# الفصل الثانى عشر

# تصنيع الأعضاء البشرية

**(Cell Tissue Therapy – Tissue Engineering)**

obeikandl.com

نجح العلماء باستنساخ خمسة خنازير بطريقة (النعجة دوللى) وهذه الخنازير استنسخت بعد تحوير وراثى بمعنى أن خلاياها من الجبن الخاص بإنتاج جزيئات من السكر تعرف باسم جال ألفا – ١ و ٣ جلاكتور (Gal-alpha- 1.3 Galactose) والذى يتواجد على أسطح الخلايا الخنزيرية ضمانًا لعدم رفض هذه الخلايا للقلب للبشرى. وضمان تصنيعه بطريقة لا تُحدث تنشيطاً للخلايا المناعية للانسان عند نقل هذا القلب إلى الجسم البشرى وهذه الخلايا البشرية تعمل على رفض أى عضو من أعضاء الخنزير عند نقهل إلى الإنسان.

وهذه الخنازير التى تم استنساخها – وبالرغم من أنها تحمل صفات القلب البشرى إلا أنه – من الصعوبة نقل القلب إلى الإنسان لعدة مشكلات من أهمها:

- أن مضادات تجلط الدم والتى تم صياغة جيناتها فى هذه الأعضاء (والتى يجب تواجدها لتمنع تجلط الدم أثناء مروره خلال وحول العضو المنزرع) تفقد من العضو بسرعة مكونة جلطات دموية حول هذا العضو وتؤدى إلى موته وتدميره.
- تواجد بعض جزئيات البروتينات وأهما ما يعرف باسم (VCAM) وهى جزيئات تحمل هوية خلايا الخنزير وتجعل خلايا جسم الإنسان المستقبل لهذا العضو الذى يحمل الصفات البشرية (نتيجة لغرس جيناته التى تعطيه الشكل والنوع البشرى فى زيجوت الخنزير المحور وراثيًا) والمستقبل لهذا العضو تهاجمه وتلفظه لذلك ما زال العلماء فى محاولات مستمرة لاستنساخ خنازير خلاياها لا تحتوى على هذه الجينات والتى تعوق عملية زرع العضو.

ولكن هذا سوف يستغرق الكثير من السنوات والتى لا تقل عن عشرات السنوات والسؤال الذى يطرح نفسه هنا هو: هل تستطيع تلك الخنازير المستنسخة ذات الخلية (الزيجوت) المنزوع بعض جيناتها أن تنمو وتكون العضو المراد نقله منها وزراعته فى الإنسان على أن يقوم بوظيفة.. والإجابة على هذا السؤال من تلك الآية الكريمة قال تعالى:

﴿ أَيُّهَا الإِنْسَانُ مَا غَرَّكَ بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ الَّذِى خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴾ ( ٦، ٧ الانفطار.

ونقول إن كائنات الله سبحانه وتعالى ليست بحاجة لأى تعديل لأنها مخلوقة بتوازن بيولوجى دقيق ومحسوب للغاية حيث يخبرنا المولى سبحانه وتعالى فى هذه الآية الكريمة قال تعالى: ﴿ هَذَا خَلْقُ اللهِ فَأَرُونِى مَاذَا خَلَقَ الَّذِينَ مِن دُونِهِ ﴾ (١١ لقمان): ﴿ هَا أَنْتُمْ هَؤُلاَءِ حَاجَجْتُمْ فِيمَا لَكُم بِهِ عِلْمٌ فَلِمَ تُحَاجُّونَ فِيمَا لَيْسَ لَكُمْ بِهِ عِلْمٌ وَاللهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لاَ تَعْلَمُونَ ﴾ (٦٦ آل عمران).

