أبريل 2025- شوال 1446 | العدد 41

المجلة الصحية المغربية

Moroccan Health Journal

مجلة بالعربية للتنمية المهنية المستمرة في الصحة، تصدرها الجمعية المغربية للتواصل الصحي

المؤتمر 4 للرابطة العربية لضعف المناعة الأولي
والمؤتمر المغربي 18 للقابلية الوراثية للعدوى والإلتهاب والأرجية

4th Congress of the Arab Society for Primary Immunodeficiencies and 18th Moroccan Inborn Errors of Immunity Congress

4th ARAPID, April 2025

جامعة محمد السادس للعلوم و الصحة، الدار البيضاء 24-26 أبريل 2025

Mohammed VI University of Health and Sciences, Casablanca, April 24-26, 2025

الرئيس الشرفي: **الأستاذ محمد العدناوي**
رئيس المؤتمر: **أحمد عزيز بوصفيحة**
رئيس اللجنة العلمية: **حمود الموسى**
رئيسة اللجنة التنظيمية المحلية: **ابتهال بنحساين**

Prof Ahmed Aziz Bousfiha, Congress President,
+212661431062 profbousfiha@gmail.com

رسالة من اللجنة العلمية
Letter from the Scientific Committee

الأستاذ حمود الموسى

أستاذ دكتور و استشاري أمراض الحساسية و المناعة

مستشفى الملك فيصل التخصصي و مركز الأبحاث و جامعة الفيصل

رئيس اللجنة العلمية لـARAPID

Prof Hamoud Al-Mousa

Professor and Consultant in Allergy and Immunology

King Faisal Specialist Hospital & Research Centre and Al-Faisal University

President of the ARAPID Scientific Committee

الزملاء الأعزاء،

بالنيابة عن اللجنة العلمية، يسعدنا أن نرحب بكم في المؤتمر العربي الرابع لضعف المناعة الأولي (ضمأ PID)، الذي يُعقد بالتزامن مع المؤتمر المغربي الثامن عشر حول القابلية الوراثية للإصابة بالعدوى، الحساسية، وأمراض المناعة الذاتية. يُعد هذا الحدث محطة هامة لدفع عجلة الفهم العلمي لضعف المناعة الأولي (ضمأ) وتعزيز التعاون بين الأوساط العلمية والطبية.

الهدف الأساسي للبرنامج العلمي هو توفير منصة شاملة لاستكشاف ومناقشة وتبادل أحدث التطورات في مجال ضمأ. و تسعى جلساتنا المُختارة بعناية إلى تغطية مجموعة واسعة من المواضيع، بما في ذلك الآليات الجينية والجزيئية الكامنة وراء ضمأ والأساليب التشخيصية المبتكرة، والاستراتيجيات العلاجية الناشئة. ومن خلال تسليط الضوء على التداخل بين الممارسات السريرية والبحث العلمي، يهدف البرنامج إلى تمكين المهنيين الصحيين والعلماء من تحسين نتائج المرضى عبر التشخيص المبكر والإدارة الفعّالة لهذه الحالات.

سيشمل المؤتمر عروضًا شفوية و جدارية (وعروض ملصقاة) علمية تمثل أحدث الأبحاث والخبرات السريرية من قبل الخبراء والباحثين الواعدين في هذا المجال. و لقد تم تصميم هذه العروض لتحقيق الأهداف التالية: تعزيز تبادل المعرفة، تشجيع التعاون، تسليط الضوء على التحديات الإقليمية و دعم الأفكار الجديدة.

ستتيح جلسات العروض الشفوية و الجدارية فرصة للمشاركين لاستكشاف مجموعة متنوعة من الموضوعات البحثية في بيئة تفاعلية. ويُشجع العارضون على التفاعل مع الحضور لخلق حوارات قد تؤدي إلى رؤى جديدة وتعاون مستقبلي.

كما يسعدنا أن نخبركم بأن المحاضرت و أهم العروض الحرة الشفهية و الجدارية ستطبع في عدد خاص من المجلة الصحية و توزع خلال المؤتمر بحول اللّه. مع تجمعنا في هذا المؤتمر، نسعى ليس فقط إلى تعزيز المعرفة العلمية والطبية، ولكن أيضًا إلى تقوية شبكة المهنيين الصحيين والباحثين والمدافعين عن المرضى المكرسين لتحسين حياة المتأثرين بضمأ.

نُعرب عن عميق امتناننا لجميع المساهمين على مشاركتهم القيمة، وللمشاركين على حضورهم الفعلي او عن بعد و حماسهم وتفانيهم. معًا، دعونا نجعل هذا المؤتمر تجربة تحولية تدفع التقدم في فهم وإدارة أمراض ضمأ.

مع أطيب التحيات،

الأستاذ حمود الموسى،
عن اللجنة العلمية

كلمة هيئة التحرير

مؤتمر طبي عربي بالعربية ؟ !
وفي المناعة الوراثية ؟!

يا للهول!
هذا تطور كبير لتعزيز حضور اللغة العربية في المجال الطبي المعاصر.
من فعلها؟ من العرب فرسان!
والحمد للمنان الكريم الرحمان.

قراؤنا الأعزاء،

ترحب المجلة الصحية المغربية بكم في عددها 41 الخاص بالمؤتمر الرابع للرابطة العربية لضعف المناعة الأولي (ARAPID) حول القابلية الوراثية للتعفن والإلتهاب والمناعة الذاتية والأرجية أو ما بات يعرف بالأخطاء الخلقية للمناعة Inborn Errors of Immunity (IEI).

هذا المؤتمر العربي، المنعقد بالعربية، ينظَم في جامعة محمد السادس للعلوم والصحة بالدار البيضاء، من 24 إلى 26 أبريل 2025.

قراؤنا الكرام،

إن شعوبنا تتطلع إلى تكوين طبي جيد، لا يمكن أن يتحقق إلا بلغتنا! و توعية صحية فعالة، لا تكون إلا بلغتنا! كما أنها تطمح إلى انفتاح دولي، لا يمكن أن يكون اليوم إلا بالإنجليزية. وشتان بين لغة تدريس العلوم (ويجب أن تكون العربية) وبين تدريس اللغات (ويجب أن تُمنح الأولوية اليوم للإنجليزية).

في هذا المؤتمر العربي، ستُقدَّم جل المحاضرات بالعربية، من قبل خبراء هذه الأمة: أطباء، صيادلة، باحثين، ممرضين. هؤلاء الخبراء يؤكدون، عبر الإنجاز، أن اللغة العربية لغة طب ولغة بحث علمي ولغة تواصل بامتياز .. حاضرا ومستقبلا.

كما يستضيف مؤتمر الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي (ضمأ) ARAPID كلا من الرابطة الدولية للممرضين المختصين في ضمأ (INGID) والرابطة الدولية لجمعيات مرضى ضمأ (IPOPI). وقد نجح المنظمون في عقد هذا المؤتمر تزامنا مع الأسبوع العالمي لضمأ (WPIW2025).

إذن هذا مؤتمر يهدف إلى تحسين جودة حياة آلاف المرضى، أطفالا وبالغين، إلى جانب أسرهم، كلهم يتعايشون يوميا، بل ينتصرون، على هذه المجموعة من 508 مرضا التي تسمى ضعف المناعة الأولي (ضمأ) Primary Immunideficiencies. أما اختيار اللغة العربية فهو تركيز على المريض العربي الذي يطالب بتوعية يفهمها وتواصل فعال مع طبيبه وأمن علاجي عربي يوفر له كل الأدوية اللازمة.

إن أهم التحديات التي تواجه مهني الصحة والباحثين العرب بخصوص ضمأ هي قلة تشخيصه، حيث لا تغطي الحالات المشخصة في العالم العربي سوى 3,5% من العدد الحقيقي للمرضى الموجودين، حسب توقعات إحصائيات دول رائدة في هذا التخصص مثل فرنسا، مع الأخذ بعين الاعتبار عامل القرابة. ذلك أن عدد المرضى يقدرون في 2025 بحوالي 350,000 طفل وبالغ، بينما لا تتجاوز مجموع سجلات 22 دولة عربية 12,125 مريضا فقط.

كما أن نسبة البالغين (أكثر من 14 سنة) تناهز 25% من المرضى، لكن عدد الأطباء العرب المختصين في ضمأ لدى الكبار لا يزال ضعيفا. ومن التحديات الأخرى التي يعرفها ميدان ضمأ أن الدواء الأساسي، الغلوبولين المناعي، لا يصنع في أي بلد عربي، كما أن الوصول إليه صعب على معظم المرضى. أما العلاج الأساسي الثاني، زراعة النقي (النخاع العظمي) الضروري للأنواع الوخيمة، فلا يتوفر إلا في بعض الدول العربية. وتعد أدوات التربية العلاجية و التوعية بهذا المرض المزمن محدودة جدا.

