

عوامل شفائك الكامنة في جسمك^(*)

يمكن لإعادة برمجة خلايا مأخوذة من جسمك
أن تهبها الطاقة العلاجية التي تتمتع بها الخلايا
الجدعية الجنينية، بعيدا عن الجدل السياسي.

<K>. هوشدولنغر

جهودا حثيثة كبيرة بغية فهم وضبط
الإمكانية الهائلة للخلايا الجذعية الجنينية
لإنتاج نسج حسب الطلب لاستخدامها في
الطب والأبحاث، إضافة إلى مواجهة الجدل
السياسي والأخلاقي الذي يثيره استخدام
الأجنة، والعقبات العلمية والآمال الكاذبة
التي ولدتها «الاختراقات العلمية»^(٤) السابقة
التي لم يحالفها النجاح. ولهذا، أصيب علماء
الخلايا الجذعية بالدهشة وخامرهم بادي الأمر
بعض الشك في نتائج الفريق الياباني. غير
أنني استطعت في مختبري ذاك الصباح أن
أرى بأم عيني نتائج اتباع طريقة «ياماناكا».
وقد تمكن أيضا علماء آخرون من إعادة
إنتاج ما أنجزه هذا العالم الياباني، وظهرت
تقنيات محسنة للحصول على الخلايا iPSCs
واختبارها سريريا خلال السنوات القليلة
المنصرمة. واليوم يعمل آلاف العلماء في العالم
على تطوير القدرة الكامنة للخلايا iPSCs من
أجل فهم ومعالجة الأمراض البشرية
التي لاتزال تتحدى وسائل
العلاج كالداء السكري من

لا أنسى انفعالي صباح أحد أيام شتاء
عام 2006 حينما دققتُ النظر عبر عدسة
المجهر في مختبري ورأيت مستعمرة خلايا
بدأت تماما كالخلايا الجذعية الجنينية. لقد
تعنقتُ واتخذت شكل كومة صغيرة بعد
انقسامها في طبق پتري petri dish على امتداد
نحو ثلاثة أسابيع. كانت تتوهج بالواسمات^(٢)
markers المتألقة الملونة نفسها التي يعدها
العلماء إحدى علامات كثرة قدرات^(٣) الخلية
الجنينية، وهذا يعني إمكان توليدها أي نمط
نسيجي في جسم كائن حي. ولكن الخلايا
التي كنتُ أنظر إليها لم تأت من جنين بل كانت
خلايا اعتيادية لفأرة بالغة بدا أن شبابها
تجدد بإضافة خليط بسيط من الجينات.

هل من السهل جدا إرجاع الساعة
الداخلية لأي خلية حيوان تؤدي إلى الوراء
وإعادتها إلى حالتها الجنينية؟ لم أكن
المتسائل الوحيد في ذلك الوقت. لقد كان
<Sh>. ياماناكا< وزملاؤه [من جامعة طوكيو]
قد نشروا لتوههم دراسة بالغة الأهمية في
الشهر 2006/8 أظهروا فيها صيغتهم لإنشاء
ما دعوه الخلايا الجذعية الكثيرة القدرات
المحرّضة (iPSCs)^(١) بدءا من خلايا جلدية
للفئران. وعلى مدى سنوات، بذل الباحثون

مفاهيم مفتاحية

- إن الخلايا الجذعية الكثيرة القدرات
المحرّضة (iPSCs)^(١) هي خلايا
جسمية ناضجة جرى التدخل فيها
لتغير هويتها وترتد إلى حالة
مماثلة للحالة الجنينية من دون
مساعدة البيوض أو الأجنة.
 - إن إعادة الشباب إلى الخلايا
الجسدية العادية لأي فرد، ومن
ثم تحويلها إلى أي من الأنماط
الخلوية البشرية الـ 220، يمكنها
أن تقدم معالجات جديدة للأمراض
وأن تصنع نسجا تعويضية.
 - يعكف العلماء حاليا على معرفة
كيف تستطيع هذه الخلايا أن
تعكس حركة ساعاتها البيولوجية
وعلى معرفة ما إذا كان النوع
الأحدث من الخلايا الجذعية
سيبرهن على أن قدرته مكافئة
لقدره الخلايا الجنينية.
- محررو ساينتفيك أميركان

