

Stem cells الخلايا الجذعية

1- مقدمة:

بالرغم من التطور العلمي الهائل في مجال الطب وتنوع العقاقير لمعالجة الأمراض المستعصية، إلا أن هناك الكثير من الحالات المرضية الحرجة أصبحت عاملاً آخر يفتك بحياة الإنسان. ولم تعد الشيخوخة الخطر الوحيد الذي يهدد حياة الإنسان. فبالإضافة إلى الأمراض السرطانية والأمراض الوراثية هناك الكثير من الحوادث التي يتعرض لها الإنسان وقد تؤدي إلى شلل نصفي أو تام يجبره على الجلوس على المقاعد المتحركة أو تفقده أي نوع من الحركة إلى آخر حياته.

هذه الأمور دفعت الباحثين للتفكير بعلاج هو اقرب للمعجزة في الوقت الراهن، علاجات لم يكن يصدقها أو حتى لم يفكر بها العقل البشري حتى وقت قريب. إلا أن أخصائياً فرنسياً قام ولأول مرة عام (1998) بمعالجة نادرة من نوعها حيث تمكن من خلالها فتح باب الأمل والشفاء من الأمراض الوراثية و حتى السرطانية ناهيك عن أمراض الشيخوخة التي يمكن معالجتها إذا ما بادر الإنسان باتباع بعض التمارين الرياضية ليبقى بعيداً عنها لفترة قد لا تكون قصيرة.

هذه التقنية الطبية الحديثة هي معالجة الحالات المرضية المستعصية بالخلايا الأساسية هذه الخلايا التي يطلق عليها الخلايا الجذعية.

تشكل الخلية The Cell الوحدة الأساسية للعضوية، المكونة من خلايا مختلفة نشأت من خلايا سليفة Precursor cells لكل منها برنامجها وطريقها الخاص في التطور والتميز إلى خلية مختصة بوظيفة ما ضمن وحدة العضوية ككل. فالخلية سواء أكانت خلية كبدية أو كرية حمراء أو خلية عظمية نشأت في الأصل من خلية سابقة تسمى الخلية الجذعية Stem cells (الشكل 54).



الشكل (54): أنواع مختلفة من الخلايا

2- تعريف الخلايا الجذعية:

هي عبارة عن خلايا غير متخصصة و غير مكتملة الانقسام، وهي قادرة على تكوين خلية بالغة بعد أن تنقسم عدة انقسامات في ظروف مناسبة ، و أهمية هذه الخلايا تأتي من كونها تستطيع تكوين أي نوع من الخلايا المتخصصة بعد أن تنمو وتتطور إلى الخلايا المطلوبة (الشكل 55).



الشكل (55): الخلايا الجذعية تحت المجهر

تتشترك جميع أنواع الخلايا الجذعية في ثلاثة خصائص رئيسية:

- (1) لديها القدرة على الانقسام و التجدد.
- (2) ليست متخصصة في أي نوع من الوظائف الحيوية
- (3) لديها القدرة على إنتاج خلايا متخصصة جديدة.

3- الخلايا الجذعية وتمايزها Stem cells & their Differentiation :

تشتق كل الخلايا في العضوية من خلايا سليفة Precursor cells التي تنقسم لتشكيل سلالات من الخلايا تتمايز لتشكيل خلايا مختصة ضمن الأنسجة والأعضاء. يتكون جسم الإنسان من حوالي 200/ نوع مختلف من الخلايا، لكن المحتوى المورثي Genome هو نفسه في جميع الخلايا، أي أن جميع الخلايا تحتوي على نفس تسلسل حمض الدنا DNA Sequences.

تتواجد الخلايا الجذعية في كل من أنسجة الجنين والشخص الكهل، فتلك المتواجدة في الجنين لديها القدرة على التمايز إلى كل أنواع خلايا العضوية، أما الخلايا الجذعية المتواجدة عند الكهل فيمكنها أن تتمايز إلى خلايا من نوع آخر، ولكن ضمن سلسلة تميز محددة السياق لا تستطيع الخروج عنه. فعلى سبيل المثال: إن الخلية الجذعية المكونة للدم في نقي العظم Hematopoietic stem cell تستطيع أن تعطي كل عناصر الدم ولكنها لا تستطيع أن تتطور إلى خلية كبدية.

