



الجديد في علاج مرض التصلب اللويحي العديدي

أطروحة علمية أعدت لنيل درجة الإجازة في الصيدلة

إعداد الطالبتين:

زينب هيثم جعفر

لين دعاس علي

إشراف:

أ.د. زهير الشهابي

2022

الفهرس

رقم الصفحة	الموضوع	
1	المقدمة	
3	الفصل الأول	
3	التصلب اللويحي العديد	1
3	تعريف التصلب اللويحي العديد	1-1
3	وبائيات التصلب اللويحي العديد	2-1
4	أشكال التصلب اللويحي العديد	3-1
5	الآليات المرضية للتصلب اللويحي العديد	4-1
7	الجديد في الآلية الإمراضية	5-1
8	التظاهرات السريرية	6-1
9	تشخيص التصلب اللويحي العديد	7-1
10	علاج التصلب اللويحي العديد	8-1
10	علاج الهجمات	1-8-1
11	الأدوية المقترحة لعلاج المريض	2-8-1
16	الفصل الثاني	
16	الخلايا الجذعية	2
16	تعريف الخلايا الجذعية	1-2
16	قدرة الخلايا الجذعية	2-2
18	أنواع الخلايا الجذعية	3-2
21	الخلايا الجذعية بين الواقع والتطبيق	4-2

22	هل يستطيع العالم بهزة أنبوب اختبار أن يواجه الاعتراضات الأخلاقية المثارة حول هذا الموضوع	5-2
22	اغتراس الخلايا الجذعية	6-2
25	دور اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم في علاج مرض التصلب اللويحي العديد	7-2
26	مصادر الخلايا الجذعية المستخدمة في الاغتراس	1-7-2
29	التقييم ما قبل إجراء الاغتراس	2-7-2
30	من هم مرضى التصلب اللويحي المرشحون لعملية الاغتراس	3-7-2
32	المعالجة الداعمة	4-7-2
34	مراحل الاغتراس	5-7-2
35	ما هو برنامج التحضير الأكثر ملاءمة	6-7-2
36	مقارنة فعالية الاغتراس مع الأدوية المعدلة لسير المرض	7-7-2
37	الاختلاطات ما بعد الاغتراس	8-7-2
38	نظرة اقتصادية لموضوع الاغتراس	9-7-2
39	تعريف الخلايا الجذعية الميزانشيمية	8-2
40	أصل الخلايا الجذعية الميزانشيمية	9-2
41	ميزات الخلايا الجذعية الميزانشيمية	10-2
43	شيخوخة الخلايا الجذعية الميزانشيمية	11-2
46	مقارنة الخلايا الجذعية المكونة للدم مع الخلايا الجذعية الميزانشيمية	12-2
48	وجهات نظر جديدة	13-2
50	الخلايا الجذعية الميزانشيمية والتصلب اللويحي العديد	14-2
53	نظرة مستقبلية	
54	المراجع	3

54	المراجع الأجنبية	1-3
	قائمة الجداول	
رقم الصفحة	الموضوع	
4	بعض الصفات الرئيسية لأشكال التصلب اللويحي العديد	1
9	أعراض التصلب اللويحي العديد الأكثر شيوعاً والتي يمكن أن تظهر خلال مراحل مختلفة من المرض	2
23	استجابات الاغتراس الذاتي والغيري	3
24	الفرق بين الاغتراس الذاتي والغيري	4
	قائمة الأشكال	5
رقم الصفحة	الموضوع	
3	شكل العصبون المتضرر بالتصلب اللويحي العديد	1
6	الخلايا المناعية وسابتوكيناتها التي تساهم بالآليات الإمبراضية في التصلب اللويحي العديد	2
8	توضع الخلايا البدنية واللمفانية في السحايا	3
10	صورة مرنان مغناطيسي لمقطع أفقي في الدماغ	4
13	لمحة عن التصلب اللويحي العديد	5
15	بعض استخدامات العلاج الخلوي في التصلب اللويحي العديد	6
16	القدرة الهائلة للخلايا الجذعية على إعطاء مختلف أنواع الخلايا	7
17	أنواع الخلايا الجذعية من حيث القدرة	8
20	أنواع الخلايا الجذعية من حيث المصدر	9
21	طريقة إنتاج الخلايا الجذعية المحفزة كثيرة القدرة	10
23	الفرق بين الاغتراس الذاتي والغيري حسب المتبرع	11

26	أ : ازدياد استخدام اغتراس الخلايا الجذعية المكونة للدم في علاج أمراض المناعة الذاتية ولاسيما الاغتراس الذاتي ب : استخدام اغتراس الخلايا الجذعية المكونة للدم بشكل كبير في علاج التصلب اللويحي العديد	12
27	عملية قطف الخلايا الجذعية من نقي العظم	14- 13
28	إضافة DMSO إلى الغريسة	15
28	مجموعة معالجة وفصل الخلايا الجذعية	16
28	جمع دم الحبل السري	17
28	الجهاز الخاص باستخلاص الخلايا الجذعية من الحبل السري	18
29	الجهاز الخاص بفصل مكونات الحبل السري	19
31	مقياس مدى اتساع الإعاقة	20
31	عملية تمايز الخلايا الميزانشيمية	21
40	تأثيرات الخلايا الميزانشيمية	22
42	خصائص الخلايا الميزانشيمية	23
42	التأثير التنظيمي المناعي للخلايا الميزانشيمية	24
45	عمل التيلوميراز	25
46	مقارنة بين الخلايا الجذعية المكونة للدم والميزانشيمية	26
48	عملية انقسام الخلايا الجذعية في النسيج البالغة	27
49	موقع الخلايا الميزانشيمية إيجابية النيستين في نقي العظم	28

1- المقدمة:

اعتقد سابقاً أن الجهاز المناعي لا يمكنه الارتكاس ضد أنسجة الجسم ومهاجمتها، وهو ما وصف حدوده عالم المناعة الألماني بول إيرليتش بأنه " horror autotoxicus أو الرعب الذاتي " مفترضاً استحالة هذه الحدتية وعدم توافقها مع الحياة.

شهد عام 1904م دحضاً لهذه النظرية من خلال اكتشاف مادة موجودة في مصل المرضى الذين يعانون من بيلة الهيموغلوبين الانتبايية الليلية تبين أنها تتفاعل مع كريات الدم الحمراء، وعليه أصبحت فكرة وجود الأضداد و/أو الخلايا المتفاعلة ضد الذات أكثر قبولاً.

يبلغ عدد الأمراض المناعة الذاتية وفقاً لتصنيف الباحثين حوالي 80-100 مرضاً مناعياً ذاتياً محدداً و أكثر من 40 مرض يُشتبه بالأساس المناعي الذاتي له، ولا تزال البشرية حتى اليوم في سعيها المستمر بغية معرفة السبببات الكامنة وراء حصولها ومتابعة عواقبها، وصولاً إلى محاولة إخماد هذه الحدتية المعقدة التي تشكل معضلة كبيرة ذات معدل انتشار يأخذ بالارتفاع، حيث تصيب ما يقارب 8% من مجموع السكان وما يعادل 50 مليون شخص في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها.

تعد أمراض المناعة الذاتية من الأسباب العشرة الأوائل للوفاة لدى النساء دون سن 65 عاماً وما يترتب على ذلك من تبعات اقتصادية واجتماعية كبرى تتمثل بالتغيب عن العمل، ونقص اليد المنتجة الشابة، والتكلفة العلاجية المرتفعة التي بلغت أكثر من 100 مليار دولار في عام 2001 فضلاً عن تأثيرها على الصحة النفسية للأفراد باعتبارها أمراضاً مزمنة (السبب الثاني عالمياً للإمراضية المزمنة) تتسم بهجمات متكررة بمعظمها دون علاجٍ شافٍ.

حاولت نظريات عديدة أن تفسر الآلية الإمراضية منها ما تم نقضه مع الزمن استناداً الى نتائج الدراسات المستمرة ومنها ما يزال محط جدلٍ قائم حتى الآن وقد أتينا على ذكر بعضها خاصة تلك المتعلقة بالتصلب اللويحي العديد، حيث بدأ التفكير بالثالوث المتمثل بالناحية الوراثية والبيئية والتنظيمية المناعية كجامع للعوامل المؤهبة والمسببة بشكل مباشر أو غير مباشر وما تبع ذلك من ابتكار أدوية حديثة شرعت بالدخول في التجارب السريرية تحت رقابة صارمة.

لقد اتسعت رقعة الاختصاصات الطبية التي تُعنى بالأمراض المناعية الذاتية نظراً لتنوع الأعضاء التي تطالها هذه الأمراض، وما دفعنا إلى التركيز على مرض التصلب اللويحي العديد تميزه بإصابة مركز تحكم الجسم وتنوع الأشكال التي يتظاهر بها وما قد يُخلفه من عواقب وخيمة على نوعية الحياة.

يناقش البحث النقاط الأساسية في الآلية الإمبراضية ويعرض وجهات النظر الجديدة التي قد تتغير مفهومنا تجاه هذا المرض وسبل معالجته التي بدأت تأخذ المنحى المناعي الخلوي إذ شكّل اكتشاف الخلايا الجذعية تطوراً علمياً هائلاً ومنعطفاً هاماً في المعالجات الطبية حيث أصبح بمقدور الجسم أن يرمم نفسه بتوفير خلايا جديدة كبديل للتالفة أو المريضة منها، وعلى الرغم من حداثة هذا العلم فقد بات يعوّل عليه اليوم في معالجة الكثير من الأمراض التي وقف الطب عاجزاً أمامها.

إنّ استخدام الخلايا الجذعية في المعالجة السريرية لازال فكرة مستقبلية تتوهج بالآمال بيد أن لإحدى هذه المعالجات تاريخاً من النجاح يرجع إلى العام 1968 م حيث قام الطبيب الأمريكي روبرت غود بإجراء أول عملية ناجحة لاغتراس النقي وما تبع ذلك من معالجة عشرات آلاف المرضى عبر غرائس تمكنت من إصلاح قدرة المريض على إنتاج خلايا دموية ومناعية سليمة.

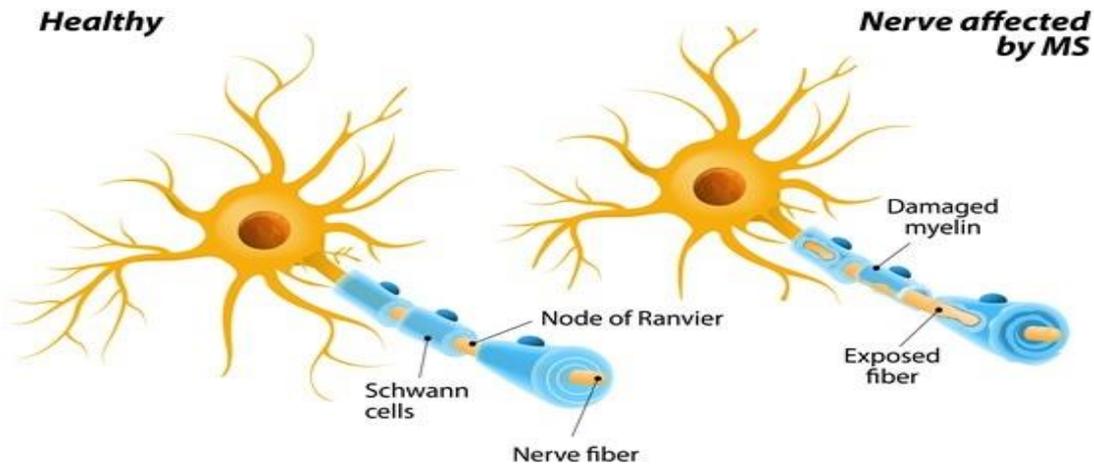
مع تنامي اكتشاف الباحثين لأنماط جديدة من الخلايا الجذعية تنامي الشغف لديهم في إمكانية استبدال أجزاء من الجسم توقفت عن أداء وظيفتها، ومثالها ما يثار حول موضوع استخدام الخلايا الجذعية الميزانشيمية الذي بدأ الحديث عنه منذ أكثر من عشرين عاماً ولا زال حبيس المختبرات العلمية.

لذلك حاولنا أن نسلط الضوء على أنواع الخلايا الجذعية وقدراتها والجدل العلمي والأخلاقي المثار حولها كما تناولنا بشيء من التفصيل آخر ما توصل إليه موضوع اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم بنوعيه الذاتي والغيري في علاج مرض التصلب اللويحي العديد وما الذي يمكن أن يضيفه استخدام الخلايا الجذعية الميزانشيمية والذي يحتاج إلى المزيد من الدراسات والأبحاث للتأكد من فاعليته السريرية.

1-1-تعريف التصلب اللويحي العديد MS Definition:

التصلب اللويحي العديد هو مرض مزيل للنخاعين يهاجم الجهاز العصبي المركزي بآلية سببية غير معروفة. تؤدي مجموعة من العوامل البيئية و الجينية إلى زيادة قدرة الخلايا التائية المختصة بالنخاعين على الدخول إلى الجهاز العصبي المركزي عبر الحاجز الدفاعي العظيم (الحاجز الدماغي الدموي). تحدث هذه الخلايا هنا أذية التهابية منظمة للخلايا قليلة التغصن المنتجة للنخاعين، وغمد النخاعين العازل للأعصاب و محاويز العصبونات. هذا يؤدي إلى العديد من الاضطرابات العصبية المتنوعة كتشنج و ضعف العضلات، فقدان الوظائف الحركية و الحسية و الاضطرابات المعرفية محدثة بذلك مرضاً مناعياً ذاتياً مزمناً مترقياً[1].

MULTIPLE SCLEROSIS



الشكل 1: يوضح شكل العصبون المتضرر بالMS.

1-2-وبائيات التصلب اللويحي العديد MS Epidemics:

قدرت الإحصائيات السابقة إصابة أكثر من (2.5) مليون شخص حول العالم بالتصلب اللويحي العديد، ولكن توصلت اللجنة الأوروبية للبحث و علاج التصلب اللويحي العديد في اجتماع عام 2017 إلى أن هذا الرقم كان عبارة عن سوء تقدير لإصابات التصلب اللويحي العديد لأنهم وجدوا بأن هناك مليون حالة تم الإبلاغ عنها في الولايات المتحدة الأمريكية فقط !. يصيب التصلب اللويحي العديد النساء 3-4 أضعاف الرجال. تعاني النساء من أعراض سريرية بعمر أبكر و يعانين في معظم الأوقات من الشكل

الناكس المعاود من التصلب اللويحي العديد. و من جهة أخرى يعتبر الرجال أكثر قابلية لتطوير الشكل البدئي المترقي في مرحلة متأخرة من حياتهم (قد يكون ذلك متعلقاً بالهرمون الجنسي الذكري التستوستيرون).

غالباً ما تتحسن أعراض التصلب اللويحي العديد في الطور الأخير من الحمل (قد يكون ذلك متعلقاً بالهرمون الجنسي الأنثوي الإستريول). و بذلك نرى بأن الهرمونات الجنسية تمتلك تأثيراً إيجابياً في الوقاية من التصلب اللويحي العديد [1].

1-3 أشكال التصلب اللويحي العديد MS Forms:

يملك التصلب اللويحي العديد أشكال عديدة تبعاً لمراحل تطوره المختلفة. سنذكر في هذا الجدول بعض الصفات الرئيسية لأشكاله المختلفة كما هي مصنفة من قبل لوبلن و فريق بحثه عام 2014 [2].

الجدول 1: يوضح بعض الصفات الرئيسية لأشكال الMS.

الشكل السريري	بعض الصفات الرئيسية
المتلازمة السريرية المعزولة	<ul style="list-style-type: none"> - تتصف ببداية حادة أو تحت حادة لنوبة وحيدة الطور، تقترح الإصابة بالتصلب اللويحي العديد، و التي لم تحقق بعد المعايير الموضوعية حالياً للإصابة بالتصلب اللويحي العديد. - تدوم النوبة لأكثر من 24 ساعة و تصيب عادة العصب البصري، و جذع الدماغ أو النخاع الشوكي. - يطور 30-70% من هؤلاء المرضى تصلب لويحيي عديد. - قد يكون عمر البدء بين 20-45 سنة.
الناكس المعاود	<ul style="list-style-type: none"> - تتصف بنوبات تستمر من أيام لأسابيع متبوعة بفترات هجوع كلية أو جزئية لأشهر أو سنوات. - يشمل هذا النمط 85% من الحالات. - سن البدء بين 20 و 30 سنة. - هو النمط الظاهري الأكثر شيوعاً بين أنماط التصلب اللويحي العديد لكن لسوء الحظ قد تتطور العديد من حالات النمط الناكس المعاود إلى النمط المترقي الثانوي.
النمط المترقي الثانوي	<ul style="list-style-type: none"> - ناتج عن تطور 75% من حالات النمط الناكس المعاود خلال 15 سنة من التشخيص الأولي.

<p>النمط المترقى الأولي</p>	<p>- يتصف بالتدهور الوظيفي السريع منذ بداية المرض.</p> <p>- يشكل 15% من الحالات.</p> <p>- يبدأ بسن متأخرة مقارنة مع النمط الناكس المعاوذ (بعد 10 سنوات من سن بدئه).</p>
-----------------------------	---

إذا لماذا يوجد العديد من الأنماط للتصلب اللويحي العديد؟

الجواب لا يزال مجهولاً، ولكن تم الافتراض أنها عبارة عن مراحل مختلفة لآلية مرضية واحدة [3].

1-4-4- الآليات المرضية للتصلب اللويحي العديد MS Pathogenesis:

يحاط المحوار العصبي بشكل متقطع بغشاء غني بالدهم وعازل للكهرباء يدعى بالغمد النخاعي أو المياليني، هذا ما يجعل نبضات السيالة العصبية تتحرك قافزة بسرعة أكبر عبر عقد رانفقيه (المسافات من المحوار الخالية من النخاعين) فوق قطع غمد النخاعين.

ينتج غمد النخاعين من قبل الخلايا الدبقية قليلة التغصن، حيث يتألف من أنواع مختلفة من البروتينات مثل بروتين MOG (البروتين السكري النخاعي المنتج من قبل الخلايا الدبقية قليلة التغصنات)، MAG (البروتين السكري المرتبط بالنخاعين) و MBP (البروتين النخاعي الأساسي). تعتبر هذه البروتينات والخلايا الدبقية قليلة التغصنات ضحايا الهجوم المناعي الذاتي في التصلب اللويحي العديد [3].

تتهم آليتان رئيسيتان بإحداث هذه الكارثة:

1- التقليد الجزئي

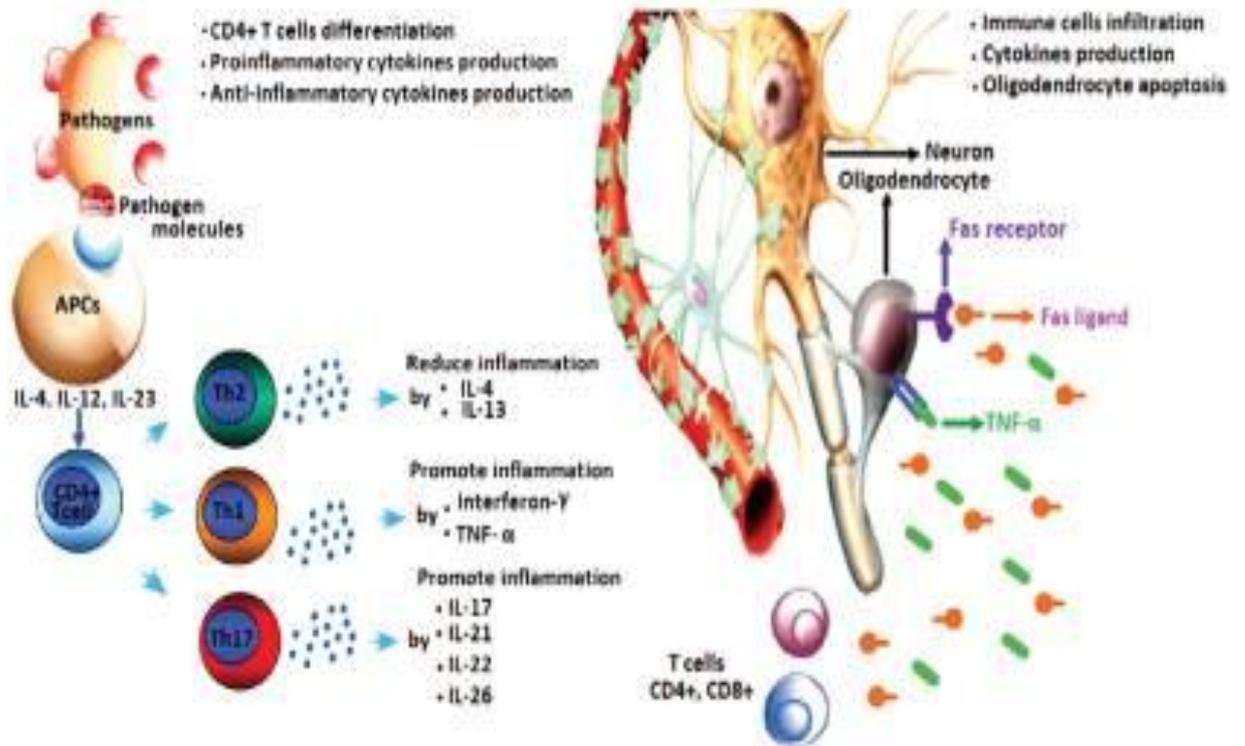
2- تنشيط الخلايا التائية المناعية الحيادية ذاتية التفاعل.

من المحتمل أن تشترك الآليتان المناعيتان السابقتان معاً في إحداث التصلب اللويحي العديد.

