

يمكن تعريف العلاج الجيني على أنه علاج أمراض عن طريق استبدال الجين المعطوب بآخر سليم gene replacement أو إمداد خلايا المريض بعدد كاف من الجينات السليمة (Gene transfer) تقوم هذه الجينات بالعمل اللازم وتعوض المريض عن النقص في عمل جيناته المعطوبة، يمكن أن تكون هذه الأمراض الجينية المراد علاجها وراثية أي إن المرض ينتقل من الآباء إلى الأبناء عبر الخلايا الجنسية (الحيوان المنوي أو البويضة) الحاملة للجين المعطوب أو أمراض غير وراثية وتولدت في الشخص بعد ولادته نتيجة طفرات حدوث عطب جيني.

الجين هو الوحدة الوراثية في جسم الكائن الحي ولكل وحدة وراثية أو جين عمل معين يقوم به ويكون هذا العمل تركيبياً أو وظيفياً لجسم الإنسان. وأوضحت النتائج الأخيرة لمشروع المجين البشري Genome human التي أعلن عنها عام 2001م أن عدد هذه الجينات في الإنسان هو 30.000 جين فيما كان يعتقد أنه حوالي 100.000 مورثة (جين)، هذه الجينات مجتمعة تحمل المعلومات الكفيلة لإتمام البويضة الملقحة إلى إنسان بالغ كما أنها مسؤولة عن خصائصه المظهرية كلون الجلد والشعر والعيون وطول القامة وكذلك الخصائص الوظيفية اللازمة لعمل الجسم وبقائه، والمورثة gene عبارة عن جزء من الصبغي الذي يتكومن من خيطي حمض نووي دنا DNA على شكل لولب مزدوج وهي عبارة عن خيوط كيميائية مكونة من سلسلة النويدات، وهي أربعة أنواع (ادينين، سايتوزين، جوانين، ثايمين) يبلغ عددها 3 مليار زوج في الخلية الجنسية ويصل طولها إلى حوالي مترين موزعة على 23 زوج من الصبغيات ومجموع الدنا في الخلية يعرف بمجين الخلية، وهذه النويدات مرتبة ترتيباً دقيقاً وأي خلل في هذا الترتيب يتولد عنه طفرة يمكن أن تكون مرضية إذا حدثت في موقع حساس في الجين أو أن لا يكون لها أي أثر. وفي كثير من الأحيان يتم إصلاح هذه الطفرات في نسق (الدنا) حيث أنه يوجد في كل خلية جهاز لإصلاح الأعطاب (الطفرات) التي تحدث في الدنا DNA Repair system .