لهذا يكتسي هذا المؤتمر أهمية بالغة، خاصة أن عدد مرضى ضمأ في الوطن العربي مرتفع جدا بالمقارنة مع باقي دول العالم، وذلك راجع لنسبة القرابة العالية.

وهكذا، قرائنا الأعزاء، خصصنا كل مقات هذا العدد لهذا التخصص الجديد، حيث تجدون بين صفحاته أسس التشخيص السريري والمناعي، ووسائل العلاج المناعي، وتقنيات الزرع، مدعومة بمعطيات ميدانية عربية مهمة.

ونظرا للحدث الدولي البارز في هذا التخصص سنة 2025، وهو إطلاق مجلة دولية خاصة به، مجلة المناعة البشرية Journal of Human Immunity، قررت هيئة التحرير نشر الترجمة العربية لافتتاحيتها، التي كتبها رئيس هيئة التحرير، الأستاذ جون لوران كازانوفا من جامعة روكفلير الأمريكية.

نأمل أن يجد قراؤنا في هذا العدد بعض الإجابات عن الحالات التي يعاني فيها المرضى من تكرار الحمى، والعداوى، وحالات الالتهاب، والأرجية، والمناعة الذاتية.

أحمد عزيز بوصفيحة،
مدير المجلة

الإدارة
أحمد عزيز بوصفيحة

مجلس الإدارة
سيدي عادل الإبراهيمي، جمال الدين البورقادي، الإدريسي بومزبرة، محمد عدنان التازي، الحبيب بنعدية، محمد بوزوبع، إدريس رشد، محمد البياز، محمد الزاكي، البشير بنجلون، المصطفى مالولي، أحمد الصبيري.

رئيس التحرير
محمد عدنان التازي

سكرتير التحرير
عدنان العلوي الإسماعيلي

هيئة التحرير
احمد عزيز بوصفيحة، البشير بنجلون، جمال الدين البرقادي، الدريسي بومزبرة، عبد العظيم بابا خويا، رشيد الصديق عبد الله محبي، عدنان العلوي الإسماعيلي محمد عدنان التازي، احمد صبيري محمد حبيبي، يحيى المرابطي عمر مستعين

منسق مقالات التمريض
عبد اللطيف الغزواني، مراكش

لجنة التدقيق اللغوي
عبد الرحمان الرامي، عبد اللطيف الغزواني، بشرى ضاهر، مريم داقون، محمد المرابطي، خولة الصالحي، حنان الإدريسي

الترجمة
شيماء اوجان، عبد الرحمان منذر

الإعلانات
إدريس رشد، عبد إلاله الأزرق، محمد بوزوبع

الهيئة العلمية
إدريس رشد، محمد عدنان التازي، جمال الدين البورقادي، بناصر الفنيش، رفيق بنجلون، شعيب رفقي، أحمد صبيري، سيدي عادل الإبراهيمي، عبد إلاله الأزرق، الحبيب بنعدية، مصطفى مالولي، محمد البياز، محمد الزاكي، البشير بنجلون، شكيب النجاري، الرضى نور الدين، محمد بوزوبع، محمد شكيب بنجلون، غزلان السليماني، إبراهيم السباعي، الدريسي بومزبرة، محمد الأزمي الإدريسي، بابا خويا عبد العظيم، هناء النجاري، عبد المجيد الشرايبي، عزيز الماضي، صلاح الدين الوافي، أمين بوزبع، يحيى المرابطي، طه بعيز، الزهرة الإسماعيلي الإدريسي

الإخراج الفني
المصطفى مالولي

الاشتراك والتوزيع
أسامة مدراري 0645354386

المجلة الصحية المغربية تصدرها الجمعية المغربية للتواصل الصحي
www.tawassol.ma
المقر : طريق صفرو تجزئة الوفاء 4 رقم 303 الطابق الأرضي رقم 1 فاس، المغرب
الهاتف الثابت : 0535619991
الكتابة: أسامة مدراري 0645354386
contact@tawassol.ma
رقم الإيداع القانوني:
2011PE0135

جمعيات علمية داعمة

كلمة هيئة التحرير 3

مقالات

كيف تتصفح التصنيف الظاهري لسنة 2024 الصادر عن لجنة الخبراء التابعة للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة

ليلى جدان 5

الفحوصات المخبرية للأخطاء المناعية الخِلقية

إيمان بن مصطفى 10

تعزيز دقة التشخيص في نقص الأجسام المضادة المحددة باستخدام اختبار البلعمة المُعزَّزة بواسطة الأوبسونينات متعددة الأهداف (MOPA)

جود هاجر 13

التسلسل الجيني المستهدف مقابل تسلسل الجيل التالي في تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية

حمود الموسى 15

أعواز المناعة الفطرية: مجموعة من الأخطاء المناعية الخلقية المؤهبة حصريا لأمراض شائعة

مروة رفعت، عبد الرحمن الرامي، فاطمة أيلال، إبتهال بنحساين، جليلة الباكوري، أحمد عزيز بوصفيحة 17

الوراثة البشرية لأمراض المتفطرات: أكثر من قرن من الأدلة

عبد الرحمن الرامي، جميلة البغدادي، أحمد عزيز بوصفيحة 27

الخيارات العلاجية لعيوب الخلايا البائية

فاطمة أيلال 35

زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لعلاج أمراض ضعف المناعة الأولي في الدول العربية

رائد الزيود 37

كيفية تنفيذ زراعة الخلايا الجذعية (HSCT) لعلاج أمراض ضعف المناعة الأولي (ضمأ) في الدول العربية: التحديات والاستراتيجيات العملية

منية الودرني 41

مراجعة للأدبيّات الطبّية حول أمراض عوز المناعة الأوّلي في العالم العربي: نحو خارطة طريق في أفق 2030

أحمد بن عبد العزيز، أسماء بن عبد العزيز، يوسف زنينة، سليمة البرادعي، نادية عليّة، محمد خليل 45

مناعة الإنسان: افتتاحية العدد الأول من مجلة المناعة البشرية

جون لوران كازانوفا 52

اقتراح معجم انجليزي-عربي لمائة مصطلح لضعف المناعة الأولي

عبد الرحمان منذر، سعاد اكركاو، عبد الرحمن الرامي، سليمان الحمادي، أحمد عزيز بوصفيحة 62

كيف تتصفح التصنيف الظاهري لسنة 2024 الصادر عن لجنة الخبراء التابعة للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة

How to navigate through the IUIS phenotypic classification ?

ليلى جدان[1]، عبد الرحمان منذر[2]، أحمد عزيز بوصفيحة[2,3]

1. المختبر الوطني محمد السادس للتحاليل الطبية (LNM6)، مؤسسة محمد السادس للعلوم والصحة، الدار البيضاء, المغرب

2. مختبر المناعة السريرية والالتهاب والحساسية LICIA، كلية الطب والصيدلة، جامعة الملك الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب

3. قسم الأمراض المعدية لدى الأطفال والمناعة السريرية، مستشفى ابن رشد، الدار البيضاء 3 قسم الأمراض المعدية لدى الأطفال والمناعة السريرية، مستشفى ابن رشد، الدار البيضاء. مستشفى الهاروشي، كلية الطب ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

ليلى جدان

المختبر الوطني محمد السادس للتحاليل الطبية (LNM6)، مؤسسة محمد السادس للعلوم والصحة، الدار البيضاء, المغرب

ملخص

تشمل الأخطاء المناعية الخلقية أكثر من 559 اضطرابًا ناتجًا عن عيوب وراثية تؤثر في المناعة الخلقية والتكيفية وتنظيمها. تتسبب هذه العيوب في قابلية أكبر للإصابة بالعدوى، وأمراض المناعة الذاتية، والحساسية، والأورام. بفضل تقنيات تسلسل الجينوم الحديثة، يتزايد عدد الاضطرابات المكتشفة، بما يشمل النادرة والشائعة منها. في عام 2024، أُضيف 67 اضطرابًا جديدًا إلى تصنيف الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة. يعتمد التشخيص الآن على تصنيف ظاهري منظم في شكل خوارزميات، متاح أيضًا على الهواتف الذكية. رغم ندرتها الفردية، تُشكل هذه الحالات عبئًا صحيًا كبيرًا. ترتبط هذه الاضطرابات بطفرات تؤثر على التعبير البروتيني ووظائفه. وقد ساعدت الدراسات الجينية والوظيفية في فهم الجهاز المناعي وتطوير علاجات مستهدفة. يهدف التصنيف الجديد إلى تسهيل التشخيص السريري لجميع الأطباء.