قد يحدث التفعيل الأولي لخلايا المناعة الفطرية في التصلب اللويحي العديد نتيجة الأذية الخارجية (المتواسطة بالميكروبات) أو الداخلية (الخاصة بالجهاز العصبي المركزي). سيقود هذا التفعيل إلى تسريب البروتينات الخاصة بالنخاعين عبر الحاجز الدماغي الدموي إلى العقد اللمفية المحيطة حيث تتعرف الخلايا المناعية عليها هناك على أنها عوامل غريبة عن الجسم فتبدأ هذه الخلايا بالتجمع في الجهاز العصبي المركزي و إنتاج كميات كبيرة من السايوكينات و العوامل الإلتهابية التي تقود إلى تخريب النخاعين والخلايا المنتجة له.

أشارت العديد من الدراسات إلى الدور الهام الذي تلعبه الخلايا التائية المساعدة (المعروفة أيضاً بالخلايا $CD4^+$) و استجابات المناعة المكتسبة في بدء و تطور التصلب اللويحي العييد، بعد أن تم تفعيلها من خلال التفاعلات بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا للمفاوية التائية البريئة. ترتبط الجزيئات المرتبطة بالعوامل المرضية (وهذه العوامل كما ذكرنا سابقاً قد تكون خارجية أو داخلية) بشكل متزامن مع المستقبلات الشبيهة بالتول Toll like receptors الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد وتنتج سايوتوكينات نوعية تتضمن إنترلوكينات IL-12، IL-23 و IL-4 التي تحرض على تمايز الخلايا التائية $CD4^+$ الى TH1، TH2 أو TH17 التي تمتلك القدرة على إطلاق سايوتوكينات خاصة.

يعتبر كل من الإنترفيرون غاما و العامل المنخر للورم ألفا سايوتوكينات ذات قدرة محرصة على الإلتهاب. تنتج هذه السايوتوكينات من قبل الخلايا TH1. تمتلك هذه السايوتوكينات القدرة على تحريض الإلتهاب من خلال تثبيط تمايز TH2 التي تفرز سايوتوكينات ذات قدرة مضادة للإلتهاب (IL-4 و IL-13). يقلل IL-4 الإلتهاب المرضي عن طريق زيادة النمط الثاني من الخلايا البالعة (الخلايا البالعة المرممة). يمتلك IL-13 تأثيرات على الخلايا المناعية مشابهة لتأثيرات IL-4. يعتبر TH17 نوعاً آخر من الخلايا التائية $CD4^+$ التي تنتج كمية كبيرة من السايوتوكينات (IL-17، IL-21، IL-22، IL-26) التي تمتلك القدرة على تحريض الإلتهاب [4].



الشكل 2: يمثل الخلايا المناعية وسايوتوكيناتها التي تساهم بالآليات الإلتهابية في التصلب اللويحي العييد.

تمتلك الخلايا اللمفاوية البائية تأثيرات إيجابية وسلبية في تطور التصلب اللويحي العديد من خلال إفراز السم اللمفاوي (أو عامل النمو بيتا المحول) والعامل المنخر للورم ألفا اللذان يحرضان الالتهاب و من جهة أخرى تفرز هذه الخلايا أيضاً IL-10 الذي يعتبر سايتوكين مضاد للالتهاب.

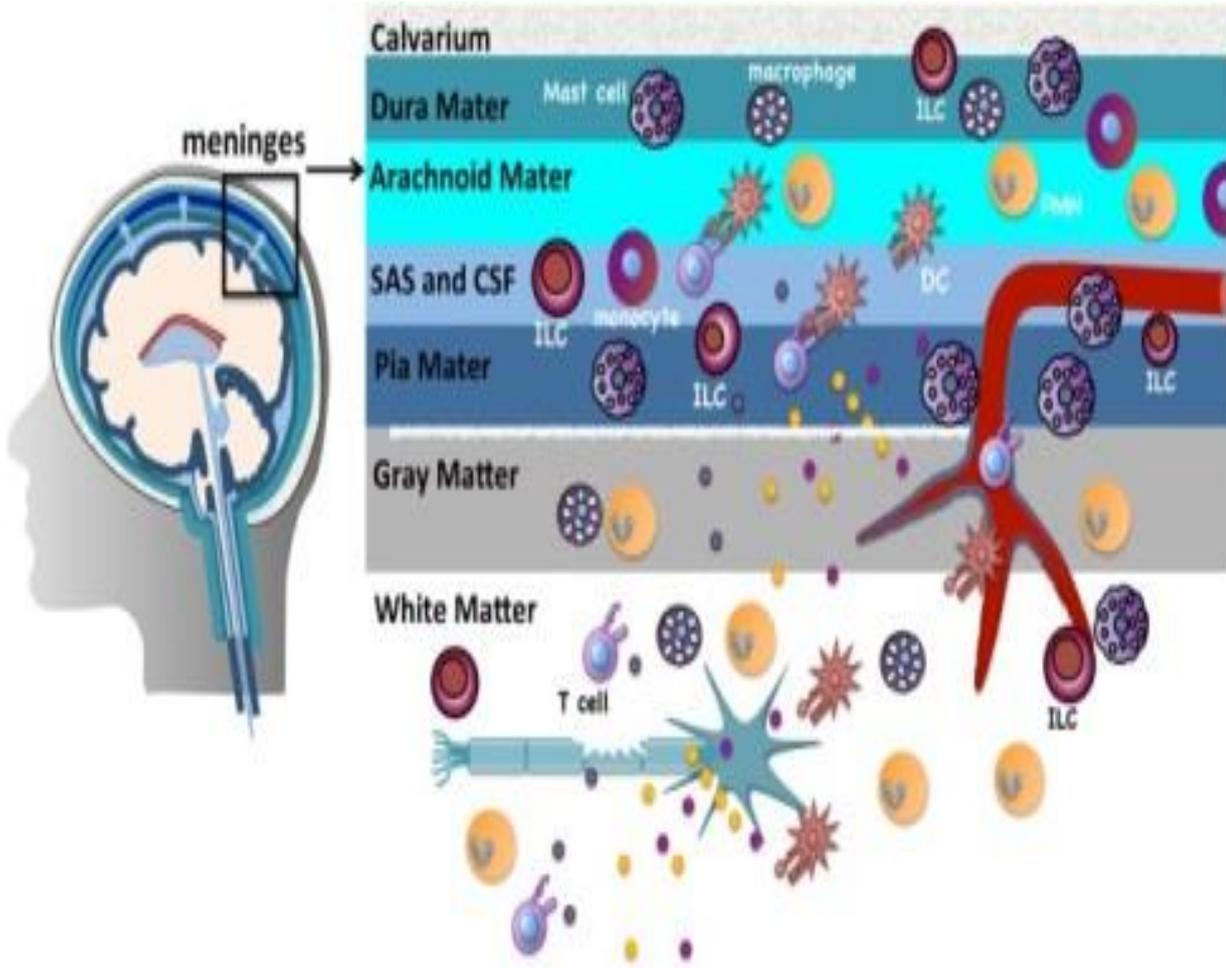
بالإضافة للخلايا المذكورة سابقاً أظهرت العديد من الدراسات أنه يمكن إيجاد الخلايا التائية CD8+ (الخلايا التائية السامة) أيضاً في آفات التصلب اللويحي العديد. تتواسط هذه الخلايا تثبيط وإلغاء تفعيل الخلايا التائية CD4+ من خلال إنتاجها للبروتينات الحالة للخلايا كالبيروفورين.

تلعب هذه الخلايا دوراً هاماً في الآليات المرضية للتصلب اللويحي العديد من خلال زيادة النفوذية الوعائية، تدمير الخلايا الدبقية وتحريض موت الخلايا الدبقية قليلة التغصنات. بالإضافة الى إحداث الالتهاب في الجهاز العصبي المركزي، يتم تعطيل عملية ترميم النخاعين بسبب موت الخلايا الدبقية قليلة التغصنات.

ينقص عدد الخلايا المصنعة للنخاعين و يصبح تصنيع غمد النخاعين معطلاً بسبب إرتباط جزئي Fas (FasL) (الذي ينتج من قبل الخلايا اللمفاوية) ومستقبلات ال Fas (المستقبلات الموجودة على سطح الخلية التي تنتمي إلى مستقبلات TNF SUPER FAMILY) الموجودة على الخلايا الدبقية قليلة التغصنات، حيث يحرض هذا الإرتباط بدء عملية الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا [4].

1-5- الجديد في الآليات المرضية New Pathogenesis :

تسكن العديد من الخلايا المناعية الفطرية في السحايا وخاصة الخلايا البدينة والخلايا اللمفاوية. نجد بأن هذه الخلايا في التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التجريبي (EAE: المرض النظير للتصلب اللويحي العديد في الفئران) تسمح و تحرض على ارتشاح الخلايا اللمفاوية من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي من خلال زيادة نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي [1].



الشكل 3: يوضح توضع الخلايا البدنية واللمفانية في السحايا.

ولهذا السبب تُجرى الآن بعض الدراسات العديده من الأبحاث لإيجاد دواء يستهدف هذه الخلايا (الخلايا البدنية واللمفانية) لتقليل العملية الإلتهابية مع الأخذ بالإعتبار التفاعل المعقد بين الجينات و المحيط. يبقى لدينا واحد من أهم الأسئلة في التصلب اللويحي العديده لم تتم الإجابة عنه حتى الآن وهو فيما إذا كان التفاعل الإلتهابي يحدث أولاً مؤدياً إلى تخريب خلايا الجهاز العصبي المركزي أو أن تخرب هذه الخلايا يحدث أولاً و يحرص المناعة الذاتية.

1-6-التظاهرات السريرية Clinical Manifestations:

تكون أعراض التصلب اللويحي العديده عادةً غير قابلة للتنبؤ حيث يستطيع هذا المرض إحداث كل الأعراض العصبية تقريباً لأنه قادر على إصابة أي جزء من الجهاز العصبي المركزي. بالإضافة إلى ذلك يمكن لهذه الأعراض أن تختلف بشكل كبير من مريض لآخر وأيضاً في المريض ذاته مع مرور الوقت [4].

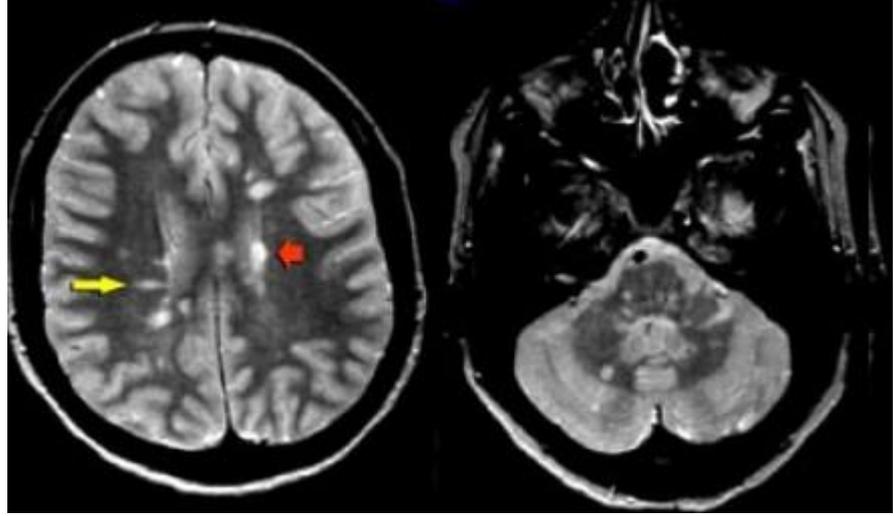
الجدول 2: يصنف أعراض التصلب اللويحي العديد الأكثر شيوعاً و التي يمكن أن تظهر خلال مراحل مختلفة من المرض.

أعراض التصلب اللويحي العديد	
الأعراض الأقل شيوعاً	الأعراض الأكثر شيوعاً
• اضطرابات البلع (عسر البلع).	• اضطرابات حسية (خدر - وخز - حكة - حرقة).
• اضطرابات كلامية (الرتة).	• صعوبة في المشي (بسبب التعب - ضعف - التشنج - فقدان التوازن والرجفان).
• اضطرابات تنفسية ، فقدان السمع.	• اضطرابات بصرية (تضاعف الرؤية أو الشفق - تشوش الرؤية والألم عند تحريك العين).
	• اضطرابات في عمل الجهاز البولي و المعوي (الإمساك واضطرابات المثانة).
	• اضطرابات نفسية ومعرفية (فقدان القدرة على التعلم والإكتئاب) .
	• الدوخة واضطرابات جنسية.

نلاحظ مما سبق أن الأعراض كارثية و مرعبة جداً لهذا تبذل الكثير من الجهود لإيجاد العلاج الشافي للتصلب اللويحي العديد[4].

1-7-7- تشخيص التصلب اللويحي العديد MS Diagnosis:

من أجل التشخيص، نبدأ بالقصة السريرية و تظاهرات المرض، ومن ثم فحص العين و تقييم منعكس بابينسكي و المنعكسات الأخرى يمكن أن يكون مفيداً. يستطيع المرنان المغناطيسي تحديد تشكل أي نسيج تنديبي أو أي أذية في الجهاز العصبي المركزي (يعد النسيج المتندب في النخاع الشوكي أكثر نوعية من النسيج المتندب في الدماغ في التصلب اللويحي العديد) .



الشكل 4: يمثل صورة مرنان مغناطيسي لمقطع أفقي في الدماغ تبين آفات متعددة بالمادة البيضاء (تشير إليها الأسهم) موجودة في أماكن التوضع المثالية للتصلب اللويحي العديد (ما حول البطينات الجانبية، الجسم النخفي، المركز نصف البيضوي). يجب أن تتصف هذه الآفات بالمعايير التشخيصية الحديثة حسب ماكدونالد ومنها مفهومي التبعض المكاني (عندما تتواجد الآفات بعدة مواقع مختلفة) والتبعض الزمني (عند تواجد آفات حديثة وقديمة ناجمة عن هجمات سابقة للمرض في آن واحد عند التشخيص).

تقدم الاختبارات المحرصة للقدرة الكامنة التي تتضمن الاختبارات البصرية، اختبار تخطيط السمع عبر جذع الدماغ و الاختبارات الحسية معلومات حول زوال النخاعين في العصب البصري و الجهاز العصبي المركزي. بالإضافة إلى ذلك يجب تحليل السائل الدماغي الشوكي من أجل معايرة البروتين النخاعيني الأساسي و الغلوبولين المناعي غاما (IgG) [4].

1-8-1- علاج التصلب اللويحي العديد MS Treatment :

1-8-1-1- علاج الهجمات:

- الراحة قدر المستطاع، يجب أن نوضح للمرضى أهمية تجنب ارتفاع درجة حرارة الجسم لأي سبب كان (إنتان، أشعة الشمس، حمام ساخن، الجهد) لأنها يمكن أن تؤدي إلى إطلاق الهجمة الكاذبة للمريض.

- Flash of Soul – Medrol (Methylprednisolon) نعطى 1 غ يومياً لمدة خمسة أيام متتالية وريدياً.

- يمنع استخدام الستيروئيدات القشرية الفموية في التهاب العصب البصري خلف المقلة.

- تخمد الستيروئيدات القشرية الهجمات من خلال عدة آليات:

1- إنقاص تشكل الغلوبولينات المناعية IgG على مستوى الدماغ خلال الشهر الأول من إعطاء الدواء.

2- إنقاص تشكل IgG في المصل خلال الأشهر التالية لإعطاء الدواء.

3- تحاصر إنتاج الإنترفيرون بيتا.

1-8-2- الأدوية المقترحة لعلاج المريض:

معدلات الجواب المناعي:

1- الانترفيرون بيتا: يعطى في الأشكال الناكسة- المعاودة وفي الأشكال المتريفة ثانوياً.

- تم إعطاؤه لمرضى من الشكل المتريفي ثانوياً لمدة 2-3 سنة فيتأخر ترقى المرض عندهم لمدة عام كامل.

- أشكاله: Interferon beta 1-a, Interferon beta 1-b ولكل منهما طريقة للإعطاء.

- ينقص من تواتر الهجمات وشدتها، ينقص من احتمال ظهور آفات جديدة، يلعب دوراً في منع النكس.

- من الآثار الجانبية لهذا الدواء إحداث تناذر شبيه بالكريب (Flu-Like Syndrome) (ترفع حروري، آلام عضلية، إعياء) لذلك ينصح باستخدام NSAIDS قبل أخذ الحقنة وفي اليوم التالي لأخذها. كما يمكن أن يسبب ارتكاس مكان الحقن والاكنتاب.

2- Glatiramer Acetate (Coopolomyr I): يقلد في تأثيره الدوائي التأثير الخاص ب M.B.P.

- يمكن أن يستخدم منذ وضع التشخيص إذ لم يوجد الانترفيرون بيتا، يعطى تحت الجلد 20 ملغ يومياً.

- عند المرضى الذين يطورون أجساماً ضدية مضادة للانترفيرون بيتا تنقص من فعاليته يصبح ال Glatiramer Acetate الحل المناسب لهم، لا تتشكل أجساماً ضدية لاحقاً تجاه ال Glatiramer Acetate.

مثبطات المناعة:

1-Mitoxantron: يستخدم لعلاج الشكل المتلقي، له سمية قلبية لذلك يعطى المريض جرعة كل 3 أشهر والمريض موضوع على جهاز المراقبة القلبية كما يجب دراسة وظيفة القلب قبل إعطاء الدواء وبعد إعطائه أيضاً، لا يؤثر على احتمال ظهور آفات جديدة.

2-Natalizumab: هو عبارة عن أجسام ضدية وحيدة النسيلة موجهة ضد Alpha-Integrin Antagonist.

يستخدم في علاج الدواء الرثواني وداء كرون

يحاصر الخلايا اللمفاوية ووحيدات النوى ويمنعها من الهجرة والالتصاق بالخلايا البطانية.

يؤدي إلى نقص تراكم الآفات على المرنان، ينقص من النكس، ينقص من احتمال ظهور آفات جديدة، ينقص من تواتر الهجمات.

ذو فعالية أكبر بكثير من الانترفيرون بيتا ولكن مشكلته أنه يحدث اعتلال المادة البيضصاء عديد البؤر المتلقي.

3-Rituximab: يؤثر على الخلايا اللمفاوية البائية والتائية معاً، من آثاره الجانبية فرقية نقص الصفائح الدموية.

4-Fingolimod: الغلوبولينات المناعية وريدياً، تبديل البلازما.

الأدوية العرضية:

1- علاج فرط المقوية الهرمي (المشية التشنجية): Baclofen, Tizanidine.

2-الآلام: ظاهرة سريرية شائعة عند مرضى ال M.S: نلجأ إلى مضادات الصرع المعروفة بتأثيرها الفعال في علاج الآلام مثل: Carbamazepin, Clonazepam, Biogabaline, Gabapentin.

3-تحسين الحالة النفسية باستخدام مضادات القلق ومضادات الكآبة.

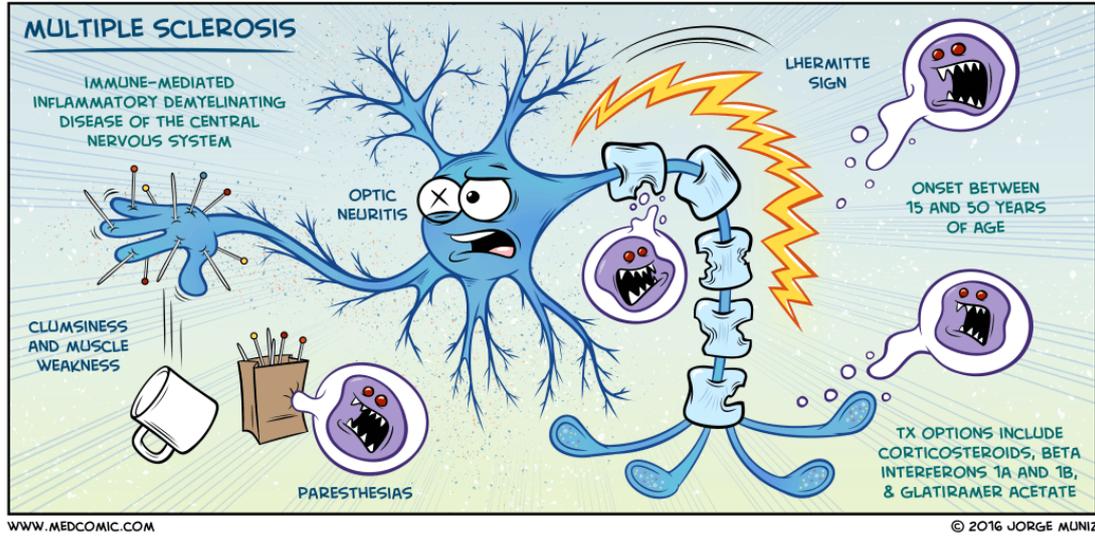
4-علاج الإنتانات البولية.

5- علاج الاضطرابات البولية: فرط مقوية المثانة يعالج بال Anticholinergic، نقص مقوية المثانة يعالج بحاصرات ألفا.

6- علاج الرجفان: Propranolol, Clonazepam, Isoniazid.

لا بد لنا أن نذكر في النهاية أنه من المهم جداً البدء الباكر قدر المستطاع بالعلاج ومن هنا تأتي أهمية التشخيص الباكر الذي يشكل في بعض الأحيان تحدياً حقيقياً للطبيب.

لا يوجد علاج شافي للتصلب اللويحي العديد حالياً ولكن يوجد العديد من البدائل المساعدة لتقليل وإبطاء السير الالتهابي والمخرب للمرض كاستخدام الستيروئيدات القشرية في النوبات الحادة (علاج قصير الأمد) وDMDs الأدوية المعدلة للمرض (كعلاج طويل الأمد).