هناك نوعان أساسيان من الخلايا الجذعية و آخر فرعي حسب مصدرها و هما:

أولا : الخلايا الجذعية الجنينية :

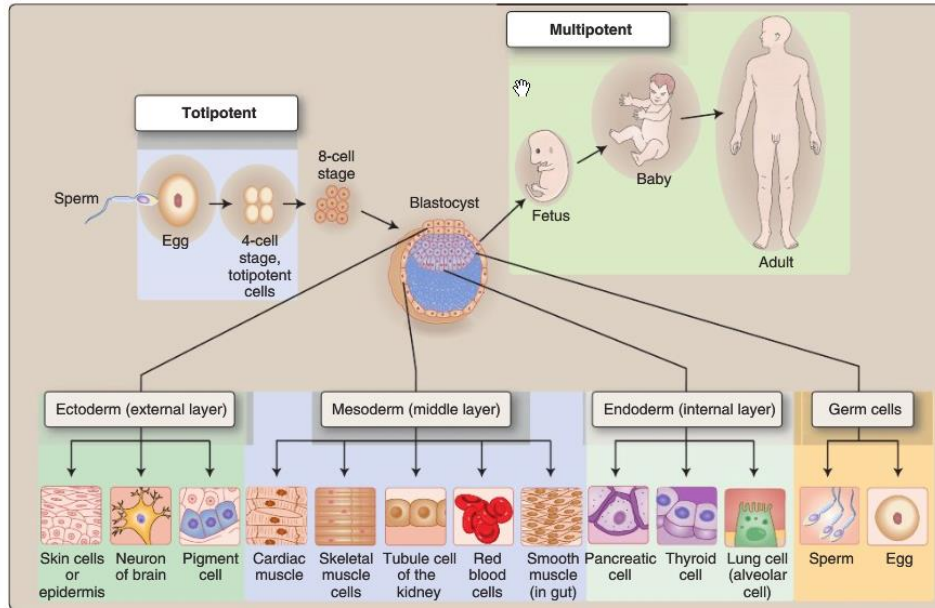
يتم الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية من الجزء الداخلي للبلاستوسايت (الأصيلة blastocyte) (الشكل 56)، والتي هي إحدى مراحل انقسامات البويضة المخصبة بالحيوان المنوي ، حيث تكون البويضة عندما تلقح بالحيوان المنوي خلية واحدة قادرة على تكوين إنسان كامل بمختلف أعضائه.



الشكل (56): استئصال الخلايا الجذعية الجنينية

ثانيا : الخلايا الجذعية البالغة: Multipotent stem cells (Adult stem cells)

هي خلايا جذعية توجد في الأنسجة التي سبق و أن اختصت كالعظام والدم الخ. وتوجد في الأطفال والبالغين على حد سواء. وهذه الخلايا مهمة لإمداد الأنسجة بالخلايا التي تموت كنتيجة طبيعية لانتهاء عمرها المحدد في النسيج (الشكل 57).



الشكل (57): الخلية الجذعية عند الجنين والكهل

ولكن هناك بعض المشاكل التي تواجه العلماء في الاستفادة من الخلايا الجذعية البالغة ، ومن هذه المشاكل:

1- وجودها بكميات قليلة مما يجعل من الصعب عزلها وتقنياتها ، كما أن عددها قد يقل مع تقدم العمر بالإنسان.

2- هذه الخلايا ليس لها نفس القدرة على التكاثر الموجودة في الخلايا الجنينية.

3- قد تحتوي على بعض العيوب نتيجة تعرضها لبعض المؤثرات كالسموم .

ثالثاً: الخلايا الجذعية الموجودة في دم الحبل السري:

يوجد نوع ثالث من الخلايا الجذعية و هي الخلايا الجذعية الموجودة في دم الحبل السري (خلايا الحبل السري). تصنف كنوع آخر من الخلايا الجذعية البالغة لأنها تتشابه كثيراً من ناحية التركيب و الوظيفة.

و يمكن تصنيف الخلايا الجذعية حسب قدرتها على إعطاء خلايا جديدة إلى أربعة أنواع:

1- خلايا جذعية ذات مقدرة شاملة Totipotency : تستطيع خلية جذعية واحدة أن تشكل كامل العضوية مثل البيضة الملقحة والخلايا الأربعة الأولى المتشكلة منها.

2- خلايا جذعية ذات مقدرة متعددة Pluripotency : تستطيع خلية جذعية واحدة أن تشكل جميع خلايا العضوية، ولكن بدون خلايا البنى الداعمة كالمشيمة والغشاء الأمنيوسي والكوريون الضرورية لتكون كامل العضوية.

3- خلايا جذعية ذات مقدرة متعددة محدودة Multipotency : تستطيع خلية جذعية واحدة أن تشكل مجموعة محددة من الخلايا المتميزة.

4- خلايا جذعية ذات مقدرة وحيدة Unipotency : تستطيع خلية جذعية واحدة أن تتمايز إلى خلايا ناضجة وحيدة لنفس النسيج الذي نشأت منه ويشاهد هذا النوع من الخلايا في أنسجة الكهل ويميز منها :

(1) الخلية الجذعية الدموية.