الكلمات المفتاحية: العيوب المناعية الخلقية (IEI)، ضعف المناعة الأولي، اضطرابات مناعية وراثية، تصنيف IUIS 2024، تسلسل الجيل التالي.

Abstract

Human inborn errors of immunity (IEI) includes a large group of 559 disorders resulting from genetic defects that compromise innate and adaptive immunity, non-hematopoietic cell-mediated immunity, as well as immune regulation. Patients can present with increased susceptibility to a broad or narrow spectrum of infectious diseases, as well as autoimmune, autoinflammatory, allergic and/or malignant diseases. The number of disorders being discovered is growing at an unprecedented rate since the development of Next-Generation sequencing, including not only rare but also common genetic defects.

In 2024, the International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee on IEI added 67 novel monogenic defects and 2 phenocopies in the classification. Since 2013, the IUIS IEI expert committee has periodically published an updated phenotypic classification of all these disorders, which facilitates the diagnosis of these conditions worldwide. Organized as diagnostic algorithms, this phenotypic classification was also adapted for smartphone applications.

Here, we present the 2024 update of the phenotypic classification of IEI reported and evaluated until June 2024.This decision-tree based process is aimed at physicians, regardless of their expertise in and knowledge of IEI. Its purpose is to guide the physician toward the most probable diagnosis based on the clinical and laboratory features of their patient. Some changes have been done since the last update, to facilitate the navigation through this classification. Based on some clinical cases, we'll show how to navigate through this new version of the phenotypic classification, to find the right diagnosis.

Keywords: Inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, genetic immune disorders, IUIS 2024 classification, next-generation sequencing

مقدمة

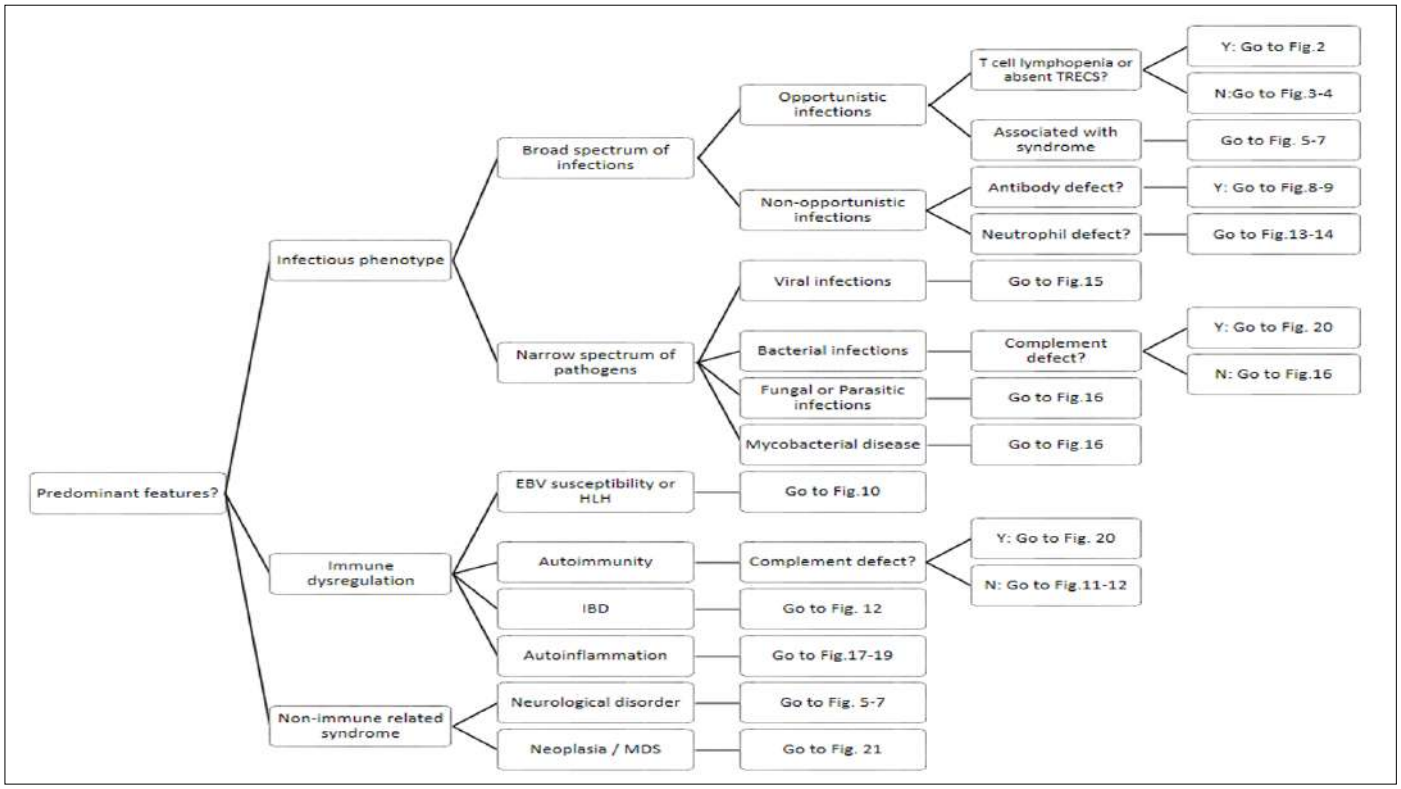
إن الأخطاء المناعية الخلقية لدى الإنسان عبارة عن مجموعة كبيرة من 559 اضطرابًا ناتجة عن عيوب وراثية تضر بالمناعة الخلقية والتكيفية، والمناعة غير المرتبطة بالخلايا المكونة للدم، وكذلك تنظيم المناعة. يمكن أن يظهر لدى المرضى قابلية متزايدة للإصابة بمجموعة واسعة أو ضيقة من الأمراض المعدية، بالإضافة إلى أمراض المناعة الذاتية والالتهابات الذاتية والحساسية والأمراض الخبيثة. يتزايد عدد الاضطرابات التي يتم اكتشافها بمعدل غير مسبوق منذ تطوير تسلسل الجيل التالي، بما في ذلك ليس فقط العيوب الوراثية النادرة ولكن أيضًا العيوب الوراثية الشائعة.

في عام 2024، أضافت لجنة خبراء الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) المعنية بالاضطرابات الوراثية أحادية الجين الجديدة 67 عيبًا أحادي الجين و2 من العيوب الظاهرية في التصنيف. منذ عام 2013، نشرت لجنة خبراء الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة في الاتحاد الدولي للجمعيات المناعية تصنيفًا ظاهريًا محدثًا لجميع هذه الاضطرابات بشكل دوري، مما يسهل تشخيص هذه الحالات في جميع أنحاء العالم. وقد تم تنظيم هذا التصنيف الظاهري كخوارزميات تشخيصية، كما تم تكييف هذا التصنيف الظاهري لتطبيقات الهواتف الذكية.

على الرغم من أن حالات ضعف المناعة الأولي الفردية (IEI) نادرة، فإنها كمجموعة ليست كذلك، وتمثل عبئًا صحيًا كبيرًا. فقد أفادت دراسة حديثة بأن معدل حدوث ضعف المناعة الأولي في الولايات المتحدة الأمريكية يبلغ 6 حالات لكل 10,000 شخص. وتكمن الأسباب الوراثية وراء هذه الحالات من خلال تغييرات في المنتج الجيني المُشفَّر، مثل إلغاء (كلي) أو تقليل (جزئي) في التعبير البروتيني، أو التغيير في وظيفة البروتين الجوهرية (زيادة أو فقدان في الوظيفة)، أو اكتساب وظائف جديدة (وظائف مغايرة). تعتمد آليات المرض في حالات ضعف المناعة الأولي على طبيعة الطفرة الوراثية وطريقة توارثها. فالمتغيرات الأحادية الأليل قد تسبب المرض من خلال نقص الجرعة الجينية، أو السيادة السلبية، أو زيادة الوظيفة. أما الطفرات الوراثية ثنائية الأليل (مثل الطفرات المتجانسة أو المتغايرة المركبة) فغالبًا ما تؤدي إلى صفات متنحية جسمية ناتجة عن فقدان التعبير الجيني، أو فقدان الوظيفة، أو زيادة الوظيفة، أو ظهور وظيفة مغايرة للبروتين المُشفَّر. كما أن الصفات المرتبطة بالكروموسوم X تظهر نتيجة طفرات فقدان أو زيادة الوظيفة في الجين الموجود على الكروموسوم X، سواء في الحالة النصفية لدى الذكور، أو في الحالة المتجانسة لدى الإناث.

