الفصل (25)

# العلاج بزرع الخلايا الجذعية والعلاج الجيني

## Stem Cell Therapy and Gene Therapy

يمثل زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (وسيرمز لها هنا بـ HSCT وهي اختصار لـ Hematopiotic Stem Cell Transplant يمثل الدعامة الأساسية لعلاج العديد من أمراض نقص المناعة الأولية الشديدة، وقد أدى التقدم في تعديل الخلايا واختيار المتبرع واستخدام العلاج الكيمائي والوقاية ثم علاج اختلاطات الزراعة كلها أدت إلى تحسن كبير في البقاء على قيد الحياة ونوعية الحياة بعد الزراعة، ويمثل العلاج الجيني بديلاً مهمًا في بعض أشكال نقص المناعة الأولية للمرضى الذين لا يتوفر لهم المتبرع المناسب.

## زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم "HSCT"

الخلايا الجذعية هي نوع من الخلايا التي يمكنها أن تتكاثر وتنقسم باستمرار وتنتج المزيد من الخلايا الجذعية كما تنتج الخلايا السليلة والتي تتطور وتتحول إلى أنواع أخرى من الخلايا. الخلايا الجذعية الجنينية على سبيل المثال يمكن أن تنتج خلايا سليلة تسمى الأحفاد يمكن أن تتحول إلى أي نوع من الأنسجة في الجسم مثلاً خلايا الجلد والدماغ والقلب... الخ..

ويوجد لكل عضو في جسم الإنسان الناضج خلايا جذعية نوعية قادرة على إنتاج كل أنواع الخلايا في ذلك العضو أو الجهاز. على سبيل المثال في الجهاز الدموي، فالخلايا الجذعية الدموية المكونة للدم تعطي كل أنواع كريات الدم مثل الكريات الحمراء والكريات البيضاء والصفيحات تقليديًا، وعند الحصول على الخلايا الجذعية الدموية من نخاع العظام وبزراعتها في جسم إنسان آخر سميت زراعة نخاع العظم أو زراعة نقي العظم، فكلاهما بنفس المعنى ولكن حاليًا يمكن ومع الطرق الحديثة الحصول على الخلايا الجذعية من الدم المحيطي ومن المشيمة عند الولادة وتسمى حينها دم الحبل السري، ودم الحبل السري بشكل خاص يوفر مصدرًا بديلًا ممتازًا للخلايا الجذعية لتكوين جهاز المناعة والدم، وتسمى عملية اخذ الخلايا الجذعية الدموية من شخص معين وحقنها لشخص آخر بزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم، وقد تسمى كذلك زراعة النخاع أو زراعة نقي العظم.

تختلف زراعة النخاع عن زراعة الأعضاء الصلبة أو زراعة الأعضاء مثل الكبد والكلى أن زراعة النخاع لا يوجد فيها جراحة حيث إنها تشبه كثيرًا نقل الدم ولكن بدلاً من إعطاء الدم فإننا هنا نعطي المريض سائل يحتوي على الخلايا الجذعية المكونة للدم.

أمراض نقص المناعة الأولية والتي يتم علاجها بزراعة النخاع تشمل: نقص المناعة المشترك الشديد، متلازمة ويسكوت الدريتش، متلازمة عسر المناعة المترافق مع اعتلال الغدد الصماء العديد والمرتبطة بالصبغي (X) و تسمى كذلك متلازمة IPEX ومتلازمة الخلايا البالعة للذات مع كثرة المنسجات اللمفاوية، والداء التكاثري اللمفاوي الموروث على الصبغي (X)، ويمكن استخدامها في علاج الداء الحبيبي المزمن، والعديد من الأمراض المناعية الأولية الأخرى، وزراعة النخاع العظمي من شخص ذي جهاز مناعي سليم إلى شخص لديه نقص مناعة أولي يؤدي في حال نجاحه إلى استبدال الجهاز المناعي المصاب عند المريض بجهاز مناعي سليم وفعال، وبالتالي الشفاء.