الشكل 5: يمثل نمحة عن الMS.

تمتلك الستيروئيدات القشرية السكرية آليات متنوعة معدلة للمناعة تتضمن:

- تثبيط عملية تقديم المستضد.
- تأثيرات مضادة للإلتهاب (كإنقاص الوذمة و..).
- إنقاص التعبير عن السايبتوكينات المحرصة للإلتهاب.
- تثبيط تكاثر الخلايا للمفاوية.

تستخدم عادة هذه الستيروئيدات القشرية السكرية بكميات كبيرة عبر الوريد للسيطرة على نوبات النكس و لكن تستخدمها بعض بروتوكولات علاج التصلب اللويحي العديد كعلاج طويل الأمد.

من جهة أخرى يحمل الاستخدام طويل الأمد لهذه الأدوية العديد من الآثار الجانبية المتنوعة، التي تتضمن هشاشة العظام، و المتلازمة الإستقلابية، و القرحات المعدية، و الساد و ضعف العضلات. لهذا

تبقى الأدوية المعدلة للمناعة DMDs حالياً الأدوية الأكثر طلباً وفعالية كعلاج طويل الأمد عند مرضى النمط الناكس المعاود من التصلب اللويحي العديد.

تصنف الأدوية المعدلة للمناعة تبعاً لآليات تأثيرها إلى أربعة مجموعات:

1. معدلات المناعة (انترفيرون بيتا β IFN، و غلاتيرامير أسيتات *glatiramer acetate* و ديميثيل فيومارات *(dimethyl fumarate)*).

2. مثبطات سير الخلايا المناعية (ناتاليزوماب *natalizumab* ، فينغوليمود *fingolimod*)

3. مثبطات تضاعف الخلايا (تيريفلونوميد *teriflunomide*، ميتوكزانترون *mitoxantrone*).

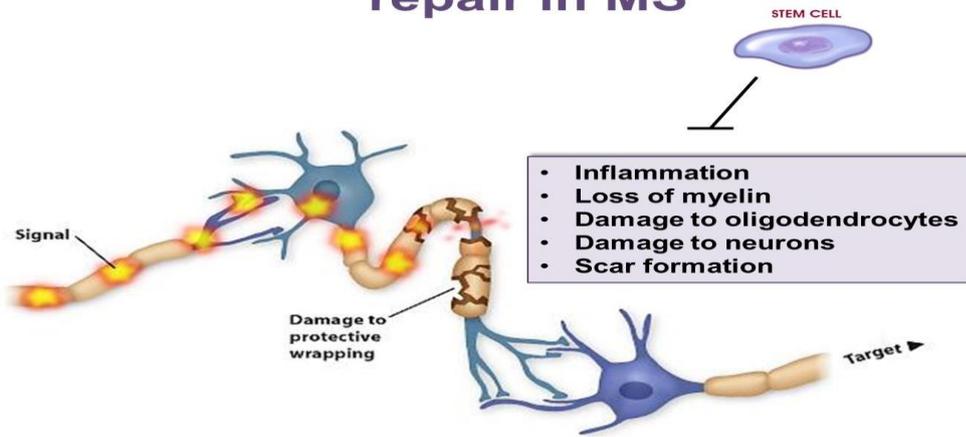
4. محرضات إستنفاد الخلايا المناعية (أليمتوزوماب *alemtuzumab*) [16].

لكن يجب ألا ننسى الآثار الجانبية الهائلة لهذه الأدوية أيضاً، فبالإضافة إلى كلفتها العالية يمكن أن تسبب: أذية كبدية، التآق، الاكتئاب، النخر في موضع الحقن، القصور القلبي الإحتقاني، نقص الكريات البيض الناتج عن اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري، أعراض شبيهة بالزكام، إختلاجات، اضطرابات مناعية ذاتية، نقص تعداد كريات الدم المحيطية و أكثر...

لهذا تجرى العديد من الأبحاث لإيجاد علاج أكثر أماناً و ملاءمة باستخدام الخلايا، حيث يهدف العلاج الخلوي إلى تحقيق واحدة أو أكثر من هذه القضايا:

- استبدال الخلايا المتضررة.
- زيادة كمية عوامل النمو العصبية.
- إنقاص كمية الساييتوكينات الالتهابية و العوامل المحرزة على الموت الخلوي المبرمج [5].

Use of stem cells to promote repair in MS

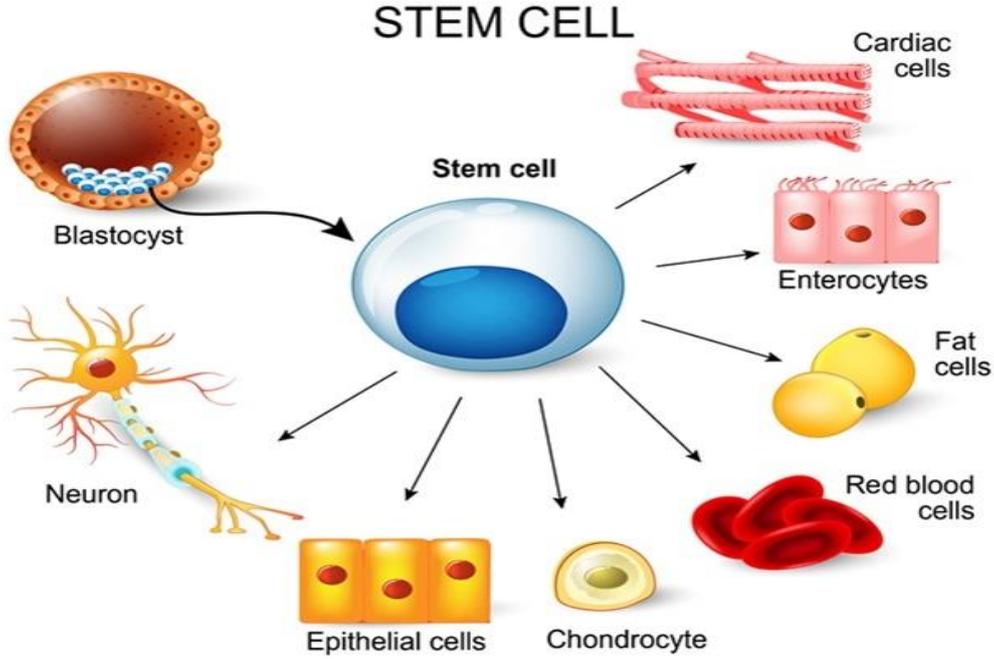


الشكل 6: يوضح بعض استخدامات العلاج الخلوي في ال MS.

2- الخلايا الجذعية:

2-1- تعريف الخلايا الجذعية Definition :

هي خلايا بيولوجية غير متميزة تملك القدرة على إعطاء مختلف أنواع الخلايا ويمكن اعتبارها المادة الخام للجسم وعمال الإصلاح المسؤولين عن التكاثر، التجدد الذاتي، إنتاج نسائل متميزة وإعادة بناء الأنسجة بعد تعرضها للأذية [6].



الشكل 7: يوضح القدرة الهائلة للخلايا الجذعية على إعطاء مختلف أنواع الخلايا.

2-2- قدرة الخلايا الجذعية Potency :

تصنف حسب قدرتها إلى:

1- كليّة القدرة Totipotent:

وهي الخلية القادرة على خلق جميع أنواع الخلايا المضغية وخارج المضغية. وهذا يعني أن كل خلية تستطيع، إذا ما عُزلت وُزرعت في الرحم، أن تنقسم وتتمايز إلى كائن كامل التشكل وقد تبين أن حادثة إلقاح النطفة للبيضة تُحرّض هذه الأخيرة لتبدأ الانقسامات الخلوية الجنينية الأولى التي تعطي خلايا هذا النوع.

2- كثيرة القدرة Pluripotent:

أو ما يُعرف بذراري الخلايا كليا القدرة. تعتبر خلايا هذا النمط خلايا جذعية حقيقية أي تستطيع كل واحدة منها أن تنقسم وتتمايز لتعطي جميع أنماط خلايا نسيج الجسم مثال الخلايا العظمية والظهارية والعصبية والضامة والعظمية والدموية وغيرها، ولكنها لا تعطي كائناً متكاملاً.

3- عديدة القدرة Multipotent:

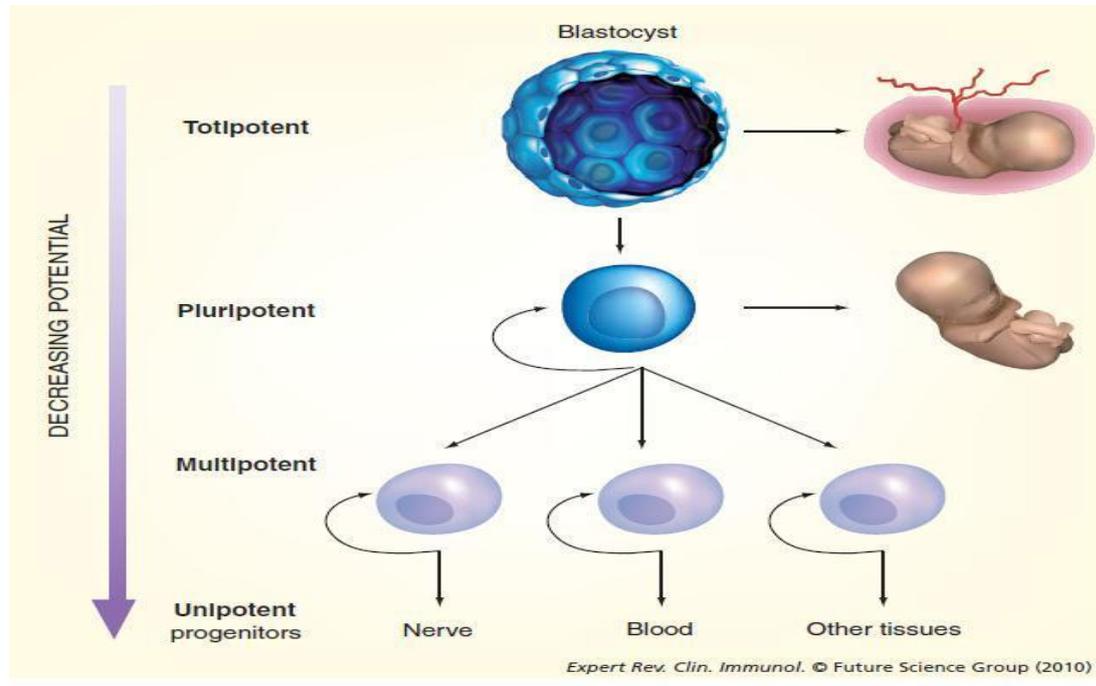
هي خلايا جذعية حقيقية لها إمكانية التمايز لتعطي، بحسب موقعها في الوريقات الجنينية، خلايا مختلفة ضمن العائلة نفسها فقط، ومثالها المعروف الخلايا الجذعية المولدة للعناصر الدموية والتي تنتج الكريات الحمراء والكريات البيضاء المتنوعة.

4- قليلة القدرة Oligopotent:

وهي الخلايا القادرة على إعطاء بعض أنواع الخلايا ومثالها الخلية الجذعية النقوية أو اللمفاوية.

5- وحيدة القدرة Unipotent:

وهي الخلايا التي تتكاثر وتتجدد وتتجه للتمايز إلى نوع خلوي واحد فقط ومثالها الخلايا المولدة المتوضعة فوق الغشاء القاعدي للبشرة التي تعطي الخلايا الظهارية المطبقة في الجلد [7,8].



الشكل 8: يوضح أنواع الخلايا الجذعية من حيث القدرة.

2-3- أنواع الخلايا الجذعية Types:

1- الخلايا الجذعية المضغية Embryonic:

تشتق هذه الخلايا من الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأرومية الأصلية والتي تتشكل في اليوم (4-5) من تطور البداء الجنينية وتعتبر هذه الخلية كثيرة القدرة حيث يمكنها أن تعطي أكثر من 200 نمط نسيجي [8].

2- الخلايا الجذعية الجنينية Fetal:

وكما يظهر من اسمها فإن هذه الخلايا تشتق من الجنين الذي يبلغ من العمر 10 أسابيع حملية. هناك نوعان من هذه الخلايا:

أ- الخلايا الجذعية الجنينية الأصلية Fetal proper:

التي يغلب الحصول عليها بعد عمليات الإجهاض ولا تعتبر خلايا خالدة لكنها عديدة القدرة وتملك إمكانية كبيرة للانقسام.

ب- الخلايا الجذعية الجنينية خارج المضغية Extraembryonic fetal:

تشتق من الأغشية خارج الجنينية وبالرغم من ذلك لا يمكن اعتبارها خلايا جذعية بالغة. تتشكل هذه الخلايا بعد الولادة وتشبه سابقتها من حيث الخلود والانقسام إلا أنها كثيرة القدرة [9].

تعد الخلايا الجذعية الجنينية أفضل من نظيرتها البالغة فهي تنتج إنزيم التيلوميراز Telomerase الذي يساعدها على الانقسام باستمرار وبشكل نهائي بينما لا تنتج الخلايا البالغة هذا الإنزيم إلا بكميات قليلة أو على فترات متباعدة مما يجعلها محدودة العمر، أضف إلى ذلك قدرة الخلايا الجنينية على التمايز إلى جميع أنواع الأنسجة في الجسم وهذا ما لا تملكه الخلايا البالغة.

3- الخلايا الجذعية المأخوذة من دم الحبل السري Cord Blood:

هي خلايا عديدة القدرة متخصصة نسيجياً حيث أنه وعند الولادة يكون دم الحبل السري غنياً بالخلايا الجذعية المكونة للدم مما يجعل عملية التبرع بها عملية سهلة نسبياً، قليلة الآثار الجانبية، منخفضة التكاليف فضلاً عن إمكانية تخزينها لاستخدامها لاحقاً في المجال الطبي أو البحثي [8].

تجدر الإشارة إلى وجود بعض الحالات التي يكون فيها من الصعب الحصول على دم الحبل السري كما في الثقاف السرر والولادات المبكرة وعلى الرغم من الفوائد الكثيرة لهذه الخلايا إلا أن الأمر لا يخلو من بعض السلبيات مثل:

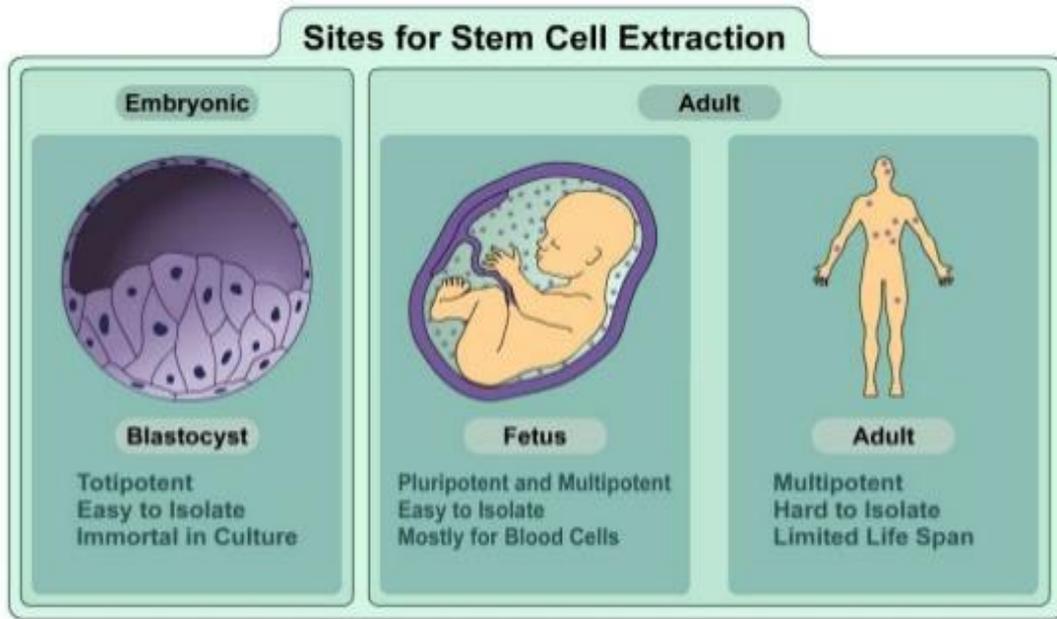
أ- احتمال وجود مورثات مرضية في الخلايا الجذعية المأخوذة من عينة دم الحبل السري ما قد يسبب نقلها إلى المريض.

ب- صعوبة المحافظة على عدد كاف من الخلايا في العينات المجمعة من دم الحبل السري.

يمكن القول إن هذه السلبيات قد لا تشكل تحدياً حقيقياً بسبب إمكانية التغلب عليها من خلال حفظ العينات لمدة تتراوح بين 6-12 شهراً يتم خلالها التواصل المستمر مع عائلة المتبرع والاستفسار عن أي علامات مرضية أما موضوع تأمين العدد الكافي فيمكن تجاوزه باستخدام عوامل النمو.

4- الخلايا الجذعية البالغة Adult:

تدعى أيضاً بالخلايا الجذعية الجسدية ويشير هذا المصطلح إلى أي خلية توجد في العضوية المكتملة التطور والنمو وتملك القدرة على الانقسام المستمر والتمايز. يتم عزل هذه الخلايا من مصادر نسيجية كثيرة (النسيج العصبي، العضلي، نقي العظم، الشبكية... الخ)، وتكون إما عديدة القدرة كالخلية الجذعية الميزانشيمية، الشحمية، البطانية وغيرها أو كثيرة القدرة كالتى اكتشفت مؤخراً في عدة أنسجة مثل (النسيج الشحمي، الجلد، نقي العظم). يمكن للخلايا الجذعية البالغة المعزولة من المرضى الذين يعانون من خلل في جهازهم المناعي أن تسهم في علاجه وخاصة الخلية الجذعية المكونة للدم والخلية الجذعية الميزانشيمية. يواجه استخدام هذه الخلايا بعض الصعوبات بسبب كميتها القليلة، تناقص عددها مع تقدمها بالعمر، القدرة المحدودة للتمايز وإمكانية احتوائها على بعض العيوب المورثية الناجمة عن تعرضها لمؤثرات مختلفة[8].



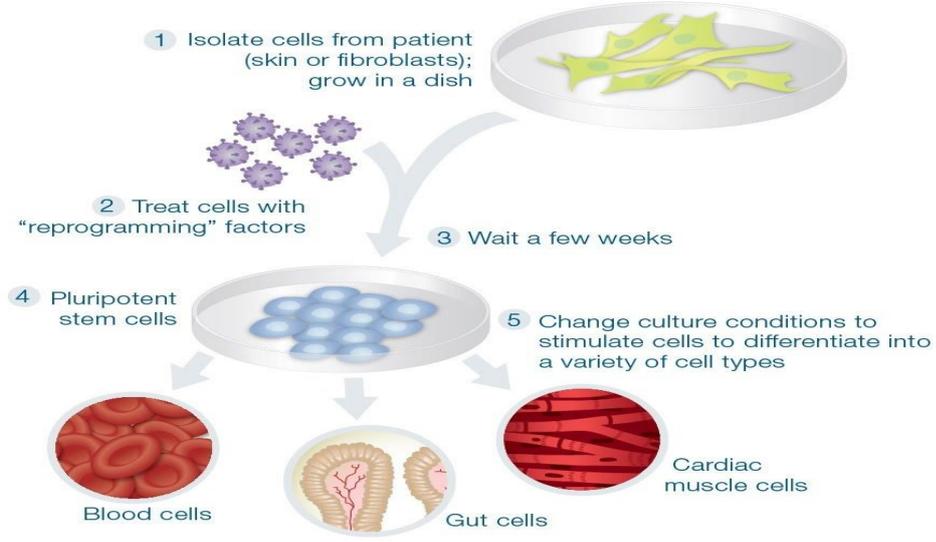
الشكل 9: أنواع الخلايا الجذعية من حيث المصدر.

5- الخلايا الجذعية المُحفَّزة كثيرة القدرة (iPSC) Induced pluripotent:

وهي نوع من الخلايا الجذعية التي يتم اشتقاقها صناعياً من خلايا جسمية بالغة عبر إجبارها على التعبير عن جينات خاصة لتصبح خلايا كثيرة القدرة. تتشارك الخلية الجذعية المستحثة مع نظيرتها الجنينية في الكثير من الصفات إلا أنهما ليستا متطابقتين كما لا يمكن اعتبارها خلية جذعية بالغة بل هي خلايا أُعيدت برمجتها جينياً ففقدت بذلك خصائصها النسيجية واكتسبت إمكانيات متعددة [21]. تم إنتاجها للمرة الأولى عام 2006 من الخلايا الجنينية عند الفأر في حين شهد عام 2007 عملية استحداثها من خلايا بشرية بالغة فاتحاً بذلك الباب أمام تطوير الصناعات الدوائية ودراسة الأساس الخلوي للأمراض الوراثية عند الإنسان حيث وجد أن الخلايا المشتقة من المرضى تظهر عيوباً خلوية غير موجودة لدى الخلايا المأخوذة من الأصحاء.

يعد ابتكار هذه الخلايا علامة فارقة في أبحاث الخلايا الجذعية فهي تمنحك الفرصة للحصول على خلايا كثيرة القدرة دون اللجوء لاستخدام الأجنة وما يثيره من جدل علمي وأخلاقي، وعلى الرغم من ذلك تواجه مهمة إنتاجها العديد من العوائق كالتعبير الجيني الخاطئ أو إعادة البرمجة الناقصة مما قد يؤدي لنشوء الأورام.

Creating iPS cells



الشكل 10: طريقة إنتاج الخلايا الجذعية المحفزة كثيرة القدرة.