وقد ساعد الفحص الجيني الدقيق والدراسات الوظيفية لحالات ضعف المناعة الأولي الفردية في تأكيد أو مراجعة ما تم التوصل إليه من خلال نماذج الفئران، كما قدمت رؤى جديدة حول وظائف البروتينات في المسارات المناعية المختلفة والخلايا المناعية المحددة. ومن خلال الربط بين العيوب الجينية الأحادية المحددة والأنماط السريرية لاضطرابات المناعة، تمثل حالات ضعف المناعة الأولي نماذج متميزة لفهم الجهاز المناعي البشري، وقد أُطلق عليها في هذا السياق "تجارب الطبيعة". كما كشفت هذه الحالات عن آليات نشوء الأمراض، وأتاحت تطوير علاجات تستهدف جينات أو مسارات معينة لعلاج أمراض نادرة وشائعة على حد سواء، وأسست لفهم جوانب أساسية في علم المناعة البشري. وبالتالي، فقد أسهمت دراسة ضعف المناعة الأولي بشكل كبير في التقدم العميق في الطب الجزيئي وبيولوجيا الإنسان.

نقدم هنا تحديث 2024 لتصنيف النمط الظاهري للتصنيف الظاهري IEI الذي تم الإبلاغ عنه وتقييمه حتى يونيو 2024، وتستهدف هذه العملية -القائمة على شجرة القرار-الأطباء، بغض النظر عن خبرتهم ومعرفتهم في IEI. والغرض منها هو توجيه الطبيب نحو التشخيص الأكثر احتمالاً بناءً على السمات السريرية والمخبرية لمريضه. تم إجراء بعض التغييرات منذ التحديث الأخير، لتسهيل التنقل عبر هذا التصنيف. واستناداً إلى بعض الحالات السريرية، سنوضح كيفية التنقل



الشكل 1: خوارزمية تصنيف الأخطاء المناعية الخِلقية حسب السمات السريرية – إصدار "IUIS 2024

Decision tree orienting through IEI classification categories. EBV: Epstein-Barr virus; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; IBD: inflammatory bowel disease; MDS: myelodysplasia; N: No; TRECS: T cell receptor excision circles; Y: Yes.

عبر هذه النسخة الجديدة من التصنيف الظاهري لإيجاد التشخيص الصحيح.

المنهجية

تم تضمين جميع الاضطرابات المدرجة في التحديث الصادر عام 2024 لتصنيف النمط الجيني لضعف المناعة الأولي وفقًا للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) ضمن خوارزميات نمطية مخصصة لكل واحدة من المجموعات التسع الرئيسية للتصنيف، نشير أنه تم دمج أمراض التشابه الظاهري "Phenocopies" في الأماكن المناسبة لها داخل المجموعات التسع. وقد استُخدم نفس اللون لكل مجموعة من الحالات المتشابهة. وبالنظر إلى العدد المتزايد من الأمراض بشكل أُسي، فقد تم اقتراح شجرة القرار لتسهيل تصفح التصنيف والتوجه بطريقة سلسة نحو التشخيص المحتمل (الشكل 1). كما تم تقسيم بعض الفئات إلى شكلين أو ثلاثة أشكال فرعية لعرض المعلومات بشكل أوضح وأكثر فائدة.

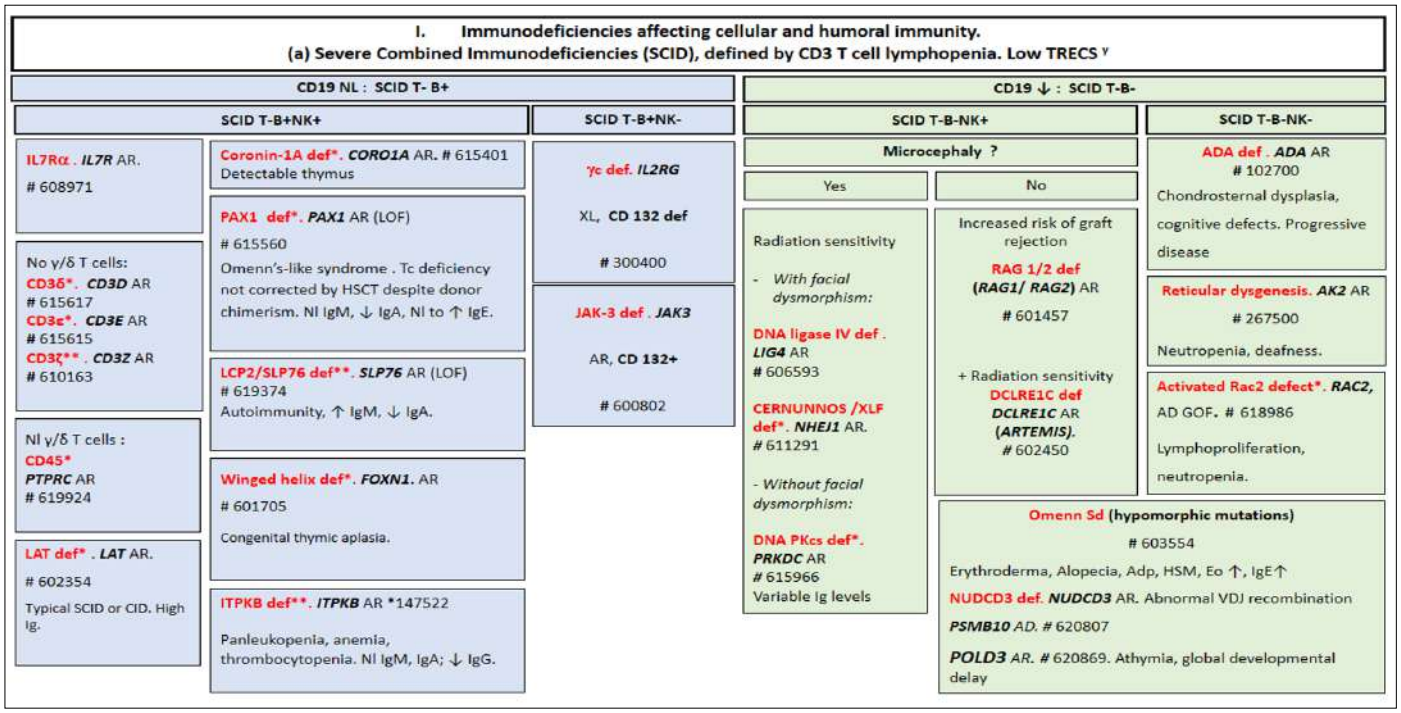
تُعرض أسماء الأمراض باللون الأحمر، وتُعرض أسماء الجينات بخط مائل عريض. تمت إضافة علامة نجمة للإشارة إلى الاضطرابات النادرة جدًا (أقل من 10 حالات موثقة حتى الآن). ومع ذلك، ينبغي أن يأخذ القارئ في الاعتبار أن بعض الجينات لم تُوصف إلا مؤخرًا جدًا، وأن الانتشار الحقيقي لحالات ضعف المناعة الأولي الفردية لا يزال غير معروف. كما أُضيفت نجمتان مزدوجتان في الحالات التي لم يُبلغ فيها سوى عن حالة واحدة أو عائلة واحدة حتى الآن. وفي مثل هذه الحالات، يصعب التأكد مما إذا كان النمط الظاهري الملاحظ يمكن تكراره في مرضى آخرين يعانون من نفس الخلل، أو إذا كان ذلك عرضًا غير نمطي.

النتائج

1. العيوب المناعية الأولية الجديدة

منذ التحديث الأخير في عام 2022، تم اكتشاف عيوب جينية جديدة في معظم فئات العيوب المناعية (IEIs)، وتشمل الأسباب الجديدة ما يلي:

- نقص المناعة المشترك: تم تحديد طفرات جديدة في الجينات التالية: IRF4، NFATC1،PRIM1، FOXI3، POLD3، NUDCD3، PSMB10.
- نقص المناعة المشترك مع سمات متلازمية: تم تحديد أسباب جديدة تشمل الطفرات السالبة المهيمنة (DN) في IKZF2، بالإضافة إلى طفرات في GINS4، STAT6-GOF، SLC19A1، SGPL1، PTCRA، FLT3L، ITPR3، RECQL4.
- نقص الخلايا البائية، اللاغلوبولينيميا أو نقص الغلوبولين المناعي: تم تحديد طفرات في PAX5، KARS1.
- اختلال التنظيم المناعي: تم التعرف على طفرات جديدة في CD274 (PDL1)، TLR7 GOF، UNC93B1 GOF، TRAF3، CBLB، PLCG1، SH2B3، ARPC5، NFATC2، DOCK11، RHBDF2، LACC1، ERN1، NBEAL2، IL27RA، TNFSF9، DPP9، GIMAP6.



