

الفصل الثامن

الأمراض متعددة الجينات وعلاجها بالجينات

Multifactorial inheritance

هناك مجموعة من الأمراض الوراثية التي يتسبب في حدوثها أكثر من جين تجعل الفرد أكثر قابلية للتأثر بظروف بيئية معينة ولذلك تسمى "الأمراض متعددة الجينات". وتظهر إذا ما حدث تفاعل معقد بين هذه الجينات والبيئة. وهي شائعة وصفاتها معقدة ولكن نسبة خطورتها في الأقارب عادة منخفضة وتقدر بأقل من فرد واحد في العشرين فردا ولا يمكن التنبؤ بها عن طريق الوراثة.

وهي أمراض العصر وتشمل :

الأنواع الشائعة من السرطانات Cancers	Some Psychiatric disorders مثل الشيزفرانيا	التشوها الخلقية Malformations (Spinaibfida) and encephaly	الغط والقرحة المعديّة Hypertension and peptic ulcers	تصلب الشرايين والأمراض التاجية Atherosclerosis and Coronary diseases	داء السكري Diabetes mellitus
---	---	--	---	--	------------------------------------

• داء السكري:

وينتج عن وراثة القابلية للتأثر بالعوامل البيئية ولكن طبيعتها غير معروفة. وهو يرجع إلى مجموعة من العيوب التي تؤدي إلى زيادة مستوى السكر في الدم والبول ويوجد أكثر من موقع مسئول عن التحكم في مستوى السكر في الدم. ويقسم إلى نوعين هما:

(أ) داء السكر المعتمد على الأنسولين (IDDM) ويظهر في فترة الطفولة ويعتمد علاجه التقليدي على إعطاء جرعات من هرمون الأنسولين بالحقن لتنظيم مستوى السكر ويستمر العلاج خلال حياة الفرد. وهذا النوع خطير ويرتبط بنظام هلا في المواقع B8, B15, DW3, DW4. وتواجد الأجسام المضادة للأفراد من خلايا بيتا البنكرياسية غير معروفة السبب حتى الآن. كما يعتقد أن نتيجة للإصابة بفيروس يسمى (Coxsackie B) والتي ينتج عنه تحطم لخلايا البنكرياس للأفراد الذين لديهم القابلية الوراثية لذلك ونتيجة لذلك تظهر مناعة ذاتية تقوم

بتدمير خلايا البنكرياس، ومنطقة هلا تقع على الكروموسوم رقم ٦ (6 P21-6P23) وتتكون من أربع مناطق A, B, C, D (DR), وكل منها له عدة أليلات وتورث نتيجة ارتباطها ببعضها وتورث كوحدة (Haplotype). ويمكن تحديد القابلية للإصابة باستخدام دلالات (Markers).

وجين إنتاج الأنسولين في الإنسان يوجد في منطقة الكروموسوم ١١ عند 11P5 وهو يبعد عن جين بيتاهيموجلوبين بمسافة ١٤ سنتي مورجان (CM) وقد تم التعرف على تتابعاته التي تبلغ ١٤٣٠ قاعدة.

(ب) داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) ويظهر في الناضجين ويوجد منه نوع نادر تسمى نوع ماسون (Mason) ويورث عن طريق الكروموسومات ومرتبطة بالعائلة.

• تصلب الشرايين والأمراض التاجية

Atherosclerosis and Coronary artery diseases

وتصلب الشرايين ينتج عن ترسب الدهون على الغشاء الداخلي المبطن للشرايين والتي تمهد لحدوث تخثر موضعي ثم ينكمش بعد ذلك إلى موضع ليفي أو متكلس ونتيجة لهذا يحدث تضيق أو اختناق في مجرى الشريان وتقل كمية الدم التي تغذي الأنسجة.