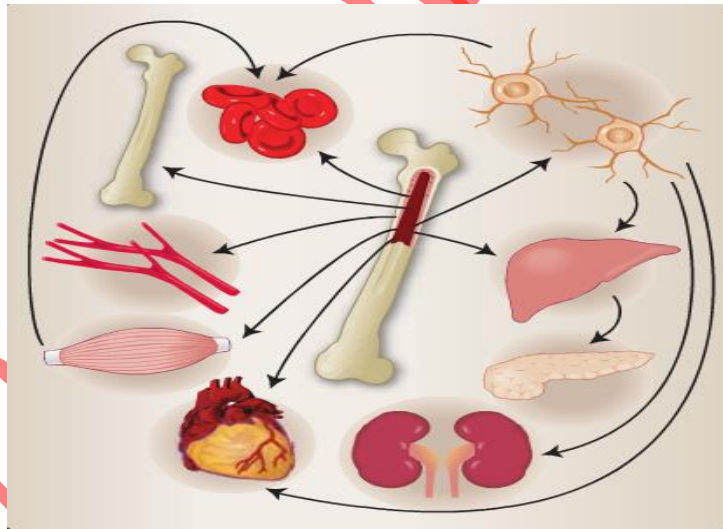
(2) الخلية الجذعية الميزانشيمية.

(3) الخلية الجذعية الجلدية.

(4) الخلية الجذعية العصبية.

(5) الخلية الجذعية البشروية.

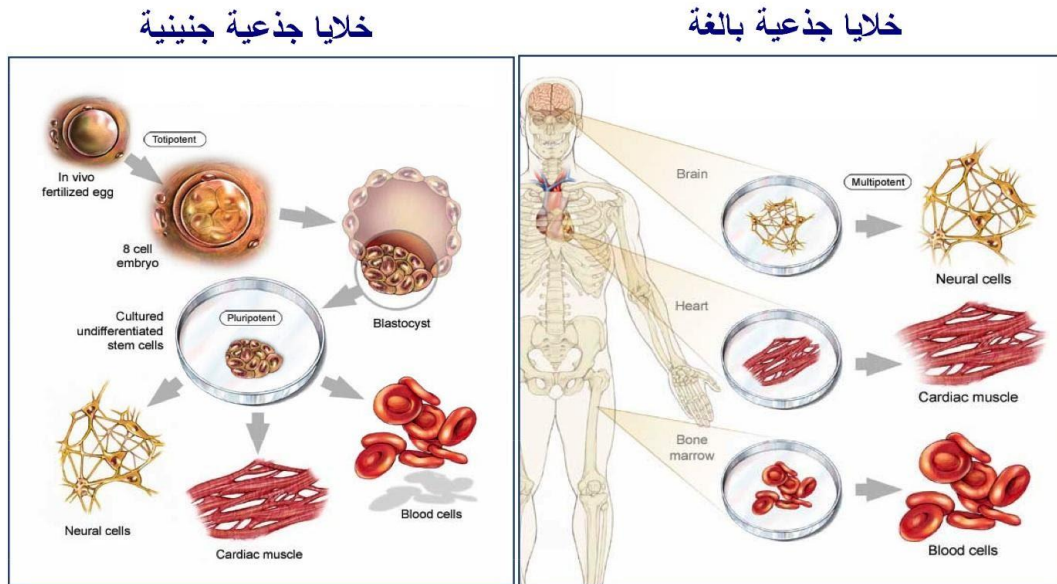
لكن الدراسات الحديثة تقترح إمكانية وجود بعض المرونة Plasticity في تطور هذه الخلايا بحيث يمكن أن تصبح خلايا جذعية متعددة الإمكانيات Pluripotency، فالخلية الجذعية عند الكهل يمكن أن تتمايز لتشكيل العديد من النسيج كالنسيج العصبي، نقي العظم، العضلات الهيكلية، الجلد والكبد وهذا يعطي الإمكانية والأمل لعلاج الكثير من الأمراض التي كانت منذ فترة وجيزة مستعصية على الشفاء لعدم إمكانية تعويض الخلايا المصابة (الشكل 58 و الشكل 59).



الشكل (58): مرونة الخلية الجذعية عند الكهل

يعرض الجدول التالي الفروق بين أنواع الخلايا الجذعية السابق ذكرها.

الخلايا الجذعية الجنينية	الخلايا الجذعية البالغة	خلايا الحبل السري
لديها القدرة المطلقة للتخصص لأي نوع من خلايا جسم الإنسان	تتخصص بحسب مكان استخراجها.	تتخصص في خلايا الدم، الجهاز المناعي، و نسيج العظم
غير محدودة	محدودة	محدودة
الأبحاث فيها تواجه تحديات اجتماعية	لا تحديات أو عوائق	لا تحديات أو عوائق