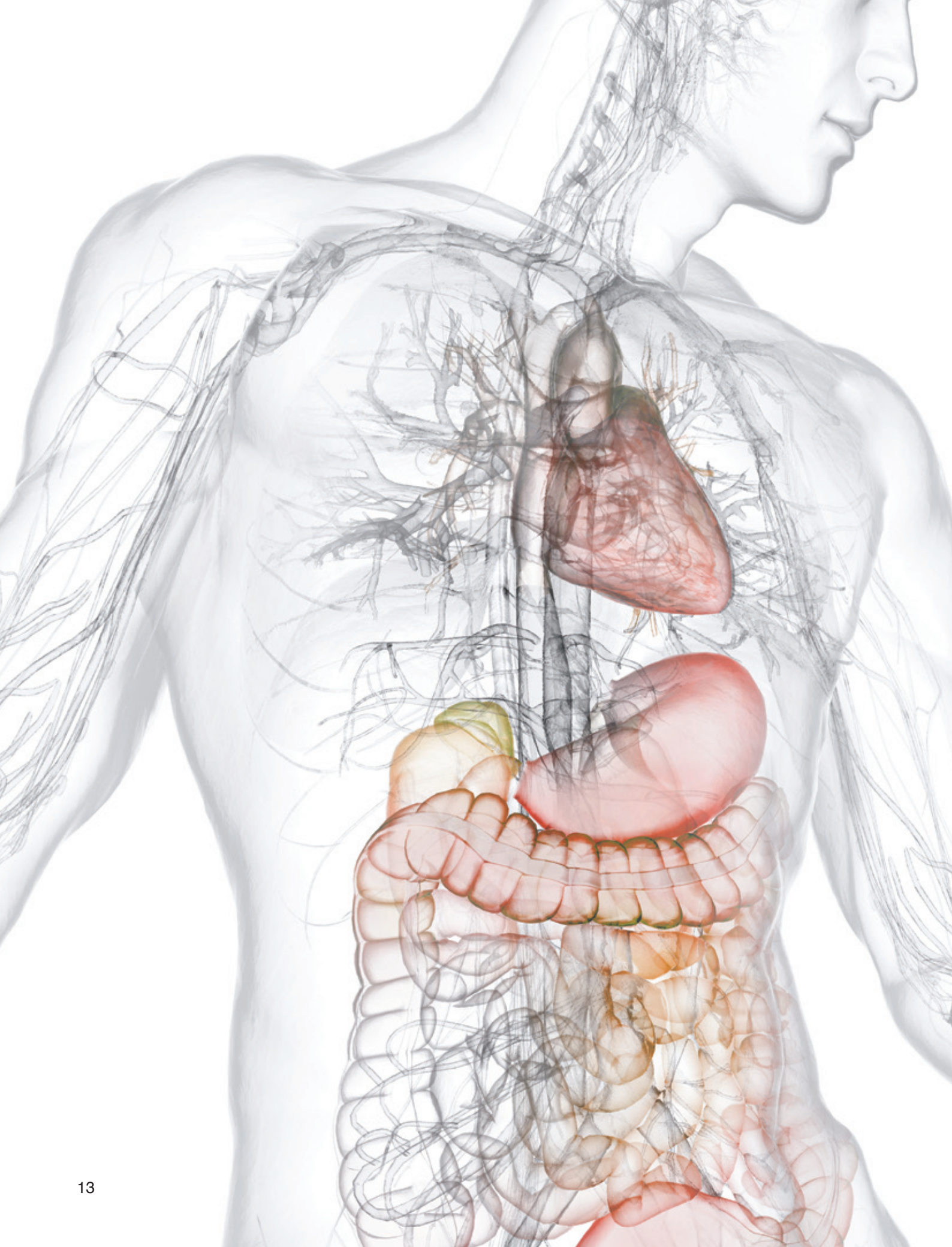
(*) Your Inner Healers

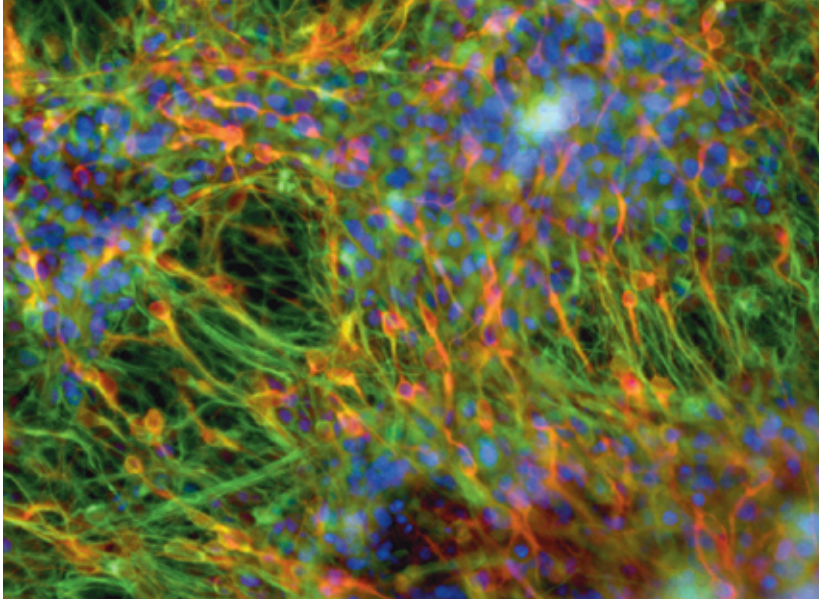
(١) induced pluripotent stem cells

(٢) أو العلامات.

(٣) «pluripotency» كثرة القدرات، و«multipotency» تعدد القدرات.

(٤) break throughs أو الفتوح العلمية.





النمط 1 وداء ألزهايمر وداء باركنسون. وقد أدى إمكان تغيير هوية الخلية بمجرد إيصال بعض الجينات المختارة إلى تحويل طريقة تفكير العلماء في تطور الإنسان أيضا.

وعلى مرّ العصور، حلم البشر بإيجاد نبع الشباب^(١) للتخلص من عواقب الشيخوخة والمرض، والقدرة على إعادة خلية بالغة إلى حالة جنينية توحى بالتأكيد أن الإنسان قد اقترب من تحقيق حلمه أكثر من أي وقت مضى. ومما لا ريب فيه أن هذه التقنية لا تزال في بداياتها، ولا بدّ من الإجابة عن أسئلة عديدة مهمة قبل أن يتمكن المرء من معرفة هل ستُغير الخلايا iPSCs طريقة الممارسة الطبية، أو حتى هل ستبرهن في الواقع على أنها مكافئة للخلايا الجذعية الجنينية الأكثر إثارة للجدل.

قوة بدئية (منشمية)^(*)

يجب على كل باحث إدراك الصفات التي تجعل الأجنة متميزة جدا كي يدرك الآمال التي أثارها اكتشاف الخلايا iPSCs. فالدراسات الحالية للخلية iPSC تعتمد اعتمادا كبيرا على التقنيات والمفاهيم التي تم التوصل إليها من خلال البحث في الخلايا الجنينية على امتداد السنوات الثلاثين الماضية، وخصوصا ظاهرة كثرة القدرات. وعادة يتبع تطور الثدييات طريقا وحيدا الاتجاه، فيه تصبح الخلايا تدريجيا أكثر تخصصا وأقل قدرة على التحول مع الزمن، وهي سيرورة تسمى التمايز differentiation. وليس لدى جميع خلايا الجنين القدرة على أن تصير أيّا من الـ 220 نمطا خلويا في جسم الإنسان إلا في فترة قصيرة مبكرة جدا في أثناء التطور. ويولد استخلاص تلك الخلايا وإنماؤها في مزرعة (مستنبت) culture خلايا جذعية جنينية. وإن قدرة الخلايا الجذعية الجنينية الحقيقية على المحافظة غير المحدودة على قدرة تكوينها لأيّ نمط نسيجي تُعرّف المصطلح «كثيرة القدرات» pluripotent. تغدو الخلايا الجذعية، حتى في مرحلة

وعدّ بإيجاد علاج^(**)

جرى توليد العصبونات neurons (هي الأعلى) من خلايا محرّضة كثيرة القدرات صُنعت من خلايا جلدية لمرضى مصابين بداء باركنسون. وبالمقدرة على أخذ خلية جسدية ناضجة وتحويلها إلى حالة جنينية، ثم إلى أي نمط نسيجي مرغوب، سيكون بوسع العلماء دراسة كيف تنشأ أنواع من الأمراض، وتطوير أدوية تجريبية تعيق سيرورة هذه الأمراض، وفي النهاية إنتاج نسج تعويضية سليمة لاستخدامها في المعالجات.

على مرّ العصور،
كان البشر
يحلّمون بإيجاد
«نبع الشباب»
للتخلص من
عواقب الشيخوخة
والمرض.

متأخرة من الحياة الجنينية، متخصصة إلى حد أنها لا تستطيع أن تعطي فيه إلا فصائل معينة من الأنماط الخلوية، كتلك الموجودة في العضلات والعظام. وهذه الخلايا تعتبر متعددة القدرات multipotent؛ إذ لم تعد كثيرة القدرات. إن جميع ما يتبقى من تلك الأسلاف في إنسان بالغ هو ما يدعى الخلايا الجذعية البالغة التي تعوّض نقص الخلايا الناضجة في النسج. وعلى سبيل المثال، تعيد خلايا الدم الجذعية باستمرار توليد الأنماط الخلوية والمناعية الاثني عشر المختلفة، وتتولى الخلايا الجذعية الجلدية مسؤولية إعادة إنماء جلدنا وشعرنا كل بضعة أسابيع.