وأمرض الشرايين التاجية والدماغية تحدث طبيعياً في الشيخوخة. وهي عيب أو استعداد وراثي أو خليط منهما ويصيب بعض الأفراد في العقد الثاني من العمر. ومعظم حالات أمراض الشريان التاجي لا تورث بطريقة بسيطة بالرغم من أن لها عاملاً عائلياً (Familial component) فأقارب المريض من الدرجة الأولى يصل نسبة حدوث المرض بهم أكثر من ٦ مرات عن الأفراد العاديين. ويعتقد أن هناك جينات متعددة ومختلفة تشترك في جعل الفرد أكثر قابلية للإصابة بالتصلب الشرياني وأمراض الشريان التاجي (تم التعرف عليها بواسطة مشروع خريطة الجينوم البشري) بالإضافة إلى تواجد العوامل البيئية المناسبة لحدوث هذه الأمراض مثل التدخين والسمنة المفرطة ولكن لم يتحدد بدقة أي من الجينات لها الأهمية الرئيسية في تحديد القابلية للإصابة.

ومن المعروف أن التحكم الوراثي للدهون البروتينية (Lipoproteins) هام حيث إن هناك ارتباطاً بين زيادة مستوى هذه الدهون منخفضة الكثافة (LDL) وكذلك انخفاض مستوى الدهون البروتينية ذات الكثافة المرتفعة في البلازما (HDL). وقد وجد أن زيادة (LDL) يمهد لحدوث تصلب الشرايين في الأفراد وأن (HDL) يحمي الفرد ضد هذا المرض والعكس صحيح.

ويعتبر نقص مستوى (HDL) في البلازما بمثابة إشارة لحدوث المرض. ويعتبر البروتين (apo A-1) والذي يصنع بالكبد ونقصه يؤدي إلى انخفاض مستوى (HDL) في البلازما. وقد تم التعرف على الجين المسئول عن إنتاجه (apo A-1) ويستخدم الآن كمجس (Probe) للكشف عن هذا الجين.

ويحدث تصلب الشرايين في الأفران إذا ما حدثت بعض التغييرات في إنتاج النيوكليوتيدى أو القاعدى فى هذا الجين حيث يؤدي إلى حدوث مستوى شاذ من (HDL) فى البلازما. وتوجد أيضاً جينات مسئولة عن إنتاج apoprotein والفيبرونوجين (Fibrinogens)، ومستقبلات (LDL)، ويوجد أيضاً ٣ عوامل أو آليات بجوار جين الأنسولين ولها ارتباط بزيادة السمنة والضغط والجلوكوز الدم والدهون. وتستخدم الآن دلالات (DNA markers) مختلفة لتحديد الاستعداد للإصابة بهذه الأمراض.

• علاج أمراض الإنسان

الهدف من تقنية العلاج بالجينات هو علاج أمراض الإنسان أو إزالة الخلل الوراثى الموجود بالخلية أو إضافة أطقم وراثية جديدة ويلزم هذا ما يسمى (بالتدخل الجينى) كما يستلزم تواجد خريطة كاملة لكل جينات الإنسان وفهم تركيب هذه الجينات وأدائها الوظيفى وعلاقتها بغيرها من المحتوى الجينى وهذا ما يتم حالياً فى مشروع الخريطة الوراثية البشرية (Human Genome Project) والذي بدأ منذ عام ١٩٩٠ وسوف ينتهى فى عام ٢٠٠١، حيث تتم الدراسة وتحديد ما يربو على ٣.٣ بليون وحدة وراثية. وسوف يأتى الحديث عن هذا المشروع لاحقاً.

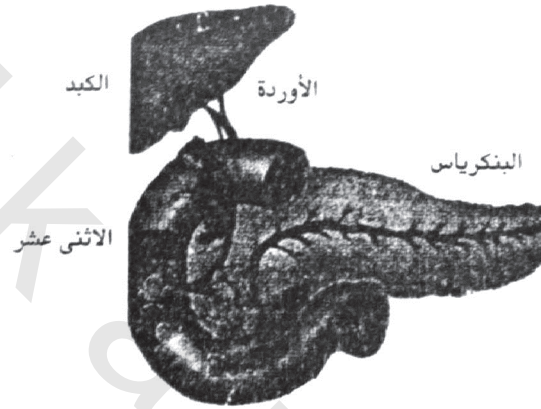
• تطلعات وأبجى العلاج الجينى لداء السكرى