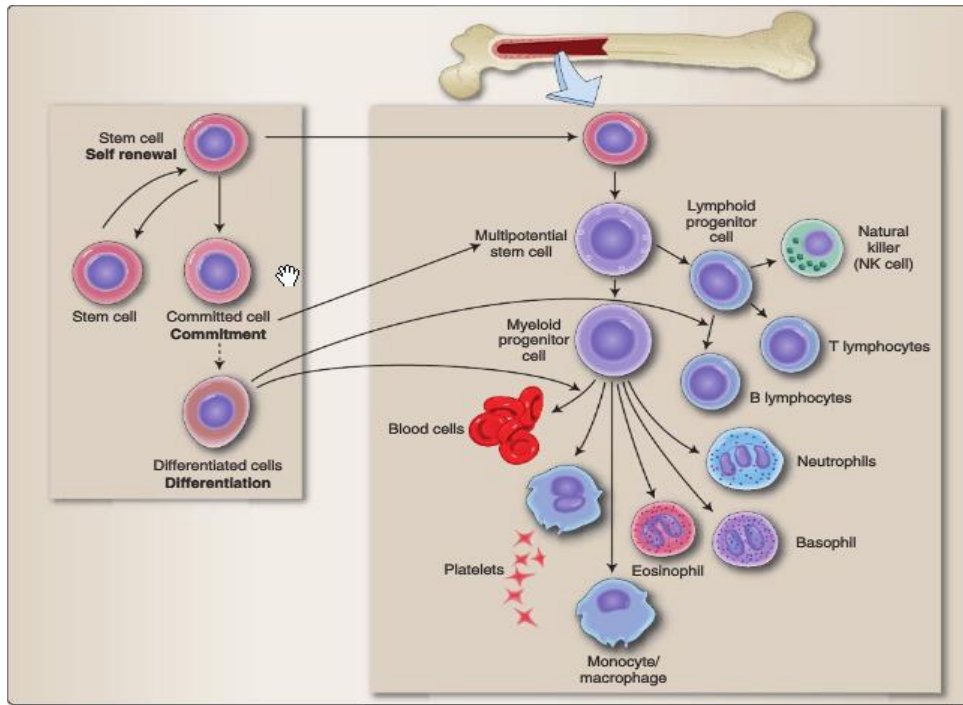
الشكل (59): الفرق بين الخلايا الجذعية البالغة و الجنينية من حيث مكان التكوين و الاستخراج .

4- التزام الخلية الجذعية Stem cell Commitment :

معظم الخلايا الجذعية تعطي في بداية تمايزها خلايا سليفة في مرحلة متوسطة من التمايز Intermediate Progenitor cells، هذه الخلايا قادرة على التمايز إلى خلايا متميزة متنوعة.

مثال ذلك الخلية الجذعية المولدة للدم Hematopoietic stem cells (HSCs) وهي خلية وحيدة الإمكانية ولكنها تلتزم بالسير في طريق محدد منذ بداية التميز (في حالة A) لتعطي على سبيل المثال خلايا لمفاوية ولكنها في حالة أخرى (حالة B) قد تعطي خلايا نقوية وفي (حالة C) قد تعطي صفيحات دموية (الشكل 60).

فخط الإنتاج يفتح لتشكيل خلايا معينة Switch on ويغلق Shut off لخط إنتاج خلايا من نوع آخر تبعاً لتغيرات تعبيرية المورثات Gene Expression في الخلايا الجذعية. وهذه الآلية (Switch on / Shut off) لتعبيرية المورثات تتم بواسطة بروتينات نوعية تسمى عوامل النسخ Transcription factors، كما تقوم هذه العوامل بالحفاظ على الخلايا الجذعية وتجدها ومنع تحولها بالكامل إلى خلايا متميزة.



الشكل (60): التزام الخلايا الجذعية لتشكيل أنواع مختلفة من الخلايا

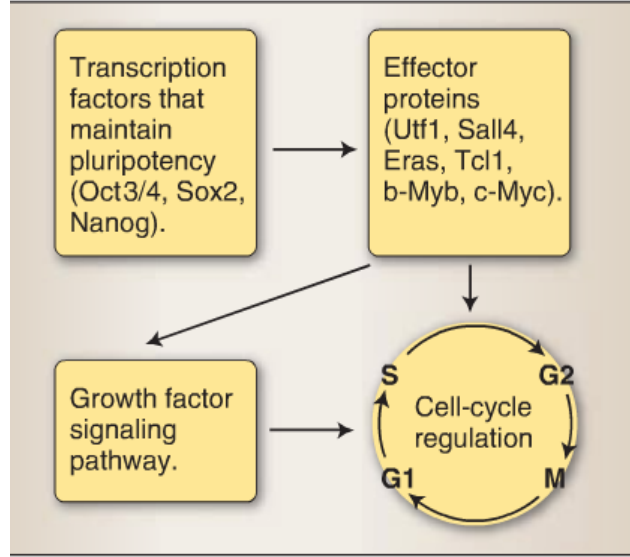
5- الحفاظ على المقدرة المتعددة للخلايا الجذعية Pluripotency:

1- دور عوامل النسخ Transcription factors :

تقوم هذه البروتينات بدور مهم في الحفاظ على تجددية الخلايا الجذعية، كما أنها تقوم من خلال بروتينات فعالة أخرى بتنفيذ طرق إشارة signaling pathways تدخل الخلية في الدورة الخلوية Cell Cycle لتسهيل عملية الانقسام (الشكل 61).

