الجولة الأولى :

«الكائنات بسيطة التركيب
بين الماضى والحاضر والمستقبل »

(١) فى الماضى :

اتجاه البيولوچيين الجزئيين للكائنات بسيطة التركيب : [فى فترة الأربعينات] :

كانت الرغبة فى فهم طبيعة الچينات بلغة بنْيتها الفيزيقية كتجمعات من الذرات.. هى أول ما اهتم به علماء البيولوچيا الجزيئية منذ أول الأربعينات.. حيث بدأ علماء تلك الزمرة الصغيرة التى أطلقت على نفسها اسم البيولوچين الجزئيين، بمحاولاتهم بتحليل وراثة انتقال الصفات الوراثية فى أبسط ما يجدونه من كائنات.

وبينما استخدم «بيدل وتاتم» - فى ذلك الوقت - فطر «النيوروسبورا» عملت جماعة «ديلبروك» على سلالة من بكتيريا القولون الشائعة المسماة «إيشيريشيا كولاى» وعلى فئة من الفيروسات تسمى الفاجات «وهى فيروسات تهاجم البكتيريا».

ولعلك عزيزى القارئ تلاحظ معى كيف أن دراسات هؤلاء العلماء وأبحاثهم قد تناولت « تشكيلة » من الكائنات بسيطة التركيب سواء فطريات أو بكتيريا أو فيروسات.

وهو ما يدعونا لأن نتساءل التساؤل التالى :

س : ترى ما هى خصائص ومميزات تلك الكائنات التى رشحتها لإجراء التجارب عليها قبل المجموعات العلمية السابقة؟ وإلى أى مدى تمخضت

وأثمرت نتائج تلك التجارب والأبحاث حتى نصل إلى ما نحن عليه فى الوقت الحالى ؟!!

وسنحاول عزيزى القارئ أن نجيب عن هذه الأسئلة ..

ونبدأ بالعالمين «بيدل وتاتم» وعملهما على فطر النيوروسبورا ..

(٢) الاتجاه لدراسة فطر النيوروسبورا

على يد العالمين «بيدل وتاتم» وكيف تم ؟!!

فى منتصف الثلاثينات من القرن الماضى حيث كان العالم الأمريكى «جورج بيدل» يعمل مع العالم الشهير «توماس مورجان» - (ذلك العالم الذى أجرى العديد من التجارب هو وتلاميذه على ذبابة الفاكهة ويرقاتها) - ثم عاد إلى الولايات المتحدة وبدأ يبحث عن كائنات أفضل تصلح لعلم الوراثة - كائنات أبسط وأسهل فى التعامل - ويكون جيلها أقصر من ذباب الفاكهة، واستقر رأيه وزميله «ادوارد تاتم» على كائن وحيد الخلية، وكان هو «فطر النيوروسبورا» . وهذا فطر ينمو على الخبز بالمناطق الاستوائية، واستخدم العالمان «جورج بيدل وإدوارد تاتم» أشعة إكس فى عام ١٩٤٠، وذلك لتكوين نسخ طافرة من الفطر وبالتالى فإنهم يستطيعون فى خلال يوم أو يومين إجراء تجارب فى الوراثة الكيماوية كانت تتطلب شهراً لو استخدما الذباب، واستنتجا أن السلالة الطافرة تفشل فى إنتاج مادة كيماوية معينة لأنها (بإحداث ذلك الطفر المتعمد) أصبح ينقصها إنزيم معين.

وطرحا بذلك أحد قوانين البيولوچيا الذى شاع استخدامه فى عام ١٩٤١م، وثبت صحته فى حالات عديدة، وأقنعت تجاربهما وأبحاثهما معظم علماء الوراثة. وهذا القانون هو «الجين الواحد يعين إنزيماً واحداً» أو بمعنى آخر أن ما يفعله الجين هو «تحديد إنزيم» . وأطلقا على هذه الفكرة اسم «فرض الجين الواحد للإنزيم الواحد» .

بعدها بـ ٣ سنوات توصل «بولنج» على نحو رائع إلى أن هناك نمطًا من الأنيميا يصيب الأفراد السود، حيث تتحول خلايا الدم الحمراء إلى أشكال

منجلية، وأن السبب هو «عيب فى چين بروتين الهيموجلوبين»، وهذا العيب يسلك مثل طفر مندلى حقيقى - (نسبة إلى قوانين العالم مندل).

وأخذت الأمور تتضح بالتدريج : فالچينات وصفات لبروتينات، والطفرات بروتينات معدلة تصنعها چينات معدلة.

ها نحن عزيزى القارئ قد أبرزنا بعضاً من كثير عن أهمية الاستفادة من كائن وحيد الخلية هو فطر النيوروسبورا .. ولأهمية هذه الكائنات وتواصل الأبحاث عليها لحسن الاستفادة منها .. نلتقى مع فطر آخر كان ولازال له أثره الهام وهو فطر الخميرة .. فمعنا..

(٣) ما بين الاستفادة من فطر النيوروسبورا فى الأربعينات وفطر الخميرة فى الثمانينات :

كان للعالمين جورج بيدل وتاتم دورهما البارز فى حسن الاستفادة من إمكانيات فطر النيوروسبورا وتلاهم العديد من الباحثين فى محاولات عديدة للاستفادة أيضاً من الفطريات حتى كانت تلك التجارب والأبحاث العديدة الناجحة والتى تواكبت مع التطور العلمى الكبير وميلاد الهندسة الوراثية وتكنولوجيا الدنا المطعوم، وظهرت معالجات الدنا DNA manipulation والتى يدخل فى إطارها مجموعة تقنيات يتم من خلالها تقطيع أجزاء من الحامض النووى بواسطة إنزيمات التحديد ولصق هذه الأجزاء المحددة فى جزئيات حلقية سريعة الانقسام (بلازميدات) بواسطة إنزيمات اللصق وتحت تحكم كامل ثم تنقل البلازميدات إلى بكتيريا أو فيروس أو خميرة (كلها كائنات سريعة الانقسام) فتتضاعف البلازميدات بما تحملها من چينات بالانقسامات المتتابعة للكائن وهو ما يعرف بـ Gene Cloning وأيضاً باستخدام إنزيمات القطع واللصق يمكن تطويل جزىء الدنا وكذلك تقصيره بإضافة أو حذف أجزاء منه ويعنى كل ما سبق أن معالجات الدنا تستلزم الآتى :

أ - القطع واللصق.

ب - معرفة تتابع النيوكليوتيدات.

جـ ـ تهجين الحامض النووى DNA hybridization .

وتتبع ما سبق رغبة العلماء فى عمل ما يسمى بمكتبة الچينوم وتحديد هوية مكان تتابع معين. وسينقلنا هذا للحديث عن مكتبة الچينوم وهو لازال حديثاً متصلاً بموضوعنا الرئيسى عن الفطريات (وبخاصة فطر الخميرة) .

(أ) مكتبة الچينوم وتحديد هوية مكان تتابع معين :

إن تحديد هوية مكان تتابع معين ـ كما كان يراه الباحثون فى تلك الفترة – كان يعتمد جزئياً على وجود خريطة فيزيقية للچينوم مما يعنى ترتيباً خطياً من شظايا الدنا يغطى طول كل كروموسوم .. ويمكن بتقنيات الدنا المطعوم أن يقطع كل كروموزوم بشرى إلى عدد من الشظايا ، وهنا يمكن عزل الشظايا عن طريق تفريد الچيل الكهربى ذى المجال النابض، ويستطيع العلماء بواسطتها عزل شظايا من الدنا كبيرة نسبياً. فإذا ما فصلت الشظايا فمن الممكن أن تولج فى عناصر وراثية، كالبلازميدات ، قادرة على التضاعف كجزيئات مطعومة، فى خلايا مضيفة ملائمة كالبكتيريا ـ فى البداية ـ [ثم كان استخدامهم لفطر الخميرة] وبهذه الطريقة يمكن أن تتعدد الاستخدامات ، والتى منها أن نحفظ فى الخلايا المضيفة مكتبة من كل شظايا الدنا البشرى المختلفة، وتعدى الأمر ذلك إلى أنه يمكن أن نأخذ أياً من «مجلدات المكتبة لنحدد تتابعه» .

وبالنسبة لمشروع الچينوم، الذى كان يستفيد من هذه المكتبات يذكر الباحثون فى ذلك الوقت (وهو بدايات المشروع) أنه سواء أكانت المكتبة مؤلفة من كوزميدات (مولجات طولها ٥٠ كق تقريباً) أو كروموزومات الياكات أو كلونات فاجية (طولها ١٥ كق) فإن الأمر يتطلب أن يكون الدنا فى صورة يمكن تحديد تتابعها بطريقة مباشرة.

ها أنت عزيزى القارئ تجد أن الفطريات قد احتلت دوراً بارزاً ومكانة خاصة فى مجال الدراسات العديدة التى تمت قبل ومع ميلاد الهندسة الوراثية ، ومن بين النتائج البارزة التى أثمرت عنها تلك الدراسات والأبحاث نجد إنجاز «مكتبات الچينوم» ..

إن تلك المكتبات اعتمدت على الاستفادة من خصائص بعض أنواع الفطريات .. إذ أنه كان يلزم لتحقيقها تقنية وكفاءة عالية ليتم كلونة كميات من مقاطع كبيرة من كروموسوم كامل للحيوان الثديى - محل التجربة -، ولم تكن البلازميدات البكتيرية بقادرة على توفير ما يلزم لإنجاز ذلك العمل.. حتى تمكن بعض البيولوچيين منذ عقود من خلال دراساتهم على الخمائر من إيجاد الحل لإنجاز العمل المطلوب خاصة وأن الخمائر من «حقيقيات النواة» ، وتمتلك سبعة عشر كروموسوماً لقد قدمت الفطريات الحل وهو ما سيأخذنا للنقطة التالية .. والحديث عما أنجزه العالم «أولسون» فى عام ١٩٨٧م و«الياك» !!

(ب) الاستفادة من فطر الخميرة .. وإنتاج الـ «ياك» :

فى عام ١٩٨٧م قدم ماينارد أولسون ، بجامعة واشنطون فى سانت لويس وزملاؤه ، قدموا طريقة يمكن بها أن يربط دنا من مصادر مختلفة بلب عار لكروموسوم خميرة، ليصنعوا بذلك كروموزوماً اصطناعياً يمكن أن يعاد إيلاجه فى خلية خميرة، حيث ينقسم مع الكروموزومات الطبيعية للخلية ويتضاعف مرة كل ساعتين. والملاحظ أن هذه الطريقة تشبه بشكل عام استخدام البلازميدات البكتيرية فى إكثار مقاطع مختارة من الدنا. لكن الفرق هنا يكمن فى أن المقطع المدمج بالبلازميد البكتيرى فى حدود مائة قاعدة طولاً، فإن طول كروموزومات الخميرة يبلغ ٣٠٠ – ٤٠٠كيلو قاعدة.

ويمكن لآلية خلية الخميرة أن تتعامل مع كروموزومات اصطناعية طولها من مائة كيلو قاعدة وحتى عشرة أضعاف ذلك. وأطلق «أولسون» على هذا الابتكار «كروموزوم الخميرة الاصطناعى» أو «ياك».