## الاتجاه الآخر لزرع الأعضاء

وهناك اتجاه آخر لتصنيع الأعضاء البشرية لاستخدامها فى زراعة الأعضاء وهو يقوم على هندسة الأنسجة وهذا الاتجاه يعتمد على أن هناك بعض المكونات الحيوية لأنواع رقيقة من البوليمرات أو لدائن البلاستيك التى يمكن أن تصبح وسطًا ملائمًا لنمو خلايا أنسجة الجسم البشرى مع توفى رالغذاء والمتطلبات المناسبة لنموها وتشكلها حيث إن الخلايا تنمو وتكثر بداخل هذه الحاويات.، ولكى يتم تصنيع عضو ما يبدأ بتصنيع إطار من هذه البنوليمرات على هيئة وشكل العضو الكامل النمو وتؤخذ عينة من خلايا هذا العضو السليم من نفس الشخص المراد زراعة عضوه ونقله إليه فيما بعد حيث تتكاثر وتنمو هذه الخلايا داخل الإطار ثم تملؤه. بعد ذلك يؤخذ هذا العضو الذى تم تصنيعه من الإطار ويزرع فى نفس الإنسان التى استخدمت خلاياه فى تصنيع العضو دون أن يلفظه الجسم أو الجهاز المناعى وذلك لأنه يحمل الهوية أو البصمة الجينية لهذا الجسم. وعندما تكلل هذه الدراسات بالنجاح فإنه يمكن استخدام هذه التقنية فى زراعة أعضاء بشرية مثل صمامات القلب والكبد، الكلى، الشرايين.

ولقد تمكن فريق من العلماء من تصنيع الهيموجلوبين للدم الآدمى داخل الخنزير وذلك عن طريق إدخال الجين الآدمى الخاص بتصنيع الهيموجلوبين البشرى إلى خلية زيجوت الخنزير. وهذا الزيجوت تم زراعته فى رحم أنثى الخنزير وأعطى الخنزير المُهَنْدَس وراثيًا الهيموجلوبين الآدمى وكذلك بعض بدائل الدم، ولكن هناك العديد من المشاكل التى تواجه هذه التقنيات والطرق ويحاول العلماء التغلب علهيا بإجراء المزيد من الأبحاث والتجارب التى تتطلب الكثيرمن الوقت والمال حتى يمكن نجاحها والاستفادة منها بتطبيقها. ولكى نتعرف على هذه المشاكل شديدة الصعوبة فى هذا المجال سوف نتطرق بطريقة مبسطة لشرحها كما يلى:

مولدات الضد فى الخلايا البيضاء البشرية أو ما يعرف بنظام هلا (HLA system) (أو كرات الدم البيضاء المجموعة P) Human Leucocyte Group وكذلك يسمى التوافق النسيجى المعقد الرئيسى Major Histocompitabilit Complex (MHC)

وقد قامت دراسة الانتيجينات (مولدات الضد)، بنظام هلا أساسًا بسبب أهميتها فى جراحة زراعة الأعضاء. وقد تعدى عدد هذه المولدات إلى أكثر من ٩٢ أنتيجنياً. وهذه الانتيجينيات هى نوعً من التوقيع البيولوجى للجسم فهى مجموعة من الجزيئات تجعل من الممكن تمييز أحد الأفراد عن الآخر على مستوى الخلية وهى مجموعة صغيرة من الجينات تتواجد فى كل خلية بشرية على الكروموسوم رقم ٦. وهى بعد أن تنتج من الخلية تتخذ لنفسها موقعًا على سطح الخلية. وتقوم بوظيفتها كجزء هام من نظام تحديد هوية الجسم أو بمثابة بطاقات هوية واضحة تحملها كل خلية فى الجسم.

- **نظام الهوية (شكل ٤٦):**

هو أحد أهم العناصر الحاسمة فى دفاع الجسم عن نفسه ضد المرض والأجسام الغريبة وهو يتكون من جزءين هما:

**١ – خلايا الدم البيضاء**

وهى جيوش من جنود ميكروسكوبية تدور باستمرار خلال الأوعية الدموية وتهاجم وتدمر أى شئ لا ينتمى للجسم أو عندما لا تستطيع أن تتبين أنه ينتمى إلى الجسم (الشخص نفسه).