يمثل الترتيب الدقيق لتسلسل النويدات في كل صبغي النمط الجيني للشخص وهذا يحدد صفاته المظهرية كالطول ولون الشعر والجلد والعيون وكذلك خواصه التركيبية والفسولوجية اللازمة لقيام الجسم بعملياته الحيوية المختلفة. وقد يتساءل البعض: كيف لأربع أنواع فقط من النويدات التي يتكون منها صبغيات كل البشر أن تعطي هذا الكم الهائل من التمايز بين الناس؟ ولتسهيل معرفة ذلك يمكن تمثيله بحروف اللغة العربية (28) التي تشكل منها عدد لا محدود من الجمل وبالتالي ملايين الكتب وكل كتاب يختلف عن الآخر من أنها جميعاً تتكون من الحروف الثمانية والعشرين فقط ولكن بتسلسل حروف مختلف وبالتالي جمل مختلفة وأي استبدال لحرف أو أكثر أو إضافة أو إزالة حرف أو آخر ينتج عنه جملة غير مفيدة أو مختلفة، ونفس الشيء بالنسب للجين فإنه ينتج عن هذا التغيير في أحد النويدات الأربع سواء كانت بالاستبدال أو الإضافة أو الإزالة خلل جيني أو ما يعرف بالطفرة. يتم ترجمة المعلومات التي تحملها الجينات بعملية معقدة إلى بروتينات في أكثر الأحيان أي أنه يتم فك شفرة الجينات من لغة النويدات إلى لغة الأحماض الأمينية (الوحدة الأساسية للبروتينات) أو لغة البروتين أو تسلسل النويدات في الجين، هذه البروتينات هي المكون الأساس لخلايا الجسم وكذلك للهرمونات والعوامل المنظمة لجميع نشاطات الجسم الحيوية، كما تقدم فإن أي تغيير (طفرة) في الجين ينتج عنه تغيير في بروتين هذا الجين وبالتالي يؤدي إلى بروتين معطوب وغير فعال أو إلى عدم إنتاج البروتين على الإطلاق، ويقدر عدد الأمراض المعروفة والتي تسببها طفرات جينية بـ 1500 مرض وتتراوح بين مرض السكري والربو والأزمة القلبية إلى السرطان، يقدر عدد الذين يعانون من عيوب خلقية عند الميلاد في أمريكا خمسة عشر مليون شخصاً 80% من هذه الحالات سببها تغيرات وراثية، كما وجد أن 50% من حالات الإجهاض و 40% من حالات وفيات الأطفال جميعها مردها عوامل وراثية. وجد أيضاً أن 30% من عدد الأسرة في مستشفيات أمريكا شغلت بمرضى الأمراض الوراثية، يتضح من ذلك أن الأمراض الوراثية وغير الوراثية الناتجة عن خلل جيني أحد أكبر المشاكل التي تواجه الإنسانية ولا يجب أن نلغى اللوم وحده على (المورثات genes) فإن تغيرها غالباً ما يكون لأسباب بيئية، إن الصحة هي توازن في التفاعل بين المورثات والبيئة، وكذلك ليس بالضرورة أن كل طفرة وراثية تحدث في جينوم الإنسان (genome human) تسبب مرضاً حيث أنه في كثير من الأحيان تتولد طفرات في أماكن لا تؤدي إلى

تغيير في وظيفة البروتين المنتج حيث يكون التغيير في أطراف البروتين المنتج وليس في مركز البروتين الفعال، أو قد تسبب الطفرة نقصاً في كمية البروتين المنتج أو نقصاً في نشاطه.

اساسيات العلاج الجيني:

يمكن تحديد الأساسيات في العلاج على النحو التالي:

(1) التعرف على الموقع الجيني المعطوب والذي يراد التعويض عنه، بالإضافة (transfer gene) أو بالإحلال (gene replacement)

(2) ضرورة توفر الجين السليم المراد إعطاؤه للمريض، وقد كان هذا متوفراً تقريباً لنصف عدد جينات الإنسان بفضل التقدم العلمي في تقنيات (تآشب الدنا (DNA Technology recombinant) (وتوجد هذه الجينات محمولة على ناقلات (vectors) ومنسله. (cloned)

بعد الانتهاء من مشروع الجينوم البشري أصبح ميسوراً الحصول على أي جين مطلوب.

(3) توفر آلية لإيصال الجين إلى الخلايا المستهدفة (سوف يأتي تفصيل ذلك لاحقاً) أضف إلى ذلك إمكانية الوصول إلى الخلايا المستهدفة.

(4) ضرورة ألا يتسبب هذا العلاج في أي ضرر للمريض كأن يتسبب في حصول طفرة جينية جديدة نتيجة لدخول الجين المعطى (insertional mutagenesis) ينتج عنه تعطيل لجين فعال أو تنشيط لطليعة الجين الورمي (Proto – oncogene) ليصبح جينياً ورمياً (oncogene) أو يتسبب في تعطيل الجين المثبط للورم (tumor suppressor gene) ليطلق عقال الجين الورمي والضرر الأخير أكثر احتمالاً من الأول.

