجينات إلى الأمراض التى يسببها عدد من الجينات مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية.

وقد شهد يوم ١٤ سبتمبر عام ١٩٩٠ أول حالة للعلاج بالجينات حيث كانت معاهد الصحة القومية The National Institutes of Health بالولايات المتحدة

الأمريكية قد وافقت على تطبيق هذه الطريقة على فتاة عمرها أربع سنوات اسمها Ashanti de Silva تعاني من (مرض نقص المناعة المركب الشديد) (SCID). وهذا المرض نادر. فهو يحدث بنسبة حالة واحدة لكل مليون فرد وينتج عن فقدان حمض DNA بالخلايا اللمفية لقدرته على التضاعف مما يؤدي إلى خلل بالجهاز المناعي للفرد ويجعله عرضة للإصابة السهلة بالفيروسات والبكتيريا والفطريات وطفيليات الحيوانات الأولية. وتفصيل الأمر أن الشخص المصاب بهذا المرض يكون لديه خلل في الجين المسئول عن إنتاج إنزيم يعرف باسم أدينوزين دي أمينيز Adenosine deaminase (ADA)، ويقوم هذا الإنزيم في الأحوال العادية بالتفاعل الآتي:



أما في حالة نقص هذا الإنزيم فإن مادة Deoxyadenosine تتخذ مساراً آخر لتتحول في النهاية إلى مادة تعرف باسم deoxyadenosine triphosphate (dATP) الضروري لتخليق الوحدات البنائية للمادة الوراثية DNA. وهذا يعنى أن غياب الإنزيم أدينوزين دي أمينيز Adenosine deaminase في الخلايا اللمفية يؤدي إلى زيادة مركب (dATP) وبالتالي فقدان قدرة المادة الوراثية DNA على مضاعفة نفسها. أما خلايا الجسم الأخرى فهي تحتوى على إنزيمات تقوم بتكسير مركب (dATP) مما يؤدي إلى حماية هذه الخلايا.

وتفصيل العلاج أنه بدأ بسحب كمية من دم الفتاة، وتم فصل الخلايا اللمفية lymphocytes ثم زرعت في أطباق زجاجية. ثم أجرى تحميل جين الإنزيم الناقص - (أدينوزين دي أمينيز Adenosine deaminase) - على ناقل vector فيروسي من الطراز المعروف باسم retrovirus وعرضت الخلايا اللمفية له - ثم أعيدت الخلايا اللمفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية (١١) مرة على مدى عامين. وقد أدى هذا إلى زيادة أعداد الخلايا اللمفية بدم الطفلة وكذلك إلى تحسين أداء الجهاز المناعي بها

وتحسين صحة الطفلة بوجه عام. وقد أجريت الطريقة نفسها على طفلة أخرى مصابة بالمرض نفسه وأدى العلاج إلى النتائج نفسها. ولما كانت الخلايا اللمفية ذات أعمار قصيرة نسبيا فإن الأمر كان يقتضى تكرار العلاج على فترات محددة.

وقد قام بعلاج الطفلة أشانتي العالمان ميخائيل بليس وفرنش أندرسون، كما قاما بعد ذلك مباشرة بعلاج طفلة أخرى اسمها (سنثيا) Cynthia - وكان عمرها ٩ سنوات - من الحالة المرضية نفسها. كما تمت محاولات متعددة مع المصابين بالسرطان لعلاجهم بالجينات قام بها العالمان ستيفن روزنبرج وفرنش أندرسون. وأجريت بعد ذلك محاولات لعلاج التليف الحوصلى، وكان قد اكتُشِفَ الجين الذى له علاقة بالمرض فى عام ١٩٨٩.

س: هل يمكن المزاوجة بين تقنية العلاج بالجينات والاستنساخ؟

ج: نعم، حيث يؤخذ الجنين المبكر المريض من رحم الأم، وتتم زراعة الخلايا المصابة بالمرض الوراثى للجنين المبكر فى أبطاق زجاجية وعلاجها بالجينات ثم يجرى دمج نواة إحدى هذه الخلايا بعد علاجها فى بويضة منزوعة النواة ويعاد الجنين إلى رحم الأم ليستكمل تكوينه حتى الولادة. والمولود هنا يكون خاليا من المرض الوراثى ويعتبر مستنسخًا للمولود الذى كان يمكن أن يتكون من خلايا الجنين المبكر الذى استخدمت خلاياه. وتجدر الإشارة أننا بهذه التقنية نضحى بجنين بشرى مريض من أجل الحصول على جنين سليم.