ولقد وفر هذا التكنيك وسيلة لكلونة قطع طويلة مختارة من الدنا، أطول من الشظايا التى يمكن كلونتها فى البكتيريا بألف إلى عشرة آلاف مرة.

وتجدر الإشارة إلى أنه كان دائماً ما تحدث تغييرات مثيرة وتطويرات مستمرة فى تكنولوچيا إنتاج الياكات .

(ج) مميزات متعددة للفطر ..

- (بعدما أنجزه «أولسون»)- ونذكر من هذه المميزات :

١- تمكن بعض العلماء فى الشهور الأولى من عام ١٩٩٠ فى باريس من تكوين مكتبات ياك من الچينوم البشرى يبلغ متوسط طولها ٤٠٠ - ٥٠٠ كيلو قاعدة بدلاً من ١٠٠ - ٢٠٠ كيلو قاعدة. ولما كان متوسط طول شظية «دنا نوت ١» هو مليون زوج من القواعد فمن الممكن أن يغطيها ٣ ياكات أو أربعة، وتصبح مشكلة ترتيب هذه الياكات بذلك غاية فى البساطة.

٢- ابتكر البيولوچى [دانييل كوهين] فى فرنسا نهجاً صناعياً للخرطنة الفيزيقية يبدأ بإيلاج مقاطع من الدنا البشرى، طولها مليون قاعدة فى كروموزومات الخميرة الاصطناعية، واستخدام مثل هذه الأطوال الهائلة من الدنا يقلل كثيراً من صعوبة تحديد ترتيب المقاطع على طول الكروموسوم ، كما أن الحجم الكبير يسهل عملية الخرطنة الفيزيقية بطرق خطوط التجميع. تمكن «كوهين» بالفعل من إنتاج خريطة فيزيقية كاملة للكروموسوم [٢١].

(د) تضاعف الياك فى داخل الخلية :

ونضيف إلى ما سبق من خصائص أنه كان من الضرورى، فى فترة من الفترات، عند كلونة شريط من الدنا طوله ما بين ١٠٠ و ١٠٠٠ كيلو قاعدة فى خلايا الخميرة، أن يتم إيلاج الشظايا فى كروموزوم «الياك» . ولكى يتضاعف الياك بشكل صحيح فلابد أن يحتوى على ما يلى من خصائص كروموزوم الخميرة الطبيعى : السنترومير، الذى يتحكم فى حركة الكروموسوم أثناء انقسام الخلية ؛ التتابع تلقائى التضاعف (ت ت ت) الذى يستغل تضاعف الدنا؛ والتيلومير، المنطقة التى تعلن نهاية الكروموسوم. وبالإضافة إلى ذلك لابد من وجود واسم مختار حتى يمكن للياك أن يبقى فى خلايا الخميرة. بعد تجهيز الكروموسومات الاصطناعية هكذا - وبها التتابع المطلوب كلونته - تولج فى سلالة الخميرة للتكاثر.

ومن طريف ما يذكر فى ذلك : ما توصلت إليه نتائج الأبحاث عن طبيعة

فطر الخميرة إذ توضح .. «أن الأساسى من چينات الخميرة لا يزيد على الثلث عطّل ثلثى الچينات من چينات الخميرة وستستمر الخميرة فى التكاثر» !!!

(هـ) متلازمة الكروموسوم س الهش :

فمرض التخلف الذهنى هذا ، المرتبط بالكروموسوم «س» يرتبط وراثياً بموقع نادر هش عند العنوان الوراثى xq, 27.3 . ينكسر الكروموسوم بسهولة عند هذه النقطة، مما يؤدى إلى تثبيط الچين الموجود هناك، ومن ثم إلى المتلازمة.

ولقد أمكن (فى فترة أواخر الثمانينات وبداية التسعينات من القرن الماضى) كلونة هذا الچين، وبدلاً من محاولة توليد كلونات من الدنا المطعم مشتقة من هذه المنطقة المسئولة بالذات؛ اتخذ الباحثون نهج تكوين (مكتبات ياك) من الكروموزوم «س» كله، وخرطنة مواقع كلونات اختيرت عشوائياً، ثم تحليل أى كلونات نجدها بالمنطقة xq, 27.3. واستخدم الباحثون طريقة البصمة الوراثية المرتكزة على تفاعل البوليميريز المتسلسل لعزل اثنى عشر كلوناً من هذه الكلونات، كان منها أربعة أزواج تحمل مناطق متراكبة. ولقد تم تحديد هوية چين كروموسوم س الهش من واحد من هذه الكلونات . ومن مميزات هذا النهج هو أن المادة المكلونة تأتى عن مقطع كبير من الچينوم (كروموسوم س) دون مفاضلة، ثم إن الباحث لا يتفحص هذه المادة بحثاً عن الكلونات ذات الأهمية إلا فيما بعد، وهذا أكثر كفاءة من تحضير الكلونات من منطقة بذاتها. ولهذا النهج أهميته الخاصة عند توقع وجود الكثير من الچينات فى منطقة واحدة، لأن المادة المكلونة ستبقى متاحة للدراسة فى المستقبل .

(و) إنتاج لقاح ضد الفيروس المسبب للالتهاب الكبدى (ب) باستخدام بلازميد فطرى :

حيث استطاع فريق بحثى الحصول على «چين» هام ومتخصص من المحتوى الچينومى للفيروس (ب) الكبدى. ثم تم تحميله على بلازميد مناسب لنوع من أنواع فطريات الخميرة، وبتكاثر هذا الفطر المعدل وراثياً وحامل للبلازميد المهجن تم الحصول بعد فترة على بروتينات هامة ينتجها الچين

الفيروسى، وبمعالجة هذه البروتينات تم تكوين لقاح مناسب وفعّال فى القضاء على هذا الفيروس الكبدى.

وتم إطلاق اسم (ريكو مبيفاكس – هـ ب) على هذا اللقاح من قبل الشركات المنتجة له، وهى شركة ميرك للأدوية من ولاية نيوجيرسى بأمريكا ومعها شركة «شيرون» المتخصصة فى أبحاث الهندسة الوراثية بولاية كاليفورنيا.

(ز) دور الكائنات النموذج فى مشروع الچينوم :

نعلم أنه قد تم سلسلة المحتوى الچينومى لكائنات أخرى بالإضافة للبشر فى مشروع الچينوم ومن هذه الكائنات : النيماتودا، الفأر، ذبابة الفاكهة، E-coli ، الخميرة [ويعنينا هنا هذان الكائنان] ومن بين أوجه الاستفادة من هذه الكائنات دورها فى التحقق من وظيفة الچينات البشرية حديثة الاكتشاف إذ قد يوجد الكثير من الچينات فى الكائنات النموذج التى سلسل چينومها مشروع الچينوم ، فإذا عقد الباحثون مقارنة ووجدوا چيناً فى الذبابة أو النيماتودا يناظر چيناً بشرياً مجهولاً ، فقد يستخدم هذا الكائن النموذج فى التجريب لكشف وظيفة الچين فى البشر.

نعود عزيزى القارئ مرة أخرى إلى فترة الأربعينات (محطة البداية) ، لنأتى بالمزيد :

فبينما استخدم «بيدل وتاتم» فطر النيوروسبورا عملت جماعة ديلبروك على سلالة من بكتيريا القولون الشائعة ، وعلى فئة من الفيروسات التى تهاجمها.. ترى ما الذى توصلوا إليه ؟ وكيف صار الأمر فيما بعد حتى وقتنا الحالى ؟!! هذا ما سنعرفه من خلال جولتنا التالية :

البكتيريا والفيروسات ما بين نتائج جماعة ديلبروك ومن تلاهم وحتى وقتنا الحالى:

لاقت البكتيريا والڤيروسات اهتماماً كبيراً من قِبل الكثير من الباحثين بعد اختراع الميكروسكوب والتعرف على شكل الخلية البكتيرية، وتلاها العديد من الأبحاث التى توصلت لدور أنواع كثيرة منها وراء الكثير من الأمراض وعمل اللقاحات والأمصال للوقاية والعلاج مما تسببه من أمراض .. وأيضاً أبحاث

كثيرة لمعرفة المفيد منها ، وبمرور الوقت كانت هناك أبحاث من نوع آخر على هذه الكائنات ومنها أبحاث جماعة ديلبروك.

ولقد كان من نتائج أبحاثهم والأبحاث المتعاقبة التى تلتهما هو التوصل للعديد من النتائج .. والتى أضيفت لخصائص هذه الكائنات ... ونذكر منها الآتى :

(٤) خصائص البكتيريا والفيروسات .. التى رشحتها لحسن الاستفادة منها فى مجالات البيوتكنولوچيا والهندسة الوراثية المختلفة :

أولاً : خصائص البكتيريا :

أ ـ البكتيريا كائنات وحيدة الخلية .. بلا نواة حقيقية .. لذلك فهى تعرف أو تصنف فى إطار الكائنات بدائية النواة ويدخل معها فى هذا التصنيف بعض أنواع من الطحالب.. أما الكائنات الأرقى التى تحمل خلاياها نواة ـ [ذات غشاء نووى] ـ فتسمى حقيقيات النوى . ويبلغ العدد الكلى للخطوات البيوكيميائية التى تقوم بها أحد أنواع هذه البكتيريا وهى بكتيريا (إ.كولاى) ـ [مع الأخذ فى الاعتبار بأن لكل خطوة إنزيماً خاصاً بها] ـ ما يقرب من ألفين، وتسكن بكتريا إيشيريشيا كولاى الأمعاء الغليظة للبشر. ويمكن للبكتيريا أن تتكاثر بالتضاعف مرة كل نصف ساعة. والفيروسات أصغر من البكتيريا ، وأبسط، ولها دستة من الچينات أو أقل . وهناك أنواع من الڤيروسات تسمى الفاچات تهاجم البكتيريا وتحرفها لتنتج فيروسات أكثر، ويمكن للفاچ أن يتضاعف مائة ضعف فى عشرين دقيقة . لتنفجر الخلية وتموت. ولكى تدرك عزيزى القارئ مدى صغر حجم الكائنات المختلفة بالمقارنة بالإنسان نعطيك هذا التقدير :

الكائن الحى	عدد القواعد بالمليون
أ. كولاى	٥
الخميرة	١٥
دودة النيماتودا	١٠٠
الفأر	١٨٠
الإنسان	٣٠٠٠

وبالرغم من وجود ما يقرب من ٥ آلاف جهاز إنزيمى فى أجسامنا ومهمتها إدارة شئون تلك الخلية ونقلها إلى الوضع المثالى. فقد زودنا الله عز وجل بما يقرب من ٢ كيلو من البكتيريا فى أجسامنا ... للمحافظة على صحتنا. فكيف لا نجد فيها حلاً لكثير من مشاكلنا .. وهى تساعد على حل مشاكل أجسامنا دون تدخل منا.