2- الآليات اللاجينية Epigenetic mechanism :

تتم عن طريق مجموعة من البروتينات تحافظ على استقرار الكمون الجيني للخلية الجذعية تسمى Polycomb group of proteins.

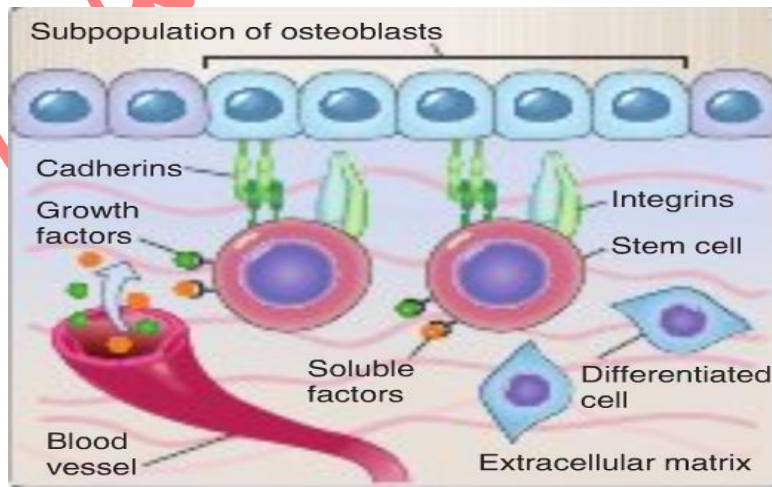


الشكل (61): البروتينات المشتملة في الحفاظ على القدرة المتعددة للخلايا الجذعية

6- بيئة الخلايا الجذعية Stem cell niche :

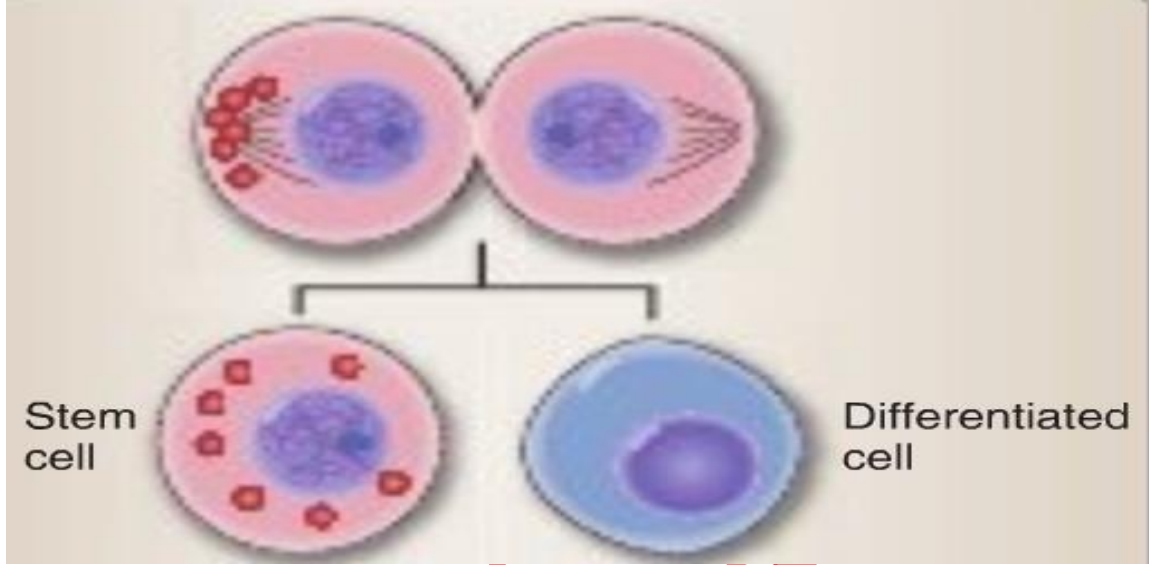
يسمى الوسط الذي يحافظ على بنية وتجدد الخلايا الجذعية بيئة الخلايا الجذعية Stem cell niche وهذه البيئة تحافظ على توازن فعالية هذه الخلايا تبعاً لمتطلبات العضوية ويتحكم بهذه البيئة عوامل خارجية وداخلية.

1- الإشارات الخارجية Extrinsic signaling : تشير الدراسات إلى دور /ي- الكادرين/ E- Cadherin و/ البيتا- كاتنين Catenin/ في الحفاظ على جذعية Stemness الخلايا الجذعية، ومثال ذلك الخلية الجذعية المكونة للدم HSCs في نقي العظم ودعمها من قبل الخلايا المكونة للعظم المجاورة (الشكل 62).



الشكل (62): تحكم العوامل الخارجية ببيئة الخلايا الجذعية

2- الآليات الداخلية Intrinsic mechanisms : وهذا يتم عن طريق الانقسام غير المتماثل للخلايا بواسطة بروتينات تتداخل قبل الانقسام لتعطينا نطاقين مختلفين من الخلايا (الشكل 63).