س: هل حقق العلاج بالجينات خرقا لبعض المسلمات البيولوجية؟

ج: نعم، وكمثال لذلك ما تم فى إسرائيل حيث قام (١١) باحثا بدراسة مثيرة استخدمت فيها القتران ونشرت فى عدد مايو ٢٠٠٠ من مجلة Nature Medicine. وخلاصة هذه الدراسة أنهم جعلوا الخلايا الكبدية قادرة على إفراز هرمون الإنسولين الذى تفرزه عادة خلايا جزر لانجرهانز فى البنكرياس. وقد تحقق لهم ما أرادوا عن طريق نقل جينات باستخدام فيروس adenovirus. وقد قام الإنسولين الذى أفرزه الكبد بضبط مستوى السكر فى الدم. وترجع أهمية هذه الدراسة إلى

أنها تشكل أملاً أمام مرضى السكر وتتجنب الرفض المناعي الذي تحدثه عمليات نقل البنكرياس، كما أنها تريح المريض من عبء الحقن بالإنسولين يوميا.

س: هل يمكن بتقنية العلاج بالجينات زيادة قدرات الذكاء؟

ج: يشكك معظم العلماء في القدرة على تحسين معدل الذكاء بمجرد معاملة أو علاج جين معين، حيث يعتقدون أن المسألة أعقد من ذلك.

س: هل يمكن استخدام الجينات لتجنب الإصابة بالأمراض؟

ج: نعم، لقد اتجهت بعض البحوث إلى استخدام المادة الوراثية DNA كلقاح Vaccine ضد الجراثيم مسببة الأمراض، مثال ذلك ما نشرته مجموعة من الباحثين في عدد أغسطس ١٩٩٨ من مجلة Nature Medicine حول نجاح هذا الأسلوب في دراسة أجريت على قرود الماكاكا Macaca ضد فيروس السعار rabies، وما نشرته مجموعة من الباحثين من المملكة المتحدة والبرازيل في عدد ١٥ يوليو ١٩٩٩ من مجلة Nature حول استخدام هذه الطريقة مع الفئران ضد بكتيريا الدرن (السل). وفي تجربة نشرت في العدد ٩١ لسنة ١٩٩٧ من مجلة Cell قام (دارجي) Darji وزملاؤه في ألمانيا باستخدام الجينات لعمل لقاح ضد الجرثومة *Listeria monocytogenes* في الفئران.

وقد لقي استخدام لقاحات من المادة الوراثية DNA التأييد من الكثير من الجهات ذات العلاقة نظراً لرخص ثمن إعدادها ولأنها ثابتة Stable ولا تحتاج إلى استخدام الثلاثيات للتبريد على عكس اللقاحات التقليدية، وهي صفات تلائم ظروف الدول النامية. إلا أن هناك من يعترض عليها ويراهن تقنية محفوفة بالمخاطر. وأذكر هنا مقالة كتبها اثنان من الباحثين من المملكة المتحدة في عدد فبراير ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine استعرضا فيها بعضاً من هذه الأخطار.

وفي ضوء ما سبق يمكن تعريف العلاج بالجينات بأنه استخدام الأحماض النووية في علاج أو تجنب الإصابة بأمراض معينة، ويتم ذلك عن طريق إضافة جين أو استبدال جين أو إحباط آلية تعبير الجين أو باستخدام لقاحات DNA.

س: هل يسفر العلاج بالجينات عن النجاح دائماً؟

ج: بالطبع لا! فكما ذكرنا من قبل فإن العلاج بالجينات تقنية لم يسيطر العلماء على مختلف جوانبها. وقد حدث في خريف (١٩٩٩) أن توفي شاب من أريزونا يدعى Jesse Gelsinger بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية من مرض يعرف باسم نقص إنزيم Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency في معهد العلاج الجيني البشرى Institute for Human Gene Therapy في جامعة بنسلفانيا (شكل ١٧ ملون)، مما دعا معارضى هذه التقنية للتنديد بها. وقد أحيل (جيمس ولسون) James Wilson مدير معهد بنسلفانيا إلى التحقيق بسبب هذه الحادثة، فاعترف بوجود أخطاء في تطبيق التقنية، ولكنه أنكر أن تكون هذه الأخطاء هي سبب وفاة الشاب. وقد اعتبر البعض أن الفيروس المستخدم في نقل الجين السليم - وهو من طراز Adenovirus - هو السبب وراء وفاة الشاب.