هناك الكثير من الدراسات البحثية لإمكانية تطبيق علاج مرض السكر ومن أهم هذه الحالات:

١ - عملية التحكم فى جينات الخلايا الكبدية لتقوم بإفراز هرمون الأنسولين بديلاً عن خلايا البنكرياس التالفة. وقد تمكن العلماء فى جامعة ميامى بالولايات المتحدة الأمريكية من زراعة خلايا لانجرهانز البنكرياسية والتي تفرز هرمون الأنسولين فى القروء دون تعرض للفظ أو

التدمير بواسطة الجهاز المناعي ودون استخدام الأدوية المثبطة لجهاز المناعة التي تؤخذ مدى الحياة في حالات زرع الأنسجة.

٢ - محاولة نقل وظيفة خلايا البنكرياس (*) إلى الكبد من خلال زرع الأنسجة وليس نقل خلايا البنكرياس التي تنتج الأنسولين أو ما يسمى هندسة الكبد وراثياً. وذلك من خلال إدخال الجين الذي يصنع عادة البروانسولين (الأنسولين الأولي) وكذلك إدخال الجين المسئول عن تنظيم الجلوكوز وإدخالهما إلى خلايا الكبد وقد تكلفت المراحل الأولى لهذه الطريقة با لنجاح في حيوانات التجارب (الشكل ٣٨).



شكل (٣٨) : نقل وظيفة خلايا البنكرياس إلى الكبد

• انسداد الشرايين

١ - العلاج الجيني لتصلب الشرايين: وقد نجحت التجارب الأولية لهذه الطريقة المسماة تثبيط جين إعادة التمام خلايا الجدار الداخلي للشرايين (Antisense Cyclin Gi) ويتم ذلك بحقن الجينات المسئولة في خلايا جدران الشرايين وخاصة لعلاج تصلب الشرايين الناتج عن ترسب الدهون الضارة على جدرانها تدريجياً وهي تفقد مرونتها وينتج ضيق قطر الشريان. وبالتالي نقص كمية الدم التي تصل إلى أعضاء الجسم المختلفة من خلال هذا الشريان. كذلك تطبق في حالات تصلب الشرايين للقلب ولكن بطريقة تسمى (Angiogenesis) وهو تكوين أوعية دموية جديدة في جزء العضلة التي تعاني نقصاً في تدفق الدم. ويتم ذلك على مراحل:

- فتح مجرى الدم في عضلة القلب.

* وقد تم هذا البحث باستخلاص خلايا لانجرهانز (خلايا بيتا) من بنكرياس أشخاص موتى وتم حفظ هذه الخلايا حية ثم تم حقنها في الوريد البابي للكبد الذي أوصلها بعد ذلك إلى الكبد من خلال الدم واستقرت هذه الخلايا في الكبد وأنتجت هذه الخلايا هرمون ال أنسولين وقد نجح هذا البحث أيضاً على ثمانية أشخاص من مرض السكر ولم يلفظ الجسم هذه الخلايا.

- نقل جينات تعمل على تكوين شرايين جديدة فى خلايا الجدار الداخلى للشريان أو استخدام فيروسات حاملة لهذا الجين لتصيب خلايا الجدار الداخلى وتدمج هذا الجين فى المحتوى الوراثى للخلايا التى تقوم بعمل شرايين جديدة.

كما يمكن تطبيق هذه الطريقة بواسطة قسطرة القلب وأشعة الليزر وذلك أثناء توسيع الشرايين الضيقة ثم عمل قنوات دقيقة جداً بواسطة شعاع الليزر فى المنطقة التى تخلو من الشرايين حيث يزرع الجين داخل أنسجة عضلة القلب للبحث عن تكون أوعية دموية جديدة لتغذية عضلة القلب بدلاً من الشرايين التاجية التى أصابها التصلب والجلطات.