الشكل (63): الانقسام غير المتماثل للخلايا الجذعية

7- طرق الحصول على الخلايا الجذعية :

يتم تكوين الخطوط الخلوية لهذه الخلايا البشرية بإحدى الطرق الآتية :

1- عزل الخلايا الجذعية الجنينية (pluripotent) مباشرة من كتلة الخلايا الداخلية للأجنة البشرية في مرحلة البلاستوسايت (blastocyte) .

2- عزل هذه الخلايا من الأنسجة الجنينية عند الأجنة المجهضة (من المنطقة التي تكون الخصي والمبايض في الجنين لاحقا).

3- نقل نوى الخلايا الجسدية somatic cell nuclear transfer (الشكل 64) ، بأخذ بويضة حيوان طبيعية وإزالة النواة منها، وبعد ذلك وعن طريق ظروف معملية خاصة تؤخذ نواة من خلية جسدية و تدمج مع البويضة (منزوعة النواة) فتكون خلية جديدة تتميز بأنها ذات قدرة كاملة على تكوين كائن حي كامل ، وعليه فهي خلايا كاملة الفعالية (totipotent) .

4- الحصول على الخلايا الجذعية البالغة من المشيمة .

5- الحصول على الخلايا الجذعية البالغة من خلايا أنسجة البالغين كنخاع العظم و الخلايا الدهنية .



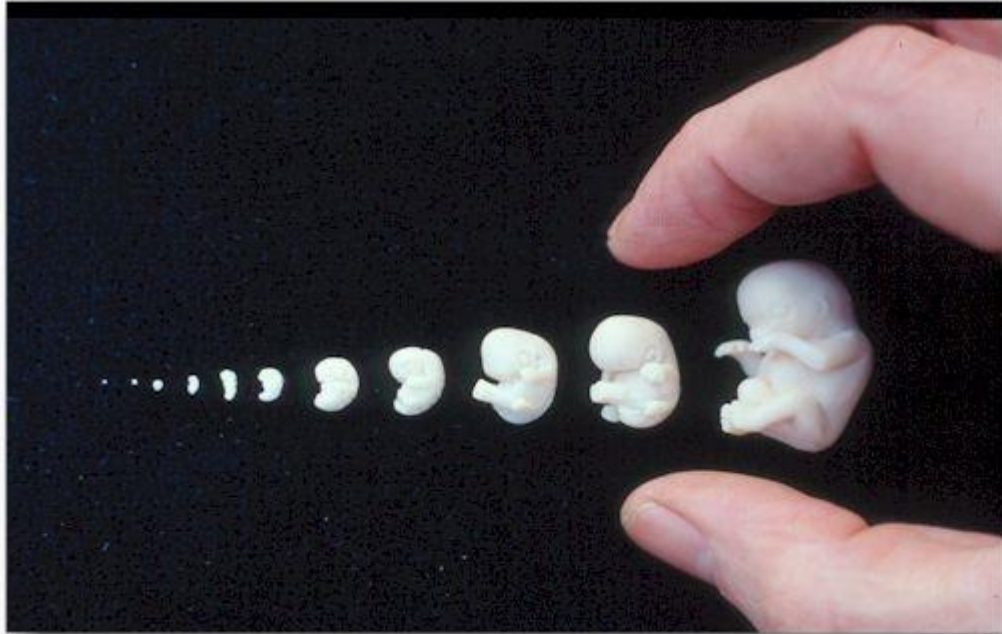
الخلايا الجذرية عن طريق الاستنساخ

الشكل (64): الخلايا الجذعية عن طريق الاستنساخ.

8- الاستخدامات المحتملة للخلايا الجذعية:

هناك العديد من الاستخدامات للخلايا الجذعية و من هذه الاستخدامات ما يلي:

- 1- دراسة الخلايا الجذعية الجنينية تساعد العلماء على فهم كيفية تطور نمو الإنسان من خلية واحدة إلى جسم كامل. هذه الدراسات سوف تساعد العلماء على فهم كيفية حدوث الأمراض الوراثية و التشوهات الخلقية (الشكل 65).



الشكل (65): مراحل نمو الجنين التي تبدأ بانقسام خلية واحدة

استخدام الخلايا الجذعية فيما يعرف بالعلاج الخلوي (cell therapy) ، حيث أن هناك العديد من