## هناك نوعان من العقبات يجب التغلب عليها لتكون الزراعة ناجحة:

**العقبة الأولى** وهي أن يكون لدى المريض (وهنا يسمى المتلقي أو المضيف) وظيفه مناعية متبقيه سابقة بعد الزراعة (يعني جزء من جهازه المناعي السابق) وهذا الجزء قادر على تمييز الخلايا الجذعية المزروعة أنها غريبة وبما أن الجهاز المناعي مبرمج على الاستجابة ضد الأجسام الغريبة ويحاول رفضها فإن الجهاز المناعي يرفض الخلايا المزروعة، وهذا ما يسمى رفض الطعم، وحتى نمنع هذا الرفض فإن معظم المرضى يحتاجون العلاج الكيميائية أو العلاج الشعاعي أو كليهما وذلك حتى يتم إضعاف المتبقي من جهازهم المناعي وبالتالي منعها من رفض الخلايا الجذعية الدموية المزروعة، وهذا ما يسمى بالتكييف Conditioning قبل الزراعة، ومن الجدير بالذكر أن العديد من مرضى أو العوز المناعي المشترك الشديد لديهم وظيفة مناعية قليله جدًا لدرجة أنهم غير قادرين على رفض الطعم أو الخلايا المزروعة وبالتالي لا يحتاجون إلى عملية التكييف قبل الزراعة.

تحدث حالة مماثلة عندما يكون نقي العظم عند المريض المضيف (المتلقي) مملوء بنخاعه الخاص به وبالتالي يحدث تنافس على الفسحة المتوفرة بين الخلايا الجذعية المريضة الخاصة بالمريض مع الخلايا المزروعة والتي لا تجد مكانًا لتبدأ التكاثر، وتسمى عندها فشل التطعيم Failure of Engraftment ولمنع ذلك، يعطى العلاج الكيميائي قبل الزراعة بهدف تقليل عدد الخلايا الجذعية المعطوبة عند المريض المستقبل بهدف إفساح مساحة للخلايا الجذعية الدموية المزروعة لتتكاثر. على الرغم أن العلاج الكيميائي يمنع المضيف (المستقبل) من رفض الخلايا الجذعية الدموية المعطاة له

ولكنها قد تسبب آثارًا جانبية خطيرة وهذه تشمل: الخسارة المؤقتة لكل خلايا النخاع ويصبح المريض بالتالي مؤهبًا بشدة للعدوى وفقر الدم (بسبب نقص الكريات الحمراء) والنزف (بسبب نقص الصفيحات).

العلاج الكيميائي أيضًا قد يسبب تقرحات شديدة في الفم والأغشية المخاطية الأخرى التي تجعل من الحصول على الماء والتغذية الكافية صعبه جدًا، وبسبب هذه الاختلاطات الشديدة الناجمة عن زراعة الخلايا الجذعية الدموية، فإنها حفظت للمرضى بالعيوب المناعية الأشد (الشديدة جدًا).

**العقبة الثانية** والتي يجب التغلب عليها حتى تنجح الزراعة هو داء الطعم ضد المضيف، وهذا يحدث عندما تعتبر الخلايا التائية الناضجة القادمة مع الخلايا الجذعية المزروعة (مصدرها المتبرع) أو الخلايا التائية الناضجة المتطورة بعد الزراعة تعتبر خلايا المضيف (المُستَقبِل) إنها غريبة وتبدأ بمهاجمتها، ولمنع هذا الداء تستخدم أدويه تثبط الالتهاب وتمنع تفعيل الخلايا التائية وقد تشمل هذه الأدوية الستيروئيدات والسيكلوسبورين وغيرهما.

ولمنع حدوث بعض من هذه العقبات المحتملة، ومن المهم تحديد وإيجاد المتبرع المطابق الذي لديه مستضدات الكريات البيض البشرية مساوية ومطابقة للمضيف المتلقي للزراعة.

## اختيار المتبرع:

مستضدات الكريات البيض البشرية هي أنماط نسيجية، وكل واحد منا لديه مستضدات الكريات البيض البشرية الخاصة بنا كبشر وهذه تتوضع على خلايانا ومنها خلايا الجهاز المناعي ونقي العظم وكذلك على الخلايا في النسج والأعضاء الأخرى، يتم تحديد الهيكل الدقيق لمستضدات الكريات البيض بواسطة سلسله من الجينات المتجمعة على الكروموزوم البشري رقم (6)، وتوافق المستضدات مهم جدًا في تحديد فرصة نجاح الزراعة وعلى تخفيض خطورة حدوث داء الطعم ضد المضيف.