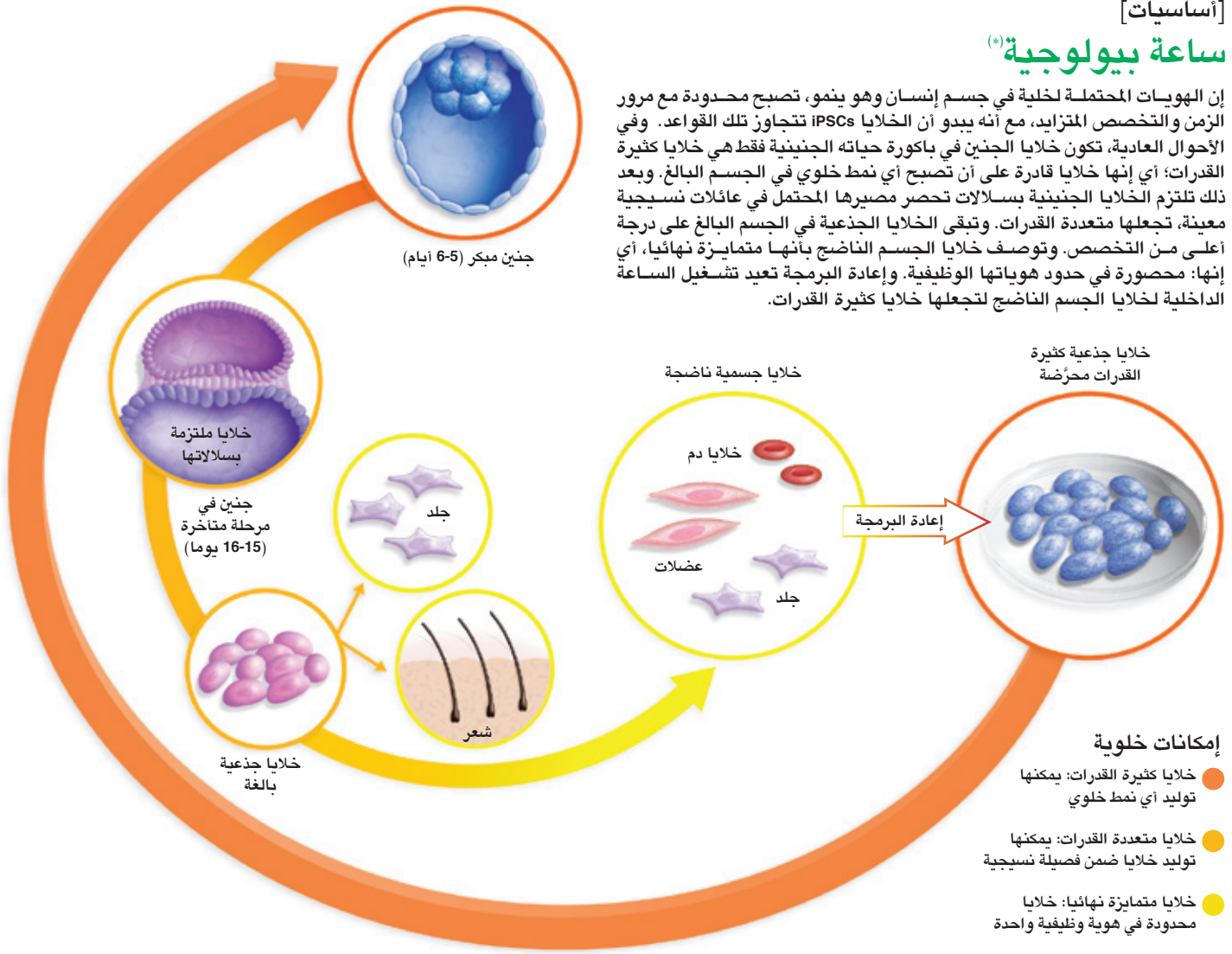
إن الأمر الوحيد الذي لا يحدث إطلاقا في الظروف الاعتيادية في الثدييات هو زوال تمايز الخلايا، أي ارتدادها إلى نمط أكثر بدائية. وفي الحقيقة، إن الاستثناء الوحيد لهذه القاعدة هو الخلايا السرطانية التي يمكن أن تصبح أقل تمايزا من النسيج الذي تنشأ فيه بادئ الأمر. ولسوء الطالع، بوسع بعض الخلايا السرطانية أيضا أن تستمر بالانقسام إلى ما لانهاية مُظهرَةً تخلّدا^(٢) شبيها بما تظهره الخلايا الكثيرة القدرات.

وحتى وقت قريب، كانت الطريقة الوحيدة

Primordial Power (*)
Therapeutic Promise (**)
Fountainwv of Youth (١)
immortality (٢)

ساعة بيولوجية^(*)

إن الهويات المحتملة لخلية في جسم إنسان وهو ينمو، تصبح محدودة مع مرور الزمن والتخصص المتزايد، مع أنه يبدو أن الخلايا iPSCs تتجاوز تلك القواعد. وفي الأحوال العادية، تكون خلايا الجنين في باكورة حياته الجنينية فقط هي خلايا كثيرة القدرات؛ أي إنها خلايا قادرة على أن تصبح أي نمط خلوي في الجسم البالغ. وبعد ذلك تلتزم الخلايا الجنينية بسلاسل تحصر مصيرها المحتمل في عائلات نسيجية معينة، تجعلها متعددة القدرات. وتبقى الخلايا الجذعية في الجسم البالغ على درجة أعلى من التخصص. وتوصف خلايا الجسم الناضج بأنها متميزة نهائياً، أي إنها: محصورة في حدود هوياتها الوظيفية. وإعادة البرمجة تعيد تشغيل الساعة الداخلية لخلايا الجسم الناضج لتجعلها خلايا كثيرة القدرات.



القدرات مفصلة حسب الطلب لتحل محل أي نسيج أصابه الضرر عقب أذية أو مرض. وقد ظهر هذا الاهتمام منذ الإعلان عن استنساخ النعجة دوللي عام 1997 وعن استنساخ خلايا جذعية جنينية عام 1998. ويبدو فعلاً أن عوامل غير مفهومة جيداً داخل البيضة تعيد على نحو حقيقي شباب المادة الوراثية إلى الخلية المانحة البالغة، ويصل التأثير حتى إلى القسّمات الطرفية telomeres - وهي القلائس التي تحمي نهايات الكروموزومات

الاستنساخ^(**)

يمثل نقل نواة خلية ناضجة إلى بيضة طريقة أخرى من إعادة برمجة دنا شخص بالغ إلى حالة جنينية. ولأسباب مجهولة حتى الآن أخفقت محاولات اشتقاق خلايا جنينية من أجنة نساقل بشرية.