الشكل 2: تصنيف العوز المناعي المشترك الحاد SCID – إصدار IUIS 2024

*SCID classification based on T, B, NK cell phenotype and genetic defects. Severe combined immunodeficiencies (SCID) defined by T cell lymphopenia. *T cell lymphopenia in SCID is defined by CD3 T cells <300/ l. Ab: antibody; AD: autosomal dominant inheritance; AD DN: autosomal dominant inheritance with dominant negative effect; ADA: adenosine deaminase; Adp: adenopathies; Ag: antigen; AR: autosomal recessive; 2m: -2 microglobulin; Bc: B cells; CD: cluster of differentiation; CID: combined immunodeficiency; def: deficiency; EBV: Epstein-Barr virus; Eo: eosinophils; GOF: gain-of-function mutation; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; HPV: human papillomavirus; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HSM: hepatosplenomegaly; Ig: immunoglobulins; LOF: loss-of-function mutation; MHC: major histocompatibility complex; NL: normal; NK: natural killer cells; PRCA: pure red cell aplasia; SCID: severe combined immunodeficiency; SLE: systemic lupus erythematosus; Tc: T cells; TCR: T cell receptor; T_{EM}: effector memory T cells; T_{EMRA}: effector memory T cells expressing CD45RA; Tfh: follicular helper T cells; TREC: T cell receptor excision circles; Treg: regulatory T cells; XL: X-linked inheritance.*

- نقص العدلات (النيتروبينيا): تشمل الطفرات الجديدة DBF4، SRP19، SRPRA، CCR2.

- عيوب المناعة الخلقية المؤدية إلى القابلية للعدوى البكتيرية أو الخلقية: تشمل الأسباب الجينية الجديدة للعدوى الخلقية/البكتيرية OAS1، IRF1، MCTS1، وللعدوى الفيروسية OAS2، RNASEL، RIPK3، MD2، TLR4، GTF3A، IKBKE.

- الاضطرابات الذاتية/الالتهابية الذاتية: تم تحديد طفرات جديدة في STAT4 GOF، PMVK، ALPK1، LYN، SHARPIN، LSM11، RNU71، OTULIN، RELA. وقد وُصفت سابقًا طفرات فقدان الوظيفة المتغايرة في RELA كمسببة لالتهاب مخاطي جلدي وحمى، لكن تم إدراجها كمرض جديد في هذا التحديث بعد وصف طفرات DN مرتبطة بنمط التهابي ناتج عن فرط تنظيم TLR7 وزيادة إفراز الإنترفيرونات.

- فشل نخاع العظم: تشمل الطفرات الجديدة SNM1B، DUT، RAD50.

- التشابه الظاهري "Phenocopies" : تشمل متغيراً جسديًا في JAK1، وأجسامًا مضادة ذاتية ضد IL-27.

2. مثال تطبيقي:

نعرض عليكم طريقة تصفح خوارزميات التصنيف النمطي لعام 2024 الصادر عن الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة من خلال تقديم مثال تطبيقي:

رضيع عمره 3 أشهر، أُحيل إلى وحدة الأمراض المناعية بسبب:

- إسهال مزمن
- عدوى فيروسية متكررة (عدوى رئوية، وعدوى فموية بالكانديدا)
- نقص في الوزن وتأخر في النمو
- غياب خلايا T CD3 منخفض جدًا
- عدد طبيعي من خلايا B CD19
- خلايا NK غير موجودة (–NK)
- مستوى TREC منخفض جدًا

طريقة تصفح الخوارزمية (الشكل1):

1. السؤال الرئيسي: Predominant features?

◄ نختار: Infectious phenotype

2. تاليًا: Broad spectrum of infections
◄ نعم، لأن العدوى تشمل فيروسات وفطريات.

3. Opportunistic infections؟
◄ نعم

4. T cell lymphopenia or absent TRECs؟
◄ نعم Go to Fig. 2 →

5. في الشكل 2، نجد التصنيف المناسب:
- SCID T−B+NK −
- IL2RG mutation → CD132 deficiency
- وراثة مرتبطة بـ X

اذن، فالتشخيص النهائي المحتمل: نقص جين IL2RG المرتبط بالصبغي X

المناقشة

تهدف هذه الخوارزميات إلى إرشاد الأطباء في تشخيص المرضى الذين يظهرون نمطًا سريريًا نموذجيًا. ومع ذلك، ينبغي على القارئ أن يكون على دراية بحدود هذا العمل، إذ إن التقارير الحديثة والمتزايدة تكشف عن العديد من الحالات غير النمطية المرتبطة بطفرات ناقصة الوظيفة (هيبومورفيك)، أو حتى طفرات مكتسبة لوظائف جديدة (نيو مورفيك)، أو نفاذية غير مكتملة للتأثيرات الجينية.

قد يكون النمط السريري للمرضى المصابين بضعف المناعة الأولي متغيرًا بدرجة كبيرة. ويرتبط ذلك بالتأثيرات متعددة الجوانب للعوامل الوراثية، والعلاقة المعقدة بين النمط الجيني والنمط الظاهري، وهي علاقة قد لا تُفهم بشكل كامل عند أول وصف لهذه الكيانات المرضية الوراثية. لذا، من الضروري توخي الحذر عند الاعتماد على منشورات أولية لا توثق سوى حالة واحدة أو عدد قليل من الحالات.

الخلاصة

يمثل هذا التصنيف النمطي لحالات ضعف المناعة الأولي مرجعًا تشخيصيًا يُكمل التصنيف الجيني الصادر عن الاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS) لعام 2024. وقد تم تصميم هذه الأشكال كأدوات تشخيصية موجهة وسهلة الاستخدام، مخصصة للأطباء وعلماء الأحياء الذين قد لا يكونون متخصصين في مجال ضعف المناعة الأولي. وهدفنا هو مساعدتهم في الوصول إلى تشخيص محتمل للمرضى الذين يُظهرون سمات سريرية أو بيولوجية تدعو إلى الاشتباه بوجود ضعف مناعي، وتوجيههم في خطوات الفحص والاستكشاف لهؤلاء المرضى.

المراجع

1. Bousfiha A, Moundir A, Jeddane L, Tangye SG, Picard C, et al. The 2024. Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Human Immunity. 2025; In press.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022;42:1508–20.
3. Moundir A, Aissaoui O, Akhrichi N, et al. Application of whole-exome sequencing to predict inborn errors of immunity in pediatric severe infections and sepsis. Clin Exp Immunol. 2025;219(1)
4. Aissaoui O, Moundir A, Drissi Boughanbour A, et al. Prevalence of pathogenic variants of inborn errors of immunity in critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit for sepsis: A Moroccan cohort study. Tunis Med. 2025;103(1):93-97.

الفحوصات المخبرية للأخطاء المناعية الخِلقية

Laboratory Investigation of Inborn Errors of Immunity

إيمان بن مصطفى

أستاذة علم المناعة
معهد باستور تونس – قسم علم المناعة
كلية الطب – جامعة تونس المنار، تونس

ملخص

لقد أسهم التحقيق المخبري في الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI) بشكل كبير في تعزيز قدرتنا على كشف هذه الأعواز في مراحل مبكرة وبدرجة أعلى من الدقة، مما أدى إلى علاجات أكثر فعالية وتحسّن في مآل المرضى. تشكل الفحوصات الأولية، مثل تعداد الدم الكامل، وقياس مستويات الغلوبولينات المناعية، والاختبارات المصلية بعد التلقيح، أدوات أساسية للتقييم الأولي. وقد تشمل الفحوصات الأولية الإضافية، حسب السياق السريري، قياس IgE، ودراسة مكوّنات المتممة (C3، C4، CH50، AP50)، بالإضافة إلى الاختبارات الوظيفية مثل اختبار زرقة التترازوليوم (NBT) أو اختبار ثنائي هيدرو الرودامين (DHR)، والتي تُساعد على كشف أعواز مناعية محددة. ومن المهم التأكيد على أن النتائج الطبيعية في الفحوصات الأولية لا تنفي وجود خلل مناعي. أما فحوصات الخط الثاني، فتشمل تقنيات متقدمة مثل التوصيف المناعي اللمفاوي، الذي يسمح بالكشف عن اضطرابات في الفئات الفرعية للخلايا اللمفاوية، وفي التعبير عن الواسمات السطحية، وفي الوظيفة الخلوية. كما تساهم اختبارات تكاثر الخلايا اللمفاوية في تقييم كفاءة الاستجابة المناعية. ويستلزم التفسير الدقيق لهذه الفحوصات مراعاة المظاهر السريرية وسنّ المريض والسياق الإنتاني. وعلى الرغم من أن تقنيات التسلسل الجيني عالية الإنتاجية قد أحدثت ثورة في هذا المجال، فإن الفحوصات البيولوجية تظل ضرورية، ليس فقط لتوجيه اختبار الجينات المرشحة، بل أيضًا لتأكيد الأثر الوظيفي للطفرات المكتشفة. ومن خلال دمج الفحوصات الأساسية والمتقدمة، يمكن للأطباء اعتماد مقاربة تشخيصية شاملة، تُسهم في التعرف المبكر على الأخطاء المناعية الخِلقية، وتحقيق رعاية أكثر دقة وتكييفًا مع كل حالة.