هناك العديد من المتغيرات المختلفة لكل جين مختص بمستضدات الكريات البيض البشرية عند البشر، وتجمعات الأليلات وصنوات المستضدات تكون نوعية ومحددة بكل فرد، وفريدة له بذاته، ومع ذلك بما أن جينات مستضدات الكريات البيض متجمعة وبتقارب على الصبغي 6 فإن وراثتها تتم على شكل وحدة واحدة عادة وبالتالي فإن فرصة واحتمال أن أخ الشخص أو أخته يتشارك معه نفس الأليلات مرتفع جدًا.

هناك فرصة واحتمال 1 إلى 4 أن أي شقيق قد يكون لديه تطابق كامل مع المريض، ونظرًا لقوانين الاحتمال وحقيقة أن معظم العائلات لديها عدد محدود من الأطفال فإن نسبة المرضى الذين لديهم شقيق مطابق هي أقل من 25٪، ولذلك بذل الكثير من الجهد لتطوير وتوفير البديل حتى تتم الزراعة للمرضى الذين ليس لديهم مانح أو متبرع مطابق من نفس العائلة.

إحدى البدائل هو محاولة العثور على متبرع مناسب ومطابق من خلال السجلات المنتشرة عالميًا عبر الإنترنت (التسجيل يتم عبر الإنترنت) للأشخاص الذين تطوعوا ليكونوا متبرعين بخلايا نخاع العظم (النُقِي) .

البرنامج الوطني للمتبرعين بالنقي في الولايات المتحدة لديها قوائم لمئات الآلاف من الأفراد الذين قدموا عينات من دمهم لتحديد نمط مستضدات الكريات البيض البشرية لديهم بهدف التبرع بها للمريض المطابق لهم إن وجد، وبشكل مماثل هناك سجلات مشابهة في العديد من البلدان في جميع أنحاء العالم.

هناك أكثر من 19 مليون متطوع كمتبرع ومعلومات تجمعات أليلات مستضدات الكريات البيض موجودة على موقع متبرعي نقي العظم العالمي (Bone Marrow Donors Worldwide)، قاعدة البيانات هذه يمكن الوصول إليها بسهولة عن طريق الإخصائيين الصحيين المرخص لهم باستكشاف إمكانية وجود متبرع مطابق من غير العائلة (Matched Unrelated Donor) للمريض المحتاج لزراعة النخاع العظمي وليس لديه متبرع مطابق له في مستضدات الكريات البيض بين أفراد عائلته.

زراعات النخاع العظمي الناجحة للمرضى بنقص المناعة الأولية وباستخدام متبرعين وجدوا من خلال قاعدة البيانات العالمية هذه (بالتسجيل) قد أنقذت حياة العديد من المرضى في العشرين سنة الماضية، ومن الجدير بالذكر أنه في بعض الأمراض فإن نتائج الزراعة باستخدام نخاع متطابق تمامًا ولكن من غير العائلة تصل إلى نسبة نجاح الزراعة بين الأشقاء.

المصدر الآخر للخلايا الجذعية الدموية المستخدمة في زراعة النخاع للمرضى بنقص المناعة الأولية هو دم الحبل السري حيث وجد أن الخلايا الجذعية في الجنين النامي تترك النقي وتذهب للدوران الدموي، وقد وجدت بأعداد كبيرة في الدم، ويمكن أخذ الدم من المشيمة في وقت الولادة ويعزل منها الخلايا الجذعية الدموية ثم تحفظ في بنك دم الحبل السري ثم يمكن إجراء التنميط النسيجي أي مستضدات الكريات البيض لهذه الخلايا الجذعية، ويحفظ للاستخدام في زراعة النقي لاحقًا.

وبما أن دم الحبل السري يحوي كميات أقل من الخلايا التائية الناضجة مقارنة بنقي العظم المأخوذ من المتبرعين الكبار في العمر فإنه وفي بعض الحالات كانت الزراعة من دم الحبل السري ناجحة رغم أن درجة التطابق بين المتبرع والمريض لم تكن جيدة جدًا. العائق الوحيد في استخدام دم الحبل السري في الزراعة هو أن حجم الدم المأخوذ من الحبل السري قد يكون قليلاً ولا يحوي أعدادًا كافية من الخلايا الجذعية لعلاج الأطفال الكبار أو البالغين.