لإرجاع الساعة التطورية لخلية بالغة عادية تعتمد على دُولبات⁽¹⁾ معقدة للاحتيال عليها كي تتخذ سلوك خلية جنينية، وهي سيرورة تدعى إعادة البرمجة الخلوية cellular reprogramming. وأقدم طريقة للتوصل إلى إعادة البرمجة هذه، تتمثل بنقل نواة الخلية الجسدية⁽²⁾، أو الاستنساخ⁽³⁾، الذي يقتضي حقن المادة الوراثية من خلية بالغة إلى خلية بيضة⁽⁴⁾ نزع دناها (DNA). ويتطور هجين البيضة والدنا⁽⁵⁾ هذا إلى جنين في مرحلة مبكرة ومنه يمكن أن تُستخلص خلايا جذعية كثيرة القدرات.

وقد لقي نقل النواة اهتماماً كبيراً لأنه وسيلة ممكنة لإنتاج خلايا جذعية كثيرة

(*) A Biological Clock

(**) Cloning

(1) manipulations أو منابلات.

(2) somatic cell nuclear transfer

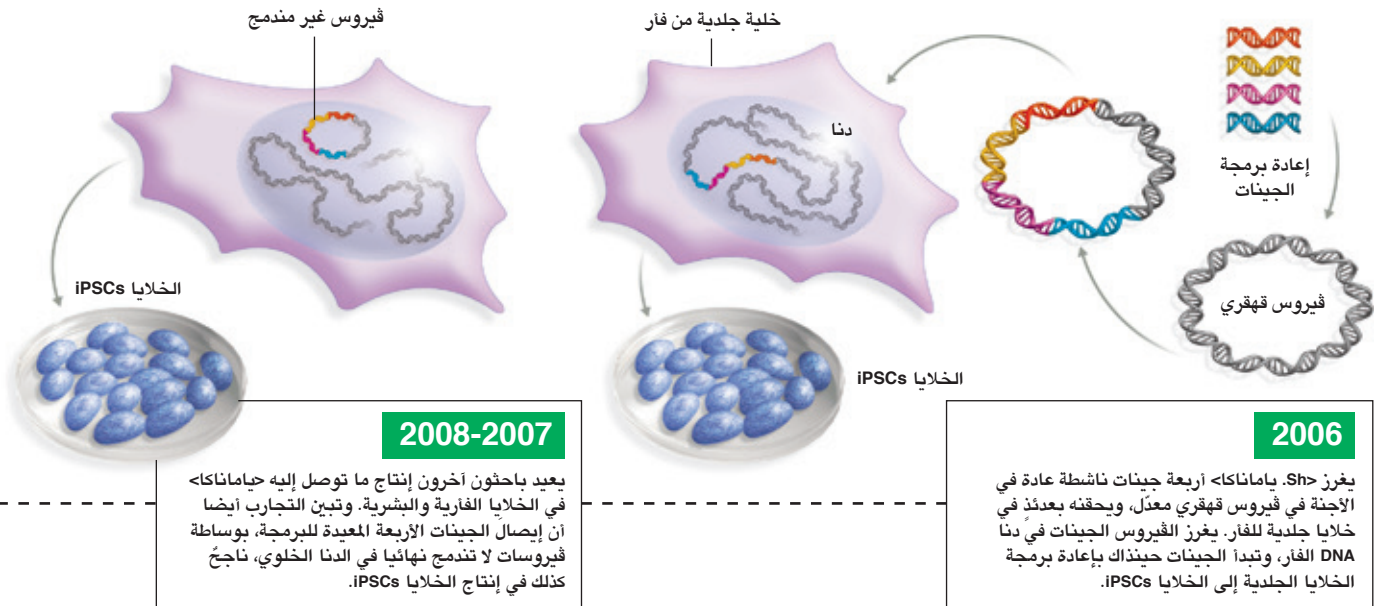
(3) cloning

(4) egg cell

(5) DNA-egg hybrid

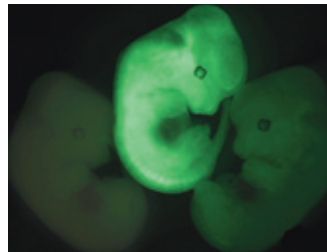
تقدم سريع نحو إرجاع أمن لشباب الخلايا(*)

قبل أربع سنوات فقط بين العلماء في اليابان لأول مرة أن بإمكان مجموعة من الجينات المنقولة بفيروس قهقري أن تحول خلايا جلدية لفئران بالغة إلى خلايا جذعية كثيرة القدرات. ومنذ ذلك الحين يعمل الباحثون على تحقيق الغاية ذاتها بطرائق أكثر بساطة وأمانا وفعالية، وهذه خطوات مفتاحية لجعل المداواة حقيقة واقعة.



ومنحتها هوية الخلايا الكثيرة القدرات. ومع مزيد من التجارب وجد «ياماناكا» أن أربعة جينات فقط هي: *Oct4*، *Sox2*، *Klf4*، *c-Myc* كانت في الحقيقة ضرورية لإنتاج الخلايا iPSCs.

وحالما نجحت عدة مختبرات مستقلة، بما فيها مختبري، في تكرار الحصول على تلك النتائج، أوضحت هذه الحيلة السحرية حقيقة بيولوجية. وقد تمّ حتى الآن إعادة برمجة نحو 12 نمطا خلويا بالغا مختلفا إلى خلايا iPSCs من أصل ما مجموعه أربعة أنواع مختلفة (فأر، إنسان، جرد، قرد)، ومن المؤكد أن تتبع ذلك أنماط أخرى. إن اكتشاف الخلايا iPSCs مثير جدا للباحثين في مجال الخلايا الجذعية، لأنهم يستطيعون بواسطته التغلب على تعقيدات الاستنساخ التقنية واجتناب معظم القيود الأخلاقية والقانونية المتصلة بأبحاث الأجنة البشرية. ولكن هذا النمط الخلوي الكثير