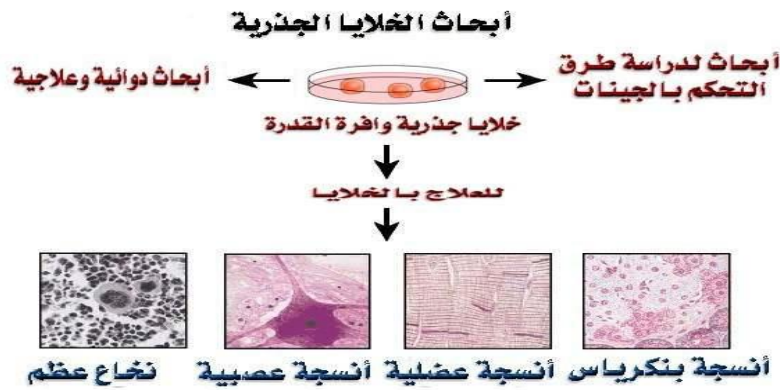
الأمراض والاعتلالات التي يكون سببها الرئيسي هو تعطل الوظائف الخلوية وتحطم أنسجة الجسم . مما يوفر علاجاً لعدد كبير من الأمراض المستعصية ، مثل الزهايمر ومرض باركنسون وإصابات الحبل الشوكي وأمراض القلب والسكري والتهاب المفاصل والحروق (الشكل 66 و الشكل 67) .

2- المساعدة في معرفة وتحديد الأسباب الأساسية ومواقع الخطأ التي تتسبب عادة في أمراض مميتة مثل السرطان والعيوب الخلقية التي تحدث نتيجة لانقسام الخلايا وتخصصها غير الطبيعيين .

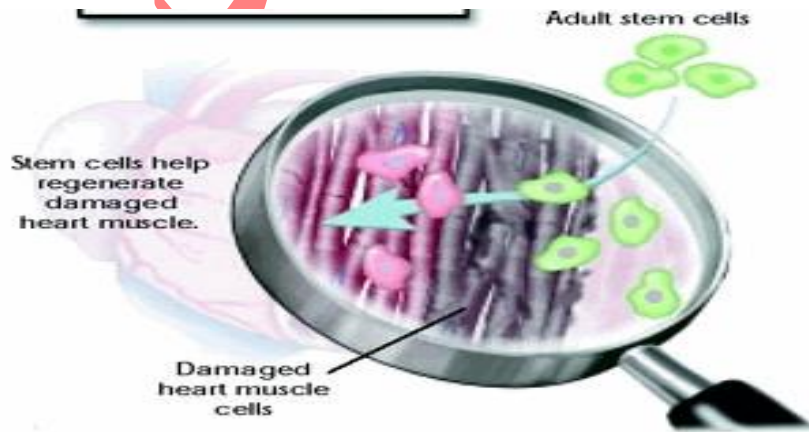
3- في المجال الصيدلاني : سوف تساعد أبحاث الخلايا الجذعية البشرية في تكوين وتطوير العقاقير الطبية واختبار آثارها ومدى تأثيرها .

4- فهم الأحداث المعقدة التي تتخلل عملية تكون الإنسان .

5- التغلب على الرفض المناعي.



الشكل (66): أبحاث الخلايا الجذعية و العلاج بالخلايا



الشكل (67): بعد حقن عضلات القلب بخلايا جذعية بالغة (الخلايا الخضراء) نلاحظ تحسن في حالة الخلايا القلبية (تتحول من اللون البني إلى اللون الأحمر السليم).

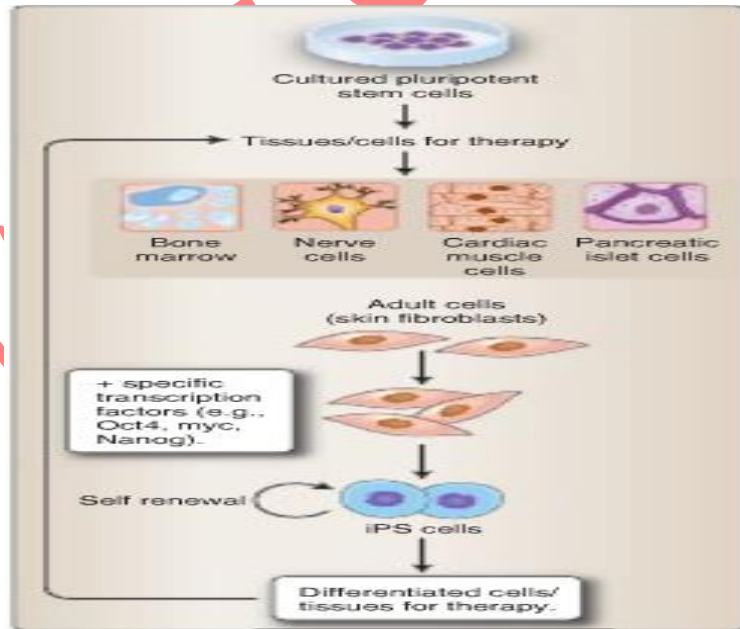
9- تقنيات الخلايا الجذعية Stem cell Technology :

تستخدم حالياً تقنيات الخلايا الجذعية في علاج العديد من الأمراض عن طريق استبدال الخلايا التالفة بزرع خلايا جذعية مثال ذلك:

- 1- النمط الأول من الداء السكري: تتخرب خلايا بيتا المفرزة للأنسولين في جزر لانغرهانس في البنكرياس.
- 2- داء ألزهايمر: الناتج عن تخرب العصبونات في القشر الدماغي.
- 3- داء باركنسون: وسببه تخرب العصبونات الدماغية المفرزة للدوبامين.
- 4- النشبة الدماغية Stroke بسبب خثرة في الأوعية الدماغية تؤدي لتنكس الخلايا العصبية.
- 5- أذيات نخاع الشوكي المسببة لشلل العضلات الهيكلية.
- 6- الحروق، أمراض القلب، أمراض المفاصل وغيرها.