2-4- الخلايا الجذعية بين الواقع والتطبيق:

قد تنجو الخلايا الجذعية البالغة من الجدل الأخلاقي، الذي يدور حول نظيراتها ذات الأصل الجنيني ولكن أهميتها السريرية العملية لا تزال شديدة الغموض. فقد اعتبرت في البداية ذات إمكانات محددة، وهو أنها تستطيع أن تنتج فقط تنوعات خلوية تقع فقط ضمن سلالتها الخاصة بها بيد أن كثيراً من المجموعات البحثية ادعت في السنوات الأخيرة أنها استطاعت أن تجعل الخلايا الجذعية تتجاوز الخطوط السلالية الخاصة بها. فمثلاً، حُوت الخلايا الجذعية المولدة للدم إلى كبد، والخلايا الجذعية العصبية إلى أوعية دموية، وخلايا اللحم المتوسطة إلى عصبونات.

أما فيما يتعلق بالخلايا الجذعية الجنينية فلا يزال مصدر هذه الخلايا نقطة خلاف رئيسية ذلك أنها تؤخذ من أجنة لا يتجاوز عمرها أياماً قليلة ويجري الحصول عليها بصورة أساسية من أجنة خُلفتها معالجات الخصوبة وثمة بديل ممكن، يتمثل في إنتاج أجنة مستنسخة، ولكنه يصطدم بالمزيد من المآزق الأخلاقية.

هناك إجماع دولي على أن محاولة الاستنساخ البشري غير آمنة علمياً ومرفوضة أخلاقياً واجتماعياً في حين يظهر ما يسمى الاستنساخ العلاجي كحل مقبول حيث لا يتنامى فيه الجنين داخل المختبر إلى أبعد من كرة مجهرية ثم تُجرى على هذه الكرة الأبحاث لاستخلاص الخلايا الجذعية.

2-5- هل يستطيع العالم بهزة أنبوب اختبار أن يواجه الاعتراضات الأخلاقية المثارة حول هذا

الموضوع؟

لقد تمكن الباحثون في اليابان من إعادة الخلايا في بشرة الجلد إلى أصولها الجذعية ثم التقدم بها إلى سلالات أخرى من الخلايا أما في جامعة هارفرد فقد تمكنوا من إزالة تمايز خلايا جزيئات لانغرهانس لتصبح مفرزة للأنسولين وهكذا ولد علم جديد يعرف بإعادة البرمجة وبذلك يمكن القول إن الحصول على خلايا جذعية جنينية دون إتلاف الأجنة أو أذيتها لم يعد ضرباً من ضروب الخيمياء.

في ظل التطور الهائل في علوم الخلايا الجذعية قد يصبح المريض هو من يشفي نفسه حيث يمكنك الحصول على الخلايا الجذعية متى شئت وعند الطلب لكن يبقى الهاجس الأكبر حتى الآن هو معرفة كيف يمكن إيقاف فاعلية الخلايا الجذعية بعد أن تكون قد أنجزت عملها التصحيحي وهذا يدفع بالأبحاث القادمة للتركيز على الإشارات التي ترسلها الخلايا الجذعية أو تتلقاها في بيئتها الطبيعية ودراسة اللغة التي توجه سلوكها على نحو يمكنها من تعبئة الخلايا الجذعية الخاصة بالمريض لإجراء التصحيح اللازم وفق الطلب.

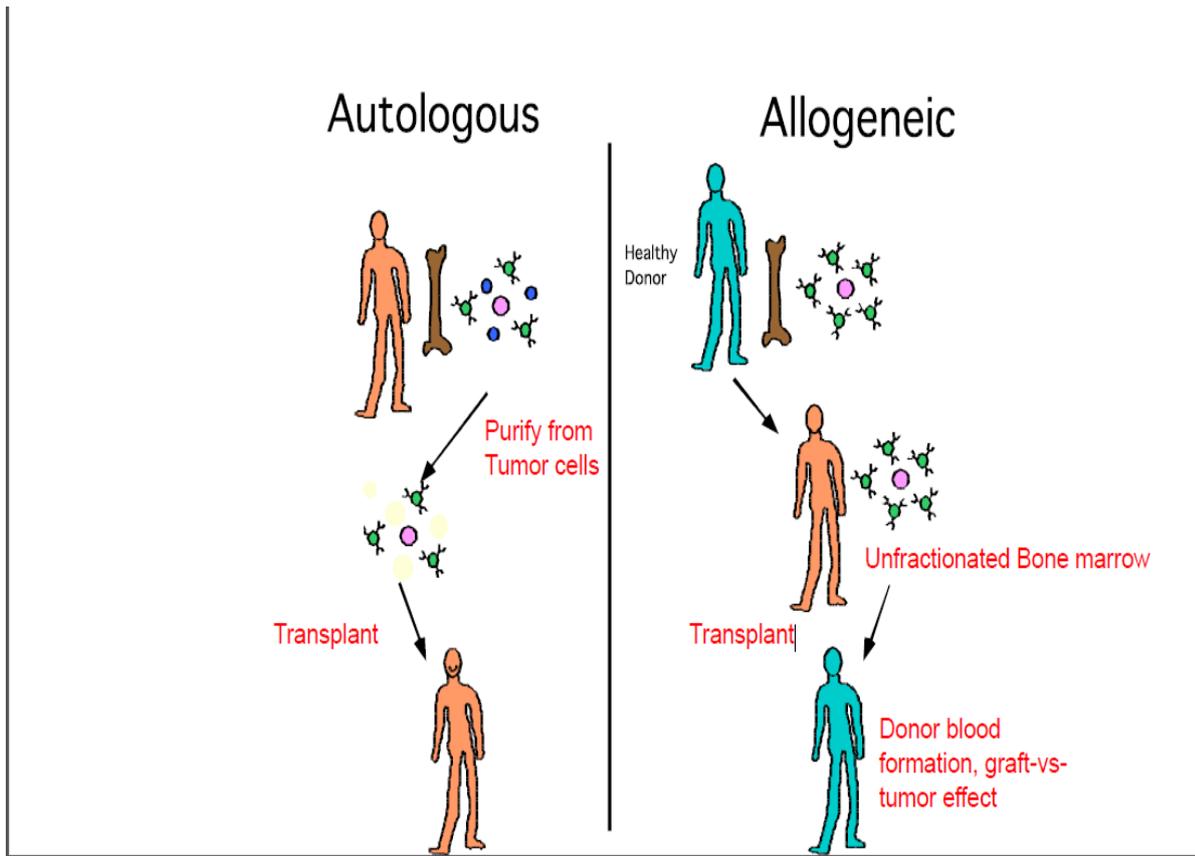
2-6- اغتراس الخلايا الجذعية Transplantation:

يصنف الاغتراس تبعاً ل:

1- المتبرع Donor :

أ - الاغتراس الذاتي **Autologous**: وفيه تؤخذ الخلايا الجذعية من المريض ذاته فيلعب دور المتبرع والمتلقي في نفس الوقت [20].

ب - الاغتراس الغيري **Allogenic** : تؤخذ الخلايا من المتبرع الذي يكون قريباً للمريض (من أشقائه، أو أقربائه) أو غير قريب من بنوك الخلايا الجذعية [7].



الشكل 11: الفرق بين الاغتراس الذاتي والغيري حسب المتبرع.

الجدول 3 : يبين استطبانات الاغتراس الذاتي و الغيري.

استطبانات الاغتراس الغيري		استطبانات الاغتراس الذاتي	
السليمة	الخبیثة	السليمة	الخبیثة
فقر الدم اللامصنع	داء هودجكن	الذئبة الحمامية الجهازية	داء هودجكن
فقر الدم المنجلي	لمفوما لا هودجكن	التصلب الجهازي	لمفوما لا هودجكن
فقر الدم فانكوني	الورم النقوي العديد	الداء النشواني	الابيضاض النقوي الحاد
فقر دم دياموند- بلاكفان	الابيضاض اللمفاوي الحاد والمزمن	التصلب اللويحي	الورم النقوي العديد
ويسكوت-ألدريتش	الابيضاض النقوي الحاد والمزمن		ورم الأرومة العصبية
الأخطاء الاستقلابية الخلقية	عسرة تصنع النقي		سرطان المبيض

أورام الخلية الإنتاشية	الاضطرابات النقية التكاثرية	الأمراض المناعية الذاتية
------------------------	-----------------------------	--------------------------

الجدول 4: يبين الفروق بين الاغتراس الذاتي والغيري.

الاعتراس الذاتي	الاعتراس الغيري
العمر أقل من 65 سنة	العمر أقل من 55 سنة
لا يحتاج لمتبرع	يحتاج لمتبرع (يوجد في 25% من الحالات)
لا يحتاج لتتميط HLA	التتميط ضروري
لا داعي لاستخدام كاببات المناعة	تطور مثبطات المناعة أدى لتحسن النتائج
لا يحدث GvHD عادة	قد يحدث داء الطعم ضد الثوي (GvHD)
الخلية الجذعية متأدية بسبب المعالجة الأولية	الخلية الجذعية سليمة
لا تملك الخلايا نشاطاً مضاداً للأورام	تملك ما يعرف بفعالية الطعم ضد السرطان
نسبة الاختلاطات منخفضة والنكس مرتفع	نسبة الاختلاطات مرتفعة والنكس منخفض

2- بحسب نسبة التطابق identification في الزمر النسيجية HLA بين المريض والمتبرع:

حين يكون التطابق تاماً يسمى الزرع متماثلاً identical ونتأجه هي الأفضل، ولهذا يتم البحث عن المتبرع بين الأشقاء، أما حين تطابق جينات الـ HLA الموجودة على صبغي واحد فيسمى التطابق متماثل النمط الفرداني haploidentical، وأما حين يوجد اختلاف يسمى الزرع بغير الموافق mismatched. يوفر التبرع من غير الأقرباء غالباً فرصاً للزرع للعديد من المرضى سواء أكان المتبرع حياً أم من بنوك الخلايا الجذعية ودم الحبل السري. وإن فرصة وجود غريسة مطابقة بالـ HLA من غير الأقرباء لا تتعدى الثلاثين بالمئة [10].

3- بحسب برنامج التحضير conditioning (برنامج الزرع) :

هو العلاج الذي يطبق للمريض قبل نقل الخلايا الجذعية، والغاية هي اجتثاث المرض المتبقي residual disease في الأمراض الخبيثة، وتفرغ النقي من الخلايا النقوية المصابة ليفسح المكان للخلايا السليمة المنقولة لتتكاثر، وأخيراً تثبيط مناعة المريض لتجنب الرفض في الزرع الغيري، ويوجد العديد من المخططات العلاجية التي تعتمد على الأدوية الكيميائية مع تشجيع كامل البدن أو من دونه وبإضافة كابتات المناعة [10].

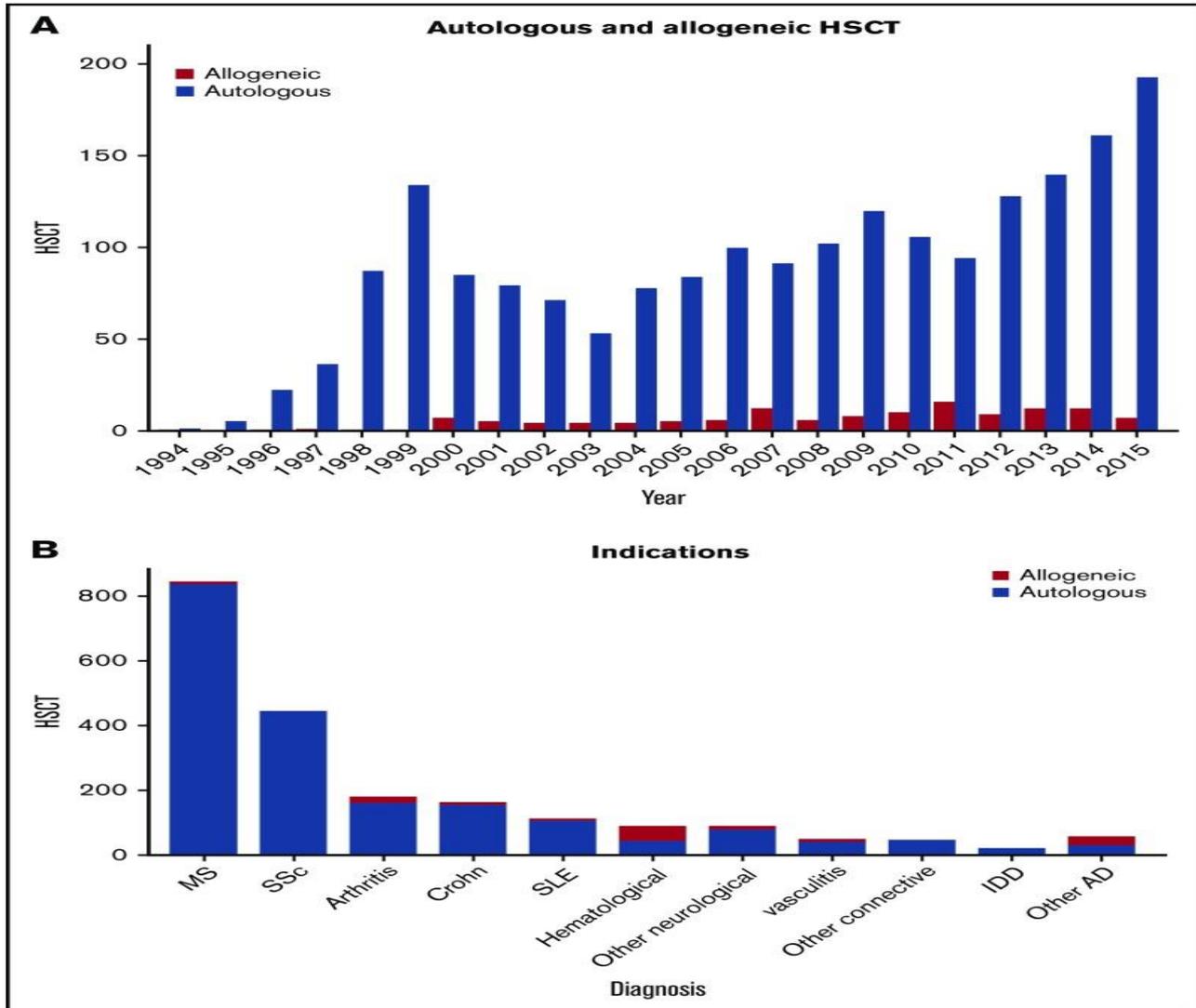
إن كثرة وفيات التحضير الماحي للنقي myeloablative conditioning ومضاعفاته ولاسيما بين كبار السن الذين لديهم عوامل خطورة وكذلك الأمراض ذات الإنذار قليل الخطورة (بعض اللمفومات اللاهودجكينية) أدت إلى تطوير فكرة التحضير منخفض الشدة reduced intensity conditioning (RIC)، كما طورت بعض البرامج المكثفة intensified. وهناك العديد من برامج التحضير المستخدمة في مختلف الأمراض، مع العلم بأن برنامجاً واحداً قد يستطب لأمراض مختلفة وأن مرضاً واحداً له العديد من البرامج.

2-7- دور اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم HSCT في علاج مرض التصلب اللويحي MS :

تشمل الارتكاسات المناعية المصادفة في مرض MS اضطراب المناعتين الخلطية و الخلوية حيث تنتج الخلايا البائية أجسام ضدية مضادة للبروتين القاعدي النخاعي (Myelin Basic Protein) MBP وأجسام مضادة للبروتين السكري قليل التغصنات النخاعي MOG Oligodendrocyte (Myelin Glycoprotein) على مستوى الدم و السائل الدماغي الشوكي للمرضى و مع ترقى الإصابة لوحظ زيادة في عدد الخلايا التائية ذاتية التفاعل حيث بينت الدراسات أن وجود الخلايا للمفاوية التائية غير المتنوعة المرتبطة بالمخاطيات (Mucosal-Associated Invariant T cells) MAITs ذات التعبير $CD161^{high}, CD8^{+}$ يلعب دوراً هاماً في الآلية المرضية للتصلب اللويحي إذ إنها تقوم بالبحث على إفراز السيتوكينات ، العامل المنخر للورم ألفا ، الإنترفيرون غاما بالإضافة إلى الإنترلوكين 17 و غيره من الوسائط الالتهابية مما يقود في النهاية إلى أذية الحاجز الدماغي الدموي ، تحطيم النخاعين و حصار النقل المحوري .

أظهرت التحاليل المجراة بعد الاغتراس نقصاً واضحاً في عدد اللمفاويات التائية ذاتية التفاعل خاصة Th17 و MAITs وزيادة في الخلايا التائية المنظمة ($FoxP3^{+}, CD127^{-}, CD25^{high}, CD4^{+}$).

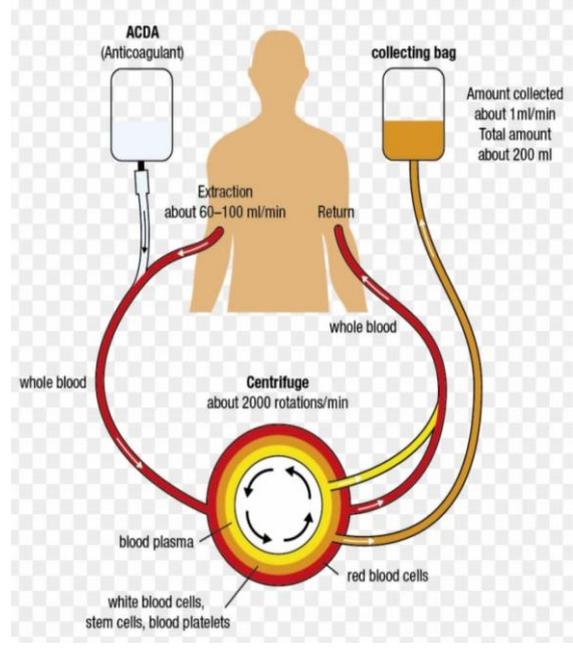
لذلك فإن الهدف الأساسي من عملية المحي المناعي التي تسبق الاغتراس هو استنفاد جميع الخلايا ذاتية التفاعل ومن ثم يتم تسريب الخلايا الجذعية المأخوذة من المريض أو من المتبرع بغية دعم إعادة تكوين جهاز مناعي ذو وظائف طبيعية [11].



الشكل 12: A: يبين ازدياد استخدام HSCT في علاج أمراض المناعة الذاتية ولاسيما ال autologous B: استخدام HSCT بشكل كبير في علاج التصلب اللويحي.

2-7-1-1-2-1 مصادر الخلايا الجذعية المستخدمة في الاغتراس Sources:

أ- **نقي العظم Bone marrow**: تؤخذ الخلايا الجذعية من نقي العظم وهو ما يسمى بالقطف Harvesting. تجرى بزول عديدة جداً من الشوك الحرقفي للمتبرع تحت التخدير العام، ويتم جمعها في أكياس خاصة على سترات ضمن شروط تعقيمية صارمة، ويقطف عادة نحو 500-1000 مل من النقي وذلك بحسب وزن المريض وتعداد الكريات البيض في كيس القطف.

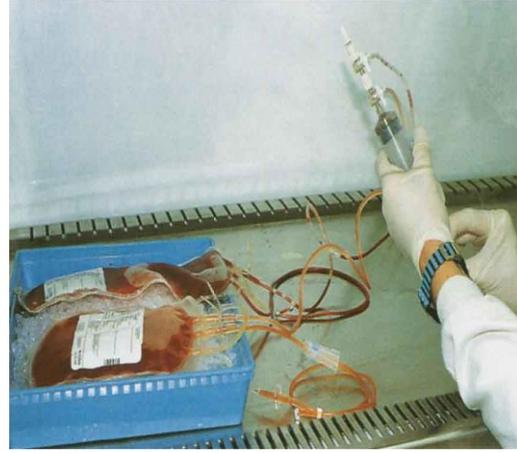


الشكلان 13 و14: يظهران عملية قطف الخلايا الجذعية من نقي العظم.

يبقى المتبرع يومين أو ثلاثة أيام في المستشفى يراقب خلالها ويعطى مسكنات الألم، وقد يحتاج إلى نقل الدم ولاسيما الأطفال. يحافظ المستشفى على اتصاله بالمتبرع، فقد يحتاج المريض إلى عينات من دم المتبرع لاحقاً لدعم الزرع وهو ما يسمى: تسريب لمفاويات المتبرع (DLI donor lymphocyte infusion). هذا النقي يمكن نقله طازجاً أو تجميده لحين اللزوم.

ب- **الدم المحيطي Peripheral Blood**: وذلك بتكثيف الخلايا الجذعية الدموية ثم قطفها: يمكن التعرف على الخلايا الجذعية الدموية من خلال وجود واسمات خاصة عليها وأكثرها استعمالاً الواسم CD34 الذي يسمح بتعدادها بأجهزة قياس الجريان الخلوي Flow Cytometry. توجد هذه الخلايا في نقي العظام حيث تشكل 90/1 من الخلايا النقية، أما في الدم المحيطي فتبلغ نسبتها 1700/1 ويرتفع هذا الرقم كثيراً حتى 90/1 بعد إعطاء محرضات النمو G-CSF.

تفصل الخلايا الجذعية مع الكريات البيض من دم المتبرع باستخدام أجهزة فصل الخلايا وتجمع في أكياس صغيرة (غريسة)، تجمد الغريسة بعد إضافة الـ dimethylsulfoxide (DMSO) للوقاية من أذيات التجمد على الخلايا، وتحفظ بالآزوت السائل بدرجة حرارة -195 مئوية، ويمكن إجراء بعض التعديلات عليها كإزالة اللمفاويات. هذه هي الطريقة الأكثر شيوعاً عالمياً؛ لأنها لا تحتاج إلى التخدير وتؤدي إلى زرع أسرع، وتطبق في الزرع الذاتي وفي نحو 75% من الزرع الغيري.