واحتمال الضرر الآخر هو إمكانية أن يعمل الجين المعطى في خلايا أخرى غير الخلايا المستهدفة مما يستتبع عن ذلك آثار سينية كأن يعمل جين بيتا غلوبين الذي ينقل إلى خلايا نخاع مرضى (الثلاسيميا - بيتا - B - thalassemia) في خلايا الدم البيضاء، في الوقت الذي يجب أن يعمل فقط في الخلايا الحمراء.

(5) أن ينتج عنه تحسن في حالة المريض وأن يصل الجين السليم إلى عدد كاف من الخلايا المستهدفة وأن يستقر فيها ويعبر عن نفسه (Expressed) أي يعطي نتيجة.

طرق إيصال الجين السليم إلى الخلايا المستهدفة:

من أهم المشاكل التقنية التي تواجه العلاج الجيني وتعوق نجاحه هو كيفية إيصال الجين السليم إلى الخلايا المستهدفة وأن يصل بأعداد كافية وإلى عدد كاف من الخلايا المريضة وكذلك يكون الجين الجديد في حالة استقرار ولا يتحطم وكذلك يتمكن من التعبير عن نفسه أي ينتج بروتيناً ولتحقيق كل ذلك لا بد من وجود حامل لهذه الجينات يمكنه من تحقيق الأهداف المذكورة والناقل (> vehicle or) الذي له الخاصية الطبيعية في دخول الخلايا هو الفيروس (virus) وتعتبر الفيروسات من أفضل الناقلات الحيوية (> biological) والنوع المستخدم منها هو الفيروسات التراجعية (Retroviruses) لما لهذه الفيروسات من خاصية الوصول إلى خلايا الجسم والاندخاس (insertion) في صبغيات الإنسان وتصبح جزءاً جينيات الشخص المعالج، الحمض النووي لهذه الفيروسات هو (رنا RNA) بدلاً من دنا وعندما تدخل هذه الفيروسات الخلايا يتحول (الرنا) إلى (دنا) وينغرس في (دنا) صبغيات الشخص المستقبل ويصبح جزءاً من تكوينه الطبيعي وبالطبع عندما تدخل هذه الفيروسات الحاملة للجين المراد إدخاله لا يمكن أن يتم ذلك قبل أن يتم شلها أو تعطيلها لتصبح عاجزة عن أن تسبب أي مرض أو تقتل الخلايا المستقبلة ويتم ذلك عن طريق تقنيات الدنا والهندسة الوراثية حيث يزال من الفيروس الجين الممرض أو الذي يساعد على تغليف الفيروس sequence

Packaging في شكله الناضج وبذلك لا يتمكن الفيروس الذي أدخل إلى خلايا الإنسان من أن يعيد إنتاج فيروس متكامل وناضج ولكن يظل يحمل هذا الفيروس الجين الذي يساعد على انغراسه في صبغي الخلية المستقبلية وكذلك الجين اللازم عن الجين المحمول وبالتالي تمكن العلماء من إيصال الجين السليم محمولاً على فيروس معطل. من عيوب هذه الطريقة أن الفيروسات التراجعية لا تدخل إلى نوع واحد من الخلايا بل إنها تدخل إلى جميع أنواع الخلايا وهذا مما يقلل من كفاءة الانتقال وكذلك إمكانية أن يعمل الجين في خلايا مختلفة عن الخلايا المقصودة وبذلك يؤدي إلى نتائج غير مرغوبة. لذلك يفضل استخدامه في طريقة العلاج خارج الكائن الحي **ex vivo therapy** - حيث يضاف إلى الخلايا المستخدمة فقط خارج الجسم ومن ثم تعاد الخلايا المعالجة إلى الجسم وسوف نذكر عيوباً أخرى لاحقاً.

أنواع العلاج الجيني:

يقسم العلاج الجيني بناءً على الخلايا المستهدفة إلى قسمين: الأول هو العلاج للخلايا الجسدية **somatic gene therapy** أي إصلاح أي خلل جيني على مستوى جميع خلايا الجسم ما عدا الخلايا الجنسية الحيوان المنوي في الذكر والبيضة في الأنثى (وكذلك البيضة الملقحة).