إذا لم يمكن إيجاد المتبرع المتطابق كاملاً، فمن الممكن أحيانًا استخدام أحد الوالدين كمتبرع، وكل واحد من الوالدين لديه النصف من نفس الأليلات التي لدى المريض، ويسمى الوالد (Haploidentical) للمريض أو متماثل النمط الأحادي للمريض، وقد تظهر بعض المشاكل عند إجراء هذا النوع من الزراعة حيث إن الخلايا التائية الناضجة المأخوذة من الوالد ستكون قادرة على تمييز أليلات مستضدات الكريات البيض النوعية والفريدة للمريض وبالتالي ستسبب داء الطعم ضد المضيف أي تهاجم أعضاء المريض.

ولمنع حدوث هذا الاختلاط فمن الضروري إزالة هذه الخلايا اللمفاوية التائية الناضجة من النقي المتبرع به (تسمى العملية بتنضيب الخلايا التائية) وذلك قبل غرس وحقن الخلايا الجذعية في المريض، هذا التنضيب يتم بعملية خاصة قبل الزراعة، وبعد إزالة الخلايا التائية الناضجة من الخلايا الجذعية فإن خطورة داء الطعم ضد المضيف تنخفض بشكل ملحوظ.

تبقى الخلايا التائية القادمة من المتبرع والمنقولة عبر الزراعة والتي تتطور في جسم المريض وتعيد بناء مناعة الخلايا التائية للمريض، وتبقى هذه الخلايا أحادية النمط الفردي عند مقارنتها بباقي الخلايا في جسم المريض، ومع ذلك فإن خطورة حدوث داء الطعم ضد المضيف من هذه الخلايا التائية قليل بسبب أن هذه الخلايا تطورت داخل المضيف الجديد (المُستَقبِل) من خلايا سليلة غير ناضجة في النخاع المُطَعَّم كما يحدث للخلايا اللمفاوية التائية للشخص نفسه فإنها (أي الخلايا التائية المزروعة) تُدرَس وتتعلم أثناء نضجها لتتجاهل وتتسامح مع خلايا وأنسجة المضيف.

تستغرق الخلايا الجذعية حوالي ستة إلى ثمانية أشهر حتى تعيد بناء الخلايا اللمفاوية التائية ولهذه الخلايا التائية الجديدة أن تنضج وتتعلم العمل مع الخلايا الأخرى عند المضيف، ولذلك فإن ترميم الوظيفة المناعية بعد الزراعة بالخلايا الجذعية الدموية المنضب فيها الخلايا التائية (زراعة نخاع مع خلايا تائية معدومة أو غائبة) تأخذ فترة أطول من الزراعة من متبرع كامل التطابق حيث إن الخلايا التائية الناضجة في الطعم المزروع قد تعطي وظيفة مناعية مباشر بعد الزراعة.

قد لا يظهر الترميم المناعي الكامل بعد الزراعة في بعض الأحيان، وفي بعض الحالات وبعد الزراعة معدومة الخلايا التائية وأحادية النمط (أي من أحد الوالدين) قد نحتاج لأكثر من زراعة واحدة حتى نصل إلى ترميم الخلايا التائية، والترميم المناعي الكامل (شاملاً إنتاج الأضداد) يتحقق بشكل أقل مقارنة مع الزراعة مع التطابق الكامل.

تستخدم بعض المراكز الطبية الخلايا الجذعية المنضب فيها الخلايا التائية في علاج الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة المشترك الشديد الأولي في حال عدم توفر متبرع متطابق من نفس العائلة، وفي حين تعتقد مراكز طبية أخرى أن البحث عن متبرع مطابق ولكن من غير العائلة هو الخيار الأفضل والأول.

**الخيار الأفضل يعتمد على عوامل عديدة:**

- نوع نقص المناعة المشترك الشديد
- كم تبقى من الوظيفة المناعية؟
- درجة المطابقة من الجهات المتبرعة المحتملة
- نوع الخلايا الجذعية المتوفرة (دم الحبل السري مقارنة بنقي العظم)
- عمر المريض
- ما هي شدة مرض المريض وما هي أنواع الاختلاطات التي صادفتهم؟

## الإجراءات:

الخلايا الجذعية الدموية المحصودة من النخاع العظمي في عظم الحوض، وذلك بشفط نقي العظم بإبره قطرها 1/8 إنش مغروسة في الحوض ونأخذ نقي بحجم ملعقتين من الشاي من كل موقع بزل؛ لأن أخذ كمية أكبر يترافق مع تمدد العينة بالدم الذي قد يتدفق في الفراغ الناجم عن بزل النقي، ووجود الدم مع النقي المبزول يزيد من خطورة وجود الخلايا التائية الناضجة والتي لها القدرة على التسبب داء الطعم ضد المضيف.