ب ـ شمولية الشفرة (الشفرة الشمولية UNIVERSAL) :

لقد اعتمد الباحثون فى كل ما سبق من تجارب على حقيقة هامة توصلوا إليها وهى أن الكلمات ذات الحروف الثلاثة فى الشفرة الوراثية تتماثل فى كل الكائنات فكلمة (س ج أ) تعنى أرجنين arginine وكلمة ج س ج تعنى آلانين alanine وذلك فى الخفافيش ، والخنافس، وفى أشجار الزان، وفى البكتيريا . بل إنها تعنى الشىء نفسه فى تلك البكتيريا ـ [التى أطلق عليها اسم مضلل هو البكتيريا البدائية والتى لها مقدرة على التكيف فى جميع الأجواء حتى أنه منها ما يعيش فى درجات حرارة الغليان فى ينابيع كبريتية على عمق آلاف الأقدام تحت سطح المحيط الأطلسى]ـ، أو تعنى الشىء نفسه فى تلك الكبسولات الميكروسكوبية المراوغة التى تسمى الفيروسات. وأينما ذهبنا فى العالم، فإن جميع الكائنات سواء حيوان أو نبات إذا كانت حية فإنها تستخدم القاموس نفسه وتعرف الشفرة نفسها... فالحياة كلها واحدة، والشفرة الوراثية تتماثل فى كل المخلوقات، فيما عدا بعض أوجه شذوذ (كان سبب شذوذها كى تخدم وظيفة خاصة بالكائن الحى فى كائنات البروتوزوا الهدبية) وكل ذلك يدل على أن [الخالق واحد ... هو الله جل وعلا].

هانحن عزيزى القارئ قد وافيناك ببعض أبحاث العلماء فى فترة زمنية كبيرة .. أما عن وقتنا الحالى فبالنسبة للبكتيريا .. نجد أن أوجه الاستفادة منها كثيرة ، وفى مجالات متعددة مثل: زيادة إنتاجية المحاصيل الزراعية وحل مشاكل تلوث البيئة واستخراج المعادن.

جـ - الدور البارز الذى لعبته البكتيريا فى ميلاد تقنية الهندسة الوراثية وما ترتب على ذلك :

اكتشف الباحثون فى أوائل السبعينات أن بكتيريا إ. كولاى تحتوى فى السائل الخلوى على قطع دائرية مغلقة من الدنا وهى (مكون حلقى) سميت بالبلازميدات ونظراً لشكلها المميز وبساطتها النسبية بدت وكأنها وسيلة النقل (الناقل) المناسب التى يحتاجها العلماء - فى ذلك الوقت - لنقل الدنا من الواهب إلى المضيف والذى شجع وأكد على إمكانية النجاح هو أنهم اكتشفوا إنزيمات القطع والتحديد والوصل وحصلوا عليها من البكتيريا . ومع الوضع فى الاعتبار إمكانية البكتيريا على التضاعف السريع وبالتالى حسن استثمارهذه الإمكانيات فى إكثار الجينات، ولإنتاج بروتينات هامة. لقد أدى ميلاد تقنية الهندسة الوراثية فى عام ١٩٧٣ وصعود نجمها لتصل لما فيه الآن.. لإنجاز العديد من التطبيقات والتى نذكر منها على سبيل المثال إنجاز الآتى :

(١) إنتاج هرمون السوماتو ستاتين Somatostatin : والذى كان أول هرمون بشرى تنتجه بكتيريا إ. كولاى ، وكان ذلك فى عام ١٩٧٧م حيث أنتج فى معامل شركة جينتك (أول شركة لبحوث ومنتجات الهندسة الوراثية) ومهمة هذا الهرمون هى تثبيط إنتاج هرمون النمو من الفص الأمامى للغدة النخامية.

(٢) هرمون النمو البشرى (السوماتو تروبين البشرى) :

وقد تم إيلاج الجين البشرى المسئول عن هذا الهرمون فى بكتيريا إ. كولاى سنة ١٩٧٩م .

(٣) الاستفادة من البكتيريا فى إنتاج الإنسولين المهندس وراثياً :

لعلك عزيزى القارئ لازلت تذكر من جولاتنا السابقة أنه قد تم الاستفادة من البكتيريا فى إنتاج الإنسولين ورغم أنه كانت هناك عقبة وهى أنه إذا تم إيلاج الجين المشفر، فليس لديها مؤكداً الآلية اللازمة لذلك. لكن العلماء صنعوا جزىء دنا يشفر لسلسلتى أ،ب بربطهما كودون أ. ث. ج المشفر لحمض الميثيونين ويتصل بهما جين بكتيرى أيضاً عن طريق كودون أ. ث. ج. أولج هذا الجين التركيبى المكبر فى بلازميد بكتيرى، وأدخل فى البكتيريا ، لتنتج بروتيناً

مختلطاً يتألف من سلسلتى الأنسولين متصلتين ومتصلاً بهما البروتين الذى يشفر له چين البكتيريا - وموقعا الاتصال يحملان حمض الميثيونين.

ويضاف مادة بروميد السيانوچين لتحطيم الميثيونين، فينقسم جزىء البروتين الطويل إلى قطعه الثلاث، لتوصل سلسلتى الأنسولين، بعد ذلك فى تفاعل يكون قنطرة الدايسلفايد بينهما. يمكن للبكتيريا إذا أُحسنت هندستها أن تنتج الكثير من الأنسولين البشرى.

ومنذ عام ١٩٨٢م والأنسولين البشرى الناتج عن البكتيريا يُسوَّق له تجارياً وطرح فى السوق تحت اسم الهوميلين (humulin) باعتباره أول منتج للهندسة الوراثية - وقد أوضح استعماله أنه مأمون وفعال بعكس الأنسولين المستخرج من الحيوان والذى كان يسبق هذا النوع حيث كانت للأنسولين المستخرج من الحيوان آثار جانبية للبعض.

ومما يذكر عن إنتاج هرمون الأنسولين البشرى، أنه تم إنشاء أول مصنع لإنتاجه بالقرب من ليفربول بإنجلترا ١٩٨٢م ، أيضاً يوجد مراكز عالمية أخرى لإنتاجه مثل مركز كوبا العالمى.

(٤) أيضاً تم الاستفادة من الكائنات المحورة وراثياً لإنتاج بعض الهرمونات الأخرى.

وتم الاستفادة من أنواع من البكتيريا المهندسة وراثيًا للحصول على خيوط الجراحة.

(٥) لعلاج الجلطات وإذابة انسداد الشرايين:

للهندسة الوراثية أبحاث متعددة فى هذا المجال ... نذكر منها التعرف على الچين الذى يكون لإنتاج إنزيم (البروكيناز) والذى يعمل على إذابة الجلطات الدموية ، ومعرفة تتابع القواعد النيوكليوتيدية له، وتم عمل تجارب عديدة ناجحة لتحميل هذا الچين على بلازميد بكتيرى مناسب، وبالفعل تم إنتاج البروكيناز باستخدام هذه التقنية من قبل شركة «أبجوت الأمريكية» للدواء.

أيضاً تم إنتاج دواء بواسطة هندسة نوع من البكتيريا وراثياً،بعد إحداث تغيير

فى جيناتها الوراثية .. فيعمل الدواء وكأنه إنزيم الجسم نفسه للمريض.. فيؤدى لذوبان انسداد الشرايين. الذى يحدث عقب الأزمات القلبية . وبالتالى بعد استخدام الدواء وذوبان الجلطة فإن الشرايين التاجية للمريض سيتدفق بها الدم بسهولة للقلب.

ثانياً : بالنسبة للفيروسات :

(أ) تمهيد : البيوتكنولوچيا والهندسة الوراثية تستفيد من خصائص الفيروسات فى ابتكار استراتيجيات علاجية متعددة :

اقترن اسم الفيروس فى أذهان الجميع بأنه مصدر دائم للقلق والذى يتحول كثيراً للرعب .. فجميع الأمراض الفيروسية تسبب الضرر والألم لضحاياها من البشر والحيوانات والنباتات . وإن اختلفت شدة الضرر والألم.. والذى يصل فى بعض الأحيان إلى تعريض الضحية للهلاك - لدرجة أنه قد دفع البعض إلى استخدام أنواع منه لتصبح من بين الأسلحة البيولوچية (والتى معها سيكون لنا لقاء فى جزء آخر من السلسلة) وبالنسبة للبشر؛ فإننا نجد أن هناك العديد من الأمراض تسببها الفيروسات مثل الزكام ، الحصبة، الإيبولا، حمى الضنك Dengue ، الحمى الصفراء ، الإيدز، فيروسات الالتهاب الكبدى الوبائى ومنها من النمطين C, B [Hepatitis B and C] (وتعتبر فى أحد الإحصائيات مسئولة عن أكثر من ٢٥٠٠٠٠ إصابة سنوية فى U.S. A)- وكل ما سبق هو نتيجة طبيعة هذا الكائن التطفلية ، حيث لا يستطيع الحياة بدون كائن حى يتطفل عليه، مما يتسبب فى إلحاق الفيروسات المختلفة لأنواع متعددة من الأمراض.. ويعود ذلك جزئياً إلى أن كل فيروس يدخل خلية ما بوساطة تعلقه فى البدء بمستقبل مصاص شبيه بالكأس واقع على سطح الخلية، فخلايا الكبد مثلاً، تعرض نوعاً من المستقبلات تستعمله عائلة واحدة من الفيروسات. فى حين تعرض الخلايا العصبية مستقبلات أخرى تستخدمها عائلة فيروسية مغايرة. ولذا فإن كل نمط من الفيروسات يعدى (الخمج) ضرباً محدداً من الخلايا.

والجدير بالذكر أنه منذ عام ٢٠٠١م أصبح بالإمكان سلسلة الچينوم الكامل

لأى فيروس من الفيروسات خلال أيام، وبذا يمكن تحديد نقاط ضعف ذلك الفيروس بسرعة غير مسبوقة (وسنعرض خلال جولتنا أمثلة لبعض هذه الجينومات الفيروسية التى أمكن سلسلتها).

(ب) بدايات التفكير والاتجاه نحو الاستفادة من خصائص الفيروسات لاستخدامها فى العلاج وابتكار مقايسات تشخيصية diagnostic assay :

تذكر بعض المراجع أن أوائل هذه البدايات هى مع معرفة خصائص بعض الفيروسات والأمراض التى تسببها والاستفادة منها فى عمل اللقاحات والطعوم التى تعطى للأشخاص لتحفيز الجهاز المناعى لإفراز أجسام مضادة تقى الشخص من العدوى بالفيروس. ولن ننسى جهود العالم «جنر» لعمل طعوم ضد مرض الجدرى. وبمرور الوقت ازدادت هذ اللقاحات كفاءة ومقدرة بزيادة التقدم العلمى.