والنوع الثاني: هو العلاج الجيني على مستوى الخلايا الجنسية (**germline gene therapy**) حيث يتم علاج بيضة الأنثى أو الحيوان المنوي للذكر أو البيضة الملقحة في مراحل النمو الأولى وقبل أن تتمايز إلى خلايا متخصصة.

وتختلف الطريقتان في التبعات المترتبة بعد العلاج فالعلاج الجيني الانتاشي أو الخلايا الجنسية والزيوجوت ينتج عنه تغييراً دائماً في النمط الجيني إلى الذرية ومع أن يكون بغير الإصلاح لكن له محاذير حيث أن أي تغيير إيجابي أو سلبي يحدث نتيجة هذا العلاج سينتقل إلى الأجيال المتعاقبة وهذا يضعنا أمام مشكلة أخلاقية لذا يجب التفكير جيداً قبل الإقدام على مثل هذه الطريقة أما العلاج الجيني الجسدي فإن أي تغيير يتم لصالح أو ضد المريض ينتهي مع انتهاء حياة المريض ولا يتم أي تغيير في خلاياه الجنسية.

تقسيم آخر العلاج الجيني:

هناك تقسيم آخر لأنواع العلاج الجيني يعتمد على الطريقة التي يتم فيها إيصال الجين السليم إلى الخلايا المراد معالجتها فإذا دخل الجين إلى جسم المريض وإلى النسيج المستهدف علاجه يسمى هذا بالعلاج الجيني في الحي أو الداخلي (**In vivo gene therapy**)

أما الطريق الثانية :

فهي تسمى بالعلاج خارج الحي (**ex vivo gene therapy**) حيث يتم إخراج الخلايا المراد معالجتها خارج جسم الإنسان كأن نسحب خلايا الدم أو النخاع مثلاً وتنمي في مزارع خلوية ويضاف إليها الجين السليم ومن ثم يعاد إدخال الخلايا المعالجة خارجياً إلى جسم المريض. وتعتمد الطريقة المستخدمة داخل أو خارج الجسم على نوع الخلايا المراد علاجها فالعلاج خارج الجسم يتناسب تماماً مع أمراض الدم الوراثية حيث أن جميع خلايا الدم تنشأ من خلايا جذعية واحدة (**pluripotent stem cells**) في نخاع العظام حيث يمكن أن تؤخذ خارج الجسم وتنمي في مزارع خلوية ويضاف إليها الجين السليم وليس بالضرورة أن ينعقد الجين المنقول في صبغيات أو دنا الشخص المريض ويحل محل الجين المعطوب (**replacement gene**) لأن هذه تحدث بنسبة ضئيلة جداً ولكنها ضرورية في حالة العلاج الجيني والانتاشي .

ما في حالة العلاج الجيني الجسدي فيكفي أن ينعقد الجين الفعال في أي مكان على الصبغي ويعمل إلى جانب الجين المعطوب وهذا ما يعرف بإضافة الجين (**gene addition**) يوجد الآن محاولات عديدة للعلاج الجيني خارج الجسم لأمراض تؤثر على خلايا الدم مثل التلاسيميا (**thalassemia**) ومرض فقر الدم المنجلي