وببساطة فهى عدة أنواع تقوم بوظيفة خاصة ومحددة ومن أهم الأنواع:

- **الخلايا البلعمية (Macrop[hage) – الماكرفاج الآكوله الكبيرة**

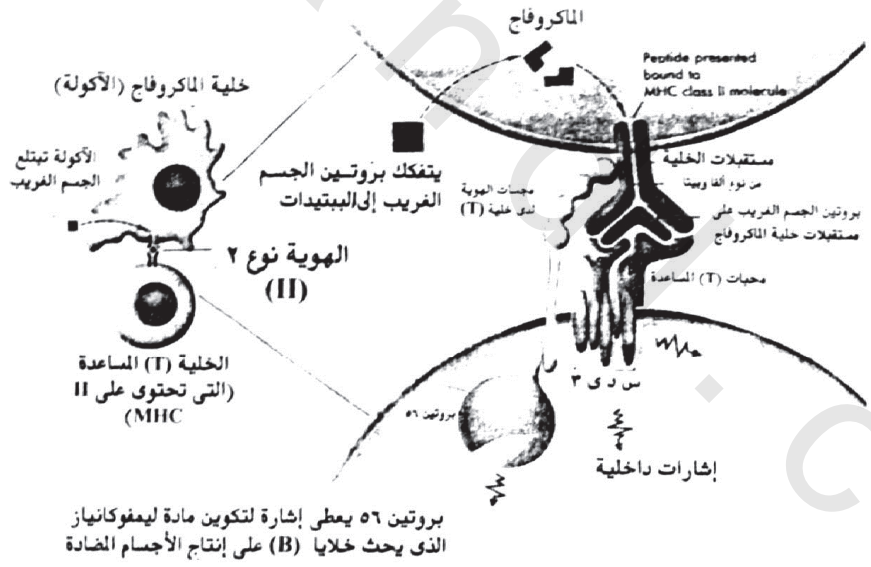
وهذه الخلايا تلتقط الجسم الغريب الذى يدخل جسم الإنسان وتعمل على هضمه بانزيمات داخلها ويتبقى الجزء الهام منه وهى البتيدات حيث توضع على مستقبلات خلية الماكروفاج التى توجد



obeikandi.com

على سطحها وتقوم بتقديمها إلى الخلايا البيضاء الأخرى وهى خلايا (T) وخلايا (B) ومستقبلات خلية الميكروفاج الموجودة على السطح هو نوع من البروتين ينتمى للهوية من نوع الطبقة الثانية (Class II).

وتقوم خلية الماكروفاج بتقديم بتيدات الجسم الغريب الموجود على مستقبلات سطحها إلى الخلايا البيضاء التالية أو نوع (T) بعد أن يتم تلامس ومعرفة الهوية (أو بصمة الجسم البشرى الذى يحتويها) وبعد أن يتم التطابق أو التأكد أنهما من نفس الجسم بواسطة مجسات تسمى معقد ($CD_3$) فى غشاء خلية (T) وكذلك المجسات التى تسمى سى دى ٣ ($CD_3$) بينما مجسات أو مستقبلات خلية الماكروفاج تسمى تحت وحدات ألف ا ( ) وبيتا ( ) والمجس ($CD_4$) فى حالة تلامس مع جزيئات بروتين خاص داخل الخلية (T) وتحت سطحها يسمى بروتين ٥٦ (تربسين كيناز ٥٦) أو P56lek ونتيجة لهذه الإشارة تبدأ خلية (T) فى إفراز مادة تسمى ليمفوكيناز وهى التى تحث خلايا (B) على إنتاج الأجسام المضادة لهذه البتيدات بعد هضم وتدمير الجسم الغريب.