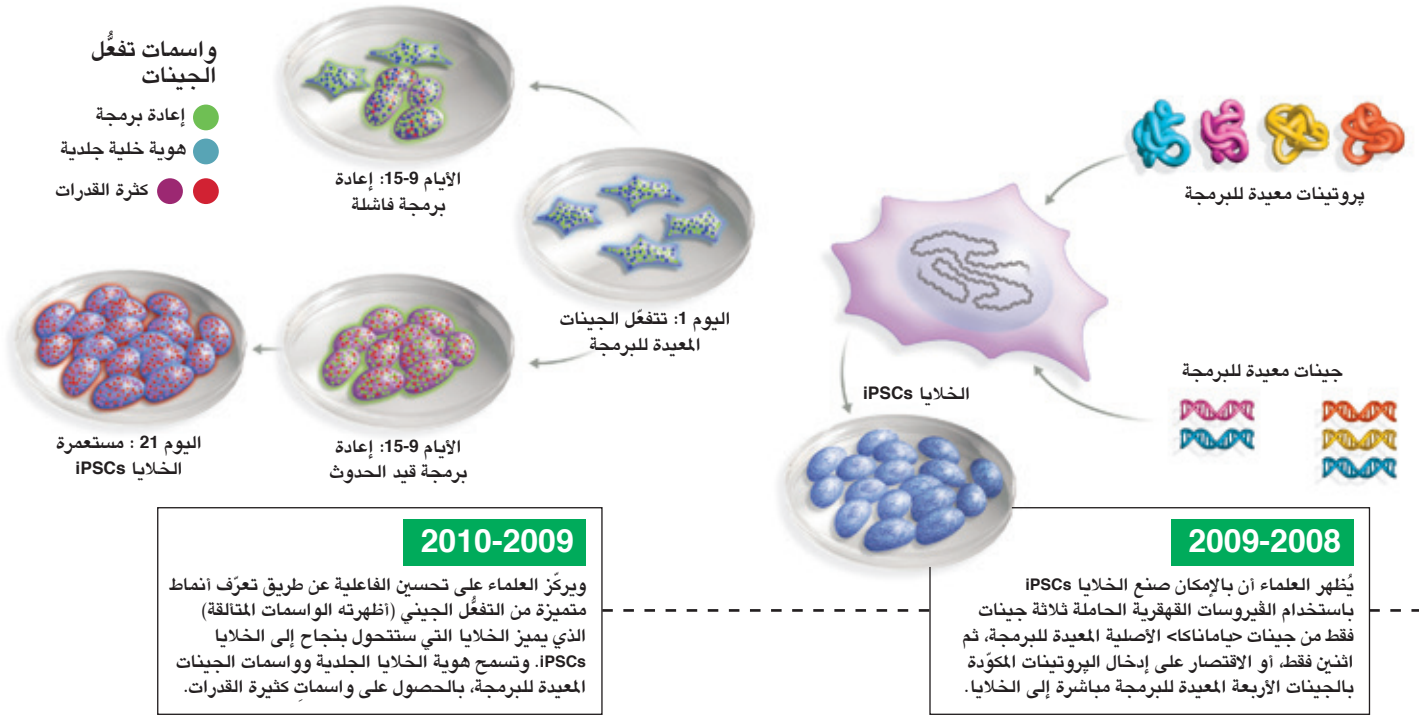
اختبار قدرة الخلايا الفعلية (**)

إن الاختبارات المعيارية الحاسمة التي تجريها المختبرات لتقرير ما إذا كانت الخلايا الجذعية خلايا كثيرة القدرات فعليا تهدف إلى إيضاح قدرة الخلايا على تصنيع أي نمط نسجي في الجسم. وعلى سبيل المثال، يجب على الخلايا الكثيرة القدرات الموسومة بالتالي أن تندمج في جسم الفأرة التي هي قيد النمو (الأخضر الفاتح في الأعلى). إن إيجاد طرق بديلة لإثبات كثرة قدرات الخلايا iPSCs البشرية هو هدف مهم.

التي تهترئ مع تقدم السن - التي تترمم وترتد إلى حالة فتية. ولكن مع التقدم الذي أحرز في مجال الحيوانات، إلا أن محاولات إنتاج خلايا جذعية جنينية بالاستنساخ (الاستئصال) باءت بالفشل.

تجاوز «ياماناكا» وفريقه هذا الطريق المسدود باتباع أسلوب جديد لتحويل الخلايا البالغة مباشرة إلى خلايا كثيرة القدرات من دون استخدام البيوض والأجنة. و عوضا عن إدخال المادة الوراثية البالغة إلى البيضة، رأوا أن إدخال الجينات النشيطة عادة فقط في الأجنة إلى خلية بالغة قد يكفي لإعادة برمجة تلك الخلية إلى حالة شبيهة بالجنينية. وكان إنجازهم الأول هو تعرف خليط من 24 جينا مختلفا تفعّلت في الخلايا الكثيرة القدرات ولكن بقيت خاملة في الخلايا البالغة. وحينما جرى إدخالها في خلايا جلدية باستخدام وسائل توصيل من فيروسات قهقرية retroviruses أعادت هذه الجينات على نحو شبه سحري برمجة هوية الخلايا الجلدية

(*) Rapid Progress toward Safe Cell Rejuvenation (1)
(1) Testing cells True Potential (1)



القدرات له مشكلاته الخاصة. وإن ضبط الجودة والأمان هو ما تركّز عليه الآن بصفة أساسية أبحاث الخلايا iPSCs، إذ يسعى العلماء إلى ترسيخ حقيقة هذه الخلايا وما باستطاعتها أن تفعله.

أزمات هوية(*)

على الرغم من أن مستعمرات الخلايا iPSCs قد تبدو تحت المجهر كالجذعية الجنينية ويمكنها أن تظهر الواسمات الجزيئية التي تتسم بها الخلايا الكثيرة القدرات، فالبرهان القاطع على كثرة قدراتها يأتي من الاختبار الوظيفي. والسؤال المطروح هو: هل تستطيع هذه الخلايا أداء جميع ما بوسع الخلية الكثيرة القدرات - وفقاً للتعريف - أن تؤديه؟ فحتى مستعمرات الخلايا الجنينية يمكنها أن تحوي بعض الخلايا التي لا تُظهر صفة كثرة القدرات لخلية جذعية جنينية حقيقية، وقد طوّر العلماء بضعة اختبارات روتينية لقياس صفة كثرة قدرات الخلية. فهذه

(*) Identity Crisis
(1) germ cells أو sex cells خلايا جنسية.

خلايا مفصلة خصوصا لمعالجة الأمراض^(*)

إن القدرة على تحويل خلايا من الجلد أو الدم إلى خلايا iPSCs ومن ثم إلى أي نمط خلوي آخر قد تشفى من الأمراض بطريقتين: ففي المستقبل القريب جدا سيتاح ذلك بالسماح للعلماء بـ «نمذجة» الأمراض واختبار العقاقير في طبق بترى، وربما في عقد مقبل بواسطة إصلاح النسخ المصابة أو استبدالها.

الوضع الراهن

- يجري استخدام الخلايا iPSCs البشرية لتوليد 12 نمطا نسيجيا، بما في ذلك خلايا تمثل اضطرابات مختلفة كداء باركنسون والداء السكري.
- جرت «معالجة» أعراض ضمور العضلات الملساء وخلل الوظائف المستقلة العائلي في الخلايا المزروعة.