الكلمات المفتاحية: الأخطاء المناعية الخِلقية، الفحوصات المخبرية، الفحوصات الأولية، الفحوصات المتخصصة، التوصيف المناعي، الوظيفة الخلوية.

Abstract

The laboratory investigation of inborn errors of immunity (IEI) has significantly enhanced our ability to detect these disorders earlier and with greater accuracy, leading to more effective treatments and improved patient outcomes. First-line laboratory tests, such as complete blood count, immunoglobulin quantification, and post-vaccination serologies, serve as essential tools for initial assessment. Depending on the clinical context, additional first-line tests may include IgE measurement, complement studies (C3, C4, CH50, AP50), and functional assays such as the nitroblue tetrazolium (NBT) or dihydrorhodamine (DHR) tests, which help uncover specific immune deficiencies. Importantly, normal findings in initial screening tests do not exclude the presence of an immunodeficiency. Second-line investigations involve more advanced techniques, such as lymphocyte phenotyping, which allows for the identification of abnormalities in lymphocyte subsets, surface marker expression, and cellular function. Lymphocyte proliferation assays further contribute to evaluating immune cell response. Accurate interpretation of these tests requires careful consideration of the clinical presentation, the patient's age, and the infectious context. While high-throughput genetic sequencing technologies have revolutionized the field, biological investigations continue to be essential,

not only for guiding genetic testing of candidate genes but also for validating the functional consequences of identified mutations. By integrating both basic and specialized tests, clinicians can establish a comprehensive diagnostic approach that facilitates earlier recognition and more personalized management of patients with inborn errors of immunity.

Keywords: Inborn Errors of Immunity (IEI), laboratory investigations, primary screening, specialized tests, immunophenotyping, cellular function.

مقدمة

هناك عدة عوامل قد تُثير الشك في وجود عوز مناعي (Immunodeficiency)، وتستدعي إحالة المريض إلى أخصائي مناعة لإجراء الفحوصات اللازمة. وتُعدّ الفحوصات المخبرية، إلى جانب التقنيات الحديثة، أدوات بالغة الأهمية في الكشف عن هذه الاضطرابات، مما يُسهم في مساعدة المريض وتحسين جودة حياته. تتمثل الاستراتيجية التشخيصية لأمراض ضعف المناعة الأولي (Primary Immunodeficiencies, PIDs) في مرحلتين أساسيتين: الفحوصات الأولية وفحوصات الخط الثاني.

الفحوصات الأولية

تُعدّ الفحوصات الأولية أدوات أساسية، بسيطة وفعالة، لتوجيه الشكّ نحو احتمال وجود عَوَز مناعي خِلقي (Inborn Error of Immunity, IEI) قبل إحالة المريض إلى أخصائي في علم المناعة. وتشمل هذه الفحوصات:

- تعداد الدم الكامل مع التعديد التفريقي (Complete Blood Count with Differential).
- قياس مستويات الغلوبولينات المناعية (IgG, IgA, IgM).
- تقييم الأجسام المضادة النوعية وإنتاجها بعد التلقيح (Specific Antibody Responses).

تعداد الدم الكامل

يحظى تعداد الدم الكامل بأهمية سريرية كبيرة، إذ يُتيح تقييم عدد الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes)، والعدلات (Neutrophils)، والصفيحات (Platelets)، ومستوى الهيموغلوبين (Hemoglobin). ويجب تفسير صيغة الكريات البيضاء (Leukocyte Formula) استنادًا إلى القيم المطلقة (Absolute Counts) مع أخذ عمر المريض بعين الاعتبار، خصوصًا فرط اللمفاويات الفيزيولوجي (Physiological Lymphocytosis) لدى الرضع. فمثلًا، من المتوقع أن يكون لدى حديثي الولادة أكثر من 3000 خلية لمفاوية/مم^3. وقد يُظهر تعداد الدم ما يلي:

- نقص اللمفاويات (Lymphopenia): يستدعي البحث عن عوز المناعة الخلوية المعتمد على الخلايا التائية.
- تكاثر اللمفاويات (Lymphocytosis): قد يدل على متلازمات التكاثر اللمفاوي مع أمراض المناعة الذاتية (Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes).
- نقص العدلات (Neutropenia): إذا كانت مزمنة، ولم تُكتشف أجسام مضادة ذاتية، يُوصى حينها بالبحث عن أسباب وراثية عبر فحص النخاع العظمي والفحوصات الجينية.
- تكاثر العدلات (Neutrophilia): قد يعكس اضطرابًا في هجرة الكريات البيضاء (Leukocyte Adhesion Defects).
- فقر الدم (Anemia) و/أو نقص الصفيحات (Thrombocytopenia): قد يكون ناتجًا عن أمراض مناعية ذاتية مرافقة لعوز مناعي.
- فرط اليوزينيات (Eosinophilia): قد يشير إلى متلازمة جوب-باكلي (Job-Buckley Syndrome).

كما يجب إجراء مسحة دموية محيطية (Peripheral Blood Smear) بالتزامن مع تعداد الدم، إذ قد توفر معلومات رئيسية، مثل وجود أجسام جولي (Howell-Jolly Bodies) التي تشير إلى غياب الطحال (Asplenia)، أو صغر حجم الصفيحات في متلازمة ويسكوت-ألدريتش (Wiskott-Aldrich Syndrome).

قياس الغلوبولينات المناعية واستجابة الأجسام المضادة

أما قياس الغلوبولينات المناعية فيجب تفسيره وفق القيم المرجعية الخاصة بالعمر، لا سيما في مرحلة الطفولة المبكرة. إذ يُساعد القياس الكمي لمستويات IgG وIgA وIgM في تشخيص أعواز الأجسام المضادة (Antibody Deficiencies)، وقد ترتفع هذه المستويات في بعض الأمراض مثل الداء الحبيبي المزمن (Chronic Granulomatous Disease) أو التكاثر اللمفاوي بالمناعة الذاتية (Autoimmune Lymphoproliferation).

وبالنسبة لتقييم الأجسام المضادة النوعية، يُوصى باختبار استجابات ما بعد التلقيح (Post-vaccination Antibody Testing) كمؤشر نوعي على فعالية الاستجابة المناعية التكيفية، على أن يُؤخذ توقيت التلقيح الأخير وآخر جرعة معززة من اللقاح بعين الاعتبار عند تفسير النتائج.

فحوصات إضافية أولية بحسب السياق السريري

إلى جانب الفحوصات الأساسية، قد تستدعي بعض الحالات السريرية إجراء تحاليل إضافية ضمن الفحوصات الأولية، ومنها :

- قياس إجمالي IgE: يُعد مفيدًا في حالات الاشتباه بمتلازمة جوب-باكلي (Job-Buckley Syndrome)، حيث يُظهر المرضى عادة مستويات مرتفعة من IgE مصحوبة بفرط اليوزينيات وعداوى جلدية متكررة.
- قياس مكونات المتممة (Complement): تُستخدم في تقييم حالات العدوى المتكررة بالجراثيم المُغلفة، مثل المكورات السحائية والمكورات الرئوية والمستدمية النزلية. ويُوصى

بإجراء قياس كمّي للمكونين C3 و C4، إلى جانب تقييم النشاط الوظيفي عبر اختبارات CH50 وAP50، مما يسمح بتحليل المسارات الثلاثة للمتممة: الكلاسيكي، البديل، والمشترك. يساعد تفسير هذه النتائج في توجيه التشخيص بسهولة.

• اختبار الانفجار التأكسدي (Oxidative Burst Test) لكريات الدم البيضاء متعددة النوى: يُجرى عند الاشتباه بالداء الحبيبي المزمن (Chronic Granulomatous Disease)، خصوصًا في حال تكرار العدوى البكتيرية والفطرية، لا سيما الناتجة عن المكورات القيحية أو الأسبيرجيلوس. يتم تقييم وظيفة العدلات من خلال اختبار NBT شبه الكمي بواسطة المجهرالضوئي أو اختبار DHR الكمي باستخدام تقنية التدفق الخلوي (Flow Cytometry)، والذي يُعدّ أكثر دقة في تأكيد التشخيص.