شكل (٤٦)

نظام الكشف عن الهوية والتطابق النسيجى بين خلايا المناعة بالجسم

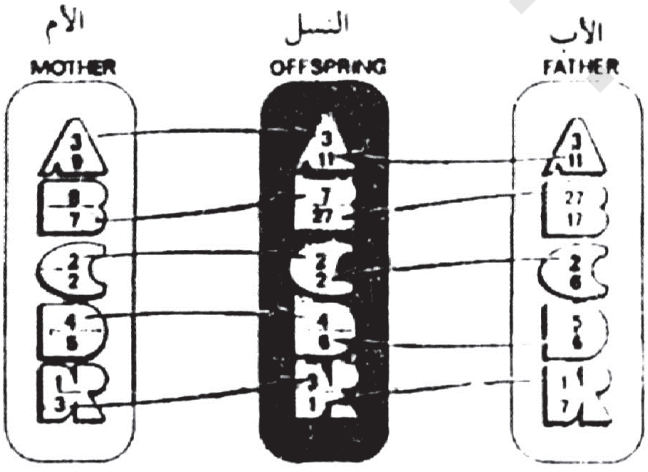
- **الأجسام المضادة (Antibodies)**

وهى جزيئات دقيقة تلصق نفسها بأية خلية لا تحمل الهوية المطابقة فتدمرها. فالخلايا البيضاء والأجسام المضادة يحددان هوية أية خلية يعثران عليها وهما يشكلان معًا جهاز تحكم عالى الكفاءة يجعل من الصعب على الأجسام الغريبة أن تدخل الجسم وتوقع الخلل بوظائفه وكذلك يدافعان عنه ضد غزو البكتيريا، الفيروسات، الفطريات، الطفيليات. وأنتيجينات هلا تميز الخلايا التى تستقر بها وكأنها تحمل بطاقات عضوية تدل على انتمائها لهذا الجسم وهكذا تترك هذه الخلايا ولا تهاجمها:

وهذه الأنتيجينات تنقسم إلى خمس مجموعات (شكل ٤٧):

(Dr), (D), (C), (B), (A)

وعدد هذه الانتيجينات ٩٢ انتيجينًا وهى تعطى كمًا مذهلاً من التنوعات ولا يرث الفرد أكثر من ١٠ أنتيجينات مختلفة ٥ من الأب، ٥ من الأم اثنان من كل مجموعة (واحد من الأب وواحد من الأم من نفس المجموعة) وكل مجموعة بها كم هائل من التنوعات. ومن غير المحتمل أن يكون هناك فرد واحد على وجه الأرض يتماثل فى نوع انتجين هلا مع أكثر من ١٢ فردًا على وجه الأرض ولكن التوائم المتكاملة لديها مجموعات متطابقة من هذه الانتيجينات لأنها تحمل كروموسومات متطابقة. لذلك فعند نقل الأعضاء لابد من عمل اختبارات نوع انتيجينات هلا لواهبى الأعضاء وكذلك ملتقى هذه الأعضاء لكى يتم التوافق بقدر الإمكان بالإضافة إلى استخدام مستحضرات تثبيط الجهاز المناعى لتساعد على منع رفض هذه الأعضاء. وتعطى بنظم دقيقة جدًا.




شكل (٤٧): الانتيجينات الموروثة من الأم والأب

# خلايا الأساس (الجذع)

# لتصنيع الأنسجة والأعضاء البشرية

هى مجموعة من الخلايا ذات أعداد قليلة لها القدرة على الانقسام والتمييز أو التخصص لتكوين أنسجة جديدة إذا ما تم فصلها ومعاملتها بطرق معينة لتتخصص مكونة الخلايا العضلية (myoblasts)، الخلايا الدهنية (adipocytes)، الخلايا العظمية (Osteocytes)، الخلايا الغضروفية (Chondrocytes) وغيرها من الخلايا الأخرى المتخصصة. ويأمل العلماء أن تكون مصدرًا لتكوين خلايا الأنسجة المتخصصة لتعويض الخلايا التالفة من أنسجة جسم الإنسان. ويعتقد العلماء أنها سوف تلعب دورًا خطيرًا لعلاج بعض الأمراض المستعصية التى عجز الطب عن شفائها وذلك بزرعها فى البنكرياس فى حالة مرض السكر وإعادة وظيفة البنكرياس لإفراز هرمون الأنسولين وكذلك فى القلب المريض لتعويض الخلايا العضلية للقلب والشريان التاجى والأنسجة التالفة للجهاز العصبى والمخ وكذلك العضلات التالفة للأمراض الوراثية التى تصيب الجهاز العضلى.