وفى عام ١٩١٢م تعود أول التلميحات إلى احتمال كون الفيروسات مفيدة فى العلاج. وبخاصة فى معالجة مرض السرطان. حينما لاحظ طبيب نساء إيطالى تراجع سرطان عنق الرحم عند امرأة أعطيت لقاحاً مضاداً للكلب مصنوعاً من شكل حى مضعف من فيروس الكلب. وحقن الأطباء الفيروسات عمداً فى بعض مرضى السرطان للمرة الأولى فى أواخر عقد الأربعينات. ولكن لم تظهر فائدته إلا فى حالات قليلة فحسب. وبعد عشرين سنة ، وجد العلماء أن الفيروس الذى يسبب اضطراباً بيطرياً (هو داء نيو كاسل newcastle disease) ، يظهر تفصيلاً لإصابة خلايا الأورام بالعدوى فشرعوا يجربون تعزيز ذلك الميل عن طريق إنماء تلك الفيروسات ، وعلى امتداد أجيال، فى خلايا سرطانية بشرية ضمن أطباق مستنبتات فى المختبر. وقد عارض النقاد ذلك الادعاء ، وقالوا إن تلك الفيروسات لا تمارس إلا تأثيراً غير مباشر فى السرطان وذلك بتنشيطها العام للجهاز المناعى لدى المصاب بالسرطان، مما يزيد قدرة هذا الجهاز لكشف الخلايا السرطانية وقتلها. ومع ذلك استمر ظهور تقارير طبية تربط بين العدوى الفيروسية وهدأة السرطان. وفى أوائل عقدى السبعينات والثمانينات وصف

فريقان من الأطباء مرضى تضاءلت عندهم اللمفومات (الأورام اللمفية) بعد إصابتهم بالحصبة.

ومع ابتكار تقنية الهندسة الوراثية فى عام ١٩٧٣م وبداية إقحامها فى مجالات بيولوچية عديدة، ومنها فى عالم الفيروسات، بدأ عصر جديد للتعامل مع الفيروسات وبدأ معه اكتشاف سلسلة المحتوى الچينومى للفيروسات. (وإن كانت هناك جهود قبل ذلك الوقت) ـ ونجد العالم «سانجر» ومعاونوه وقد تمكنوا من تعيين چينوم فيروسى (فيروس يعدى البكتيريا) فى عام ١٩٧٧م ، وتلاها الكشف عن العديد من چينومات الميكروبات، ومعها تم استخدام النمذجة الحاسوبية، وظهرت إمكانيات لحفظ الچين الميكروبى فى بنوك الچينات وعن طريقها استطاع العلماء مثل علماء چينوميا الكبد عزل چينات الفيروسات الكبدية وتحليلها واستنساخها وحفظها فى بنوك الچينات ، واستخدمت هذه الچينات فى إنتاج چينات مضادة لها تعمل على إتلاف الچينوم الفيروسى، ويتم إدخال هذه الچينات المضادة إلى چينوم الكبد فى صورة چينات كامنة وبرمجتها للتعرف على الچينوم الفيروسى، بمجرد دخول الفيروس إلى أنسجة الكبد والارتباط به، وبالتالى تدمير المحتوى الفيروسى من مكوناتها (النيوتيدات) ومن ثم تدمير الفيروس والتخلص من الآثار الضارة المترتبة على دخوله.

وهناك أيضاً أسلوب الحصول على چينات التبلر الفيروسى: والذى يستفيد أيضاً من خصائص الفيروس ومعرفة أن الفيروس حتى يتمكن من غزو الخلايا فإنه يلزمه خلع غلافه البروتينى وإلا فإنه يعجز عن إحداث العدوى.

ويعتمد هذا الأسلوب بالحصول على الچينات الخاصة بالفيروس والتى تكوّد لإنتاج الغلاف البروتينى للفيروسات الضارة ومنها الإيدز .. وتعمد الأبحاث والجهود المبذولة لمعاملتها بطريقة خاصة داخل خلايا جسم الإنسان.. والكمون والتحفز لحين حدوث عدوى أو غزو فيروسى يغزو هذه الخلايا .. عندها تظهر هذه الچينات المهندسة وراثياً والكامنة (فى انتظار الفيروس)، وعندها تنشط چينات التبلر لتجبر الفيروس على ارتداء غلافه البروتينى (التبلر) وبالتالى

توقف وتُجمد نشاطه وتمنعه من التكاثر داخل خلايا العائل فنتخلص من أضراره والأمل هو فى استخدامه للقضاء على فيروس الإيدز وغيره من الأمراض.

ها أنت عزيزى القارئ تلاحظ من خلال هذه الجولة السريعة بين الحاضر والماضى، أن جهود الباحثين لم تعد قاصرة على إنتاج اللقاحات التقليدية فقط مثل التطعيم ضد شلل الأطفال وغيره ....، ولكن اتجهت إلى المزيد من حسن الاستفادة مثل ابتكار وسائل علاجية متعددة (لم تكن مألوفة) مستفيدة من خصائص الفيروسات وأحدث الأبحاث والتجارب. ومن تلك الوسائل العلاجية والتشخيصية التى سيكون لنا معها لقاء فى الجولة التالية نذكر :

(١) الاستفادة من التكنولوچيا الحيوية فى ابتكار مقايسات تشخيصية diagnostic assay للكشف عن فيروس (C) وابتكار علاج له.

(٢) استخدامها كناقلات للچينات السليمة والأدوية والبروتينات وغيرها فى مجال العلاج الچينى لعلاج الأمراض الوراثية المختلفة، ولعلاج الأورام السرطانية، ولابتكار أدوية تحد من قدرة الفيروسات على الطفور mutants وعلى مقاومتها بالتالى للعقاقير ، مما يمكن جهاز المناعة لإفراز أجسام مضادة تقى الشخص من العدوى بالفيروس من خلال معرفة التركيب الچينى للجزء المعدى فى الفيروس أو البكتيريا، وأشهرها إنتاج تطعيمات ضد فيروس الالتهاب الكبدى الوبائى النوع ب (B) وسنعرض عدة تطبيقات نذكر فيها محاولات عديدة للقضاء على الفيروسات المسببة للالتهاب الكبدى الوبائى، أيضاً سنتعرض فى جولتنا بـ [الإضافة للعلاج الچينى ولمحاولات القضاء على الأورام السرطانية]- إلى محاولات الاستفادة من فك الشفرة الوراثية للچينومات الفيروسية ..

ومع العلاج الچينى والاستفادة من الفيروسات نبدأ جولتنا ...

(جـ) جولة مع استفادة البيوتكنولوچيا والهندسة الوراثية من خصائص الفيروسات فى ابتكار مقايسات تشخيصية ووسائل علاجية متعددة :

وتشمل هذه الجولة تطبيقات متعددة نبدأها بالتطبيق الأول :

١- التطبيق الأول

الاستفادة من التكنولوچيا الحيوية فى ابتكار مقايسات تشخصية diagnostic assay للكشف عن فيروس (C) وابتكار علاج له :

كان فيروس «C» هو أول عامل مُعد جرى اكتشافه كلياً بواسطة تنسيل (استنساخ) الحمض النووى cloning nucleic acid ولقد توصل الباحثون إلى أول مقايسة تشخيصية diagnostic assay ، وهى اختبار يكشف أضداد التهاب الكبد الجيمى (C) فى الدم، وأتاح هذا الاختبار واختبارات معدلة تالية له الفرصة لأن تقدم السلطات المسئولة فى U. S. A منذ عام ١٩٩٠م ، على تقصى كل عينة دم تمنح لبنوك الدم بحثاً عن علامات العدوى. وأظهر اختبار الأضداد (فى ذلك الوقت) أن تهديد التهاب الكبد الجيمى للصحة العامة أكبر كثيراً مما كان يظن.

ويتبين لنا من خلال دراسات الباحثين الكثير عن تركيب الفيروس نذكر منها أن مادته الوراثية (چينومه) يتركب من شريط رنا مفرد ، وهو الشكل الكيميائى المغاير Chemical Variant للدنا، ويشبه الچينوم من حيث الحجم والتعضية organization چينومى فيروسى الحمى الصفراء وحمى الضنك dengue . ولهذا صنف فيروس التهاب الكبد الجيمى معهما عضواً فى عائلة الفيروسات المصفرة Flaviviridae .

وتستخدم الإنزيمات فى الخلية المصابة الرنا الفيروسى مرصافاً (قالبًا) template لإنتاج بروتين كبير مفرد يدعى عديد البروتين polyprotein الذى ينشطر لينتج تشكيلة من بروتينات منفصلة ذات وظائف مختلفة. إن بعضها هو بروتينات بنيوية تنتج جسيمات فيروسية جديدة، وبعضها الآخر إنزيمات تنسخ الدنا المعدى الأصلى ، ويوجد عند كل من نهايتى الچينوم امتدادان قصيران من الرنا لم يتحولا (يترجما) إلى بروتين. ويبدو أن إحدى هاتين المنطقتين الطرفيتين تحث الخلايا المصابة على صنع عديد الببتيد الفيروسى ، وهو هدف مهم للمقايسات التشخيصية . أما المنطقة الأخرى فيظهر أنها تؤدى دوراً فى بدء تكرر replication الرنا الفيروسى.

تشتمل البروتينات البنيوية على البروتين اللبى، الذى يطوق الرنا فى الجسيم الفيروسى ضمن بنية تدعى القفيصة النووية nucleocapsid وعلى بروتينين غلافيين يغطيان القفيصة النووية. وتشتمل البروتينات غير البنيوية على بروتياز فيروسى مسؤول عن تشطر عديد البروتين، وكذلك على إنزيمات أخرى مسئولة عن تهيئة مكونات الرنا الفيروسى كيميائياً (ثلاثى الفسفاتاز triphosphatase)، وعن نسخ الرنا (بوليميراز Polymerase) وعن فك (فصل) النسخة الحديثة (هليكاز helicase).

وتوحى دراسات حديثة أن المريض ينتج يومياً ما يصل إلى ١٠٠٠ بليون نسخة من فيروس التهاب الكبد الجيمى معظمها من الكبد.

ومن الملامح الجديرة بالملاحظة - التى تميز هذا الفيروس عن معظم الفيروسات الأخرى - نزوعه إلى إحداث مرض مزمن. إن معظم الفيروسات الأخرى محددة ذاتياً. فالعدوى بالتهاب الكبد الألفى (أ) مثلاً أسابيع قليلة فقط، فى حين تستمر إصابة نحو ٩٠ ٪ من مرضى التهاب الكبد الجيمى سنوات أو عقوداً.

بشرى للمصريين :

ففى إطار حديثنا عن تلك الجهود المبذولة للقضاء على فيروس (سى) ذكر د. هانى الناظر رئيس المركز القومى للبحوث فى يونيه من عام ٢٠٠٣م أن الأسواق ستستقبل قريباً أحدث عقار مصرى ١٠٠ ٪ لقتل فيروس (سى) بالهندسة الوراثية والقضاء عليه وليس لعلاج المضاعفات فقط، ولقد انتهت بفضل الله الدراسات التى قام بها قسم التكنولوچيا الطبية الحيوية، وتم الاتفاق مع إحدى الشركات على تصنيع هذا الدواء الذى سيكون الأول من نوعه بالهندسة الوراثية.

٢- التطبيق الثانى :

استخدام الفيروسات فى تكنولوچيا العلاج الچينى Technology of Gene Therapy : وتتضمن عدة نقاط :

١ – بداية ظهور المفهوم الحديث لاستخدام الفيروسات فى العلاج الچينى :

كانت هناك عدة محاولات واستخدم فيها أساليب عديدة وأنواع عديدة من الفيروسات لإنجاز طموحات الباحثين فى علاج المرضى باستخدام الفيروسات (سنعرض بعضها) ونبدأها فيما يلى بعرض تبسيط لأحد الأساليب المتبعة حديثاً لاستخدام الفيروسات فى تكنولوجيا العلاج الجينى Technology of Gene Therapy .