(Sickle cell anemia) وفقر دم فانكوني (Fanconi's anaemia) ومرض الحبيبيومي (immunodeficiency) وهذا من أول الأمراض التي تمت معالجتها جينياً خارج الجسم وهو ينتج عن عوز نازعة أمين الأدينوزين (Adenosine deaminase ADA deficiency) حيث سمح المعهد القومي الأمريكي للصحة (NIH) عام 1990 بعلاج هذا المريض جينياً وهو مرض نادر والمصابون به يحملون جيناً ل ADA معطوب وبالتالي لا يوجد التنظيم الفعال الذي ينتجه هذا الجين، تم إدخال الجين السليم المحمول على فيروس تقهقري إلى لمفاويات (خلايا الدم للمفاوية) خارج جسم المريض وقد أدى ذلك إلى تحسن في حالة المريض وفي البداية تحتاج هذه العملية أن تتكرر كل 6 أسابيع نظراً لأن اللمفاويات في الدورة الدموية لا يزيد عمرها عن شهرين وتستخدم طريقة العلاج الجيني خارج الجسم لأمراض أخرى خلاف أمراض الدم حيث تستخدم لعلاج الأمراض الأيضية (Inborn error of metabolism) والتي غالباً ما تنتج عن نقص أنظمة معينة نتيجة لخلل جين هذا التنظيم ويتم أيضاً في هذه الطريقة إضافة الجين السليم المحمول على ناقلة إلى خلايا نخاع خارج الجسم ومن ثم تعاد إلى المريض وتم ذلك لمعالجة مرضى بيلة (الفنيل كيتون) (phenyl Ketonuria) أما العلاج الجيني داخل الجسم فإنه يتم للأمراض التي يصعب الحصول على خلاياها أو التي لا تنقسم كثيراً أو التي ليس لها خلايا جذعية فإنه يتم إيصال الجين السليم والمحمول مباشرة إلى الأنسجة المتأثرة ومثال ذلك علاج مرضى تليف الرئة الكيسي (lung cystic fibrosis) ومرض الحثل العضلي (Muscular dystrophy) حيث يدخل الجين السليم المحمول على فيروس تقهقري إلى خلايا الممرات الهوائية في المرض الأول وكذلك يحقن جين عضلين (dystrophine) المحمول في خلايا العضلات في المرض الثاني وقد تمت هذه المحاولات عام 1990 وواجهت صعوبات كثيرة لإيصال الجين لإعداد كافية من الخلايا أمكن التغلب عليها وثبت أن الجين السليم تمكن من الوصول إلى الخلايا المستهدفة. وأمكن إيصال الجين المحمول إلى أكبر عدد من خلايا الأنسجة عن طريق حقنه مباشرة في جدار شرايين المريض حيث ينفرس الفيروس الناقل للجين في الخلايا المبطنة لجدار الوعاء الدموي (endothelial cells) ويقوم الجين في الخلية بإنتاج البروتين الخاص به الذي يفرز إلى الدورة الدموية ويصل إلى النسيج عن طريق هذه الدورة وأياً كانت الطريقة المستخدمة فإنه ما زال هناك صعوبة في الوصول إلى عدد كافٍ من الخلايا المستهدفة ويكفي أن نتصور أنه لعلاج مرض مثل بيلة الفنيل كيتون نحتاج لإدخال الجين في 5% من خلايا الكبد أي إلى ما يساوي 10 بلايين خلية.

العلاج الجيني للأمراض غير الوراثية:

العلاج بالجينات لم يقتصر على الاهتمام بمعالجة الأمراض الوراثية بل تعداه إلى الأمراض غير الوراثية والتي تؤثر في قطاع كبير من العالم ويوجد الآن الكثير من الطرق المعتمدة للتعامل مع عدة أمراض غير وراثية ومن أهمها السرطان الذي يعتبر في النهاية مرض مناعي حيث يفشل جهاز المناعة في التعرف على الخلية المحولة (Transformed cell) أو السرطانية والقضاء عليها ومن ثم تنمو وتتقسم هذه الخلية لتولد الورم السرطاني هو تنشيط جهاز المناعة وإحدى الطرق تعتمد على إدخال جين مستضد التوافق النسيجي (Histocompatibility Lymphocyte antigen) من شخص غريب إلى الخلايا السرطانية للمريض وبالتالي تنتج الخلايا السرطانية مستضد Antigen على سطحها يتعرف عليه بسهولة جهاز المناعة للمريض ويقضي على هذه الخلايا وقد استخدمت هذه الطريقة لعلاج الميلانوما (malignant melanoma) حيث يتم إدخال جين (HLA) من شخص غريب إلى المريض وكان هذا الجين محمولاً في جسم شحمي (liposome) وكانت نتيجة ذلك أن انحسر أو أختفى الورم في ثلث المرضى ومن الاستراتيجيات الأخرى المعقدة لعلاج السرطان هو إيقاف نشاط الجين المسبب للسرطان أو الجين المورم (oncogene) وبالتالي إيقاف البروتين الذي نتيجة هذا الجين والذي يحول الخلية العادية إلى خلية سرطانية وتعرف هذه الاستراتيجية باسم (Antisense technology) أو تقنيات (غير المعين) واللامعين هنا هو خيط: دنا قصير جداً حوالي 12 - 25 نووية (nucleotides) متم لسباق في الجين المورم أي أنه يتحد مع الجين المورم في لوبل الدنا مزدوج الخيوط وبالتالي يصبح الجين المورم ثلاثي الخيوط وهذا يؤدي إلى إيقاف نشاط الجين المورم ولا يسمح له بإنتاج بروتينه المسرطن.