وهناك نوعان من خلايا الأساس هى:

١ – خلايا الأساس فى الإنسان البالغ (Stem cells):

وهى تتواحد فى أنسجة جسم الإنسان بأعداد قليلة وقد لا يتجاوز عددها عن خلية واحدة لكل مليون خلية من النسيج أو لبضعة آلاف من خلايا هذا النسيج. وهى تقوم بوظيفتين **الأولى:** عمل المزيد من خلايا الأساس. **والثانية:** صنع ذرية من الخلايا المتميزة للنسيج الذى تتواجه به أى إنها الجذر الذى تنشأ فوقه الأوراق (الأنسجة).

ويقسم العلماء هذا النوع إلى طرازين:

- خلايا أساسى وحيدة التناسب (unipotent).

وعند انقسامها تعطى خلايا تتميز إلى نوع واحد من الخلايا ومن أمثلتها خلايا الأساس فى بشرة الجلد فهى تتميز فقط إلى خلايا بشرة الجلد.

- خلايا أساسى عديدة التناسل (Pluripotent):

وهذه الخلايا عندما تنقسم فإنها تعطى خلايا يمكن أن تتميز إلى العديد من الخلايا المتخصصة ومن أمثلتها خلايا الأساس فى نخاع العظم فهى يمكن أن تتميز إلى العديد من أنواع الخلايا الدموية البيضاء وكذلك كرات الدم الحمراء وتوجد هذه الخلايا فى النخاع العظمى



openkanal.com

بنسبة واحد إلى مليون خلية من خلايا النخاع وهى تقوم بتشكيل جميع الخلايا الموجودة بالدم لذلك فإنها تسمى (totipotent).

وتوجد أيضاً خلايا الأساس فى العضلات (myoblasts). وهذه الخلايا تظل وحيدة (بعد تطور وتكون الجهاز العضلى للجنين) وتوجد بين الغشاء البلازمى للألياف العضلية وبين المادة الخارجية التى تغلف العضلات ويطلق عليها العلماء مسمى Satellite cells وهى تظل محتفظة بقدرتها على الالتحام ببعضها لتكوين الألياف العضلية تعويض الأنسجة العضلية التالفة. كما تتواجد أنواع فى الجهاز العصبى والمخ والعظام وغيرها من الأنسجة. وتعمل هذه الخلايا تحت ضوابط من الدوائر الممبرجة البيولوجية داخل أنسجة الكائن الحى تضمن لها الاتزان والتنظيم لتحاشى أى انحراف من هذه الضوابط الأمر الذى قد يؤدى إلى حدوث السرطان إذا ما حدث خلل فى هذه المنومة ف هذه الضوابط تحفظ نوعاً من التوازن الدقيق الذى يتم به تنشيط خلايا الأساس لعمل خلايا متميزة بمعدل ثابت لا يتغير (وفهم هذه الضوابط يعتبر مشكلة تواجه العلماء).

ولكى تتميز وتتخصص هذه الخلايا لتعطى كل منها الخلايا الخاصة بكل نسيج – يجب أن تحفز وذلك بمعاملتها:

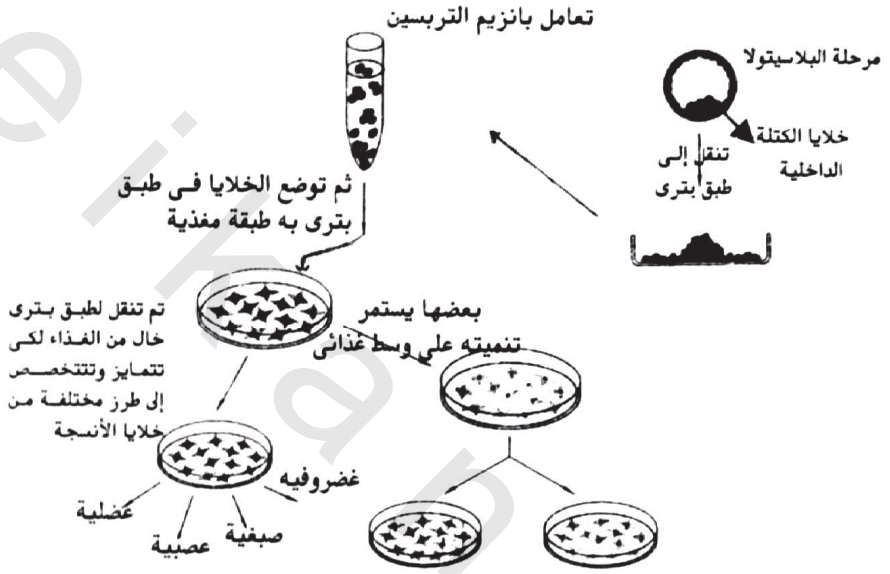
( أ ) بمواد بيوكيمائية خاصة بكل نوع فخلايا الجهاز العصبى يجب أن تعامل بما يسمى عامل الغذاء العصبى (Neurotrophic factor) الذى يحفز هذه الخلايا على النمو والتخصص والإصلاح وكذلك عوامل أخرى مثل NFG، (NT-) -Neuro tropin-3، عامل الغذاء العصبى الهدبى CNTF الخاص بخلايا المخ وكذلك معامل النمو الليفى الأساسى (bFGF) الذى يساعد على تجديد أعصاب الجهاز العصبى المركزى. وهناك عوامل التحفيز الأخرى حسب نوع النسيج مثل:

- عامل النمو لبشرة الجلد Epidermal growth factor
- عامل تكوين كريات الدم الحمراء.
- عامل نمو الخلايا الليفية.

( ب ) ميكانيكيا أو فيزيقيا، كالعوامل التى تتعرض لها هذه الخلايا فى جسم الكائن الحى فى بداية نمو الجنين والأنسجة والأعضاء. فقد وجد العلماء أن خلايا الأساس إذا ما تعرض للضغط فإنها تتخصص لتكون الخلايا العظمية وإذا ما تعرضت للشد فإنها تتخصص لتكون الخلايا الليفية وهكذا.

٢ – خلايا الأساس الجنينية (Embryonic stemcells)

نجحت بعض التجارب الأولية التى أجراها العلماء على ما يسمى "بخلايا الكتلة الداخلية Inner Cell Mass (ICM" فى أجنة بعض الحيوانات الثديية (مثل قردة ريسوس). وخلايا الكتلة الداخلية للجنين فى مرحلة البلاستيولا هى الخلايا التى تتخصص بعد ذلك لتكوين الأنسجة المختلفة للجنين ثم الكائن الحى (شكل ٤٨).