الشكل 15: إضافة DMSO إلى الغريسة. الشكل 16: مجموعة معالجة وفصل الخلايا الجذعية.

ج- دم الحبل السري Cord Blood : جمعه سهل وغير راض، قليل التلوث بالأمراض المعدية، ولكنه محدود الحجم مما يجعل الاستفادة منه للأطفال على نحو خاص، يجمد في بنوك دم الحبل السري العديدة في العالم.



الشكل 17: جمع دم الحبل السري. الشكل 18: جهاز AXP الخاص باستخلاص الخلايا الجذعية من الحبل السري.



الشكل 19: جهاز Sepax الخاص بفصل مكونات الحبل السري لاستخلاص الخلايا الجذعية.

2-7-2-التقييم ما قبل إجراء الاغتراس Evaluation:

يشمل هذا الإجراء العديد من الفحوص والاختبارات الضرورية:

- أ- تعداد عام وصيغة، فيلم كامل للدم.
- ب- معايرة البولة، حمض البول، كرياتينين، تصفية الكرياتينين، كلس البول، فوسفات البول.
- ج- البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP، سرعة التثقل ESR.
- د- سكر الدم Glucose.
- هـ- اختبارات وظائف الكبد AST، ALT.
- و- اختبارات التخثر (زمن البروثرومبين PT، زمن الثرومبوبلاستين الجزئي PTT، فيبرينوجين).
- ز- اختبارات الزمرة الدموية - عامل الريزوس ABO/Rh.
- ح- تنميط HLA والكشف عن واسمات الخيمرية (chimerism) - عند إجراء الاغتراس الغيري.
- ط- صورة صدر CXR، تخطيط قلب كهربائي ECG.
- ي- التحري المصلي عن الفيروس المضخم للخلايا CMV، فيروس الحلا النطاقي VZV، فيروس نقص المناعة المكتسب HIV 1-2، التهاب الكبد ب HBV، التهاب الكبد ج HCV، فيروس أبشتاين -

بار EBV، التوكسوبلازما Toxoplasma، فيروس تي اللفاوي البشري HTLV 1-2، فيروس الهريس HHV 6-8، السفلس، الإنفلونزا، الفيروسات الغدية adenovirus.

ك- مسحة من (البلعوم، الأنف، المستقيم، الفوهة الخارجية للقثطرة المركزية) للتحري الجرثومي.

ل- خزعة النقي والبنز لتحري (الخلوية، المورفولوجيا، التتميط المناعي ...).

م- تجميد عينة الخلايا بالكريو Cryopreservation عند إجراء الاغتراس الذاتي.

ن- فحص الأسنان.

س- التزود الجيد بالصفائح تحسباً لأي طارئ.

ع- تخزين النطاف، البويضات إن كان ذلك ممكناً.

ف- إزالة أي أجسام غريبة (biliary stents مثلاً).

ص- الاجتماع مع المريض وذويه وتوقيع استمارة الموافقة.

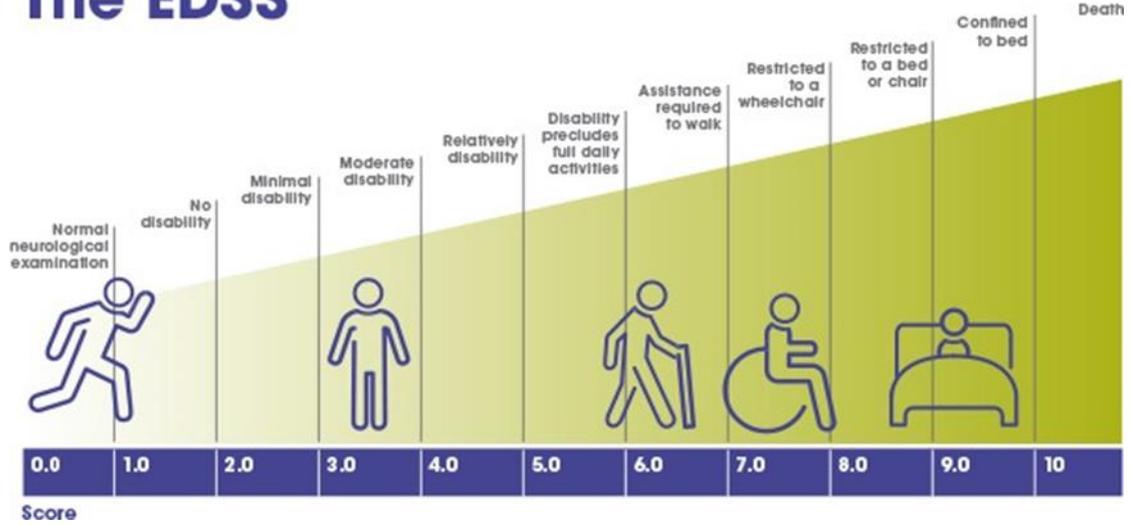
2-7-3- من هم مرضى التصلب اللويحي المرشحون لعملية الاغتراس Appropriate patients ?

في دراسة أجريت على 14 مريض يعانون من التصلب اللويحي المترقي الثانوي لتحري فعالية استنفاد الخلايا التائية المكثف والمتبوع بالاغتراس الذاتي للخلايا الجذعية المأخوذة من النقي بحيث كان متوسط مقياس مدى اتساع الإعاقة EDSS=6 (Expanded Disability Status Scale)، ومتوسط مدة المرض = 5 سنوات، تم استخدام برنامج تحضير عالي الشدة (تشعيع كامل + سيكلوفوسفاميد + الغلوبولين المضاد للخلايا التيموسية ATG) واستمرت مدة المتابعة حوالي 36 شهراً.

فشل العلاج لدى 9 من المرضى في حين ظهر التحسن لدى البقية وتوفي مريض واحد بعد 5 سنوات من الزرع. لم يظهر تصوير الرنين المغناطيسي مع الحقن لكل من الدماغ والنخاع أية آفات معرزة لكن بقي تحليل السائل الدماغي الشوكي CSF لتقصي وجود العصابات قليلة التنسل (oligoclonal bands) إيجابياً لدى معظم المرضى.

خلصت الدراسة إلى أن البروتوكول المتبع على الرغم من قوته لم يمنع من التطور السريري للمرض عدا عن الآثار الجانبية الشديدة وبالتالي عدم فعالية استخدام برامج صارمة في استنفاد الخلايا التائية في مثل هذه الحالات [12].

The EDSS



الشكل 20: مقياس مدى اتساع الإعاقة EDSS.

أجريت دراسة بين عامي (2004-2008) على 9 مرضى يعانون من الشكل الناكس المعاوذ بحيث شملت معايير القبول أن يكون قد مضى على بدء المرض فترة قصيرة والنوبات حادة ومتكررة جداً أما المرضى فكان متوسط كل من العمر لديهم 27 سنة ومدة المرض 26 شهر ومقياس مدى اتساع الإعاقة 7.0.

سجل EDSS بعد الزرع تحسناً بمقدار 3.5 متفوقاً بذلك على كل الدراسات السابقة أما بالنسبة للهجمات فقد تقلص عددها من 61 هجمة ناكسة قبل إجراء الاغتراس إلى هجمة واحدة فقط بعده [13].

ولمعرفة مدى سلامة استخدام الاغتراس الذاتي غير الماحي للنقي في علاج التصلب اللويحي الناكس أجريت دراسة بين عامي (2003-2005) على 21 مريض ممن يعانون من الشكل الناكس المعاوذ والذين لم يستجيبوا للعلاج بالإنترفيرون بيتا.

أظهرت النتائج عودة تكوّن الكريات البيض والصفائح الدموية في اليوم التاسع وغادر المرضى المشفى في اليوم الحادي عشر بعد إجراء الاغتراس. سجل 17 مريضاً تحسناً على EDSS في حين حصل النكس لدى 5 مرضى ولكن تم تحقيق الهدأة لديهم باستخدام المزيد من كاببات المناعة.

بعد 37 شهر لم يعان المرضى من أي ترقى مع تحسن في نسبة الإعاقة العصبية بالإضافة إلى أن 16 منهم لم يتعرضوا لهجمات ناكسة [14].

وفي متابعة لنتائج دراسة أجريت على 35 مريض لإظهار فعالية الاغتراس في معالجة التصلب اللويحي استمرت وسطياً لمدة 11 عاماً بعد الزرع وذلك بالاعتماد على فحوصهم السريرية وMRI.

بقي المرض من دون ترقى أو ما يعرف بـ (PFS) Disease progression-free survival لدى 44% من المرضى الذين يعانون من مرض جهازى عصبى نشط و10% ممن ليس لديهم ذلك.

توفي فقط اثنين من المرضى جراء الاختلاطات بعد الزرع في حين سجل مقياس EDSS تحسناً ملحوظاً لدى 16 مريض كما أظهر تصوير MRI نقصاً واضحاً في عدد وحجم الآفات للأخذة للغادولينيوم.

خلصت هذه الدراسة إلى ضرورة الاحتفاظ بخيار الاغتراس للمرضى ممن لديهم هجمات ناكسة معاودة ونشاط التهابى بالإضافة إلى أنها وفرت دليلاً مسنداً من الدرجة الرابعة حول تأثير HSCT في معدل PFS وخصوصاً ممن لديهم أذيات نشطة على MRI [15].

أجريت دراسة إيطالية متعددة المراكز بين عامي (1996-2008) حول تأثير الاغتراس الذاتى في علاج التصلب اللويحي حيث تم استخدام برنامج تحضير متوسط الشدة هو برنامج BEAM بالمشاركة مع الغلوبولين المضاد للخلايا التيموسية (ATG(Antithymocyte Globulin)).

شملت الدراسة 74 مريضاً تم متابعتهم لمدة متوسطها 48 شهراً بالاعتماد على MRI. سجل مقياس EDSS تحسناً لدى 8 من أصل 25 مريض يعانون من الشكل الناكس المعاد بالمقارنة مع واحد فقط من أصل 36 مريض يقاسون النمط المترقى الثانوى [16].

مما تقدم نلاحظ أن الدراسات التي اقترحت ترشيح المرضى الذين يعانون من الشكل المترقى حيث تكون العلامات الالتهابية أقل سيطرة والتكس العصبى هو الآلية الأساسية لم تكن ذات نتائج مقنعة ولم تظهر إلا تحسناً طفيفاً في الوظيفة العصبية بل على العكس فقد زاد خطر حدوث الاختلاطات بعد الاغتراس في حين أن التجارب التي انتقت مرضى الشكل الناكس المعاد Remitting-Relapsing Form الذين لديهم علامات التهابية مرافقة كانت الأوفر حظاً والأكثر استفادة من هذا الإجراء.

من الجدير بذكره أن الغلوبولينات المناعية الموجودة داخل اللويحات شوهدت في أشكال معينة فقط من المرض كالشكل الحاد والناكس المعاد بينما لم تلاحظ عند المصابين بالشكل المترقى مما قد يفسر مقاومته للعلاج ويفتح الباب أمام البحث عن الآلية الإراضية التي تقف وراء ذلك.

2-7-4- المعالجة الداعمة:

أ- نقل الدم ومشتقاته: يحتاج المريض إلى العديد من وحدات الكريات الحمر والصفائح المركزة والرسابة القرية قبل الزرع وفي أثنائه وبعده، ويجب أن تتوفر في بنك الدم الإمكانيات لتلبية المطلوب.

* **التشعيع:** يجب أن تشع كل مشتقات الدم الخلوية بمقدار 2500 cGy وذلك للقضاء على للمفاويات وتجنب حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي GVHD، مع العلم بأن التشعيع ينقص كثيراً من عمر وحدة الكريات الحمر. يبدأ التشعيع قبل يوم الزرع بأسبوعين (وأيضاً الزرع الذاتي) ويستمر 6-12 شهراً بحسب الزرع ذاتي - غيري.

* **الفيروس المضخم للخلايا CMV:** بما أن تشعيع مشتقات الدم الخلوية لا يخرب الفيروس فالمثالي أن تنقل فقط المشتقات سلبية الفيروس. إن اللجوء إلى إزالة الكريات البيض من وحدات الدم والصفائح بمرشحات خاصة وبالشروط النظامية يسمح بتجاوز هذه العقبة.

* **عدم التوافق في الـ ABO بين المتبرع والمريض:** وهو لا يؤثر في النتيجة البعيدة للزرع ولا في نسبة حدوث رفض الغريسة ولا في نسبة حدوث ارتكاس الغريسة ضد الثوي، ولكنه يؤدي إلى انحلال دم شديد أو عدم تصنيع الكريات الحمر لذلك يجب الانتباه إلى زمرة وحدات المشتقات الدموية المنقولة للمريض.

ب- المعالجة العرضية:

* **التغذية:** تؤدي الحالة الغذائية الجيدة قبل الزرع إلى نتائج أفضل، ولكن دور التغذية الوريدية الكاملة total parenteral nutrition (TPN) لم يحدد بعد.

* **مضادات القيء والمسكنات:** يسبب التحضير والمسكنات الأفيونية وغيرها الغثيان والقيء، والعلاج المدرسي لذلك مشاركة مناهضات مستقبلات السيروتونين والديكساميتازون، وقد يضاف الديازيبام، ويبدو أن إضافة مناهض مستقبل النوروكينين (Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant1) مفيد للقيءات الباكرة والمتأخرة.

2-7-5- مراحل الاغتراس:

ينبغي أن ينظر لهذا الإجراء أنه عملية عديدة الخطوات تقود لتأثير علاجي مع إمكانية حدوث اختلاطات خطيرة في أي خطوة. وعليه فإن التسلسل النموذجي لعملية الاغتراس يشمل:

أ- قطف الخلايا الجذعية: في الزرع الذاتي قد يحتاج المريض إلى البقاء في غرفة معزولة خلال فترة تثبيط النقي الشديد نحو 10-14 يوماً. أما في حالة وجود متبرع فيمكن أن يتم التحريض واستخلاص الخلايا مباشرة من الدم المحيطي في حين يحتاج القطف من نقي العظم إلى استشفاء لمدة 3-4 أيام.

ب- التحضير والزرع: يتم في غرفة معزولة، إذ ينقص تعداد الكريات البيض والصفائح إلى الصفر ولفترة تستمر 2-4 أسابيع وسطياً يحتاج المريض خلالها إلى نقل الدم ومشتقاته للوقاية من الأخمج الجرثومية والفطرية والفيروسية، وإلى تغذية خاصة، كما يبدأ بالعلاج بكابتات المناعة لتجنب الرفض والوقاية من الـ GVHD.

ج- تخريج المريض والمتابعة: يخرج المريض إلى منزله بعد انتهاء تثبيط النقي، وعليه العودة إلى العيادات للمتابعة ولاسيما في الأشهر الثلاثة الأولى [30].

أحد أهم العوامل في تحديد مدى نجاح عملية الاغتراس هو قدرة المريض على تحمل برنامج التحضير فرضى التصلب اللويحي الذين يُقاسون عجزاً حركياً شديداً أو ترقياً مستمراً يميلون لأن يكون لديهم معدلات أعلى للمراضة morbidity والموتة mortality المتعلقة بعملية الاغتراس .

أظهرت الدراسات أن تأثير السرطان على الصحة العامة والتي تقاس ب (القدرة على العمل، القيام بالأنشطة الحياتية اليومية والحاجة إلى الاستشفاء) يغيّر بشكل مهم من نتيجة الاغتراس فقد لوحظ أن الذين يعانون من تدهور في صحتهم سيكون خطر الموتة لديهم أكبر [11].

ولأن وجود الأمراض المزمنة المرافقة غالباً ما يلعب ذات الدور فقد تم إحداث مؤشر المراضة المرافقة لاغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index والذي يتضمن 17 بنداً متضمناً السوابق المرضية (كالصدمة، احتشاء العضلة القلبية، اللانظميات، أمراض المناعة الذاتية والأورام الصلبة البدئية)، المراحل النهائية من الأمراض (الرئوية، الكبدية، الكلوية والقلبية) بالإضافة إلى السمنة. إن كل من يسجل نقاطاً عالية على هذا المؤشر سيرتفع لديه خطر الوفاة ما بعد الاغتراس [11].

على الرغم من أن الأمراض المزمنة قليلة الشيوع لدى المرضى اليافعين إلا أنها تملك تأثيراً هاماً على ما سيؤول إليه مرض التصلب اللويحي أما فيما يتعلق بتأثيرها على فعالية أو أمان الاغتراس في العلاج فلم يتم اكتشافه حتى الآن.

2-7-6- ما هو برنامج التحضير الأكثر ملاءمة؟

يتم تصنيف برامج التحضير من خلال طيف الشدة أو الكثافة التي تعتمد على العوامل الكيميائية و / أو الشعاعية المنتقاة وجرعاتها المعتمدة حيث يطلق اصطلاحاً على برامج التحضير عالية الكثافة بالمحاحة للنقي myeloablative والتي قد تسبب أذية غير عكوسة في حين تبرز على الجانب المقابل البرامج منخفضة الكثافة أو غير المحاحة والتي تؤثر بشكل طفيف على تكوّن الدم، أما برامج التحضير متوسطة الشدة و التي تدعى بالمخففة فتقع في منتصف المجال. يلعب الاستطباب و نوع الاغتراس والمستهدفين بالعلاج دوراً في اختيار البرنامج المناسب، فعلى سبيل المثال قد يكون الاستطباب ونوع الاغتراس ذاته ومع ذلك يتم اختيار البرنامج عالي الشدة للمرضى ممن هم أصغر من 65 سنة في حين يطبق المتوسط الشدة على من هم أكبر من 65 سنة [11].

في التصلب اللويحي وكغيره من أمراض المناعة الذاتية يبقى تحديد برنامج التحضير الامثل أمراً صعباً ومحط جدل دائم فالهدف هو أن تتم موازنة عملية استنفاد للمفاويات لتقليل الآلية المرضية المناعية الذاتية مع معدل مرضة وموارة مقبول نوعاً ما.

ففي البداية استخدمت برامج عالية الكثافة (تشجيع + بوسلفان busulfan) و لكنها أهملت بسبب سميتها و في العام 2016 قام العلماء باستخدام جرعة عالية من البوسلفان و السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide مع إجراء بعض التعديلات أثناء الدراسة بغية تحسين التحمل حيث تم تحويل طريقة الإعطاء من الفموية إلى الوريدية وتعديل الجرعة العلاجية اعتماداً على الحركية الدوائية للجرعة الأولى من البوسلفان وبالرغم من ذلك بقي هذا البرنامج يصنف كبرنامج عالي الشدة [18].

قام فريق آخر باتباع برنامج منخفض الشدة يتضمن استخدام السيكلوفوسفاميد أو أليمتوزوماب alemtuzumab متبوعاً بتسريب الغلوبولين المضاد للخلايا التيموسية ATG (Antithymocyte Globulin) وقد بينوا أنه ذو فعالية جيدة في إنقاص الهجمات المعادة، تخفيض السمية مع نسبة موارة صفر بالمئة، لكن السلبية الوحيدة فقط هي أن التحكم بالمرض لم يكن وفق المستوى المطلوب حيث أظهرت بعض الدراسات أن الذين يتلقون العلاج وفقاً لهذا البرنامج من المرجح أن تعاود لديهم الآفة ظهورها من جديد [14].

إن برنامج التحضير الأكثر شيوعاً والمستخدم حالياً لدى مرضى التصلب اللويحي هو برنامج BEAM المتوسط الشدة والذي يتكون من (كارموستين carmustine، إيتوبوسيد etoposide، سيتارابين cytarabine، ميلفالان melphalan) بالمشاركة مع ATG [11].

من الجدير بالذكر أن شدة البرنامج لا علاقة لها بنتائج الاغتراس حيث أظهرت مراجعة 281 حالة لمرضى التصلب اللويحي والذين أجريت لهم عملية اغتراس وتلقوا برامج تحضير مختلفة الشدة أنه لا يوجد أي رابط بين شدة البرنامج والنتيجة. يمكن أن يعزى هذا الأمر لأن معظم المرضى كانوا من الشكل المترقي أما مرضى الشكل الناكس فلم يكن عددهم كافياً لإظهار أي فعالية مختلفة وعليه يبقى تحديد البرنامج أمراً متروكاً للتقدير وفق الحالة السريرية والمعلومات المتوفرة [19]. ويمكن القول إن استخدام BEAM-ATG، Cy/ATG أو Bu/ Cy لا يزال خياراً مقبولاً .

2-7-7- مقارنة فعالية الاغتراس مع الادوية المعدلة لسير المرض HSCT V.S DMDs :

يعد تقييم النتائج العلاجية للاغتراس في سياق مرض التصلب اللويحي أمراً معقداً حيث أن الشيء الوحيد الذي يمكن نقاشه هو موضوع الهجمات ومقدار تأثيرها اعتماداً على مقياس مدى اتساع الإعاقة أو ما يعرف بـ EDSS بالإضافة إلى تحري أي ظهور جديد لآفات فعالة آخذة للغادولينيوم في الزمن الثاني T2 من MRI أو أي تغيرات في الحجم الطبيعي للدماغ.

وبغية مقارنة تأثير اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم في علاج التصلب اللويحي المتعدد مع الأدوية المعدلة لسير المرض DMDs أجريت دراسة معشاة ضمت 110 مرضى [20].

شملت معايير القبول المرضى المبرمجين على أدوية معدلة ولديهم أكثر من انتكاستين خلال الأشهر 12 التي سبقت الدراسة. تم توزيع المرضى بالتساوي حيث أجري لنصفهم HSCT في حين بقي النصف الآخر يستخدم (DMDs) (natalizumab ، interferons ، glatiramer acetate ، fingolimod ، mitoxantrone ، dimethyl fumerate) .