غالبًا ما يتم أخذ مقدار ملعقتين من الشاي لكل كيلوغرام من وزن المريض (2 بأوند). المتبرع العادي الوسطي قد يحدث له ثقوب قليله في عظم الحوض لديه إذا كان المريض المستقبل طفلاً ولكن قد يصل عدد الثقوب إلى 100 إذا كان المريض في سن المراهقة أو بالغًا وذلك بهدف الحصول على كمية كافيه من الخلايا الجذعية، وهذه العملية تتم تحت التخدير العام أو التخدير الشوكي، الإحساس بعدم الراحة بعد هذه العملية يختلف من متبرع لآخر.

معظم المتبرعين سيحتاجون إلى أدوية للسيطرة على الألم لديهم لمدة يومين إلى ثلاثة بعد العملية ولكن معظمهم لا يحتاجون البقاء في المستشفى وهم قادرون على العودة إلى فعاليتهم الكاملة بعد فتره قريبة، ولا يضعف الجهاز المناعي عند المتبرع بسبب أخذ الخلايا الجذعية، ويقوم النخاع بتجديد نفسه بسرعة.

أما النقي السليم فإنه بعد قطفه فإنه يمرر على مصفاة ناعمة لإزالة أي جزيئات صغيرة من العظام ثم إذا كان من الضروري إزالة خلايا الدم الحمراء أو الخلايا التائية فإنه يمر بمراحل أخرى من التصفية ثم يوضع في حقيبة بلاستيكية معقمة ثم يحقن للمضيف (المريض) عبر الوريد تمامًا مثل نقل الدم.

وبشكل بديل عن قطف نقي العظم، فإنه يمكن الحصول على الخلايا الجذعية من الدم المحيطي ثم تنقيته عبر عملية تسمى الفصادة Apheresis، وفيها يؤخذ دم المتبرع من وريد في ذراع المريض باستخدام إبرة موصولة بجهاز يقوم بإزالة الكريات البيضاء وبعد إزالة الكريات البيضاء من الدم تعاد الكريات الحمراء الباقية للمتبرع عبر وريد في الذراع الأخرى، والخلايا الجذعية بعد ذلك يتم تصفيتها من الكريات البيض الأخرى، وعادة من أجل إثراء مقدار الخلايا الجذعية في الدم المحيطي يعطى المتبرع جرعة من عامل تحفيز مستعمرات المحببات (G-CSF) أوالـ Plerixafor في الأيام التي تسبق قطف الدم، وكل من الـ G-CSF والـ Plerixafor يحرك الخلايا الجذعية الدمويه من نقي العظم وينقلهم إلى الدوران وبالتالي سنجد عدد أكبر من الخلايا الجذعية في الدوران الدموي المحيطي قبل عملية الفصادة المذكورة سابقًا.

## نتائج زراعة الخلايا الجذعية:

زراعة الخلايا الجذعية بين الأشقاء متطابقي مستضدات الكريات البيض استخدمت بنجاح في علاج نقص المناعة الأولية منذ عام 1968، الطفل الأول الذي استقبل الزراعة مازال حيًا (التشخيص كان نقص المناعة المشترك الشديد المرتبط بالصبغي (X) وهو سليم ولديه عائلته الخاصة، وهذه الحالة تقترح أنه حسب المعلومات المتوفرة، فالزراعة مستمرة لفترة طويلة والظاهر أنها دائمة.

في الأطفال الرضع الذين يعانون من نقص المناعة المشترك الشديد، فالزراعة بالخلايا الجذعية القادمة من نقي متطابق لديه خطورة أقل بحدوث داء الطعم ضد المضيف وترافق مع نسبة نجاح وصلت إلى 90٪ والنتائج للزراعة من المتبرعين من غير عائلة المريض (لا علاقه قرابه) ومن أحد الوالدين مع التماثل في النمط الأحادي ليس جيد، فنسبة البقاء على قيد الحياة هي حوالي (60-80٪) وتظهر الحاجة إلى إعادة تقوية الزراعة للحفاظ على ترميم الخلايا التائية.