شكل ( ٤٨ أ) : خلايا الأساس وتصنيع الأنسجة

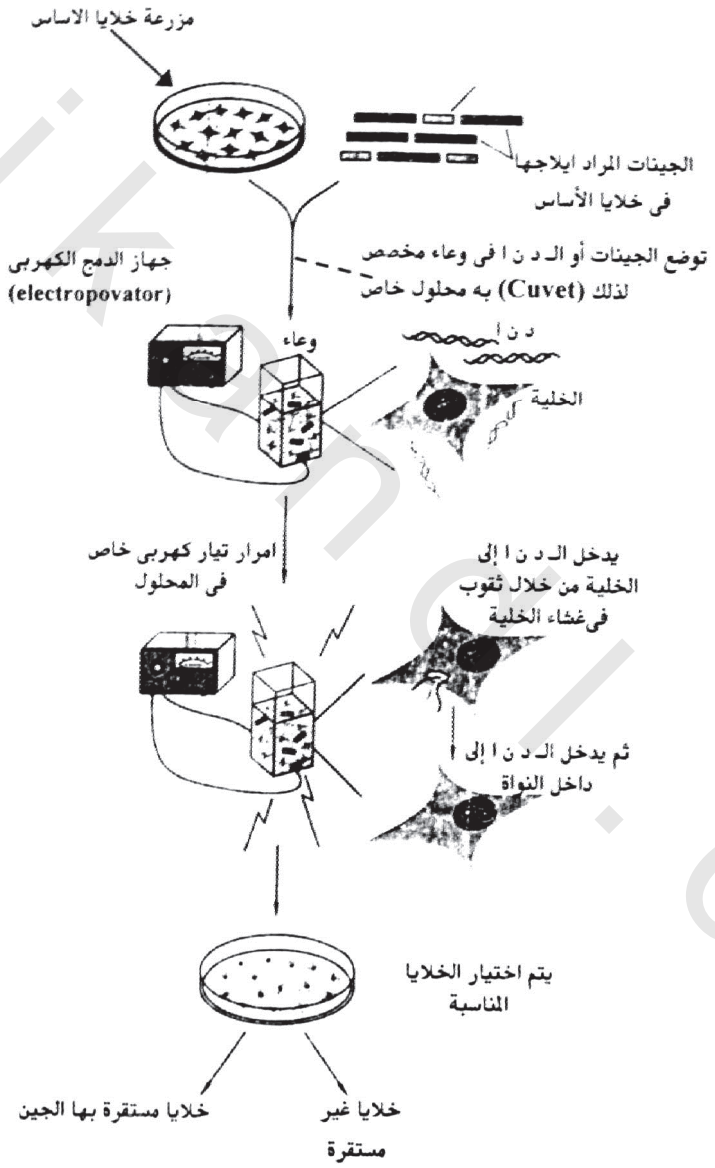
وقد قام العلماء بأخذه هذه الخلايا فى مرحلة البلاستيولا وتم استزراعها وتنميتها فى المعمل وتوجيهها لتكون عدة أنواع من خلايا الأنسجة ليحل كل منها محل النسيج التالف حسب نوعها ونوع النسيج.

ولكن هناك العديد من العقبات التى تواجه هذه التقنية ومنها كيفية توجيه وبرمجة هذه الخلايا وزرعها فى جسم المريض لكى تعطى النوع أو الطراز المرغوب من الخلايا المتخصصة لتعويض خلاياه التالفة.

وكذلك كيفية التغلب على رفض الجهاز المناعى لدى المريض لهذه الخلايا لأنها تعتبر غريبة.. ولهذا فقد لجأت إلى تقنية أخذ نواة من خلية لجسم المريض وإدماجها فى بويضة منزوعة النواة – وفى هذه الحالة يتكون زيجوت يحمل صفات خلية المريض – وتركها تنمو فى المعمل تحت ظروف خاصة حتى تصل إلى مرحلة البلاستيولا وبذلك تحتوى على الكتلة الداخلية

من الخلايا وإذا ما زرعت هذه الخلايا فى جسم المريض فإنها لن تتعرض للرفض من قبل الجهاز المناعى لهذا المريض حيث إنها تحتوى على نفس الهوية والخصائص المناعية للجسمه.

وإذا ما نجحت هذه التقنية فسوف يلجأ العلماء لحل مشكلة أخرى وهى كيفية توجيه هذه الخلايا لكى تتميز إلى نوع النسيج المرغوب وذلك بمحاولة إيلاج جينات معينة إلى هذه الخلايا لضبط برمجتها وتحاشى أن انحراف قد يؤدى إلى حدوث السرطان فى المريض. (شكل ٤٨ – ب).




شكل (٤٨ ب) إدخال جينات معينة إلى خلايا الأساس لضبط برمجتها.