تم تعريف فشل العلاج على أنه عدم تسجيل أي تحسن على مقياس EDSS بمقدار 1.0 خلال ستة أشهر على الأقل، استمرت المتابعة وسطياً ثلاث سنوات وكانت النتائج كالتالي:

- فشل العلاج لدى 60% من المرضى الذين يستخدمون DMDs في حين كانت النسبة 6% ممن أجري لهم HSCT.

- سجل مرضى HSCT تحسناً على مقياس EDSS من 3.5 إلى 2.4 في حين ساء الأمر لدى مرضى DMDs من 3.3 إلى 3.9.

على الرغم من النتائج المشجعة إلا أننا بحاجة إلى المزيد من الدراسات لمقارنة HSCT بال DMTs حتى نستطيع الإجابة عن السؤالين العالقين:

أ- هل يمكن لاغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم أن يتفوق على المعالجات الأخرى في تعديل سيرورة المرض كأن يؤخر من ترقى المرض ويمنع اتساع رقعة العجز الحركي؟

ب- هل يمكن لاغتراس الخلية الجذعية أن يحسن من الاستجابة ل DMTs أو يزيد مجال أمانها؟

2-7-8- الاختلاطات ما بعد الاغتراس Complications:

تجدر الإشارة إلى أن الاختلاطات التي قد تحصل بعد عملية الاغتراس في سياق علاج التصلب اللويحي غير شائعة ويمكن تصنيفها إلى:

أ- اختلاطات مبكرة:

*ناجمة عن المعالجة الكيميائية والشعاعية:

كالتهاب المثانة النزفي والأذيات الوعائية المحدثة بسبب أذية البطانة ومنها الداء الساد للأوردة الكبدية ،capillary leak syndrome ،متلازمة تسرب السوائل ،(VOD) hepatic veno-occlusive disease ، متلازمة الازدراع engraftment syndrome ، النزف السنخي المنتشر diffuse alveolar hemorrhage ، اعتلال الأوعية الخثري thrombotic microangiopathy والتهاب الرئة مجهول السبب idiopathic pneumonia syndrome .

*ناجمة عن تثبيط النقي:

مثل النزوف، فقر الدم والأخماج التي تسببها (الجراثيم، الفيروسات، الفطور، الأولي والطفيليات).

*ارتكاس الغريسة ضد الثوي (GVHD) Graft Versus Host Disease .

ب- اختلاطات متأخرة:

* غير الخبيثة: -العين: كالساد، جفاف الملتحمة، أذيات الشبكية بعد التشعيع.

-الرئة: إصابات الرئة الحاصرة.

-العظام والمفاصل: النخرة اللاوعائية في مفصل الورك، تخلخل العظام.

- الغدد الصم: قصور الدرق، قصور الأفتاد.

- القلب والدوران: اعتلال العضلة القلبية، اضطراب النظم وتصلب الشرايين.

- الجهاز العصبي: اعتلال المادة البيضاء والتهاب الأعصاب المحيطي.

* الخبيثة: كالابيضاضات والأورام الصلبة.

2-7-9- نظرة اقتصادية لموضوع الاغتراس:

تبلغ التكلفة السنوية ل DMTs بين 50-70 ألف دولار في الولايات المتحدة الأمريكية في حين تقدر كلفة الاغتراس 120 ألف دولار. على الرغم من الفارق الذي يصل إلى حد ضعف التكلفة إلا أن هذا المبلغ قد يُدفع لمرة واحدة مع معدل إنفاق أقل على المدى الطويل مما يجعل الاغتراس متفوقاً من هذه الناحية على DMTs بالرغم من ذلك لا يزال هذا الإجراء يصطدم بعائق التأمين الصحي الذي لا يغطي مثل هذه التكاليف في معظم دول العالم [11].

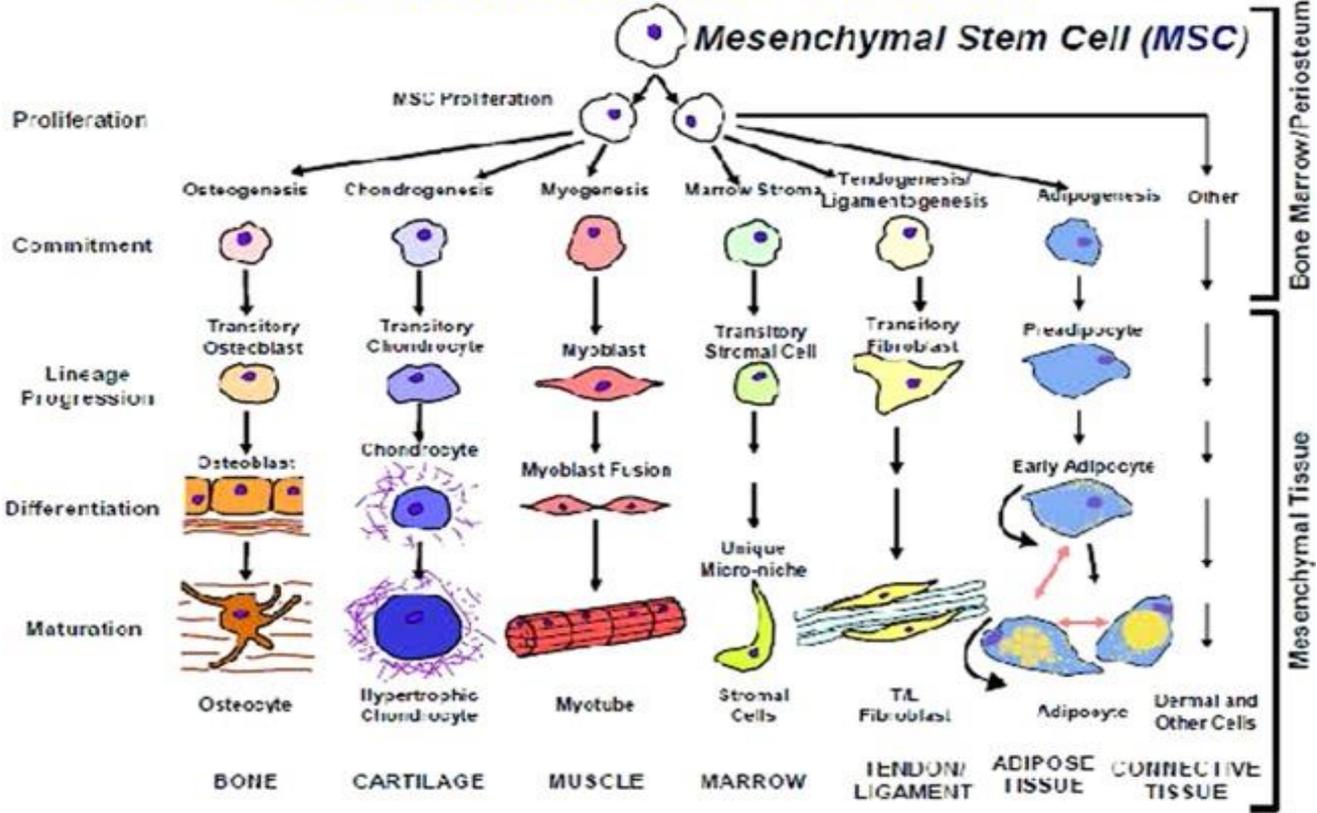
8-2-تعريف الخلايا الجذعية الميزانشيمية MSC:

أُجريت آلاف الأبحاث على الخلايا الجذعية الميزانشيمية لكن لم يحدد أي منها الواسمات النوعية لها، لهذا السبب وضعت الجمعية العالمية للعلاج الخلوي (ISCT) مجموعة من المعايير الدنيا التي يجب على الخلايا بالزجاج أن تحققها حتى يمكن الإشارة إليها كخلايا MSC.

يجب أن تكون هذه الخلايا إيجابية لـ CD105, CD73, CD90 و يجب أن تعبر عن مستويات منخفضة من MHC-I و أن تكون سلبية لـ MHC-II, CD11B, CD14, CD34, CD45, HLA-DR و CD31 (وهذا مايسمح لل MSC بالهروب من مراقبة الخلايا المناعية و استخدامها بسهولة في عمليات زرع غرسة مغايرة).

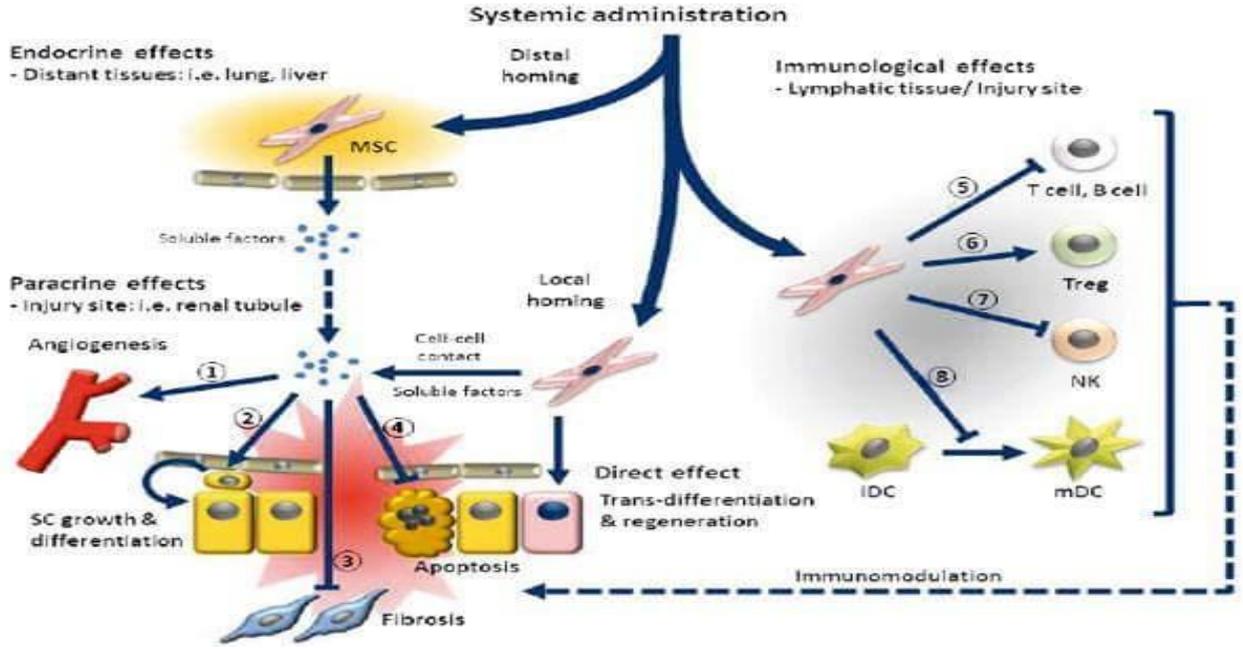
بالإضافة إلى ذلك، يجب على هذه الخلايا أن تكون قادرة على التمايز إلى أرومات عظمية، خلايا شحمية و أرومات غضروفية بالزجاج.

THE MESENGENIC PROCESS



الشكل 21: يمثل عملية تمايز الخلايا الميزانشيمية .

و يجب أن تكون قادرة على الالتصاق، والتكاثر بسهولة مع قدرة جيدة على العودة إلى مواضع محددة (التوطن) Homing عندما تحتضن في شروط معيارية للزرع [21,22].



الشكل 22: يمثل تأثيرات ال MSC.

2-9- أصل الخلايا الجذعية الميزانشيمية Origin:

أطلق مصطلح الخلايا الجذعية الميزانشيمية بشكل رسمي منذ أكثر من 25 سنة حيث يصف خلايا أصلها من الأديم المتوسط (الطبقة المتوسطة المنتشرة من المضغة) التي تعطي أنواع مختلفة من النسيج متضمنة النسيج الدموي مما يجعل اسم MSC خاطئ من الناحية التطورية (لأن الخلايا الجذعية الميزانشيمية لا تتميز إلى سلالة دموية) لذلك وبعد عدة تغييرات طرأت على تسميتها، أطلق عليها كابلان حديثاً اسم الخلايا الطبية ناقلة الإشارة (Medicinal Signaling Cells).

تم استخلاص ال MSC من عدة أنسجة:

- العضلات الهيكلية
- النسيج الشحمي
- الأغشية الزليلة
- لب السن
- الأربطة الداعمة للسن
- الأنسجة الرقبية
- الدماء الحبيضية

(كخلايا جذعية ميزانشيمية بالغة)

- ومن غشاء وارتون
- الحبل السري و دمه (حيث يمكن اعتبارها خليط بين الخلايا الميزانشيمية الجنينية و البالغة)
- يمكن أيضا استخراج ال MSC من الأنسجة الجنينية كالدّم و الكبد و نقي العظم (كخلايا جذعية ميزانشيمية جنينية) .

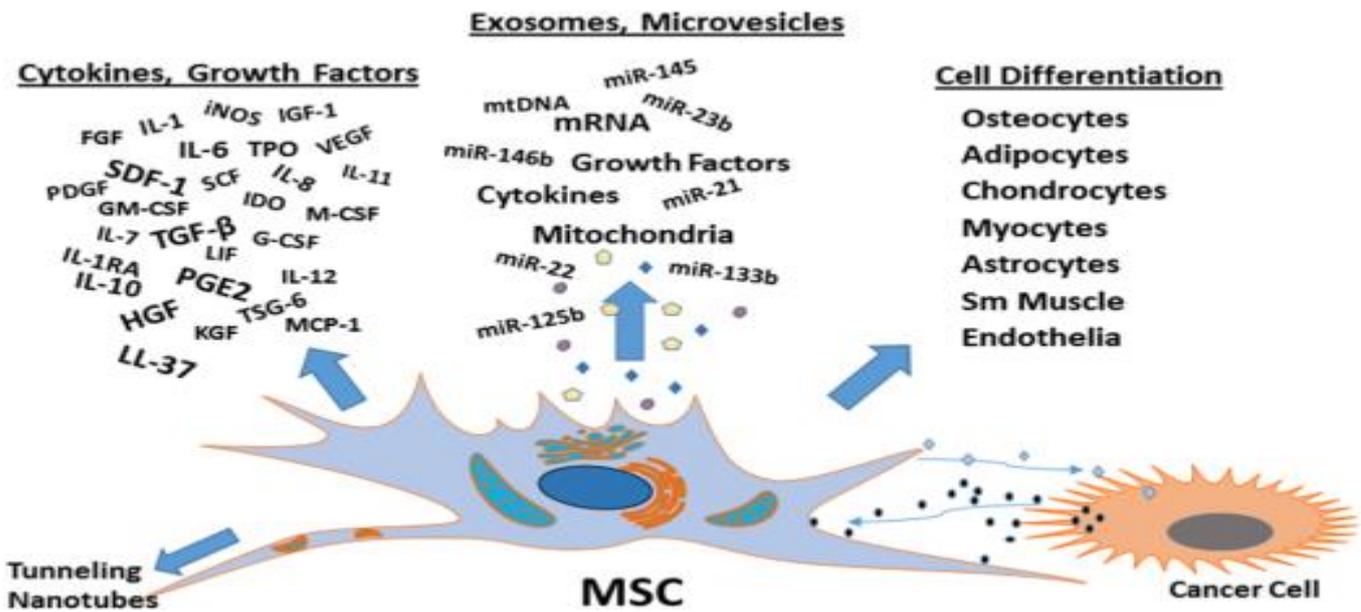
يمكن للخلايا الجذعية الميزانشيمية الجنينية أن تكون أكثر فاعلية و ذات تأثير مضاد للالتهاب و قدرة على التوطن أكبر من الخلايا البالغة.

تختلف صفات ال MSC بشكل مثير للإهتمام تبعاً للنسيج الذي عزلت منه، على سبيل المثال: تظهر MSC المعزولة من العظم السنخي قدرة تحويلية إلى خلايا شحمية و غضروفية أقل بالمقارنة مع تلك المعزولة من العظم الحرقفي [22].

2-10-ميزات ال MSC:

تمتلك الخلايا الجذعية الميزانشيمية المستنبطة في الزجاج ثلاث صفات حيوية تجعلها مرشحة جيدة للاستخدام بالعلاج الخلوي:

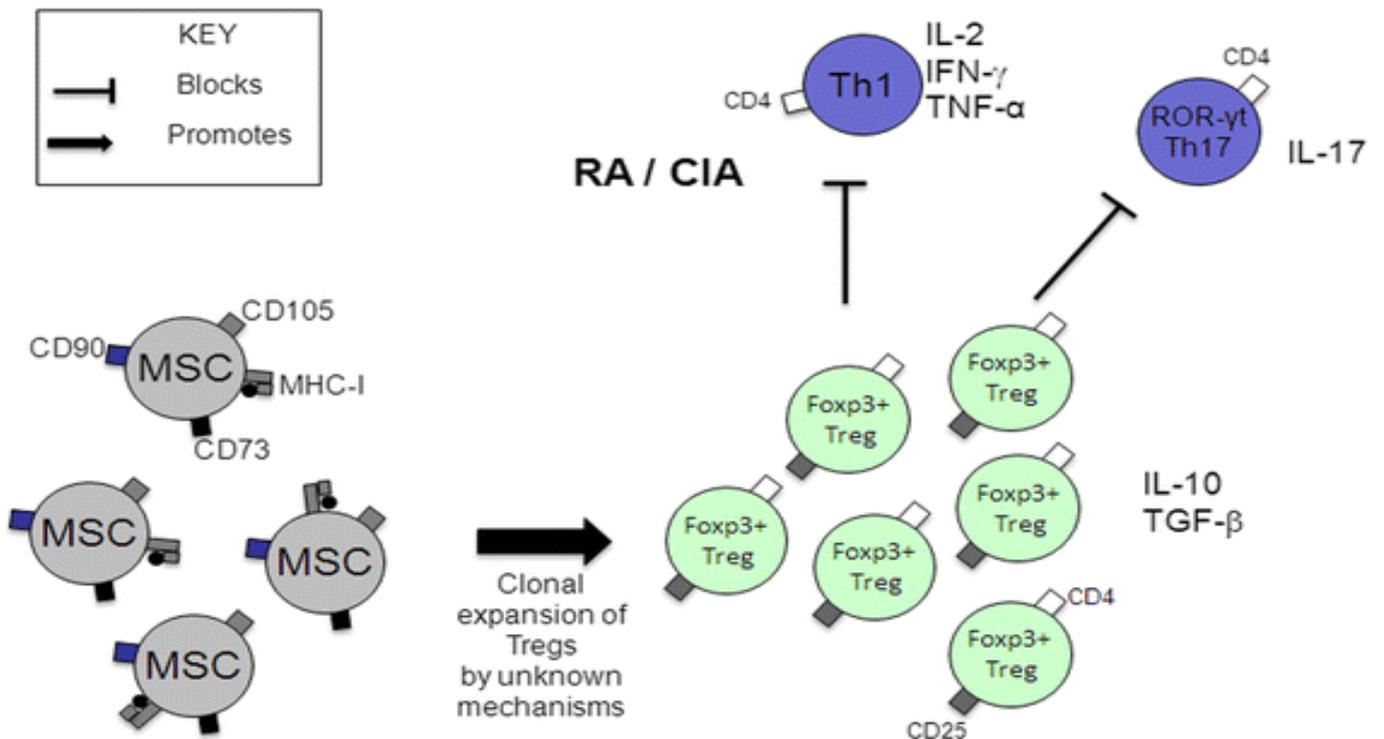
1. قدرة كبيرة على التمايز إلى سلالات مختلفة من الخلايا.
2. إفراز عوامل نمو تحرض على إعادة قولبة النسيج، و هذه الطريقة الأكثر فعالية لتجديد و دعم النسيج التي توجد فيها (أكثر من الانقسام و التمايز بحد ذاته) .



الشكل 23: يمثل خصائص ال MSC.

3. خصائص منظمة للمناعة حيث أشارت العديد من الأبحاث إلى أن ال MSC تستطيع أن تزيد الخلايا التائية المنظمة المحيطة (والتي تتحكم بدورها بالتفاعلات المناعية).

من ناحية أخرى تنقص ال MSC بشكل واضح الخلايا التائية المساعدة (Th_{17}) و التي تلعب دوراً هاماً في آليات الأمراض المناعية الذاتية، و أيضاً تولد النمط الثالث من فرط الحساسية [22].



الشكل 24: يمثل التأثير التنظيمي المناعي لل MSC.

لقد وجد أيضاً أن ال MSC يمكن حقنها حول الولادة داخل الحبل السري بمساعدة الأمواج فوق الصوتية لعلاج بعض الأمراض الخلقية (مثل تكون العظام الناقص)، إذ تم إثبات إمكانية نقل خلايا جذعية ميزانشيمية خيفية جنينية حيث تتمايز إلى عظام في الجنين البشري حتى لو لم يكن المعطي متوافق مع الآخذ بمستضدات الهلا (مستضدات الكريات البيض البشرية) [23].

تعد ال MSC آمنة ، على خلاف الخلايا الجذعية المضغية (ESC_s) و الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات (IPSC_s) ، مع تجنب التحول الخبيث بعد حقن الخلايا المغايرة، كما أنها لا تواجه مشاكل أخلاقية كالتى تواجهها تطبيقات الخلايا الجذعية المضغية البشرية [24,25]. لهذا تستخدم ال MSC في العديد من التجارب السريرية لأهداف مختلفة كاستخدامها في فقر الدم اللامنع مجهول السبب حيث تستطيع الخلايا الجذعية الميزانشيمية المستخرجة من نقي العظم أن تتمايز إلى أنواع كثيرة من الخلايا (غير الدموية) تستطيع بدورها إنتاج العديد من عوامل النمو الدموية التي تعتبر مهمة في تخفيف فقر الدم اللامنع مجهول السبب [26].