فرصة البقاء على قيد الحياة يعتمد على الحالة الصحية للمريض في وقت عملية الزراعة، وتكون التوقعات جيدة إذا كان المريض في صحة جيده نسبيًا وخالي من الإصابات في وقت الزراعة وليس لديه تلف بالرئتين من التهابات سابقه، وبسبب ذلك فإن نسبة البقاء على قيد الحياة جيدة جدًا (أكثر من 90٪) لدى الرضع المصابين بنقص المناعة المشترك الشديد المرتبط بالصبغي (X) والذين تجرى لهم عملية الخلايا الجذعية في غضون(3-4) أشهر من الولادة حتى لو كان المتبرع ليس مطابقًا من العائلة، وهذا يؤكد على أهمية الكشف المبكر عن نقص المناعة المشترك الشديد، وتظهر أهمية الكشف المبكر عن المرض عند حديثي الولادة، وهذا قبل أن يصاب المريض بعدوى خطيرة.

في حين أن إعادة تشكيل وترميم عدد ووظيفة الخلايا اللمفاوية التائية هي الأساس بعد زراعة الخلايا الجذعية لمريض نقص المناعة المشترك الشديد، فإن إنتاج الأضداد الجسمية بشكل طبيعي يشاهد عند بعض المرضى وليس جميعهم، وإعادة بناء الأجسام الضدية هذه يعتمد على الشكل المحدد من نقص المناعة المشترك الشديد وعلى نوع المتبرع (متطابق أو متماثل النمط الوحيد) وعلى استخدام العلاج الكيميائي كجزء من التحضير قبل الزراعة، وإذا لم تنتج الأجسام الضدية بعد الزراعة فسيحتاج المريض تعويض الغلوبيولين المناعي إلى أجل غير مسمى للمساعدة في حمايتهم من العدوى حتى لو كان العلاج بالغلوبيولينات المناعية مطلوبًا فإن هؤلاء المرضى عادة ما يتمتعون بنوعية جيدة من الحياة بعد الزراعة.

زراعة الخلايا الجذعية هي أيضًا علاج فعال للأشكال الأخرى من أمراض نقص المناعة الأولية بما في ذلك WAS و متلازمة الاعتلال الصماوي العديد مع خلل تنظيم مناعي مرتبط بالصبغي إكس IPEX و HLH و XLP وفرط الغلوبيولين المناعي (م) المرتبط بالصبغي (X) (ويعرف كذلك بعوز رابطة الـ (CD40) والداء الحبيبي المزمن وأمراض نقص المناعة الأخرى.

في معظم هذه الحالات، والعلاج الكيميائي بهدف تكييف النقي المستقبل مطلوب قبل الزراعة للسماح لنمو وتكاثر الخلايا المزروعة المأخوذة من المتبرع حتى و لو كان المتبرع شقيق مطابق، فنسبة النجاح بعد الزراعة من متبرع له علاقة (من غير الأهل) في هذه الحالات هو ما يقارب نسبة البقاء على قيد الحياة70-80 ٪ وهذا مشابه لاستخدام متبرع شقيق مطابق، وفي هذه الحالات، ومرة أخرى كذلك، الحالة الصحية البدئية للمريض مهمه جدًا وأفضل معدلات للبقاء على قيد الحياة هي في الأطفال الذين تمت لهم الزراعة بعمر أقل من 5 سنوات والذين هم خالون نسبيًا من الإصابات والذين ليس لديهم سوابق تلف بالرئة أو بالكبد.

الخيمرية المختلطة Mixed Chimerism (وهي استمرارية الخلايا المناعية للمريض نفسه مع كريات الدم البيضاء المزروعة من المتبرع) بعد زراعة الخلايا الجذعية تكون الزراعة كافية لشفاء المرض في العديد من هذه الأمراض (IPEX و HLH وXLP وHIgM X linked وCGD) وهذا الشفاء قد يسمح للأطباء باستخدام كميات أقل من العلاج الكيميائي المكثف وبالتالي التقليل من خطورة السمية المرتبطة بها. وفي الذكور المصابين بمتلازمة ويسكوت ألدريتش ترافقت الخيمرية المختلطة مع خطورة في زيادة الاختلاطات (مثل داء المناعة الذاتية واستمرار انخفاض الخلايا الدموية) وعادة ما تستخدم نظم العلاج الكيميائي المكثفة لهذا المرض.