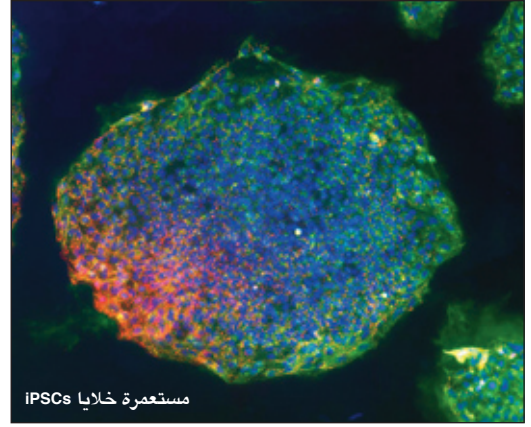
الهدف التطبيقي

نمذجة المرض
تحويل الخلايا iPSCs المأخوذة من المرضى إلى نمط نسيجي مصاب، ومن ثم دراسة ترقى المرض واستجابات تلك الخلايا للعقار.

المداواة الخلوية

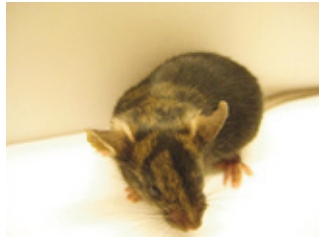
هدفها تحويل الخلايا iPSCs المشتقة من إنسان مريض إلى خلايا سليمة صالحة للزرع في ذاك الفرد.

- 10 سنوات أو أكثر في المستقبل.
- تم زرع عصبونات مشتقة من الخلايا iPSCs في جردان لمعالجتها من أحد أشكال داء باركنسون.
- لقد أدى استخدام الخلايا الدموية السلفية المشتقة من الخلايا iPSCs ومعها جينات فقر الدم المنجلي المصححة، إلى شفاء الفئران من المرض.



ولما كان العلماء غير قادرين أخلاقيا على تطبيق أشدّ اختبارات كثرة القدرات صرامة، أي حقن الخلايا iPSCs المأخوذة من البشر في الأجنة البشرية، كان من المهم جدا ضمان وفاء هذه الخلايا البشرية المستخدمة بجميع المعايير الأخرى لكثرة القدرات. وتشمل هذه اختبارات الكبت الكامل للفيروسات التي تكمن فيها قابلية الإيذاء والمستخدم لإيصال الجينات المعيدة للبرمجة. وعلى سبيل المثال، يُذكر أن أعضاء فريق «ياماناكا» اكتشفوا أن ثلث الفئران التي ولدوها بحقن الخلايا iPSCs في أجنة فئران قيد التطور تشكلت لديها فيما بعد سرطانات نجمت عن بقاء بعض النشاط الفيروسي القهقري الذي كان واجبا كبجه.

إن إحدى المشكلات الأساسية في استخدام الفيروسات القهقرية كوسائل لإيصال الجينات هي أن هذه الأنواع من الفيروسات (وأحد أمثلتها فيروس الإيدز HIV) تدمج ذاتها مباشرة في طاق دنا الخلية المضيفة (الثوية)، وبذا تصبح جزءا من جينومها (مجينها) genome. فهذه



ضبابية الأخلاق^(**)

إن حقن الخلايا iPSCs في جنين فأر قيد النمو يعطي حيوانا خيّمريا (ذا خلايا مختلفة المنشأ الوراثي) (في الأعلى) يُظهر وجود خلايا غريبة في خليط الوان فروته. من الناحية النظرية، يمكن للتقنية ذاتها أن تولد جنينا بشريا خيّمريا؛ كما يمكن نظريا للخلايا iPSCs أن تولد نطفة وبيضة لإنتاج جنين بشري بطريق الإخصاب التقليدي في الزواج. وهكذا، قد تطرح كثرة قدرات الخلايا iPSCs بعضا من المشكلات الأخلاقية ذاتها التي تطرحها أبحاث الأجنة البشرية.

للبرمجة إلى خلايا جلدية هي في الغالب غير متوقفة عن العمل على نحو كامل، وأن جينات مهمة في دنا الخلايا الأصلي غير مؤهبة للعمل على نحو كامل أيضا؛ وينتج من هذا خلايا فقدت هويتها الخلوية الجلدية دون أن تربح هوية الخلايا الكثيرة القدرات. ولذلك، ليست هذه الخلايا التي أُعيدت برمجتها جزئيا مؤهلة كي تُعدّ خلايا أصيلة كثيرة القدرات.

والدراسات الجارية للخلايا iPSCs التي تجتاز جميع اختبارات كثرة القدرات، تهدف إلى تحديد دقيق للفوارق التي تميز الخلية «الجيدة» من «السيئة». ومثال ذلك أن <Th>. شلايكر< و>G<. دالي< وزملاءهما [من جامعة هارفرد] تعرّفوا حديثا نموذجا من النشاط الجيني في خلايا جلدية خاضعة للسيرورة الطويلة (قراية 3 أسابيع) التي تجعلها تغير هويتها إلى هوية خلايا كثيرة القدرات. وقد أظهرت هذه الخلايا في أثناء انتقالها واسمات متألّقة ميّزتها في المستعمرة ذاتها من الخلايا التي لن تصبح خلايا iPSCs في نهاية المطاف؛ ولذا يمكن استخدام هذا النموذج مؤشرا مبكرا إلى تحوّل ناجح.

Custom-Tailored Cells to Cure Disease (*)
Ethics Unclear (**)

للتجربة، برهنت على نقص كفايتها لصنع خلايا كثيرة القدرات. وقد لا يتعدى الأمر أن يكون مسألة زمن لا بد من مروره حتى يحل وقتٌ يجد فيه الباحثون العقاقير ذات الخليط والتركيز الملائمين لإعادة برمجة الخلايا إلى خلايا iPSCs من دون استخدام الفيروسات على الإطلاق.

خلايا شافية؟ (**)

لما كانت الخلايا الكثيرة القدرات قادرة على توليد أي نمط من نسيج الجسم، فالتطبيق الأشد استحواذاً على خيال الجمهور هو إمكان استخدامها لإنتاج بدائل للخلايا والأعضاء التي تضررت جرّاء الأمراض، كالعصبونات التالفة بسبب داء باركنسون أو أذية النخاع الشوكي، أو كالنسيج القلبي المتأذي نتيجة نوبة قلبية. فالقدرة على تحويل الخلايا البالغة المأخوذة من متلقي الطعم إلى خلايا كثيرة القدرات ومن ثمّ جعل تلك الخلايا تكوّن النسيج المرغوب، يعني أن قطعة الاستبدال هذه مناسبة على نحو كامل، جينياً ومناعياً، لجسم المتلقي. وفضلاً عن ذلك، يمكن استخدام الخلايا الجلدية التي يسهل الوصول إليها لإنتاج أي نوع من الخلايا المطلوبة، بما في ذلك خلايا الأعضاء والنسج التي يصعب الوصول إليها كالدماغ والبنكرياس (المعتكلة).