بالإضافة إلى كل ما سبق، تلعب ال MSC دوراً هاماً في الأمراض المناعية الذاتية كالذئبة الحمامية الجهازية (مرض تهاجم فيه الأضداد الذاتية المكونات المختلفة للنسيج الضام)، النمط الأول من السكري (الذي تكون فيه خلايا بيتا من جزر لانغرهانس المفردة للأنسولين مستهدفة من قبل المناعة الذاتية)، التصلب الجانبي الضموري (مرض مناعي ذاتي يصيب الجهاز العصبي المركزي و بشكل نوعي العصبونات المحركة منه)، التهاب المفاصل الرثياني (والذي تتم فيه مهاجمة الغشاء الزليل في أي مكان من الجسم)، بالإضافة إلى التصلب اللويحي العديد (الذي سنتحدث عنه بشيء من التفصيل لاحقاً) من خلال زيادة عدد الخلايا التائية المنظمة للمناعة CD₄⁺ CD₂₅⁺ Foxp₃⁺ Treg وإنقاص عدد الخلايا التائية المساعدة Th₁₇⁺. حسنً تسريب ال MSC وفقاً للعديد من الدراسات عند هؤلاء المرضى الكثير من الأعراض و أوقف سير المرض تماماً ولكن بالمقابل، كان هناك دراسات أخرى أظهرت أن استخدام ال MSC في هذه الأمراض لم يكن له تأثير يذكر أو أنه في بعض الحالات أدى إلى تفاقم المرض!.

قد يكون هذا التأثير المتناقض لل MSC ناجماً عن الاختلاف بالجرعة المطبقة أو بصنف الخلايا الجذعية الميزانشيمية المستخدمة أو بالطور السريري للمرض الذي طبق فيه هذا الإجراء أو لعدة عوامل أخرى...، لذا لا بد من إجراء المزيد من الدراسات السريرية لتحديد الطريقة الأمثل لاستخدام ال MSC في هذه الأمراض.

استخدمت الـ MSC في تطبيقات تجريبية أخرى كتجنب أذية الرئة بالتليف بعد اختبار التحدي بالبيوماسين و من أجل حماية عمل القلب بعد احتشاء العضلة القلبية و في داء الطعم ضد الثوي GVHD [27,28,29].

تستخدم الحويصلات خارج الخلوية المشتقة من الخلايا الجذعية الميزانشيمية (MSC-EVs) كعامل علاجي ممكن في العديد من الاضطرابات كما أن وظائفها الحيوية و تأثيراتها قريبة من وظائف و تأثيرات الـ MSCs. يمكن نقل هذه الحويصلات عبر الوريد إلى الجنين الذي يعاني من نقص أكسجة حول الولادة مما يساعد في حماية دماغ الجنين، هذا ما تم إثباته في العديد من الأبحاث التي استخدمت الحيوانات كنماذج للتجربة، حيث تستبدل هذه النقيلة -الخالية من الخلايا- الخلايا العصبية المتخرجة (متجنبة المشاكل التي قد تواجه النقيلة الخلوية) [30].

2-11- شيخوخة الخلايا الميزانشيمية MSC Aging :

تستطيع الـ MSC الإنقسام مرات معدودة فقط في الوسط المزروعة فيه، حيث تم اكتشاف نشاط للشيخوخة في مستعمرات الـ MSC و مدى الحياة المحدود هذا للخلية يمكن أن يكون سيف ذو حدين بالنسبة للتطبيقات السريرية للـ MSC. حيث أنه كما ذكرنا سابقاً، يحمي هذا التقدم بالسن الخلايا الجذعية الميزانشيمية من التحول الخبيث، ولكنه بدوره يحد من فائدة الـ MSC كعلاج تجديدي ويعطل قدراتها المختلفة كتعطيل تأثيراتها على الجوار وإفرازها لمختلف أنواع عوامل النمو.

لقد تم إثبات أن التآكل التيلوميري المترقي بالتشارك مع تجمع الدنا المتخرب يسبب هذه الظاهرة (الشيخوخة).

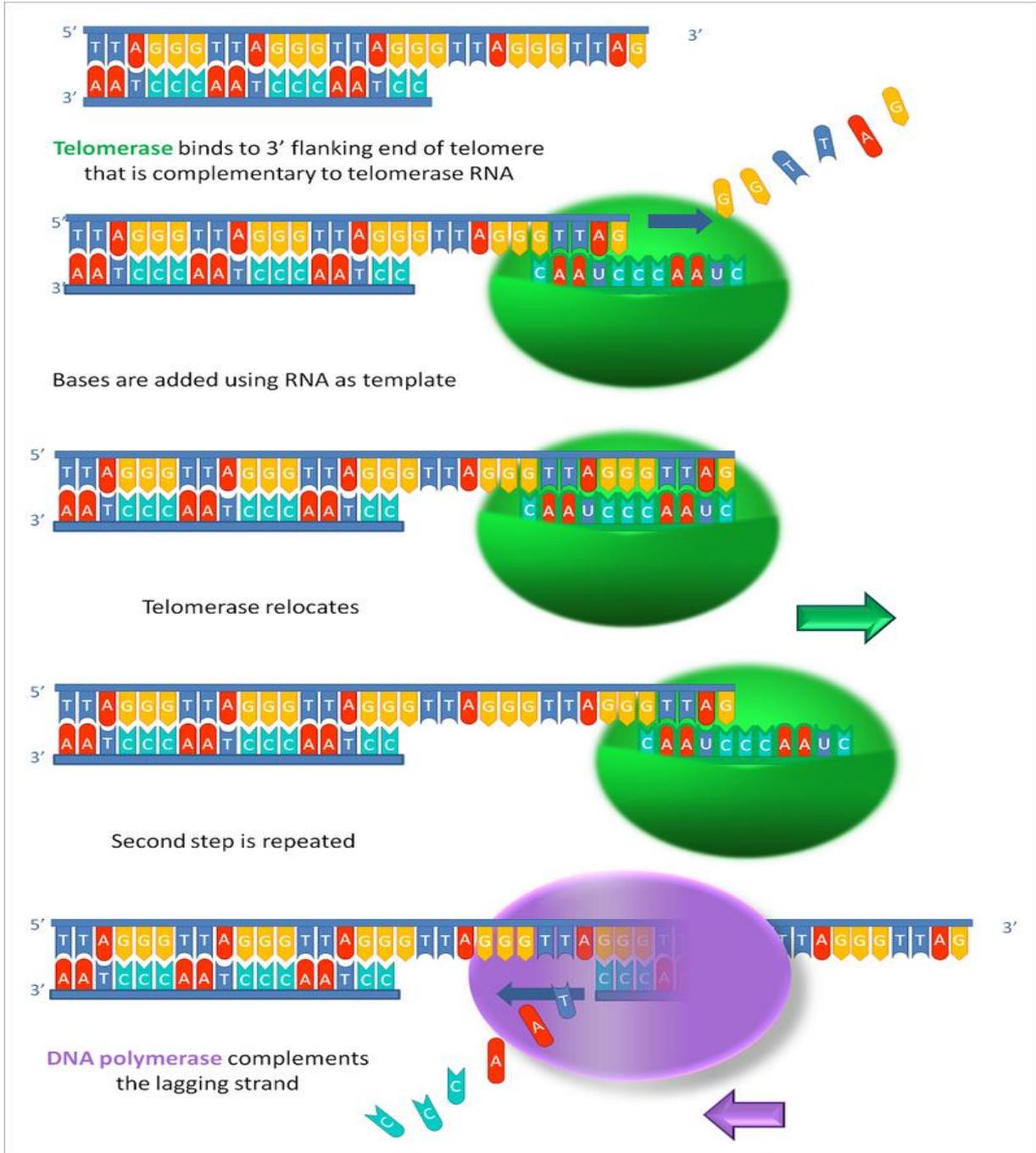
يتراوح مدى حياة الـ MSC داخل الزجاج بين 20_40 تضاعف تقريباً.

تراقب عملية قصر التيلومير خلال حياة الخلية الميزانشيمية، و يُقدر بأن التيلومير ينقص بمقدار (17)bp (زوج من الأسس النيكليوتيدية) كل سنة خلال التقدم بالسن.

يعتمد الطول الوسطي للتيلومير في الخلايا الجذعية الميزانشيمية الفتية على عمر نسيج المعطي، و لقد قدر بأنه يتراوح من 10-11 kb في خلايا النسيج الجنينية إلى 7kb في الخلايا المأخوذة من النسيج بعد الولادة.

أشارت دراسات أخرى إلى أن طول التيلومير يتراوح من (9-10) إلى (11-13) kb في الخلايا الجذعية الميزانشيمية الفتية المزروعة و لقد تم إثبات ارتباط التيلومير بتقدم الخلايا الجذعية الميزانشيمية بالسن.

يتوقف القسم الأكبر من الخلايا الجذعية الميزانشيمية عن النمو عندما يصل التيلومير إلى طول (5.8- 5.10)kb وعندما يتخرب الدنا التيلوميري. يمنع إنزيم التيلوميراز تآكل التيلومير و يسبب إطالته من خلال التجديد المستمر للمتتالية TTAGGG المفقودة في نهاية الصبغي.



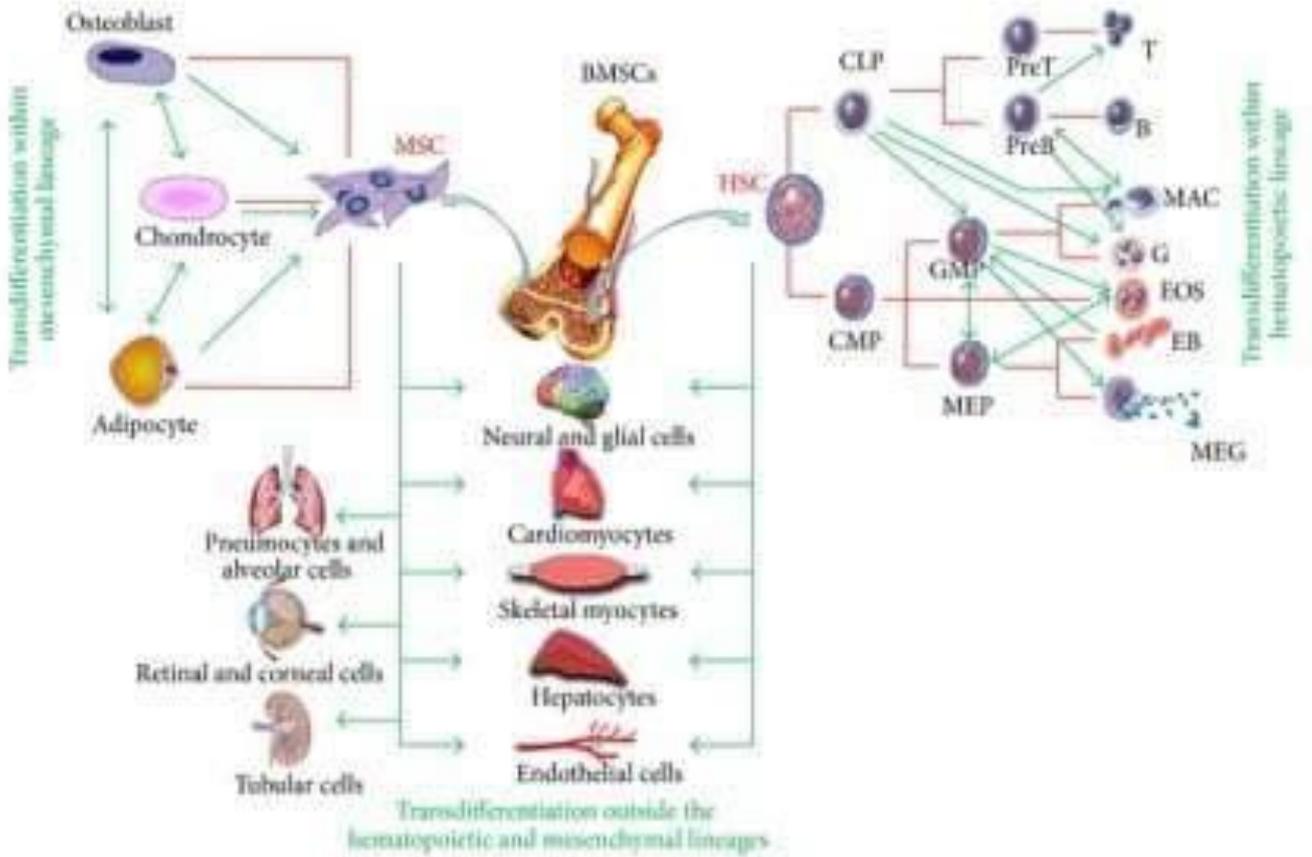
الشكل 25: يوضح عمل التيلوميراز .

على الرغم من أن قصر التيلومير يعد عاملاً أساسياً في شيخوخة الخلايا إلا أن طول التيلومير يختلف من معطي إلى آخر، مما يجعل من هذا العامل مقياس غير موثوق لتقدم الخلايا الجذعية الميزانشيمية

بالسن. و لهذا تجرى العديد من الأبحاث لدراسة المزيد من آليات تقدم الخلايا الجذعية الميزانشيمية بالسن متضمنة التغيرات فوق الجينية (التخلقية المتوالية)، التعبير الجيني، العوامل المؤكسدة (التي تعطل عمل المتقدرات، البروتينات و دنا ال MSC) و الخصائص المناعية [31,32].

2-12- مقارنة MSC مع HSC :

هناك احتمال كبير بأن الخلايا الجذعية الميزانشيمية و الخلايا الجذعية الدموية تمتلكان الخلية السليفة نفسها. في حين تستطيع الخلايا الجذعية الدموية التمايز إلى سلالات دموية (كريات بيضاء، كريات حمراء، صفيحات دموية) مشكلةً نقي عظم جديد، لا تستطيع الخلايا الجذعية الميزانشيمية القيام بذلك، بل تتمايز إلى خلايا شحمية، خلايا غضروفية، خلايا عظمية. ..



الشكل 26: يمثل مقارنة بين ال MSC و ال HSC.

بخلاف الخلايا الجذعية الدموية، لا تمتلك الخلايا الجذعية الميزانشيمية CD³⁴ أو HLA-DR اللذان يعدان واسمان نوعيان للخلايا الجذعية. و كما ذكرنا سابقاً، لا تمتلك الخلايا الجذعية الميزانشيمية مستقبلات النمط الثاني لمعقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC II) و تمتلك كمية قليلة جداً من مستقبلات

النمط الأول من معقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) مما يجعل من الـ MSC غريسة مناعية أكثر أماناً بالمقارنة مع الـ HSC [33].

تعد الخلايا الجذعية الميزانشيمية عاملاً داعماً في عملية التكون الدموي داخل البيئة المجهرية لنقي العظم من خلال التعبير عن العديد من جزيئات الالتصاق التي تعد ضرورية لتفاعلات خلية-خلية، وخطية-مطرق، والتوطن، وحركة الخلايا الجذعية الدموية بالإضافة إلى إنتاج سايتوكينات، و كيموكينات، و عوامل نمو و حويصلات خارج خلوية تلعب دوراً هاماً في نمو و تمايز و عملية نقل الـ HSC [34,35].

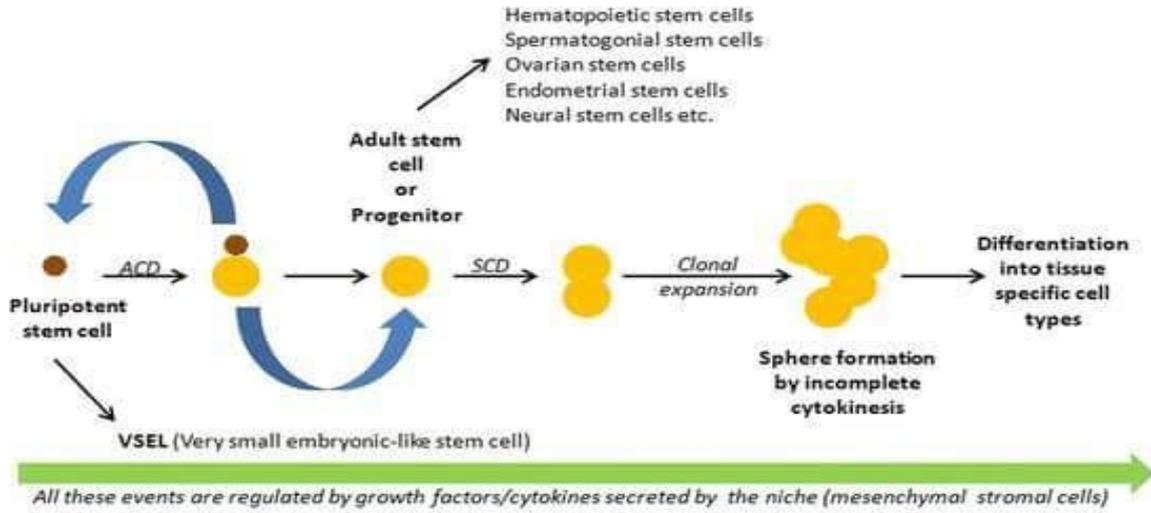
لقد حققت عملية نقل الخلايا الجذعية الدموية تقدماً كبيراً في العلاج السريري في العقود الأخيرة، حيث تعد علاجاً سريرياً خلويّاً للعديد من الاضطرابات الدموية الخبيثة و غير الخبيثة، واضطرابات الجهاز المناعي. لكن يوجد العديد من العوامل التي تؤثر على نجاح عملية نقل الـ HSC منها: مستوى توافق الهلا بين المعطي والمتلقي، و كمية الخلايا التائية في الغريسة و مقدار التثبيط المناعي المستخدم بعد عملية النقل.

و لهذا أشركت العديد من الدراسات الخلايا الجذعية الميزانشيمية مع عملية نقل الخلايا الجذعية الدموية حيث أن الـ MSC تمتلك العديد من الخصائص التي تدعم عملية النقل هذه و تساعد في تجنب رفض الغريسة و اضطراب الغريسة ضد النوي [36].

2-13-وجهات نظر جديدة New Prospectives:

لقد تم التشكيك فيما أن الخلايا الجذعية الميزانشيمية هي خلايا جذعية حقيقية، حيث أنه من المتوقع أن تقوم الخلايا الجذعية الحقيقية بانقسامات خلوية غير متناظرة حيث تجدد نفسها و تعطي بنفس الوقت خلايا تتمايز للنسج الموجودة فيها (خلايا مولدة).

لقد ذكرنا سابقاً أن العديد من الخلايا الجذعية البالغة مثل الخلايا الجذعية الدموية و المولدة للنطاف و العصبية و المبيضية... هي بالفعل خلايا مولدة للنسج و الإشارة إليها بأنها خلايا جذعية هو عبارة عن خطأ في التسمية، حيث وجد بأن الخلايا الجذعية الحقيقية في النسج البالغة هي عبارة عن خلايا جذعية شبيهة بالمضغية صغيرة جداً VSELS متعددة القدرات توجد كمستعمرات صغيرة بين الخلايا الجذعية الميزانشيمية و الدموية ... (التي بدورها تعتبر خلايا مولدة لنسج معينة وحيدة أو متعددة القدرات).

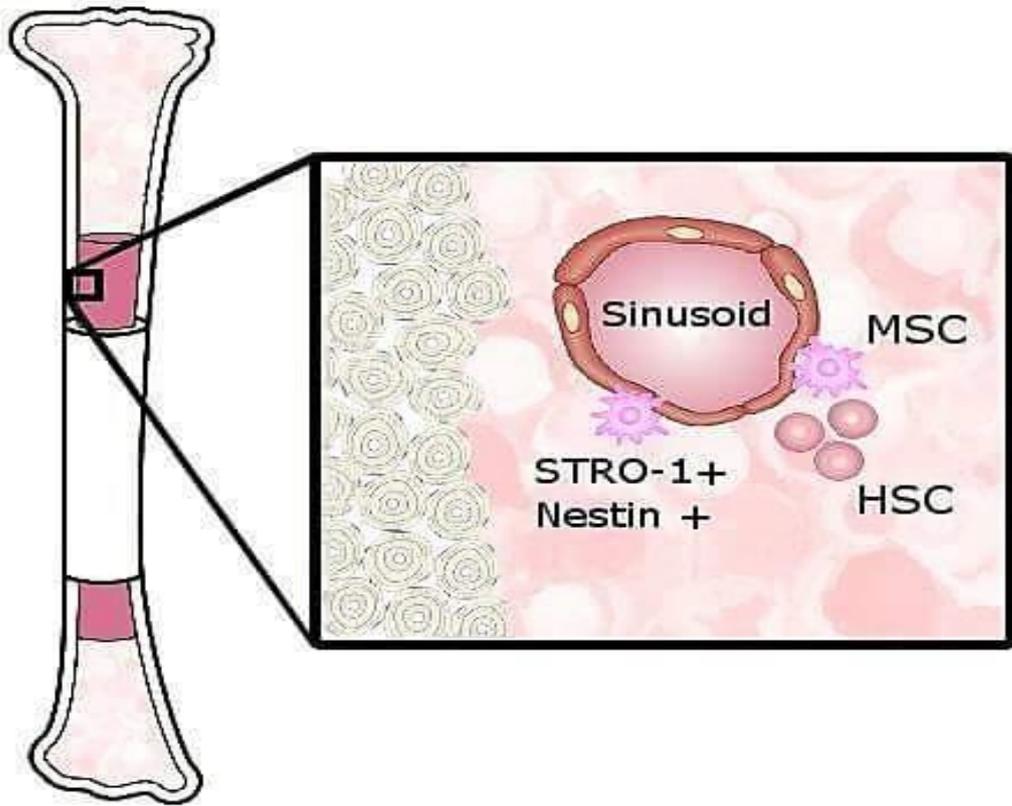


The term 'adult stem cell' is indeed a misnomer since none of them undergo asymmetrical cell divisions (ACD). They undergo symmetrical cell division (SCD) and clonal expansion before differentiating into tissue specific cell types. Mesenchymal stromal cells (MSCs) are also not stem cells as they also undergo SCD.