٢- تبسيط لأحد الأساليب المتبعة .. يوضح كيفية استخدام الفيروسات فى العلاج الجينى :

يتم إيلاج الجين الطبيعى فى أنسجة المريض ذاتها بواسطة كلونة الجين الطبيعى (دنا - م) -(سبق وتحدثنا عن كيفية الحصول على دنا - م) - فى ناقل وينقل التعبير عامل يحمل الدنا - م إلى النسيج الهدف حيث ينشط معزز (وهذا جزء من تنابع الدنا الذى ينشط الجين) . تركب عوامل التعبير هذه فى فيروس معيب يمكنه التكاثر فى خط من خلايا مساعدة، وكفاءة هذا الفيروس المعيب فى نقل الجينات كفاءة عالية (فهو يحمل الجين إلى الموقع الهدف) لكنه لا يستطيع أن يتناسخ.

٣- عندما يصبح استخدام الفيروسات هو الحل فى العلاج الجينى للطفلة أشانجى [علاج خلل وراثى] :

يعتبر هذا المثال هو من أبرز المحاولات التى تمت فى بداية التسعينات من القرن الماضى - (وإن كانت بداية العمل فى هذه التجربة قد بدأت منذ الثمانينات) - واكتمل وتوج بنجاح العملية وكان ذلك على يد رائد المداواة الجينية د. فرنش أندرسون وزملائه (F.W أندرسون) بالمعهد القومى للصحة بمريلاند والذى لجأ إلى أسلوب تغيير الجينات (التى يطلق عليها مجازاً مصطلح معطوبة) أو المتحورة، وعن طريق إدخال مادة جينية سليمة للطفلة المصابة تم العلاج من المرض الوراثى وكان ذلك كالآتى :

ففى يوم ١٤ / ١ / ١٩٩٠م ، أجرى د. أندرسون وزملاؤه أول تجربة حقيقية وناجحة (حتى الآن) - للعلاج بالجينات على الطفلة «أشانجى» وكان

لديها وقتها ٤ سنوات وتعانى من مرض نقص المناعة المركب - والذى يولد فيه الطفل وهو مصاب بعطب فى الچين الذى يكوِّد لإنتاج إنزيم (أدا ADA) الضرورى فى جهاز المناعة، وقبل العملية بعشرة أيام أخذ د. آندرسون وزملاؤه بعضاً من دم الطفلة، وفصلوا منه كرات الدم البيضاء، ثم أعادوا إلى جسمها ثانية الكرات الدموية الحمراء والبلازما . وفى معمل قريب حقنوا كرات الدم البيضاء هذه -(نوعية من خلايا Stem cell) - بصورة محورة من فيروس لوكيميا الفأر- كان المطلوب أن يتمكن الفيروس من الإيلاج لداخل جسد الطفلة أشانجى وحمل ونقل الچينات الجديدة السليمة (التى بإمكانها أن تكود لعمل الإنزيم آدا فينصلح حال جهاز مناعة الطفلة) . لكن كانت من المخاطر التى يخشاها العلماء هو أن تهاجم هذه الفيروسات كروموسومات خلايا العائل (الطفلة المريضة أشانجى) وتدفع الخلايا إلى إنتاج فيروسات أكثر – فتموت الطفلة بدلاً من أن يتم علاجها.

لذلك فلقد أخذ الحذر بتجريد الفيروس من قدراته «للغزو والتكاثر» .. وبعد عشرة أيام من القلق والتوتر. تمكن الباحثون من تنمية كرات الدم البيضاء المعالجة ورائياً (بها الچين الجديد السليم) وأعيدت إلى جسم الطفلة بعملية نقل دم أخرى .. وهكذا كانت هذه هى أول عملية علاج بالچينات. وفى السنة التالية تم علاج فتاة أخرى (راجع كتابنا الأول) وهى أيضاً كانت مصابة بمرض نقص إنزيم [أدا] وفى مايو ١٩٩٣م ظهرت الفتاتان فى مؤتمر صحفى تبدو عليهما الصحة... والأمل فى أن تزال الصعوبات من طريق أسلوب العلاج الچينى ولقد وافقت الحكومة الأمريكية وقتها على إجراء هذه التجارب مما شجع العلماء على المزيد ...

٤ – إلقاء الضوء على أمثلة من الفيروسات التى يحاول الباحثون استخدامها فى استراتيچيات العلاج :

(أ) الفيروسات الارتجاعية : وهى الناقل الشائع الاستعمال فى التجارب (وإن

كان هناك أنواع أخرى سنذكرها أيضاً) والفيروسات الارتجاعية هى فيروسات تتكون مادتها الوراثية من الرنا (وحيد الجديلة) وليس مادة «الدنا» وتسمى الارتجاعية retroviruses ، وتقوم عند دخولها الخلية العائل - (وهى لا تصيب إلا الخلايا التى تنقسم) - بنسخ عكسى لرناها reverse transcription لتشكل نسخة وحيدة الجديلة، بها تصنع جديلة الدنا المكملة لها لتصبح لولبًا مزدوجاً ينغرس فى دنا الخلية العائل ويصبح جزء منه يتضاعف معه ، فينسخ ويترجم لتخرج عنه نسخ من الرنا الفيروسى ، والأغلفة البروتينية الفيروسية ، تتشكل منها فيروسات جديدة لتخرج من الخلية لتصيب غيرها وفيروس الإيدز AIDS من بين هذه الفيروسات الارتجاعية . ويشكل دنا الفيروس مقدار ١ ٪ من دنا الچينوم البشرى.

(ب) ولعل أشهر الفيروسات التى تُستخدم هى من الأنواع : رتروفيروس retrovirus ، والفيروسات الغدية التى تسبب الزكام (أدينوفيروس Adenoviruses) - وسيكون لنا معها لقاء بعد قليل - ولقد ضمت نوعية مثل فيروسات الهربس (الحلأ Herpes viruses) المسئولة عن طيف من العلل يتراوح بين قرحات البرد والتهاب الدماغ، وهناك فيروس اللنتيفيروس Lentivirus ، وكذلك (AAV) Adeno Associated Virus ، وفيروسات الالتهابات الصدرية. وسيكون لنا لقاء مع بعض من هذه الأنواع وأمثلة للاستراتيچيات التى تستخدمها.

٣- التطبيق الثالث :

جولة مع استخدام الفيروسات فى علاج أمراض أخرى مثل الأورام السرطانية : وتشمل :

(١) تمهيد : إذا كان المثال السابق وهو علاج الطفلة (أشانجى أو أشانتى) دليلاً على الجهود المبذولة للعلاج من الأمراض الوراثية فهو ليس نهاية المطاف. إذ يطمح الباحثون فى ألا يصبح العلاج بالچينات هو فقط مجرد علاج لضحايا الأمراض الوراثية من فئة (أمراض الچين المعطوب الواحد والتى تبلغ

المائتين مثل أنيميا الخلايا المنجلية، والحثل العضلى، الهيموفيليا .. إلخ) لكن الأمل أن يتم عن طريقه علاج أمراض أخرى مثل الأورام السرطانية، وغيرها من الأمراض. وبالفعل تمت العديد من الدراسات والمحاولات لاستخدام الفيروسات لعلاج مختلف أنواع الأورام السرطانية والتى سيكون لنا مع بعضها لقاء فى هذه الجولة ... والتى تشمل عدة نقاط .. ونبدأها بهذا المثال :

المثال الأول :

(أ) توظيف الفيروسات الغُدية فى استراتيجية المداواة الفيروسية virotherapy ، وتشمل :

(١) مفهوم استراتيجية المداواة الفيروسية virotherapy وبدايته حديثاً :

تبين لنا من خلال التمهيد أن من أهم خصائص الفيروسات هو قدرتها على انتقاء خلايا حية معينة تتطفل عليها، ولقد أثارت تلك الخاصية انتباه العديد من الباحثين لحسن الاستفادة منها.. ونذكر من بينهم فريقًا من الباحثين قام منذ فترة بهندسة جينية لمجموعة من الفيروسات التى تعمل كقذائف بحث وتدمير تعدى وتقتل خلايا الأورام السرطانية فقط على نحو انتقائى.. تاركة الخلايا السليمة دون مساس بها، ولقد أظهرت هذه الاستراتيجية الجديدة التى تدعى المداواة الفيروسية virotherapy ، أنها واعدة فى الاختبارات التى أجريت على الحيوانات، أما التجارب السريرية التى تضم مرضى من البشر، فمازالت مستمرة، والأمل هو أن يتمكنوا من التخلص كثيراً من الآثار الجانبية الضارة التى تكتنف معالجة السرطان.

لقد بدأ ظهور المفهوم الحديث للمداواة الفيروسية فى أواخر التسعينات من القرن الماضى، عندما قام باحثون على رأسهم «د. ماك كورميك» فى ريتشموند بولاية كاليفورنيا و«د. هندرسون» فى سنيفيل بولاية كاليفورنيا أيضاً، كل منهما على انفراد ، بنشر تقارير تبين أنهم استطاعوا توجيه المداواة الفيروسية لتستهدف خلايا السرطان التى جرى تطعيم الفئران بها، وبذا قضوا على الأورام البشرية. وقد وظف كلا الفريقين الفيروسات الغدية adenoviruses التى تسبب الزكام وجرت دراستها على نحو معمق لاستعمالها فى المداواة الفيروسية.

(٢) لماذا استخدم الباحثون الفيروس الغدى فى أبحاثهم ؟

فضّل الباحثون استخدام الفيروس الغدى لأنهم يعرفون بيولوچيته على نحو جيد بعد سنوات من معالجة حالات الزكام التى يسببها، واستعماله فى أبحاث البيولوچيا الجزيئية والمداواة الچينية. ويتألف هذا الفيروس من محفظة (قفيصة) capsid بروتينية ذات 20 وجهاً، وهى مليئة بالدنا DNA ومزودة بـ 12 ذراعاً بروتينية ولقد تطورت هذه البروزات خلال آلاف السنين كى تتثبت على مستقبل خلوى وظيفته الطبيعية مساعدة الخلايا على الالتصاق بعضها ببعض.

وتشمل الفيروسات الأخرى الخاضعة للدراسة فيروس الحلأ البسيط herpes simplex والفيروس الصغير parvovirus وفيروس الوقس (جدرى البقر) والفيروس الريوى (الفيروس التنفسى المعوى).

(٣) إلقاء الضوء على أساليب المداواة الفيروسية التى اتبعها الباحثون :

وهناك أسلوبان (استراتيچيتان أساسيتان) للمداواة الفيروسية يتبعان تقنية استخدام الفيروسات المتكاثرة للقضاء على الأورام السرطانية .. وفيما يلى نبذة عن كل أسلوب :

الأسلوب الأول :

طريقة الاستهداف التنبيغى :

حيث يحاول الباحثون هندسة الفيروسات كالفيروس الغدى ـ الذى يسبب فى حالته الطبيعية الإصابة بالعدوى التنفسية ليعدى على نحو انتقائى الخلايا التى صارت سرطانية ، وليدمرها وحدها، وهم يعلقون جزيئات ملائمة adapter molecules على بروتينات غلاف الفيروسات الخارجى، أو يحورون مباشرة هذه البروتينات فى محاولة لمنع الفيروسات من الدخول إلى الخلايا السوية وتحفيزها بدلاً من ذلك على التوجه مباشرة إلى الخلايا الورمية.