وهذه التقنية تقدم أيضاً إمكان إصلاح الطفرات الجينية المسببة للمرض قبل إعادة إدخال الخلايا الجديدة إلى الجسم، وهي طريقة استخدمت في الخلايا الجذعية البالغة التي تعيد على نحو طبيعي توليد بعض النسج. غير أن النجاح كان محدوداً لأنه من المعروف أن تنمية تلك الخلايا الطبيعية ودولبتها شديداً الصعوبة خارج الجسم. وتوحي التجارب الحديثة على الفئران



خلايا للبيع (*)

إن أول منتج تجاري مُسوّق ومصنوع من الخلايا iPSCs البشرية هو منتج خلوي قلبي، اسمه iCell Cardiomyocytes، موجهٌ إلى الشركات الصيدلانية لتستخدمه في اختبار تأثيرات أدوية قلبية محتملة.

القدرة تسمح باستقرار الجينات المضافة على نحو دائم، وبقيتها نشيطة في الخلية المضيفة، ولكن قد يحصل تضرر في الدنا يؤدي إلى تغيرات سرطانية في الخلية حسب المكان الذي ينغرز فيه الفيروس. ولهذا تُبذل الجهود الرامية إلى إنتاج خلايا iPSCs أكثر أماناً. وفي هذا السياق طوّرت مختبرات عديدة طرائق لتفادي دُولبات جينية دائمة للخلايا.

وقد استخدم فريق البحث العامل معي نمطاً معدّلاً من الفيروس العُداني adenovirus، الذي يسبب عادة الزكام لدى البشر، من أجل إيصال الجينات الأربعة المعيدة للبرمجة إلى خلايا الفأر دون اندماجها في الجينوم الخلوي. وتبقى الفيروسات العُدانية داخل الخلايا فترة قصيرة كافية فقط لتحويلها إلى خلايا iPSCs. وحينما قمنا بحقن الخلايا الكثيرة القدرات الناتجة في أجنة الفئران، اندمجت هذه الخلايا سريعاً في الحيوانات التي كانت قيد النمو، والتي كانت جميعها خالية من الأورام حين نضجها. إن هذا الاكتشاف، إلى جانب الطرائق البديلة المتعددة لإنتاج خلايا iPSCs خالية من الفيروسات، سوف يقضي على عقبة كبرى كي يأتي اليوم الذي يمكن فيه استخدام هذه الخلايا مباشرة في المعالجات البشرية.

إن أقصى ما يأمله الباحثون هو إنتاج خلايا iPSCs من دون استخدام أي نمط فيروسي، وأن يعتمدوا بدلاً من ذلك على مجرد تعريض الخلايا البالغة لتوليفة من العقاقير ذات التأثير المحاكي لتأثير الجينات المعيدة للبرمجة. وقد توصل <Sh. دينغ> [من معهد أبحاث سكريبس] و<A.D. ميلتون> [من جامعة هارفرد] وآخرون إلى تعرّف مواد كيميائية يمكنها أن تحل محل كل من الجينات الأربعة المعيدة للبرمجة بحيث تفعّل كل مادة كيميائية مسلك تآثرات جزيئية داخل الخلية بدلاً من أن يفعلها الجين. ولكن حينما خضعت العقاقير الأربعة معاً

هذه الحيوانات أيضا في النهاية بأورام مسخية في الدماغ. ولكن في ضوء التقدم السريع في المكتشفات حتى الآن، يبدو من التفاؤل المعقول تقدير إمكان التغلب على مثل هذه العقبات في غضون 10 سنوات فحسب، وحينئذ يحتمل أن يصبح موضوع غرس الخلايا المشتقة من الخلايا iPSCs جاهزا لبدء الاختبارات على البشر. إلا أنه بوسع الخلايا iPSCs أن تثبت قيمتها العلاجية أسرع من ذلك كثيرا. إن دراسة عدة أمراض مخزّبة للنسج، كالداء السكري من النمط 1 وداء ألزهايمر وداء باركنسون، ومعالجتها محدودتان بقدرة العلماء على حصولهم على الأنسجة المصابة لدراستها أو إنمائها في المزارع مددا طويلة. ولذا يمكن أن تقدم الخلايا iPSCs خدمة جلى فيما يدعى **نمذجة المرض disease modeling**.

وتستند فكرة هذه النمذجة إلى اشتقاق الخلايا iPSCs من خلايا جلد المريض المصاب أو دمه، ومن ثم تحويلها إلى الأنماط الخلوية المرتبطة بالأمراض المستهدفة. وحديثا قام كل من *N. C.* سقندسن <[من جامعة ويسكونسن - ماديسون] و*L.* ستودر <[من معهد سلون كترينج] باشتقاق الخلايا iPSCs من خلايا مرضى أصيبوا على التوالي باضطرابين مدمرين هما: ضمور العضلات الملساء و**خلل الوظائف المستقلة dysautonomia** العائلي، على التوالي. وحينما نقلت الخلايا iPSCs إلى الأنماط الخلوية المصابة في كل من هذين المرضين، أعادت الخلايا المزروعة إظهار الشذوذات كما شوهدت تماما في المرضى.

وقد تسمح هذه السيرورة للباحثين بدراسة تطور مرض ما في طبق پتري مع ميزة امتلاك مخزون لا نفاذ له من الخلايا الجديدة؛ إذ يمكن المحافظة على الخلايا

أن معالجة الأمراض الوراثية بالخلايا iPSCs هي في واقع الأمر ممكنة. وعام 2007 بَيَّن <R. جينيش> [من معهد ماساتشوستس للتقانة] على وجه الخصوص أن بوسع الخلايا iPSCs شفاء فقر الدم المنجلي في الحيوان. وهذا المرض ينجم عن طفرة جينية مفردة تسبب اتخاذ خلايا الدم الحمراء شكلا شبيها بهلال مشوه. وفي هذه الدراسة المبدئية أعاد الباحثون أولا برمجة الخلايا الجلدية من الفئران كي تصبح خلايا iPSCs. وتبع ذلك استعاظتهم عن الجين المسبب للمرض في هذه الخلايا بنسخة أخرى سليمة، وعملوا على أن تصبح خلايا iPSCs «التي أصلحت» خلايا جذعية مكوّنة للدم. وبعد إعادة زرعها في الفئران المصابة بفقر الدم، أنتجت الخلايا الطليعية السليمة خلايا دم حمراء سويّة. وهذه الطريقة يمكن من حيث المبدأ تطبيقها في أي مرض آخر يصيب البشر إن كانت طفرته الجينية الأساسية معروفة.