لا يشار بزراعة الخلايا الجذعية دائمًا في المرضى الذين يعانون من عوز رابطة الـ CD40 (فرط الغلوبيولين (م) ) والداء الحبيبي المزمن حيث إن العديد من هؤلاء المرضى يقومون بعمل جيد على العلاجات الدوائية، ويجب موازنة

فوائد ومخاطر الزراعة في هذه الحالات، ومن المهم الإشارة إلى أن الزراعة من أحد الوالدين المتماثل النمط الوحيدي الفردي غير ناجحة في أمراض نقص المناعة الأولية غير نقص المناعة المشترك الشديد وعادة ما تكون هذه الزراعة محفوظة للحالات الشديدة جدًا والتي لا يمكن تدبيرها بأمان من غير هذا العلاج ومرة أخرى يجب الموازنة ما بين الفوائد والمخاطر.

**العلاج الجيني** Gene Therapy:

معظم أمراض نقص المناعة الأولية تنتج عن خلل (طفرة) في جينات معينة، وهناك أمل طويل الأمد أنه في يوم ما سيكون من الممكن علاج هذه الأمراض عن طريق علاج الطفرة التي تسبب المرض وبالتالي تؤثر على الشفاء.

كنتيجة لمشروع كشف جينوم البشر وما تلاه من رسم خارطة جينوم الوراثة عند البشر فإننا نعلم حاليًا هويات جينات معينه تشارك في العديد من الأمراض بما في ذلك الغالبية العظمى من أمراض نقص المناعة الأولية، وهناك العديد من الجينات تكشف أسبوعيًا، وقد وصلت أخيرًا إلى مرحلة تحول الأمل إلى حقيقه في القادم من الأيام.

ليس كل اضطراب وراثي بما في ذلك بعض أمراض نقص المناعة الأولية سيمكن إصلاحه بالعلاج الجيني، ومع ذلك فإن أمراض نقص المناعة الأولية قد تناسب هذا العلاج بشكل أفضل أكثر من أي فئة أخرى من الأمراض الوراثية.

كان زرع الخلايا الجذعية المأخوذة من متبرعين ناجحًا في العديد من هذه الاضطرابات ولذلك ينبغي (ولو نظريًا) أن يكون ممكنًا أخذ الخلايا الجذعية من المريض نفسه وعلاج الخلل الجيني في هذه الخلايا بإضافة نسخة طبيعية من الجين المسبب للمرض ثم إعادة حقنها للمريض.

لإدخال الجين الطبيعي علينا أن نستفيد من قدرة بعض الفيروسات (الفيروسات التقهقرية Retero Viruses) لتخترق الخلايا ولإدخال الجينوم في الحمض النووي الخاص بالمريض نفسه، ويهدف استخدام الفيروسات في العلاج الجيني فقد تم تعديل الفيروسات حيث تم إزالة جيناتها الخاصة إلى حد كبير واستعيض عنها بنسخة طبيعية من الجينات البشرية المصابة والتي في حال وجودها تسبب أمراض نقص المناعة الأولية.

لإجراء العلاج الجيني يتم أولاً عزل الخلايا الجذعية المولدة للدم الخاصة بالمريض من نخاع المريض العظمي أو من الدم المحيطي ثم يتم زراعتها في المختبر برفقة الفيروس الذي يحوي الجين المصحح. يتم إضافة العديد من عوامل النمو إلى المزرعة لحث الخلايا الجذعية على التكاثر وتسهل دخول الفيروس إليها وإصابة الخلايا بالعدوى الفيروسية تلك ثم غسل المزرعة بعد (2-4) أيام لإزالة أي فيروس لم يدخل الخلية ومن ثم يتم إعادة الخلايا الجذعية إلى المريض بعد أن تكون قد أصبحت سليمه بتأثير الفيروس. الخلايا التي أدخل الجين السليم في كروموسوماتها ستقوم بتوريثها إلى كل الخلايا التي تنتج عن انقسامها أي أنها تورثها إلى خلايا الابنة ومنها إلى الحفيدة وهكذا لأن الجين تم ادخاله إلى الخلايا الجذعية، فالنسخة السليمة من الجين ستورث وتنتقل إلى كل أنواع الخلايا الدموية ولكن ليس للخلايا الأخرى في الجسم. وبما أن نقص المناعة الأولي ينتج عن خلل في الجينات المسؤولة عن إنتاج خلايا الدم فإن هذه العملية المذكورة قد تكون كافيه لعلاج المرض.