فحوصات الخط الثاني (الفحوصات المتخصصة)

في حال وجود خلل في الفحوصات الأولية، أو حتى إذا كانت طبيعية ولكن مع اشتباه سريري قوي، يُوصى بإجراء فحوصات الخط الثاني. وتشمل هذه الفحوصات التوصيف المناعي للخلايا اللمفاوية باستخدام تقنية التدفق الخلوي واختبار تكاثر اللمفاويات (Lymphocyte Proliferation Assay) والاختبارات الوظيفية لتقييم الأعواز في المحور IL-12/IFN-γ.

تقنية التدفق الخلوي :

يشكّل التوصيف المناعي للخلايا اللمفاوية باستخدام التدفق الخلوي أداة مركزية لفهم الخلل المناعي النوعي. ويشمل هذا التقييم:

تحليل النسب المئوية والقيم المطلقة للفئات الفرعية اللمفاوية (T وB وNK)، باستخدام أنابيب TruCount™ عبر تقنية التدفق الخلوي. ويجب تفسير النتائج استنادًا إلى القيم المرجعية العمرية، نظرًا لوجود فرط لمفاويات فيزيولوجي طبيعي خلال مرحلة الطفولة، لا سيما في الخلايا اللمفاوية B.

دراسة تعبير الواسمات السطحية (Surface Markers): ويُقصد بها البحث عن غياب أو خلل في تعبير جزيئات سطحية محددة على الخلايا اللمفاوية. ويُعدّ نقص التعبير عن جزيئات معقّد التوافق النسيجي من الصنف الثاني (HLA class II deficiency) مثالًا بارزًا على ذلك، إذ تكون هذه الجزيئات غائبة تمامًا عن سطح الخلايا اللمفاوية والكريات البيض وحيدات النواة، سواء في الحالة القاعدية أو بعد التحفيز بالمُحرضات الميتوجينية مثل الفيتوهيماجلوتينين (PHA)، ويُعدّ هذا النمط من الاضطراب شائعًا في شمال إفريقيا.

تقييم الوظيفة الخلوية: ويشمل على سبيل المثال تحليل فسفرة STAT3 بعد التحفيز بالإنترلوكين 6 (IL-6) في حالات الاشتباه بمتلازمات مرتبطة بمسار STAT3، أو تقييم مقاومة الخلايا اللمفاوية للموت المبرمج (Apoptosis Resistance) باستخدام الوسم Annexin V، حيث يُظهر المريض في هذه الحالة نسبة متقاربة من الخلايا المبرمجة للموت بين اللمفاويات المحفَّزة وغير المحفَّزة، مما يُشير إلى وجود خلل في آلية الموت الخلوي المبرمج، وهو ما يُلاحظ عادة في متلازمات التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي (Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes).

اختبار تكاثر اللمفاويات

على الرغم من العدد الطبيعي للخلايا اللمفاوية والفئات الفرعية المختلفة، قد يكون العَوَز المناعي الأولي مرتبطًا بخلل نوعي (Qualitative Defect) وليس كميًا. ويمكن تقييم وظيفة الخلايا اللمفاوية T في المختبر من خلال اختبار تكاثر اللمفاويات، الذي يقيس قدرة هذه الخلايا على التحوّل إلى أرومة لمفية (Lymphoblasts) والتكاثر بعد التحفيز بواسطة محرضات ميتوجينية (Mitogens) أو مستضدات محددة (Antigens). ويتم الكشف عن التكاثر باستخدام إدماج واسم مشع مثل الثيميدين ثلاثي التريتيوم (3H-thymidine)، أو عبر تقنية تتبع انقسام الخلية باستخدام صبغة CFSE (Carboxyfluorescein Succinimidyl Ester)، وهي طريقة كمية حديثة أكثر أمانًا ودقة.

استكشاف المحور IL-12 / IFN-γ

تُستخدم الاختبارات الوظيفية المرتبطة بمحور الإنترلوكين 12/الإنترفيرون-غاما (IL-12/IFN-γ) في تشخيص القابلية الوراثية للإصابة بأمراض المتفطرات (Mycobacterial Diseases)، لا سيما عند الاشتباه في متلازمة القابلية المندلية للإصابة بالمتفطرات غير السلية (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD). ويتم ذلك عبر تحفيز الخلايا اللمفاوية بعدة محرضات، ثم قياس إفراز الإنترفيرون-غاما أو فسفرة STAT1/STAT4 داخل الخلايا. ووفقًا للنمط الخلوي أو الإفراز الناتج، يمكن توجيه الشك نحو خلل في أحد مكونات هذا المحور، وبالتالي الاشتباه في الجين المسبّب للعَوَز. ومن بين الأدوات السريعة، يُستخدم قياس مستوى IFN-γ في بلازما المريض، والذي يُسهم في كشف حالات العوز الكامل في IFN-γR1 أو IFN-γR2 لدى الأطفال الصغار، وهي من أخطر أشكال خلل هذا المسار. ورغم أهميتها، أصبحت هذه الاختبارات تُجرى بشكل نادر ومُوجه، وتُستخدم أساسًا في الحالات الحادّة والطارئة، حيث يكون التشخيص السريع ضروريًا لاتخاذ قرارات علاجية عاجلة. كما تُستخدم لاحقًا لتأكيد الأثر الوظيفي لطفرات جينية جديدة تم اكتشافها.

الخاتمة

تُعدّ الفحوصات المخبرية حجر الزاوية في تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية، إذ تُساعد في كشف العيوب المناعية، وتحديد الآليات المَرَضية المحتملة، وتوجيه الفحوصات الجينية، فضلاً عن تقديم الاستشارة الوراثية المناسبة للعائلات. لكن هذه الفحوصات تتطلب تفسيرًا دقيقًا للنتائج في ضوء السياق السريري، والعمر، والتاريخ المرضي. ومع تطوّر تقنيات مثل التدفق الخلوي (Flow Cytometry) وتسلسل الجينوم عالي الإنتاجية (High-Throughput Sequencing)، أصبح التشخيص أكثر دقة، مما يُمكّن من بدء العلاج في مرحلة مبكرة وتحسين جودة حياة المرضى وتقليل المضاعفات. ولا ينبغي استبعاد وجود عَوَز مناعي خِلقي بناءً فقط على نتائج طبيعية في الفحوصات الأولية؛ إذ تبقى الفحوصات البيولوجية ضرورية لتوجيه الدراسة الجينية من جهة، ولتأكيد الطفرات وراثيًا ووظيفيًا من جهة أخرى.

تعزيز دقة التشخيص في نقص الأجسام المضادة المحددة باستخدام اختبار البلعمة المُعزَّزة بواسطة الأوبسونينات متعددة الأهداف (MOPA)

Enhancing Diagnostic Accuracy in Specific Antibody Deficiency Using the Multiplexed Opsonophagocytosis Assay (MOPA)

Abstract

Introduction: Specific Antibody Deficiency (SAD), a common phenotype of inborn errors of immunity (IEI), is typically diagnosed by measuring serotype-specific IgG responses to the pneumococcal polysaccharide vaccine. However, IgG quantification does not assess functional antibody activity and may be confounded by prior conjugate vaccine exposure and inter-laboratory variability. The Multiplexed Opsonophagocytosis Assay (MOPA) directly measures functional antibody-mediated bacterial killing and may offer improved diagnostic accuracy.

Methods: We conducted a pilot study in 23 patients with recurrent infections undergoing pneumococcal vaccine response assessment. Each patient had pre- and post-vaccination sera tested for antibody responses against 18 pneumococcal serotypes using both MOPA and traditional IgG quantification. MOPA results were compared to IgG levels, and clinical correlation with SAD diagnosis was performed.

Results: Pre-vaccination, MOPA detected protective responses in 79.5% of tested serotypes, compared to 41.5% by IgG. Post-vaccination, MOPA showed 96.5% protection, significantly higher than IgG (72.9%). Patients with protective baseline MOPA responses were not diagnosed with SAD, suggesting that MOPA identifies preserved functional immunity even when IgG levels are subprotective.

Conclusion: MOPA offers superior diagnostic insight by assessing antibody function rather than quantity alone. It holds promise for reducing misclassification of SAD and improving decision-making regarding immunoglobulin replacement therapy. Ongoing studies aim to establish serotype-specific MOPA cutoffs and validate correlations with clinical outcomes.

جود هاجر

قسم طب الأطفال، قسم المناعة والحساسية والفيروسات الرجعية، كلية بايلور للطب، مستشفى تكساس للأطفال.