الأسلوب الثانى :

تقتضى وضع جزء صغير جداً من الدنا DNA وهو المعزز (المُحضِّض) promoter النوعى للورم بجانب إحدى الچينات الضرورية للفيروس الغدى

ويعمل هذا المعزز كمفتاح «تشغيل» يسمح للجينة بأداء وظيفتها فى الخلايا السرطانية فقط. وبإمكان الفيروسات التى تمت هندستها جينياً أن تدخل الخلايا السوية. ولكنها تعجز عن أن تتكاثر فيها وتقضى عليها ولكن ما أن تدخل هذه الفيروسات إلى الخلايا السرطانية حتى يسمح لها المعزز النوعى للورم بصنع ملايين النسخ عن ذاتها وفى نهاية الأمر تفجير الخلايا السرطانية وبعدئذ تنتشر تلك الفيروسات وتدمر أوراماً أخرى.

أساليب أخرى لتوجيه المداواة الفيروسية إلى هدفها :

ومن هذه الأساليب ، استراتيجية تستفيد من قدرة الخلية الورمية على الانقسام مرة بعد أخرى بطريقة لا ضابط لها وتصنع الخلايا السليمة البروتينات التى تعمل كمكابح طبيعية تحد من الانقسام الخلوى ، وبالأخص بروتين ورم أرومة الشبكية (Rb) والبروتين 53 ولكن حينما تغدو الخلايا سرطانية ، فإن الجينات التى تكود أحد هذين البروتينين إما أن تتعرض لطفرة أو يتعطل نشاطها. وتتدخل بعض الفيروسات بما فيها الفيروسات الغدية ، فى الآليات الكابحة فى الخلية السوية بوساطة صنعها بروتينات تلتصق ببروتين ورم أرومة الشبكية أو البروتين 53 وتعطلهما وهى تؤدى هذا العمل لأنه يتعذر عليها أن تنتسخ إلا فى الخلايا التى تتهيأ للانقسام.

ولقد أنجز عدد من فرق الأبحاث وشركة التقانة الحيوية هندسة فيروسات غدية لا تستطيع صنع محصرات blockers بروتين ورم أرومة الشبكية Rb أو البروتين 53 . إن الخلايا السوية، التى تصنع هذه المحصرات ستوقف نسخ هذه الفيروسات عن طريق كبحها الانقسام الخلوى، بيد أن هذه الفيروسات ستنتسخ فى الخلايا التى تعطل فيها بروتين ورم أرومة الشبكية أو البروتين 53 سلفاً - أى خلايا السرطان - وتقتلها ويضع «كوربيل» خططاً لإجراء تجارب سريرية على هذه الطريقة لمعالجة سرطان المبيض.

ويقوم الباحثون أيضاً بتزويد الفيروسات العلاجية بجينات تجعل الخلايا التى

تعديها مستعدة على نحو فريد لتقبل المداواة الكيميائية .. وتقتضى هذه التقنية وصلاً بين الفيروسات وبين جينات تكود الإنزيمات التى تحول الطلائع غير السّامة أو طلائع الأدوية إلى معالجات كيميائية مؤذية .

وفى مثال ورد ذكره عام ٢٠٠٢ صمم «A. ليبر» والعاملون معه (من جامعة واشنطن) فيروسات غدية لحمل الجينات المكودة للإنزيمات القادرة على تحويل طلائع الأدوية غير المؤذية إلى مركبات كامبتوثيسين و 5 فلور وأوراسيل المضادة للسرطان . وأجرى العلماء هندسة جينية للفيروسات بحيث تستطيع صنع الإنزيمات فى الخلايا النشيطة الانقسام فحسب، كالخلايا السرطانية ، وحينما حقنوا الفيروسات وطلائع الأدوية فى الفئران التى زرعت فيها خلايا بشرية من سرطان القولون أو الرحم، وجدوا أن الفيروسات تكاثرت وانتشرت فى الأورام.

ويجرى الباحثون الآن تقييماً للمداواة الفيروسية وحدها وكوسيلة جديدة لتطبيق المداواة الكيميائية المعهودة وإيصالها إلى خلايا الأورام فقط كما أنهم يعملون على تطوير طرائق لوسم Label الفيروسات بمياسم مشعّة radioactive tags أو متألقة fluoroscent لاقتفاء أثر حركة العوامل الفيروسية لدى المرضى.

وقد يغدو بوسع العلماء فى المستقبل استعمال طريقة تصوير جديدة تقيس بسهولة مقدار تنسخ الفيروسات ولكشف وجود أورام سرطانية صغيرة جداً ولاقتفاء أثر فعالية المعالجات الفيروسية فى جسم المريض وذلك من خلال تضافر جهودهم مع أطباء الأشعة.

(ب) مثال آخر يوضح تطويع مجموعة من الباحثين لفيروسات الالتهابات الصدرية :

تطويع أحد فيروسات الالتهابات الصدرية واستخدامها فى علاج الحالات السرطانية المعروفة باسم (الورم الدبقى) :

يعمل فريق طبى من مدرسة الطب بجامعة مانشيستر بقيادة العالم «بيردو لوينستين» والعالمة «ماريا كاسترو» بوحدة الطب الجزيئى والعلاج الجينى على

تطوير استخدام العلاج الجيني لمعالجة الحالات السرطانية الدماغية المعروفة باسم (الورم الدبقي) حيث لا تزيد توقعات بقاء المريض على قيد الحياة فترة تتراوح من ستة أشهر إلى سنة ، والجينات المستخدمة في العلاج الجيني تعمل عن طريق إرسالها إلى منطقة بعينها حيث يتم إدخالها إلى الخلايا.. فتقوم جينات الخلايا الذاتية (للمريض نفسه) بتعليم الجينات الوافدة إنتاج البروتينات والمكونات الحيوية المركبة، وتعمل الجينات العلاجية على النموذج التوجيهي.. أما البروتينات فتكون هي العنصر العلاجي.

ومن أنواع الجينات المستخدمة في هذه الأبحاث لمحاربة أنواع السرطان الدماغي بطرق متعددة نذكر :

(١) جينات من نوع جينات السميات «توكسين» الطبيعية القاتلة مثل الكزاز أو سميات الخناق .

(٢) كما يتم اختيار جينات مواد مثل «إنترلوكين» أو «إنترفيرون» وهي مثل بروتينات مولدة لمكافحة فيروسات تقتحم الخلية ، من أجل إنتاج مواد تنشط الجهاز المناعي للمريض ليهاجم السرطان .

(٣) أيضاً هناك تجارب تقوم على استخدام الجينات لمواد تعطل تكوين أوعية دموية ، فالأورام التي تنمو بدون توقف تستوجب وتحفز تطور نسبة عالية من الأوعية الدموية، فإذا ما تعطل تكوين الأوعية الدموية الجديدة تم تدمير الورم، والجدير بالذكر أن العلماء في سبيل توصيل هذه الجينات العلاجية إلى أماكنها المحددة بأدمغة المرضى، نجدهم يجرون تجاربهم لتطويع أحد الفيروسات المسببة للالتهابات الصدرية حتى يتم تحويله إلى صاروخ موجه يحمل هذه الجينات .. ويأمل العلماء بالإضافة إلى علاج الأمراض السرطانية أن يتم علاج مرضى الزهايمر والباركنسون.

وأشير عزيزي القارئ إلى أنه رغم كافة الجهود والمحاولات المبذولة في هذا الاتجاه إلا أنه لازالت هناك مخاوف وتوصيات من استخدام الفيروسات في هذا المجال الحديث.. وإليكم مثال لذلك :

مخاوف من تعميم الاستفادة - حالياً - من أساليب المعالجة الفيروسية الجديدة، والبحث عن بدائل :

مثال : وفاة (J. جلسنكر) !! :

فى هذه الحادثة استخدم الأطباء فيروسات غدية .. وكانت تجربة سريرية تمت فى شهر ٩ / ١٩٩٩م وفيها توفى J. جلسنكر، الشاب البالغ من العمر ١٨ عاماً بعد تلقيه داخل كبده تسريباً infusion لفيروسات غدية. لقد كان لديه شكل معتدل من مرض كبدى موروث (وهو عوز ناقلة كروبومايل الأورنيتين OTCD) وكان يشارك فى تجربة سريرية لاختبار مداواة جينية جديدة تستخدم فيها الفيروسات الغدية لنقل نسخة مصححة من الجينة التى تكود الناقلة OTCD إلى خلايا كبده .. ولسوء الطالع قضى الشاب نحبه بعد أربعة أيام من تسريب الفيروسات بسبب متلازمة ضائقة تنفسية حادة مع فشل فى أعضاء متعددة بدا ناجماً عن رد فعل مناعى شديد تجاه المقدار الكبير من الفيروسات الغدية التى تلقاها كجزء من التجربة.

ومع أن موت جلسنكر مثّل جانباً من تجربة مداواة جينية فقد كان لتلك المأساة عواقبها فى مجال المعالجة الفيروسية الجديد . إن المداواة الجينية تستخدم نسخاً معطلة من الفيروسات كالفيروس الغدى . لإدخال جينة جديدة إلى الخلايا فيما توظف المداواة الفيروسية ذات التنسخ النشيط (التى قد تحتوى أو لا تحتوى على جينات مضافة) لقتل أنماط خلوية معينة ولكن يعتمد كل منهما اعتماداً كبيراً على الفيروسات الغدية.

وأظهر تشريح جثة جلسنكر أن الفيروسات التى هندست جينياً قد انتشرت ووصلت الى الطحال والعقد اللمفية ونقى العظام وبين فحص سجلاته احتمال وجود ضعف شديد فى وظيفته الكبدية يحول دون أهليته للتطوع فى التجربة. ورأى عدد من الباحثين أنه ربما أظهر رد الفعل المناعى الهائل ذلك لأنه سبق تعرضه لعدوى بفيروس غدى حدث بشكل طبيعى.

ومنذ وفاة جلسنكر ركز كل من المعالجين بالجينات والمعالجين بالفيروسات

جهودهم على تشذيب الفيروسات الغدية لجعلها أكثر أماناً، ولكن لايزال الباحثون غير متأكدين من سبب رد الفعل الهائل الذى بدا عند جلسنكر بعد تسريب الفيروسات الغدية.

وقد أعطيت جرعة مماثلة من تلك الفيروسات إلى مريض ثان مشارك فى التجربة السريرية فتحملها . وهناك عشرات المرضى فى أنحاء العالم الذين عولجوا بالفيروسات الغدية من دون آثار جانبية خطيرة.

ويوصى تقرير المعاهد الوطنية للصحة فى الولايات المتحدة الذى نشر عقب موت جلسنكر بوجوب مراقبة عن كثب لجميع المشتركين فى التجارب السريرية، من أجل فهم ردود الفعل السمية، وذلك قبل تسريب الفيروسات العلاجية وبعده. كما يشترط وجود تحرى المتطوعين جميعاً بحثاً عن أية عوامل مؤهبة يمكنها أن تزيد تحسسهم تجاه الفيروسات.