يمكن أيضاً إعطاء خيط رنا RNA الذي يتحد مع رنا الرسول ويمنعه من أن يترجم ويتحول إلى بروتين وكلا الطريقتين تؤدي نفس النتيجة ألا وهو منع إنتاج البروتين المحول للخلايا العادية أو المسرطن. ويمكن توصيل خيطي الدنا أو الرنا بالعلاج الجيني الخارجي أو الداخلي. كما أن هناك طريقة أخرى لمكافحة الخلايا السرطانية هو حقنها بجين منشط للدواء المستخدم لعلاج الورم لأن الدواء يعطي في صورته غير النشطة (protodrug) ولا ينشط أو يعمل إلا في النسيج السرطاني الذي يحمل الجين المنشط للدواء وهذا يساعد على إعطاء جرعات عالية من الدواء تقضي على الخلايا السرطانية ولا تسبب ضرراً للخلايا السليمة لأن الدواء لا ينشط فيها ولا يعمل ووجدت مميزات لهذه الطريقة حيث يتم أيضاً قتل الخلايا المجاورة لخلايا السرطانية فيما يعرف بتأثير المتفرج. (bystander effect) .

محاذير العلاج الجيني

يوجد الآن في العالم عدد كبير من الطرق (protocol) المعتمدة في العلاج الجيني منها حوالي 125 في الولايات المتحدة الأمريكية و 48 في أوروبا وواحد في الصين وآخر في اليابان. ومعظم هذه البرامج تركز على علاج مرضى السرطان ونقص المناعة المكتسب وهناك 11 برنامجاً لعلاج 9 أمراض وراثية وثلاث برامج لعلاج أمراض الأوعية الدموية الطرفية (peripheral vascular diseases) والتهاب المفاصل الرثياني (Rheumatoid arthritis) وعود التضيق الشرياني (restenosis arterial) ومن أهم ما يشغل العلماء على ضوء ما سبق ذكره هو إمكانية أن يكون لهذا العلاج آثار غير متوقعة ولا يحمد عقباها وأحد هذه المخاوف هو إمكانية أن ينفرس الجين الجديد في المكان الخاطئ أو في جين سليم فيسبب إيقافه وتعطيله عن العمل ومن أخطر المحاذير هو أن ينفرس الجين المحمول في الجين المثبط للسرطان tumor suppressor gene ويوقفه عن العمل وبذلك تنطلق الخلايا من عقالها وتنمو نمواً سرطانياً أو أن يسبب هذا الإنفراس الخاطئ تنشيط طليعة الجين الورمي الذي يكون على حالة غير نشطة (proto-oncogene) ويحوّله إلى جين مورم (oncogene) إلى جانب ذلك فإن إمكانية وصول الجين المنقول إلى الخلايا التناسلية مسبباً بذلك تغييرات أمر قائم مما يترتب عليه انعكاسات أخلاقية واجتماعية .

م.د. زينب نزار جواد