والسؤال الكبير الذي يطرح نفسه الآن هو: كم سيمر من الزمن قبل أن يصبح استخدام الخلايا iPSCs متاحا لمعالجة البشر؟ للأسباب التي سبقت الإشارة إليها، فإن السلامة ومراقبة الجودة أمران ضروريان جدا يجب التزامهما قبل اختبار أي خلايا مشتقة من الخلايا iPSCs في البشر. ولا يمكن للطرائق الحالية لدفع الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا iPSCs لتصبح أنماطا خلوية ناضجة كاملة التمايز أن تقضي بفعالية على الخلايا الجذعية العرّضية غير الناضجة التي ربما حملت بذرة ورم. ويأتي المثال الذي يؤكد لماذا تعدُّ هذه مشكلة مهمة من تجربة حديثة عُرسّت فيها عصبونات صانعة للدوبامين مشتقة من الخلايا iPSCs، وهي العصبونات التي تغيب لدى مرضى داء باركنسون، في جردان تعاني نوعا من هذا المرض البشري. ومع أن الجردان استفادت بوضوح من الخلايا التي جرى التطعيم بها، فقد أصيبت بعض

المؤلف



Konrad Hochedlinger

أستاذ مشارك في دراسات الخلية الجذعية والبيولوجيا التجديدية بجامعة هارفرد، وعضو الهيئة التدريسية في معهد الخلايا الجذعية بهارفرد ومعهد هوارد هيوز الطبي. وفي مختبره بمستشفى ماساتشوستس العام يعمل المؤلف على فهم بيولوجيا الخلايا الجذعية وإعادة البرمجة الخلوية وإمكان استخدامها في معالجة الأمراض. وهو أيضا مشرف علمي في iPierian، وهي شركة صيدلانية بيولوجية تطور منتجات معتمدة على الخلايا الجذعية.

iPSCs الأصلية زمتنا غير محدود. وغاية ما يهدف إليه العلماء الباحثون والشركات الصيدلانية هو استخدام هذه النماذج في طبق بترى لتحسين فهم سيرورة الأمراض وتعرّف عقاقير جديدة لمعالجتها.

ليس الاستخدام الواعد للخلايا iPSCs بعيد المنال إطلاقاً. ففي الحقيقة، حينما عرض «سقندسن» و«ستودر» مزارعهما الخلوية للأدوية التجريبية في كل دراسة خفّت «أعراض» المرض جزئياً في الخلايا. ويمكن الآن تطبيق هذا المبدأ في أمراض عديدة أخرى علاجاتها ليست متاحة حتى الآن، وخلافاً لزراع الخلايا في أفراد، قد تكون النتيجة تطوير عقاقير يستفيد منها الملايين من البشر.

تحديات وآمال*

مع أنّ الخلايا iPSCs تروغ بوضوح من بعض الجادلات الأخلاقية والقانونية التي تكتنف الخلايا الجينية، لا تزال كثرة قدراتها بحاجة إلى أن تفهم وتضبط على نحو تام. ولهذا تبقى الخلايا الجذعية الجينية المعيار الأمثل لأي نمط خلوي كثير القدرات.

وتشمل الأسئلة المهمة التي لم تلق أجوبة عنها قضية عملية محورها: هل بإمكان تحويل خلايا الجسم إلى خلايا iPSCs، وتحويل الخلايا iPSCs إلى أنماط خلوية مناسبة من الوجهة العلاجية، أن يكونا فعالين إلى درجة تصلح فيها هذه الطريقة للاستخدام على نطاق واسع؛ يُضاف إلى ذلك أن من الأمور التي لم تحل بعد هو ما إذا كانت الخلايا iPSCs تحتفظ بأي ذكرى للنمط الخلوي للجسم الذي اشتقت منه، وهو عامل قد يحد من قدرتها على التحول إلى أي نمط خلوي آخر. لقد حصلنا على بعض التبصر insight للآليات التي تتحول بها خلية ناضجة إلى خلية كثيرة القدرات، إلا أن سيرورة إعادة البرمجة - أي كيف تستطيع بضعة جينات فقط إعادة تسليك rewiring برنامج خلية ناضجة بأكمله ليصبح

برنامج خلية جنينية - لا تزال أمراً غامضاً إلى حد كبير.

ومعالجة أسئلة كهذه تتطلب استمرار استخدام الخلايا الجينية نقطة ارتكاز مرجعية، وبذا يتقرر هل بإمكان الخلايا الجذعية الجينية أن تكون أكثر فاعلية في بعض أنماط التطبيقات، وتكون الخلايا iPSCs أكثر فاعلية في أنماط أخرى. وفضلاً عن ذلك، لما كانت الخلايا iPSCs خلايا كثيرة القدرات حقاً، فقد تطرح قضايا أخلاقية شبيهة بما تثيره الخلايا الجينية من مشكلات؛ لأنه، من الوجهة النظرية على الأقل، يمكن استخدام الخلايا iPSCs لتوليد أجنة بشرية [نظر الموطر في الصفحة 18]. ومع ذلك، يعدّ التقدم في مجال إعادة البرمجة الخلوية في السنوات الأخيرة من الناحية العلمية مدهشاً فعلاً. لقد دحضت خطوات التقدم في الاستنساخ واكتشاف الخلايا iPSCs حديثاً المبدأ القديم القائل إن هوية الخلايا تتقرر على نحو غير عكوس حالما يتم تمايزها. وعلى أقل تقدير أثارت كل من التقنيتين إمكان إعادة برمجة هوية خلية جسدية مأخوذة من أحد أنماط النسيج إلى خلية من أي نمط نسيجي آخر بوساطة دَوْلبة (التحكم في) بضعة مفاتيح جينية. إن فهم طريقة عمل التوصيلات الجديدة على المستوى الميكانيكي سيُبقى الباحثين متحمسين وسيشغلهم طوال سنوات قادمة.

والزمن وحده كفيل بإظهار هل ستصبح الخلايا iPSCs في الواقع، أو تقانات قريبة منها، نبع الشباب الجديد. وإنني شخصياً أعتقد أن هذا سيتحقق. ومن المؤكد أن الخلايا iPSCs ستستمر بتأثيرها في طرائق دراسة أمراض عديدة ومعالجتها، وفيها تكمن القدرة على إطلاق ثورة في الطب في القرن الحادي والعشرين تبلغ في قوتها ما بلغته اللقاحات والمضادات الحيوية (الصادات) antibiotics في القرن العشرين.

مراجع للاستزادة

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Kazutoshi Takahasi and Shinya Yamanaka in *Cell*, Vol. 126, No. 4, pages 663-676. Published online August 10, 2006.

Epigenetic Reprogramming and Induced Pluripotency. Konrad Hochedlinger and Kathrin Plath in *Development*, Vol. 136, No. 4, pages 509-523; February 15, 2009.

Induced Pluripotent Stem Cells and Reprogramming: Seeing the Science through the Hype. Juan Carlos Izpisua Belmonte, James Ellis, Konrad Hochedlinger and Shinya Yamanaka in *Nature Reviews Genetics*, Vol. 10, No. 12, pages 878-883. Published online October 27, 2009.