ومن جهة أخرى فلقد جعل هذا الأمر ؛ إضافة لكونه لازال اتجاهاً جديداً وغير مأمون ومعروف على وجه الدقة مما جعل العلماء يفكرون أيضاً فى استخدام مواد أخرى تقوم بدور التوصيل لإدخال الجين داخل الخلية.

ومنها بعض المواد الزيتية أو الدهنية التى تسمى «ليبوسوم» Cationic Liposomes حيث إن لها مقدرة على زلق جين الحامض النووى DNA إلى نواة الخلية، بحيث يندمج مع جيناتها ويعبر عن نفسه، ويظهر صفاته.

وهناك بعض التجارب التى تحاول نزع جينات الفيروس Adeno Associat ed Virus (AAV) لتقليل رد الفعل للجهاز المناعى، وحقن الجين المسئول عن (العامل التاسع) من عوامل تجلط الدم والمسبب لمرض الهيموفيليا ب B ـ من خلال هذا الفيروس (AAV) المنزوع منه جينات معينة، فى الوريد البابى للكبد، وقد تمت هذه المحاولة بنجاح أفضل من التجارب السابقة عليها، حيث وصل مستوى العامل التاسع فى الدم إلى ٤٠ ٪ من المستوى الفسيولوچى المطلوب ، وظل هذا المستوى لمدة عام كامل لأول مرة، ولم يتفاعل الجهاز المناعى ضده كما حدث من قبل، مما يعد أملاً كبيراً فى اتجاه الوصول إلى هذا الهدف المنشود.

التطبيق الرابع :

البيوتكنولوجيا والهندسة الوراثية تستفيدان من خصائص الفيروسات فى ابتكار وسائل علاجية أخرى -(غير العلاج الجينى)- بعد إمكانية سلسلة الجينوم الكامل لأى فيروس :

(١) تمهيد :

تم إلقاء الضوء فى النقاط السابقة (والمتعلقة جميعها بمحور واحد؛ هو استخدام الفيروسات فى العلاج الجينى والمداواة الفيروسية) اعتماداً على خاصية الفيروس فى انتقائه لخلايا معينة يتطفل عليها ويتكاثر بها وألمحنا لبعض جهود العلماء لحسن الاستفادة من تلك الخاصية.

وسوف نعرض هنا أساليب أخرى متعددة يحاول فيها بعض الباحثين أيضاً الاستفادة من خصائص الفيروسات لابتكار وسائل علاجية جديدة وبخاصة بعد أن تمكن الباحثون من معرفة وسلسلة المحتوى الجينومى للعديد من الفيروسات على مدار السنوات السابقة، وأصبح منذ عام ٢٠٠١م بالإمكان سلسلة الجينوم الكامل لأى فيروس خلال أيام ..

وفيما يلى نعطى أمثلة على ذلك :

أمثلة لفيروسات تم حل شفرتها الوراثية :

(٢) ومن بين الفيروسات التى حُلت شفراتها الوراثية :

(١) عين (F سانجر) [من جامعة كمبريدج] ومعاونوه تسلسل الدنا DNA لأول جينوم فيروسى (فيروس يعدى البكتيريا) عام ١٩٧٧م.

(٢) فيروس السنجابية البشرى فى عام ١٩٨١م

(٣) فيروس الإنفلونزا (من النمط A) فى عام ١٩٨١م.

(٤) فيروس التهاب الكبد (من النمط B) فى عام ١٩٨٤م.

(٥) فيروس HIV I (الإيدز) فى عام ١٩٨٥,

(٦) فيروس التهاب الكبد من (النمط A) فى عام ١٩٨٧م.

(٧) فيروس التهاب الكبد من (النمط C) فى عام ١٩٩٠م.

(٨) فيروس الجدرى (فاريولا) فى عام ١٩٩٢م.
(٩) فيروس (إيبولا) فى عام ١٩٩٣م.
(١٠) فيروس نظيرة الإنفلونزا البشرى 3 فى عام ١٩٩٨م.
(١١) أيضاً تم نشر بحث هام ضمن فاعليات المؤتمر الدولى الثامن لوبائية الفيروس .. والذى عقد فى ألمانيا فى الفترة من ١١ – ١٨ مايو عام ٢٠٠٢م.. وهذا البحث يحوى ملخص الآتى :

تسجيل التركيب الجينى بالبنك الدولى للجينات لثلاثة فيروسات تصيب المحاصيل فى مصر :

فتحت إشراف د. أحمد شوقى إبراهيم جمال الدين رئيس بحوث بقسم بحوث أمراض الفيروس والفيتوبلازما - معهد بحوث أمراض النبات - مركز البحوث الزراعية . قام فريق بحث بعمل التركيب الجينومى الكامل Full genomic sequence لثلاثة فيروسات مهمة تصيب البطاطس والبسلة فى مصر وهى فيروس YN وفيروس التفاف أوراق البطاطس PLRV وفيروس موازيك البسلة المنقول بالبذرة PSbMV وتم تسجيل هذا التصنيف فى بنك الجينات الدولى gene bank تحت أرقام AY 138970 , AF 522162 , AF 22296 على التوالى. كذلك تم الانتهاء من عمل Soat-protein sequence التتابع النيكلوتيدى للغطاء البروتينى لسلالة فيروس Yo البطاطس ولكن لم يتم تسجيلها بعد، ومنذ فترةكان جارياً العمل على إنتاج أجسام مضادة للفيروس تستخدم فى التشخيص عن طريق الهندسة الوراثية وذلك بإنتاج بروتين للفيروس داخل البكتريا protein expression وذلك لأول مرة فى مصر دون الاعتماد على الاستيراد من الخارج. والجدير بالذكر أن الفريق البحثى هذا قام بتطوير أحدث طرق التشخيص السريع المعتمد على PCR والاليزا Immuno-capturePCR وذلك للكشف عن التركيزات المنخفضة جداً من الفيروس والتى من الصعوبة الكشف عنها بالطرق الأخرى مثل ELISA مما يجعل هذه الطريقة من أكفأ الطرق فى الكشف عن الفيروسات خاصة فى البذور وذلك فى مجال الحجر الزراعى وبرامج إنتاج التقاوى.

(٣) العلماء يتمكنون من تصنيع (إنشاء) فيروس مرض شلل الأطفال بالاستعانة بالخريطة الجينية :

فمنذ فترة طالعتنا الأنباء بأن هناك فريقاً علمياً قد تمكن من تصنيع فيروس مرض شلل الأطفال بالاستعانة بالخريطة الجينية له وأنهم استخدموا الفيروس الناتج فى إصابة فأر تجارب بالمرض وهذه أول مرة يقترب فيها العلماء من إنتاج كائن فى أنبوبة اختبار وإن كان بعضهم ينفى أن الفيروس كائن حى مثله مثل البكتيريا أو النبات أو الحيوان. وكتب علماء جامعة (ستيت يونيفرستى أوف نيويورك) فى تقريرهم المنشور فى دورية ساينس إذا كانت القدرة على التكاثر إحدى خصائص الحياة فإن فيروس شلل الأطفال مادة كيميائية لها دورة حياة. ويؤكد «إيكارد ويمر» الذى قاد عملية البحث أنه لم يخلق حياة.. وقال فى اتصال هاتفى : «لا .. لم أخلق حياة فى أنبوبة اختبار.. بل خلقنا مادة كيمياوية فى أنبوبة اختبار تبدأ إذا ما وضعت فى خلايا فى التصرف مثل شىء حى إلى حد ما. البعض يقول أن الفيروسات مواد كيماوية وأنا أنتمى إلى هذا الفريق، وقال «ويمر» أنه بمجرد وضع الأجزاء الجينية فى مكانها الصحيح يتجمع الفيروس ذاتياً على الفور فى طبق معملى ولا يحتوى فيروس شلل الأطفال على حمض نووى على عكس عديد من الخلايا ، ولكنه ينبع من مادة الـ RNA وهى النسخة الفعالة من الحامض النووى.

ومن أجل تصنيع هذا الفيروس كان على «ويمر» وزميليه (جيرونيمو تشيلو وأنيكوبول) أن يخطوا أولاً خطوة للوراء .. قال ويمر : ليس بالإمكان توليف RNA لذا حاولنا بتسلسل عكسى من RNA إلى DNA الذى يمكن توليفه ثم عدنا مرة أخرى إلى RNA . كان هذا فى غاية البساطة من خلال استخدام إنزيم يمكنه قراءة الحامض النووى DNA وتوليف RNA وأضاف «وبعد أن توفر لدينا RNA وضعناه فى محلول خالٍ من الخلايا صنعناه عام ١٩٩١م ولاحظنا وانتظرنا حتى تكون ذلك الفيروس الذى قام ببناء نفسه ، وقال ويمر الذى رسم فريقه خريطة جينات شلل الأطفال لأول مرة عام ١٩٩١م أن المحلول المتبقى يحتوى على جميع المواد المهمة التى تحتاجها العملية.

ويتألف فيروس شلل الأطفال من چين واحد طويل يفرز ما يسمى البولى بروتين، لكن يمكن للفيروس أن يقطع هذا البروتين الطويل إلى أجزاء صغيرة يمكن استخدامها فى أداء وظائفه القليلة وعمل الفيروس فى أنبوب الاختبار عمل شلل الأطفال وأصاب بالشلل فأر تجارب معدل چينياً بحيث يكون معرضًا للإصابة بالمرض الذى يستهدف الإنسان فى الطبيعة. وفى وقت من الأوقات كان هذا المرض يصيب العديد من الأطفال بالشلل قبل ابتكار الأمصال المضادة فأصبح ذلك المرض (شلل الأطفال) مرضاً نادراً.

وذكر «ويمر» أن تلك العملية أحدثت تحولات فى الشفرة الوراثية بدا أنها تضعف تأثير الفيروس.. وهناك نوعان ناجحان من اللقاحات المضادة لشلل الأطفال لكن «ويمر» يأمل فى أن تستخدم العملية التى تبعها فريقه فى تصنيع نسخ ضعيفة چينياً من فيروسات أخرى لاستخدامها كلقاحات .. ويعكف فريقه أيضاً على العمل فى فيروس الالتهاب الكبدى الوبائى (c) سى، وهذا أسلوب سائد فى التطعيم حيث يستخدم الشكل الخامل من الفيروس لتحفيز الجهاز المناعى دون التسبب فى الإصابة بالمرض.

٤ ـ تكوين نسخة تقترب فى تركيبها من سلالة فيروس الإنفلونزا :

حيث تم نشر ورقة بحثية فى مجلة الجمعية الطبية الملكية البريطانية لفريق بحثى برئاسة الدكتور (محمد مجيد) والذى أشار إلى ملاحظة فريقه البحثى من أن القرن الماضى شهد سلسلة من وبائيات الإنفلونزا من اسبانيا إلى روسيا فهونج كونج .. وأشار الفريق البحثى إلى أن تمكنهم من إكمال التتابع الچينى لسلالة فيروس الإنفلونزا الإسبانية قد يفتح الباب أمام العلماء المغرضين لتشييد فيروس أكثر دماراً وأشد ضراوة من السلالات الحالية ...