يمثل العلاج الجيني بديلاً منقذًا لحياة المرضى المصابين بأمراض نقص المناعة الأولية الشديدة والذين ليس لديهم شقيق مطابق ليتبرع لهم بالنقي، واستخدم العلاج الجيني حتى الآن في علاج نقص المناعة المشترك الشديد الناتج عن عوز الأدينوزين ثنائي الأمين ADA ونقص المناعة المشترك الشديد المورث على الصبغي الجنسي (X) والداء الحُبَيبي المزمن ومتلازمة ويسكوت الدريتش، وتمت أول تجربه طبية بالعلاج الجيني في المعهد الوطني للصحة (NIH) في الولايات المتحدة عام 1990 وفيها تم علاج طفلة بعمر 4 سنوات ولديها عوز الأدينوزين ثنائي الأمين، وتصميم هذه التجربة لم تهدف لتصحيح الخلايا الجذعية ولكن فقط تصحيح الخلايا التائية، الآن وبعد 20 سنة من العلاج المريضة سريريًا مستقرة وجيدة وحوالي 25٪ من خلاياها التائية المتجولة في الدوران فيها الجين المصحح لهذا العوز، هذه التجربة البدئية السريرية أظهرت أنه يمكن تنفيذ

العلاج الجيني بأمان وأن الخلايا التائية المصححة الجينات تستطيع العيش لسنوات وتعمل بشكل طبيعي.

وأعقب هذه التجربة تجربة أخرى حاولت فيه علاج المرضى المصابين بنقص المناعة المشترك الشديد وعوز الأدينوزين ثنائي الأمين باستهداف الخلايا الجذعية لإصلاح جيناتها، وكانت النتائج مذهله حيث استجاب أكثر من عشرين مريضًا للعلاج ولوحظ لديهم زياده طويلة الأمد لكل من الخلايا البائية والخلايا التائية وتحسن ملحوظ في الوظيفة المناعية، ومن الجدي بالذكر أنه لم تلاحظ أي آثار جانبية شديدة أو لوكيميا (سرطان الدم) في المرضى بعوز الأدينوزين ثنائي الأمين والذين عولجوا بالعلاج الجيني.

مرض نقص المناعة الأولي الذي عولج بالعلاج الجيني هو نقص المناعة المشترك الشديد المرتبط بالصبغي (X)، وفي هذه التجربة اعتمدت على استهداف الخلايا الجذعية الدموية باستخدام إيلاج الفيروسات التقهقرية لإدخال الجين المصحح إلى هذه الخلايا. بدءًا من دراسة رائدة في باريس وتبعتها تجربه مماثله في لندن، وهناك 20 طفلا مصابًا بنقص المناعة المشترك الشديد عولجوا بالعلاج الجيني في جميع أنحاء العالم، وأجري العلاج الجيني في هؤلاء الرضع بدون الحاجة إلى أي علاج كيميائي قبل نقل الخلايا الجذعية المزروعة مع الفيروس وإعادتها للمريض، و(18) من هؤلاء المرضى أحياء حاليًا و(17) طفلا منهم كان العلاج الجيني لديهم كافيًا.

لترميم وإعادة بناء الخلايا التائية والوظيفة المناعية ولم يكن المرضى بحاجة إلى معالجات أخرى. للأسف في حين شفي هؤلاء المرضى من نقص المناعة المشترك الشديد، فإن خمسة من هؤلاء تطور لديهم سرطان الدم (لوكيميا)، وشُفِيَ سرطان الدم في أربعة منهم وتوفي طفل واحد.

تجارب العلاج الجيني جاريه حاليًا مع المرضى بنقص المناعة الأولية الأخرى. بشكل عام، التجربة أكدت أنه بالعلاج الجيني في مرضى نقص المناعة الأولية أظهرت احتمال شفاء المرض بإدخال نسخه طبيعية من الجين إلى الخلايا الجذعية المصابة عند المريض نفسه. ومع ذلك هناك بعض المخاطر التي يجب التغلب عليها حيث إننا نحتاج إلى ناقل أكثر أمانًا للجين الصحيح إلى الخلية، والعديد من المختبرات حول العالم يعملون على إدخال تعديلات على هذه الناقلات الفيروسية بهدف تحسين سلامتها وعدم إحداثها للسرطان مستقبلاً، ومع هذا، يتعين اعتبار العلاج الجيني علاجًا تجريبيًا في الوقت الحالي، وإنه من المرجح ان المشاكل التي واجهته سيتم حلها في السنوات القادمة وأن أعدادًا أكبر من مرضى نقص المناعة الأولية سيشفون بالعلاج الجيني.