الشكل 27: يوضح عملية انقسام الخلايا الجذعية في النسج البالغة. تخضع الخلايا الجذعية الشبيهة بالمضغية الصغيرة جداً لانقسام غير متناظر و هي خلايا جذعية حقيقية في النسج البالغة[50].

لقد تمت تسمية الخلايا الجذعية متعددة القدرات بأسماء مختلفة من قبل العديد من المجموعات البحثية ولكن أجمع العديد منهم على تسميتها بال VSELS، حيث تستطيع التمايز إلى الطبقات الإنتاشية الثلاث في كل من الفئران والبشر. تتصف هذه ال VSELS بأنها خلايا صغيرة الحجم (ذات قطر أقل من 6 ميكرومتر)، ايجابية ال Sca-1 و سلبية ال CD45. تمتلك هذه الخلايا نسبة النواة/السيتوبلازما مرتفعة و تعبيراً عالياً من عوامل نووية متعددة القدرات، تختلف أحجامها وفقاً للعضو المستخرجة منه.

لقد أجريت العديد من الأبحاث حول العالم مستخدمة الخلايا وحيدة النوى المستخرجة من نقي العظم ذاتية المنشأ على أمل أن تكون الخلايا الجذعية الدموية قادرة على تجديد نسيج أخرى كما هي قادرة على تجديد نقي العظام المشع. على أية حال أثبتت التجارب التي أجريت خلال أكثر من عقد عدم نجاح ذلك كما أن الخلايا الجذعية الدموية فشلت في تجديد النسيج الأخرى البالغة [38,39]. ولكننا حصلنا على العديد من الدلائل القوية من التجارب المجراة على الزجاج وفي البشر تثبت وجود خلايا إيجابية النيستين التي تمتلك خصائص منظمة و/أو مولدة في العديد من النسيج الأخرى، و بشكلٍ خاص نقي العظم.



الشكل 28: يمثل موقع ال MSC إيجابية النيستين في نقي العظم.

النيستين (الموجود بشكل أساسي في الخلايا الجذعية العصبية الظهارية) هو بروتين خيطي متوسط، يُعبّر عنه في المراحل الأولى من التطور. لقد أظهرت دراسات متزايدة ارتباط خاص بين النيستين و ال MSC. من الممكن أن يكون النيستين واسماً لمجموعة من الخلايا الجذعية الميزانشيمية حول الوعائية في نقي العظم التي تساهم في تطور العظام و تتصل بشكل وثيق مع الخلايا الجذعية الدموية.

تشكل الخلايا الجذعية الميزانشيمية التي تم التعرف عليها من خلال تعبيرها عن النيستين عنصراً أساسياً في مستعمرات الخلايا الجذعية الدموية.

تحافظ الخلايا الجذعية الميزانشيمية إيجابية النيستين على كامل النشاط الأرومي الليفي المشكل لمستعمرات الخلايا في نقي العظم و يمكن الإشارة إليها بالأجسام الكروية الميزانشيمية غير الملتصقة (nonadherent mesospheres) التي تستطيع تجديد نفسها و التكاثر بشكل كبير بعمليات نقل متسلسلة. وهكذا يمكن أن ندعو هذا النوع من الخلايا بالخلايا الجذعية الحقيقية.

ترتبط الخلايا الجذعية الميزانشيمية إيجابية النيستين بالخلايا الجذعية الدموية، و تعبر بشكل كبير عن مورثات الصيانة للخلايا الجذعية الدموية.

وجد أن حذف الخلايا ايجابية النيستين في الكائن الحي ينقص بشكل سريع محتوى نقي العظم من الخلايا الجذعية الدموية[40].

2-14- الخلايا الجذعية الميزانشيمية و التصلب اللويحي العدي MSC & MS:

تقدم الخلايا الجذعية الميزانشيمية فرصة تحسين عدد من الآليات المرضية المختلفة التي تساهم في تدمير النسيج في التصلب اللويحي العدي من خلال ما يمكن تسميته (علاج خلوي مطور داخلي المنشأ)

عن طريق:

- تجديد الميالين: تدعم كل من الخلايا الجذعية الميزانشيمية و الخلايا غير المنفصلة المشتقة من نقي العظم عملية تجديد الميالين بعد حقنها داخل الوريد. إن هذه الآلية غير واضحة بشكل جيد. ترتشح الخلايا المشتقة من نقي العظم المحقونة عبر الوريد بنجاح إلى الدماغ و النخاع الشوكي حيث تتكاثر و تهجر باتجاه السيتوكينات المفرزة من قبل آفات التصلب اللويحي العدي. قد يكون تنبيه الخلايا العصبية المولدة داخلية المنشأ في الجهاز العصبي المركزي و إطلاق عوامل نمو للخلايا الدبقية قليلة التغصنات السبب الكامن وراء هذا التأثير.
- تقليل تشكل الندب الدبقية: يعتبر الدباق (عملية تشكل الخلايا الدبقية) المثبط الأكبر لتجديد الميالين بشكل تلقائي.
- تشكل أوعية جديدة: تعتبر عملية تشكل أوعية جديدة عاملاً مساعداً في تجديد النسيج.
- تنشيط الالتهاب، تعديل المناعة: تم تحديد خصائص للخلايا المشتقة من نقي العظم معدلة مناعياً تؤثر على كل من المناعة الفطرية و المكتسبة. لقد أظهرت العديد من الدراسات المجراة على الفئران أن كل من الخلايا الجذعية الميزانشيمية و المستعمرات المختلطة من الخلايا المشتقة من نقي العظم نجحت في إيقاف تطور التهاب الدماغ و النخاع المناعي الذاتي (نظير التصلب اللويحي العدي عند

البشر) من خلال آليات كابحة للمناعة لاتزال قيد الدراسة. يعتقد الكثير من العلماء أن هذه الآليات المناعية كانت من أهم الأسباب التي دفعتهم لإجراء العديد من التجارب السريرية على مرضى التصلب اللويحي العديد من النمط الناكس.

على أية حال يجب ملاحظة أن استجابة الخلايا الجذعية الميزانشيمية البشرية و الحيوانية يمكن أن تتعدل بشكل مختلف سواءً كانت في السياق المحرض للالتهاب أو المضاد له من خلال العوامل البيئية كالجزيئات المرتبطة بالعامل الممرض، و السيتوكينات.

• الحماية العصبية: تقلل الخلايا الجذعية الميزانشيمية فقدان المحاور العصبية في العديد من نماذج التهاب الدماغ و النخاع المناعي الذاتي التجريبية المتوسطة بالمناعة، و أيضاً في إصابات الجهاز العصبي المركزي غير المناعية مثل نماذج السكتة الدماغية. تتضمن آليات الحماية العصبية إطلاق فوق أكسيد الديسموتاز-3 و العديد من عوامل النمو العصبية. تستطيع بعض المستعمرات الخلوية المأخوذة من نقي العظام أن تبقى في دماغ الإنسان بعد عملية النقل لعقود طويلة رغم بقاء نوع هذه المستعمرات مجهولاً حتى الآن. مع العلم أن الخلايا الجذعية الميزانشيمية لا تتمتع بالصفة السابقة بل هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى أن هذه الخلايا لا تعيش لفترة طويلة في النسيج. و هكذا تبدو الفائدة العلاجية الكامنة لنقل الخلايا الجذعية الميزانشيمية محدودة تقريباً و هذا ما يقترح أن تكون عملية النقل المتكرر ضرورية.

يوجد الكثير من الأسئلة في الحياة العملية لا تزال بحاجة إلى إجابة و دراسة أكثر، مثل السؤال عن إذا ما كانت الخلايا الجذعية الميزانشيمية المستخرجة من نسيج مختلفة متطابقة في كل الخصائص. يمكن أن يكون هذا الارتباك في مجال الخلايا الجذعية الميزانشيمية نتيجة للغياب المستمر لأي واسم نوعي مميز لها. و هكذا يبدو الجدل حول هذه الخلايا كسلسلة من الأسئلة التي لا تنتهي.

من المحتمل وجود اختلافات مهمة كامنة بين الخلايا الجذعية الميزانشيمية المشتقة من مصادر مختلفة كالنسيج الشحمي و نقي العظم، و هذه الاختلافات يمكن أن تؤثر في المستقبل على قرار اختيار النسيج المراد استخراج الخلايا الجذعية الميزانشيمية منه. بالإضافة إلى ذلك تبقى الجرعة المثالية من الخلايا الجذعية الميزانشيمية في أي استخدام علاجي مجهولة، و لكن الجرعة المتعارف عليها هي (1-2) x 10⁶ خلية لكل كيلوغرام من وزن الجسم، مما يجعل استخدام الخلايا الجذعية الميزانشيمية البدئية سريراً مستحياً نوعاً ما. تستخدم لهذا السبب العديد من البروتوكولات لزيادة عدد هذه الخلايا بشكل واسع مع أنه أصبح واضحاً أن هذه البروتوكولات تضعف بشكل ملحوظ العديد من وظائف الخلايا الجذعية

الميزانثيمية في تجديد و حماية الخلايا العصبية. لذلك تجرى حالياً العديد من الدراسات لاكتشاف الطريقة المثلى للحصول على عدد كبير من الخلايا الجذعية الميزانثيمية دون التأثير على خصائصها.

من الممكن أن يقدم حقن الخلايا بشكل مباشر إلى الآفات النوعية المرضية فائدة قليلة في إصابة المادة البيضاء و الرمادية المنتشرة التي تشخص إصابة التصلب اللويحي العديد[11].

وبهذا يكون العلاج الخلوي المنقول جهازياً (كأي علاج اعتيادي) أكثر منطقية و أكثر أماناً من استخدام العلاج المرضي. حيث تبنت أغلب الأبحاث المجراة على الخلايا الجذعية الميزانثيمية طريقة الحقن الوريدي كالعلماء (لوفريو و فريق بحثه عام 2014، لوبلين و فريق بحثه عام 2014، كوين و فريق بحثه عام 2017) * و لكن في غياب الدراسة التي تعتمد على المقارنة، يبقى الطريق الأمثل لإيصال هذه الخلايا غير معروف [41,42,43]. لقد نشرت العديد من المجموعات البحثية دراسات صغيرة تستكشف مدى فعالية و أمان استخدام الخلايا الجذعية الميزانثيمية في التصلب اللويحي العديد. تتضمن هذه الدراسات مجموعاتٍ مدروسةٍ مختلفة، و منتجات خلوية مختلفة و طرق استخدام مختلفة.

لقد دعمت معظم النتائج بشكل عام، كما كان متوقفاً، فعالية و أمان استخدام الخلايا الميزانثيمية في التصلب اللويحي العديد اعتماداً على دراسات مجراة في شروط مختلفة، مع عدم وجود أدلة على تشكل نسيج منتبذة. لقد كان التهاب السحايا العقيم العابر مضاعفة شائعة عند استخدام الحقن داخل القراب. بالإضافة إلى ذلك تم الإبلاغ عن العديد من حالات الإصابة بالتهاب الدماغ و النخاع المنتشر و الحاد بعد حقن الخلايا الجذعية الميزانثيمية عبر القراب، و بورم دقيقي تكاثري في النخاع الشوكي بعد حقن خليط من خلايا جذعية عصبية جنينية و مضغية و ميزانثيمية عبر القراب، و يفقد بصر حاد عند ثلاثة مرضى مصابين بتكس بقعي مرتبط بالتقدم بالسن بعد حقن خلايا جذعية مشتقة من النسيج الشحمي داخل الجسم الزجاجي.

لقد أشارت بعض الدراسات غير المقيدة إلى دليل أولي على أهمية نتائج المتابعة الشعاعية، السريرية و الحركية العصبية لمرضى التصلب اللويحي العديد بعد استخدام الخلايا الجذعية الميزانثيمية كعلاج خلوي.

وهكذا تعتبر الخلايا الجذعية الميزانثيمية و ما يرتبط بها من علاج خلوي مجالاً مفتوحاً للبحث. أُجريت إلى الآن العديد من الدراسات في طورها الثاني التي يجب أن توضح فيما إذا كان هذا المجال يعتبر علاجاً فعالاً حقيقياً للتصلب اللويحي العديد و في أي مرحلة من المرض يجب تطبيقه[44].

3- نظرة مستقبلية:

وفقاً للدراسات فإن العلاج باغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم قد تمكّن من تحقيق الهوادة أو ما يعرف ب (NEDA (No Evidence Of Disease Activity لدى 78-83 % من المرضى خلال سنتين من الاغتراس بالمقارنة مع 13-46% ممن قد تلقوا DMTs، ويمكن القول أن خطر الوفيات قد تناقص أيضاً خلال العقدتين السابقين مما يجعل من الاغتراس اليوم إجراءً آمناً مع معدل موأة أقل من 5 % بل إن بعض الأبحاث قد قاربت فيها النسبة للصفر [24].

وللوصول إلى مثل هذه النتائج لا بد من الانتقاء الجيد لكل من نوع الاغتراس، برنامج التحضير والمرضى الذين يجب أن يحققوا المعايير التالية:

1- أعمارهم 50 سنة وما دون.

2- التصلب اللويحي من الشكل الناكس المعاود.

3- يعانون عجزاً حركياً غير متقل.

4- استجابة طفيفة ل DMTs.

أمأ فيما يتعلق باغتراس الخلايا الميزانشيمية فلا زال مجالاً مفتوحاً للمزيد من الدراسات والإضافات العلمية التي من شأنها أن تثبت نجاعة هذا الإجراء وفي أي مرحلة يجب أن يطبق بالإضافة إلى ضرورة المراقبة الصارمة للأثار الجانبية بغية وضع بروتوكول علاجي متفق عليه عالمياً.

يمكن إيجاز ما تم إنجازه وما يتم الحديث عنه في موضوع الخلايا الجذعية بأن الحقيقة أقل من المكتوب والأمل أكثر من المتوقع فلا تزال أبحاث هذه الخلايا ودورها في علاج الأمراض المناعية الذاتية وكبح جماحها هاجساً يدفع كبرى المراكز البحثية إلى المضي قدماً بغية تذليل العقبات العلمية والأخلاقية التي يواجهها هذا العلم والذي يعول عليه في إنقاذ حياة الملايين حول العالم.

المراجع الأجنبية

1. Brown, M.A. and R.B. Weinberg, *Mast Cells and Innate Lymphoid Cells: Underappreciated Players in CNS Autoimmune Demyelinating Disease. Frontiers in Immunology*, 2018. 9: p. 514.
2. The 2013 :Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis .revisions. Neurology*, 2014. 83(3): p. 278-286
3. Mallucci, G., et al., *The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. Progress in neurobiology*, 2015. 0: p. 1-22
4. Ghasemi, N., S. Razavi and E. Nikzad, *Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell Journal (Yakhteh)*, 2017. 19(1): p. 1-10
5. Pardo, G. and D.E. Jones, *The sequence of disease-modifying therapies in relapsing immunologic considerations. Journal of Neurology, multiple sclerosis: safety and .2017. 264(12): p. 2351-2374*
6. Potten, C. S., & Loeffler, M. (1990). *Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. Development*, 110(4), 1001-1020.
7. Daley, George Q et al. "Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2016 ISSCR Guidelines" *Stem cell reports* vol. 6,6 (2016): 787-797
8. Hima Bindu A, Srilatha B (2011) *Potency of Various Types of Stem Cells and their Transplantation. J Stem Cell Res Ther* 1:115. doi:10.4172/2157-7633.1000115
9. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, and A.G. Torchia. *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier. 2013. Print-*
10. Joseph H. Antin , Deborah Yolyn Ra ley. *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation -- Cambridge University .*
11. - Scolding, N. J., Pasquini, M., Reingold, S. C., & Cohen, J. A. (2017). *Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. Brain*, 140(11), 2776-2796.
12. Burt, R.K., et al., *T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. Bone Marrow Transplant*, 1998. 21(6): p. 537-41
13. Fagius, J., Lundgren, J., & Oberg, G. (2009). *Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. Mult Scler*, 15(2), 229-237

- 14.** Burt, R. K., Loh, Y., Cohen, B., Stefoski, D., Balabanov, R., Katsamakidis, G., et al. (2009). Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol*, 8(3), 244-253
- 15.** Fassas, A., Kimiskidis, V. K., Sakellari, I., Kapinas, K., Anagnostopoulos, A., Tsimourtou, V., et al. (2011). Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology*, 76(12), 1066-1070.
- 16.** Mancardi, G. L., Sormani, M. P., Di Gioia, M., Vuolo, L., Gualandi, F., Amato, M. P., et al. (2012). Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*, 18(6), 835-842.
- 17.** Van Wijmeersch, B., Sprangers, B., Dubois, B., Waer, M., & Billiau, A. D. (2008). Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Multiple Sclerosis: perspective on mechanisms of action. *J Neuroimmunol*, 197(2), 89-98.
- 18.** Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplanatation for agressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016; 388: 576-85.
- 19.** Gyurkocza, B., & Sandmaier, B. M. (2014). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 124(3), 344-353.
- 20.** Burt, R. K., Balabanov, R., Snowden, J. A., Sharrack, B., Oliveira, M. C., & Burman, J. (2018). Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is superior to disease modifying drug (DMD) treatment in highly active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): interim results of the Multiple Sclerosis International Stem cell Transplant (MIST) Randomized Trial (S36.004). *Neurology*, 90(15 Supplement).
- 21.** Dominici, M., et al., Minimal criteria for defining multipotent mesenchyma stromal cells. *The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy*, 2006. 8(4): p. 315-317.
- 22.** Castro-Manrreza, M.E. and J.J. Montesinos, Immunoregulation by Mesenchymal Stem Cells: Biological Aspects and Clinical Applications. *Journal of Immunology Research*, 2015. 2015: p. 394917.
- 23.** Sagar, R., et al., Fetal Mesenchymal Stromal Cells: an Opportunity for Prenatal Cellular Therapy. *Current Stem Cell Reports*, 2018. 4(1): p. 61-68

- 24.** Götherström, C., et al., *Pre- and Postnatal Transplantation of Fetal Mesenchymal Stem Cells in Osteogenesis Imperfecta: A Two-Center Experience*. *Stem Cells Translational Medicine*, 2014. 3(2): p. 255-264
- 25.** S. Park, *Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in -Kim, H.J. and J Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages*. *Development & .Reproduction*, 2017. 21(1): p. 1-10
- 26.** Jiang, S., et al., *Novel insights into a treatment for aplastic anemia based on the advanced proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by fibroblast growth factor 1*. *Molecular Medicine Reports*, 2015. 12(6): p. 7877-7882
- 27.** McGuirk, J.P., et al., *Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells as a Promising Cellular Therapeutic Strategy for the Management of Graft-versus-Host Disease*. *Pharmaceuticals*, 2015. 8(2): p. 196-220.
- 28.** Ortiz, L.A., et al., *Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003. 100(14): p. 8407-8411.
- 29.** Singh, A., A. Singh, and D. Sen, *Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010–2015)*. *Stem Cell Research & Therapy*, 2016. 7: p. 82.
- 30.** Ophelders, D.R.M.G., et al., *Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Protect the Fetal Brain After Hypoxia-Ischemia*. *Stem Cells Translational Medicine*, 2016. 5(6): p. 754-763.
- 31.** Bonab, M. Met al., *Aging of mesenchymal stem cell in vitro*. *BMC Cell Biology*, 2006. 7: p. 14-14.
- 32.** Harley, C.B., A.B. Futcher, and C.W. Greider, *Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts*. *Nature*, 1990. 345: p. 458
- 33.** Timari, H., et al., *The Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles on Hematopoietic Stem Cells Fate*. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2017. 7(4): p. 531-546.
- 34.** Li, T. and Y. Wu, *Paracrine Molecules of Mesenchymal Stem Cells for Hematopoietic Stem Cell Niche*. *Bone Marrow Research*, 2011. 2011: p. 353878.
- 35.** Jing, D., et al., *Hematopoietic stem cells in co-culture with mesenchymal stromal cells - modeling the niche compartments in vitro*. *Haematologica*, 2010. 95(4): p. 542-550.

- 36.** Zhao, K. and Q. Liu, *The clinical application of mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Hematology & Oncology*, 2016. 9: p. 46.
- 37.** Bhartiya, D., *The need to revisit the definition of mesenchymal and adult stem cells based on their functional attributes. Stem Cell Research & Therapy*, 2018. 9: p. 78.
- 38.** Bhartiya, D., *Are Mesenchymal Cells Indeed Pluripotent Stem Cells or Just Stromal Cells? OCT-4 and VSELs Biology Has Led to Better Understanding. Stem Cells International*, 2013. 2013: p. 547501.
- 39.** Kurkure, P., et al., *Very small embryonic-like stem cells (VSELs) detected in azoospermic testicular biopsies of adult survivors of childhood cancer. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2015. 13: p. 122.
- 40.** Chan, C.K.F., et al., *Endochondral ossification is required for hematopoietic stem cell niche formation. Nature*, 2009. 457(7228): p. 490-494.
- 41.** Llufriu, S t e al., *Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. PLoS One*, 2014. 9(12): p. e113936.
- 42.** Lublin, F.D., et al., *Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(6): p. 696-704
- 43.** Cohen, J.A., et al., *Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. Mult Scler*, 2018. 24(4): p. 501-511.
- 44.** Karussis, D., et al., *Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol*, 2010. 67(10): p. 1187-94.