10- إحداث (تفعيل) الخلية الجذعية متعددة الإمكانات: (Induced pluripotent stem cells iPS cells) :

لقد أدت الأبحاث والاكتشافات العلمية في المجال الطبي للبيولوجيا الجزيئية إلى إمكانية إعادة برمجة خلايا الإنسان الكهل لتتحول إلى خلية جذعية متعددة الإمكانات عن طريق إدخال نسخ خارجية من مورثات مفتاحية تسيطر على الإمكانات الجذعية المتعددة للخلايا، وفي هذه الحالات فن كوكتيل من 3-4 مورثات تقوم بهذه الخدعة. وهذه المورثات تشفر لعوامل نسخ نوعية كـ (c-myc , Sox2 , Oct3/4 , Nanog) وغيرها (الشكل 68).
(الأبحاث حول هذا الموضوع لا تزال في بداياتها)



الشكل (68): العلاج بالخلايا الجذعية

11- أمراض الخلايا الجذعية Stem cell diseases :

يشكل اضطراب الخلايا الجذعية الأساس للعديد من الأمراض، فظاهرة الحؤول Metaplasia هي تحول يحدث في تمايز النسيج فتتحول الخلايا من شكل إلى آخر، ومثال ذلك مرض يصيب الرئتين وهو تليّف الرئة Pulmonary fibrosis والداء المعوي الالتهابي (داء كرون). كما أن بعض السرطانات هي في حقيقة الأمر أمراض للخلايا الجذعية مثل سرطانات الدم والجهاز الهضمي والجلد.

12- آخر التطورات في الخلايا الجذعية :

- 1) خلايا جذعية للمرة الأولى لمعالجة مريض بالقلب :
- 2) استخدام الخلايا الجذعية في تجارب علاج الأمراض القلبية :
- 3) إنتاج خلايا الدم من الخلايا الجذعية الجنينية :
- 4) حفظ دم الحبل السري للوليد بغية معالجته به ضد السرطان عند البلوغ:
- 5) تحويل خلايا جذعية بالغة إلى أنسجة وأعصاب جديدة :
- 6) خلايا جذعية مزروعة تمكن حيوانات مشلولة من السير :
- 7) تحويل الخلايا الجذعية إلى خلايا عصبية لمعالجة أمراض الدماغ :
- 8) الخلايا الجذعية الجنينية لعلاج داء باركنسون :
- 9) الخلايا النخاعية لعلاج سرطان الكلى :
- 10) الخلايا الجذعية لعلاج مرضى الكبد :
- 11) الخلايا الجذعية لمعالجة مرضى السكر :
- 12) الهندسة الوراثية والخلايا الجذعية لعلاج الروماتيزم والتهاب المفاصل :

13- التحديات في طريق الخلايا الجذعية:

يواجه الباحثون في مجال الخلايا الجذعية عدد من التحديات و المصاعب و يمكن تقسيمها إلى ثلاثة محاور:

1) **تحديات طبية:**

من أهم هذه التحديات:

أ- إيجاد طرق فعالة للتحكم بالخلايا الجذعية و جعلها تنقسم متى يحتاجونها و على الشكل الذي يحتاجونه.

ب- إيجاد طريقة أو طرق لمنع الجهاز المناعي من رفض هذه الخلايا بعد زرعها داخل جسم المريض.

(2) تحديات تقنية:

يحتاج الباحثون لعدد كبير من الأجهزة المعقدة و المكلفة, كما أن البحث يكلف الكثير من الأموال. هذا يؤدي إلى اقتصار البحوث على عدد قليل من المختبرات و الجامعات. كما أنهم يحتاجون لعدد من المصنعين الذين يقومون بإنتاج هذه الأجهزة المعقدة و هذا صعب الحدوث.

(3) تحديات اجتماعية:

يتخوف المجتمع العالمي من الاستخدام الغير شرعي لهذه التقنية و لذلك نجد أن معظم الدول الغربية و ضعت قيود و قوانين معقدة لمن يريد البحث في هذا المجال. كما أنه هناك جدل كبير من طرف المحافظين على أن الأبحاث تستخدم بويضات ملقحة و من ثم قتلها. و هو ما يعتبروه أنه جريمة قتل. لكننا وجدنا بعض التغيرات الملموسة في هذه الناحية, حيث ألغى الرئيس الأمريكي عدد كبير من هذه القيود.