ترى ماذا ستكشف عنه الأيام القادمة ؟

ومن المعلوم أن فيروس الإنفلونزا الأسبانية قد أدى لمقتل ٤٠ مليون شخص فى عام ١٩١٨م ـ [هناك إحصائيات تذكر عدداً أقل من هذا]ـ ويذكر د. محمد صدقى أستاذ الأمراض الصدرية والحساسية بطب الأزهر أن فيروس الإنفلونزا

حجمه يساوى ١ من الألف من المليمتر، والمادة الجينية للفيروس تتكون من الحمض النووى DNA وهى تحتوى على ٨جينات و«إنزيم البوليميريز» .

التطبيق الخامس:

الجينومات والنمذجة الحاسوبية يفتحان الطريق لتطوير طوائف كاملة من الأدوية واللقاحات الجديدة المضادة للفيروسات ، ودور اللقاحات التقليدية :

حيث فتحت الجينومات الطريق لتطوير طوائف كاملة من الأدوية الجديدة المضادة للفيروسات المسببة للأمراض ، وتم التعرف على معظم الأهداف الفيروسية التى انتقيت منذ الثمانينات بمساعدة الجينومات .

وبعد أن يحل الباحثون شفرة تسلسل أحرف الكود لفيروس ما، يستطيعون تجنيد الحواسيب لمقارنة ذلك التسلسل بالتسلسلات التى سبق أن حددت فى كائنات أخرى ، بما فى ذلك فيروسات أخرى، وتتيح هذه المقارنة لصانعي الأدوية أن يتعرفوا الجينات (فى الفيروس الجديد محل الدراسة) والتى تكود جزيئات تستحق الاستهداف، ومما يحبذه الباحثون أثناء دراساتهم .. التركيز على المجالات البروتينية التى لا تتشابه كثيراً مع بروتينات الإنسان بغية تجنب إلحاق الأذى بالخلايا السليمة وإحداث تأثيرات جانبية لا تطاق.

وعلى الرغم من أن للفيروسات دورات حياة معقدة، بيد أنها عرضة للمهاجمة بالمواد الصيدلانية فى كل مرحلة تقريباً من مراحل حدوثها.

ويشهد للقاحات التقليدية فى الماضى ولازالت ، أنها مكنت الجهاز المناعى للفرد من أن يحفز ويعمل فى أحسن حال.. حيث يتم تعريض الشخص لنسخ مقتولة أو مضعفة من العامل المعدى بحيث تغدو غير قادرة على التكاثر إلى نسخ كافية لتحدث المرض.

ولقد أماطت الجينومات اللثام عن مستهدفات إضافية ، يمكن مهاجمتها لإعاقة تنسخ جينوم الفيروس HIV . ويعد الإنزيم رناز H Rnase (وهو جزء من إنزيم الانتساخ العكسى الذى يفصل دنا الفيروس HIV ، الذى ركب للتو عن الرنا) واحداً من هذه المستهدفات ، ويتمثل المستهدف الآخر بالمقر الفعال للإنزيم انتكراز integrase ، وهو إنزيم يجدل الدنا الفيروسى فى دنا صبغيات

الخلية المعداة.

وهناك دراسات وأبحاث يتبعها الباحثون لإنتاج أدوية تستهدف منع انتشار الفيروسات من خلية لأخرى برفع مستوى الاستجابة المناعية للمريض ، ونجد أن من الاستجابات المناعية الأكثر نوعية إنتاج (أضداد معيارية) ، تتعرف ببعض الشدف البروتينية الموجودة على سطح الفيروس الغازى، فترتبط بذلك البروتين وتسم الفيروس لتدميره بواسطة أجزاء أخرى من الجهاز المناعى. وبمجرد تعرف الباحثين تسلسل الچينة المكودة للبروتين السطحى الفيروسى، سيتمكنون من توليد أضداد نقية وحيدة النسيلة monoclonal، وموجهة تلقائياً إلى مناطق بروتينية محددة، ويتوافر فى السوق حالياً واحد من هذه الأضداد وحيدة النسيلة يستعمل ضد الفيروس المخلوى التنفسى لدى الأطفال المعرضين لهذه العدوى.

اللقاحات الوحيدات Vaccines Subunit :

تعد هذه النوعية من أكثر البدائل شيوعاً للقاحات التقليدية الآنفة الذكر، فهى تحوى مجرد شدف من العامل الممرض، ولا تستطيع الشدف بمفردها أن تحدث العدوى، ولكن إذا ما تم انتقاؤها بعناية فإن بإمكانها استثارة استجابة مناعية توفر الحماية.

(١) إنتاج وتطوير لقاحات لعلاج التهاب الكبد الوبائى وأمراض فيروسية أخرى باستخدام الهندسة الوراثية والچينومات :

منذ فترة تم إنتاج لقاح وحيدة مبكر لعلاج التهاب الكبد الوبائى، بعزل الفيروس من بلازما أفراد مصابين، ثم تنقية البروتينات المرغوب فيها، أما الآن.. فيصنع لقاح الوحيدة لالتهاب الكبد الوبائى (B) بواسطة الهندسة الوراثية، إذ يستعمل العلماء چينة بروتين نوعى لالتهاب الكبد الوبائى لإنتاج نسخ نقية من البروتين ، ويتم حالياً (بمساعدة الچينومات genomics) تطوير لقاحات إضافية لأمراض فيروسية مهمة أخرى، من بينها حمى الضنك، وأنواع الحلأ التناسلى ، والحمى النزفية (وهى غالباً مميتة ويسببها فيروس إيبولا).

وهناك دراسات تم الاتجاه نحوها تستهدف إنزيم الانتساخ العكسى reverse

trascriptase الخاص بالفيروس - (الذى يستعمله لنسخ رنا چينومة إلى دنا) -، وهذه الدراسات مدعمة بمعرفة تتابع تسلسل چينة الإنزيم. وهذه الدراسات مكّنت مطورى الأدوية من استعمال مضاهئات نكليوزيدية أقل سمية وأفضل من عقار (الزيدوفودين AZT).

ويواجه صانعو الأدوية حقيقة قاسية، وهى أن الفيروسات تطور مقاومة مستمرة لكل جديد من هذه الأدوية أو يتكون لديها (عدم حساسية insensitivity). تجاه أدوية عديدة وبخاصة عندما تستعمل الأدوية لفترات طويلة كما هو الحال فى الأمراض المزمنة بسبب فيروسات كالإيدز، وتنشأ هذه المقاومة بسبب نزوع الفيروسات [ولاسيما الفيروسات الرناوية، والفيروس HIV بصفة خاصة] إلى أن تطفر بسرعة فعندما تمكن طفرة ما ذرية فيروسية من التغلب على عقبة تعوق التكاثر (كالدواء مثلاً) ، فإن تلك السلالة ستزدهر حتى بوجود تلك العقبة (أو الدواء) . ويؤدى ذلك إلى أن تستمر شركات الأدوية فى تطوير منتجاتها من الأدوية باستمرار.

وعندما تنشأ طفرات mutants مقاومة لعقار ما، فإن قراءة نصها الچينى ستشير إلى موقع حدوث الطفرة فى الچينوم الفيروسى، وتوحى بالكيفية التى قد تغير بها تلك الطفرة التأثير بين البروتين الفيروسى الطافر والدواء. ويمكن بتوافر تلك المعلومات إجراء دراسات أساسها البنية أو دراسات أخرى تهدف لإبقاء الدواء فاعلاً (سارى المفعول) على الرغم من وجود «الطفرة» . وعلى سبيل المثال، فلقد اختارت إحدى الشركات مثبطاً لإنزيم الانتساخ العكسى للفيروس HIV ، رمزه [DPC 083] ، كى تطوره خصيصاً بسبب قدرته على التغلب على المقاومة الفيروسية للمثبطات النكليوزيدية. ويلاحظ هنا أن الباحثين تفحصوا أولاً طفرات چينة إنزيم الإنتساخ العكسى الذى منحته المقاومة ، ثم توجهوا إلى النمذجة الحاسوبية بحثاً عن تصاميم دوائية يحتمل أن تثبط هذا الإنزيم على الرغم من وجود تلك الطفرات.

وباستعمال الهندسة الوراثية ، ولد الباحثون فيروسات تنتج الإنزيمات الطافرة، وانتقوا مركباً كان الأفضل قدرة على الحد من تكاثر تلك الفيروسات،

ويقيم حالياً العقار لدى مرضى مصابين بعدوى الفيروس HIV.

(٢) أبحاث عديدة لإيقاف نشاط فيروس (سى) فى الجسم :

فى عام ٢٠٠١م قدم د. مصطفى العوضى أستاذ وعميد معهد الهندسة الوراثية بمدينة مبارك ٣ تقنيات جديدة يقوم العلماء باختبارها لإيقاف نشاط الفيروس «سى» .. باستخدام مضادات الفيروس عن طريق إيقاف نشاط الإنزيمات الثلاثة الرئيسية اللازمة لاكتمال دورة حياة الفيروس وهى الإنزيمات هيليكير، وبروتيز، وبوليميريز- كما يتم اختبار العلاج المناعى اعتماداً على إنتاج أجسام مضادة لبروتينات الفيروس، بهدف إغلاق المواقع الرئيسية الموجودة على كبسولته الخارجية لمنعه من التعرف على المستقبلات الواقعة على جدار الخلايا الكبدية، أما عن أحدث التقنيات التى يطبقها العالم اليوم فتأتى فى مقدمتها كما يقول الدكتور العوضى - تكنولوچيا يجرى اختبارها الآن فى إحدى الرسائل العلمية بالمركز القومى للبحوث بإيقاف نشاط الفيروس (سى) باستخدام مقاطع صغيرة من الحمض النووى يتم تصميمها بطريقة تمكنها من العمل على المواقع الحيوية للفيروس لإيقاف نشاطه ومنعه من النمو والتكاثر.

هل انتهى المطاف مع الاستفادة من هذه الكائنات - عزيزى القارئ - عند ذلك الحد ... بالطبع لا ...فالدراسات الجادة مستمرة على قدم وساق والإنجازات التى تتحقق تلاحقنا كل يوم بالجديد الذى يفوق التصور والطموح. والاكتشافات الجديدة المثيرة يعلن عنها ... بسم الله الرحمن الرحيم :

﴿وما أوتيتم من العلم إلا قليلا﴾ ، ﴿قل سيروا فى الأرض فانظروا كيف بدأ الخلق﴾...

نعم عزيزنا القارئ فكلما ازدادت معرفتنا .. عرفنا أنه لايزال أمامنا الأكثر الذى لم نعرفه ومثال لذلك ... إليكم الآتى :

ثالثاً : الباحثون واكتشاف عالم يسمى «المتعضيات» :

وهذه المتعضيات هى كائنات وحيدة الخلية ... وهى عالم آخر يضاف على الكائنات بسيطة التركيب التى شاركتنا الجولة السابقة .. وسيكون لنا معها لقاء لنلقى عليها المزيد من الضوء ..

أما عن عالم البكتيريا والفيروسات والفطريات وغيرها.. فإن ما عرضناه عنها بالجولة الأولى لا يكفى ولا يوفيها حقها ويشبع فضول عزيزنا القارئ ...

لذا .. فعن المزيد من التطبيقات والأبحاث والدراسات التى خرجت من معامل الباحثين للاستفادة من هذه الكائنات باستخدام تقنيات البيوتكنولوچيا والهندسة الوراثية ... سنلتقى فى الجولات التالية .