رئيسة قسم الحساسية والمناعة للبالغين، قسم طب الأطفال، قسم المناعة والحساسية والفيروسات الرجعية، كلية بايلور للطب، مستشفى تكساس للأطفال.

عضو هيئة تدريس في مركز ويليام تي شيرر لعلم المناعة البشرية، مستشفى تكساس للأطفال.

مقدمة

يُعد نقص الأجسام المضادة المحددة (SAD) أحد الأنماط الشائعة لأخطاء المناعة الأولية (IEI)، ويُشخَّص عادةً من خلال قياس الاستجابات النوعية للغلوبولين المناعي G (IgG) تجاه الأنماط المصلية لمستضدات المكورات الرئوية بعد التطعيم بلقاح عديد السكاريد. ومع ذلك، فإن قياس تركيز IgG لا يُقيّم النشاط الوظيفي للأجسام المضادة، وقد يتأثر بنتائج سابقة للقاحات المقترنة وبالاختلافات بين المختبرات. يُعد اختبار البلعمة المُعزَّزة بواسطة الأوبسونينات متعددة الأهداف (MOPA) وسيلة مباشرة لقياس القدرة الوظيفية للأجسام المضادة في قتل البكتيريا، وقد يُسهم في تحسين دقة التشخيص.

المنهجية

أجرينا دراسة تجريبية شملت 23 مريضًا يعانون من التهابات متكررة، خضعوا لتقييم الاستجابة للقاح المكورات الرئوية. خضع كل مريض لاختبار مصل قبل وبعد التطعيم لتحري الاستجابات المناعية ضد 18 نمطًا مصليًا من المكورات الرئوية باستخدام كل من اختبار البلعمة المُعزَّزة بواسطة الأوبسونينات متعددة الأهداف (MOPA) والطريقة التقليدية لقياس تركيز الغلوبولين المناعي (IgG). تم مقارنة نتائج اختبار MOPA مع مستويات IgG، وأُجري تحليل سريري لمدى توافق النتائج مع تشخيص نقص الأجسام المضادة المحددة (SAD)

النتائج

قبل التطعيم، كشف اختبار البلعمة المُعزَّزة بواسطة الأوبسونينات متعددة الأهداف (MOPA) عن استجابات وقائية في 79.5٪ من الأنماط المصلية المفحوصة، مقارنةً بنسبة 41.5٪ فقط عند استخدام قياس IgG بعد التطعيم، أظهر اختبار MOPA نسبة حماية بلغت 96.5٪، وهي أعلى بكثير مقارنة بـ 72.9٪ عند استخدام IgG لم يُشخّص المرضى الذين أظهروا استجابات وقائية في اختبار MOPA قبل التطعيم على أنهم مصابون بنقص الأجسام المضادة المحددة (SAD)، مما يشير إلى أن اختبار MOPA قادر على الكشف عن المناعة الوظيفية المحفوظة حتى في الحالات التي تكون فيها مستويات IgG دون الحد الوقائي.

الخلاصة

يُوفّر اختبار MOPA رؤية تشخيصية متقدمة من خلال تقييم وظيفة الأجسام المضادة بدلاً من الاعتماد على الكمية فقط. ويُعدّ أداة واعدة في الحد من سوء تصنيف حالات نقص الأجسام المضادة النوعية، ويسهم في تحسين اتخاذ القرار بشأن العلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي. تهدف الدراسات الجارية إلى تحديد الحدود المرجعية الخاصة بكل نمط مصلي في اختبار MOPA والتحقق من مدى ارتباطها بالنتائج السريرية.

التسلسل الجيني المستهدف مقابل تسلسل الجيل التالي في تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية

Targeted Gene Sequencing vs. Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Inborn Errors of Immunity

حمود الموسى

أستاذ دكتور واستشاري أمراض الحساسية والمناعة

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث وجامعة الفيصل- المملكة العربية السعودية

ملخص

تُعد الأعواز المناعية الخِلقية مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تؤثر على فعالية الجهاز المناعي وتُعرّض المصابين بها لخطر العداوى المتكررة، واضطرابات المناعة الذاتية، والأمراض الالتهابية، وأحيانًا الأورام. ويُعد التشخيص الجزيئي المبكر مفتاحًا لتوجيه التدخل العلاجي المناسب، كزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم أو العلاج الموجّه، وتحسين المآل السريري. في هذا السياق، يُستخدم التسلسل الجيني المستهدف لتحديد الطفرات في جينات معينة، ويمتاز بدقته وتكلفته المحدودة وسرعة نتائجه، خاصة في الحالات النمطية. أما تسلسل الجيل التالي (NGS)، بما في ذلك تسلسل الإكسوم الكامل وتسلسل الجينوم الكامل، فيُستخدم في الحالات المعقدة وغير النمطية بفضل قدرته على الكشف عن طفرات جديدة أو غير متوقعة، رغم التحديات المرتبطة بكلفته وتعقيد تفسير نتائجه. يُحدد اختيار الاستراتيجية الأنسب بناءً على النمط السريري ومدى استعجالية التشخيص والموارد المتاحة، مع ضرورة دمج المعطيات السريرية والمناعية والجزيئية للوصول إلى تشخيص دقيق ومتكامل.

الكلمات المفتاحية: الأعواز المناعية الخِلقية، التشخيص الجزيئي، التسلسل الجيني المستهدف، تسلسل الجيل التالي، تسلسل الإكسوم الكامل، تسلسل الجينوم الكامل.

Abstract

Inborn errors of immunity (IEIs) are genetic disorders that impair immune system function, leading to increased susceptibility to infections, autoimmunity, inflammation, and malignancies. Early molecular diagnosis is essential for optimal management, including hematopoietic stem cell transplantation or targeted therapies, and significantly improves clinical outcomes. Targeted gene sequencing offers a precise and cost-effective approach for identifying known mutations in typical cases. In contrast, next-generation sequencing (NGS)—including whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS)—is valuable for diagnosing complex or atypical phenotypes, with the advantage of detecting novel or unexpected variants, despite its higher cost and analytical complexity. The choice of diagnostic strategy should be guided by the clinical presentation, urgency, and available resources, emphasizing the importance of integrating clinical, immunological, and molecular data for accurate and personalized diagnosis.

Keywords: Inborn errors of immunity, molecular diagnosis, targeted gene sequencing, next-generation sequencing, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing.

مقدمة

الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI) هي مجموعة غير متجانسة تضم أكثر من 550 اضطرابًا جينيًا تؤثر على تطور الجهاز المناعي ووظيفته. يمكن أن تظهر هذه الاضطرابات بطرق مختلفة، بما في ذلك القابلية المتزايدة للعدوى، وأمراض المناعة الذاتية، والاضطرابات الالتهابية الذاتية، والحساسية، وحتى الأورام. في حين أن معظم حالات الأخطاء المناعية الخِلقية تتبع نمط الوراثة المندلية الأحادية الجين، فإن بعضها ينشأ من تفاعلات وراثية متعددة العوامل. يعد انتشار هذه الاضطرابات أعلى في المجتمعات التي تتميز بارتفاع معدلات زواج الأقارب أو العزلة الجينية، حيث تكون الطفرات المتنحية أكثر شيوعًا.

أحدثت التطورات في التشخيص الجزيئي ثورة في تقييم وإدارة أخطاء المناعة الخِلقية. يلعب الفحص الجيني دورًا أساسيًا في تأكيد التشخيص السريري، وتوجيه القرارات العلاجية، وتوفير المشورة الوراثية للعائلات المتأثرة. كما أنه يساعد في التعرف المبكر على الأفراد المعرضين لخطر الإصابة، مما يسمح بتدخلات مبكرة مثل زرع الخلايا الجذعية في الحالات الشديدة. بالإضافة إلى ذلك، يعد الفحص الجيني مفيدًا في تشخيص الحالات غير النمطية أو المتغيرة للمرض، وكذلك في تحديد العلاقات بين الطفرات والأنماط السريرية التي قد يكون لها دلالات تنبؤية.

يُعد تسلسل الحمض النووي الجينومي الطريقة القياسية لاكتشاف الطفرات المسببة للأمراض في أخطاء المناعة الخِلقية، ويمكن إجراؤه باستخدام نهجين رئيسيين: التسلسل الجيني المستهدف وتسلسل الجيل التالي NGS

يركز التسلسل المستهدف على جين معين أو مجموعة من الجينات المرتبطة باضطراب معين، بينما تشمل تقنيات الجيل التالي طرقًا أوسع مثل تسلسل الإكسوم الكامل WES وتسلسل الجينوم الكامل WGS، والتي يمكن أن تكشف عن طفرات معروفة وجديدة على حد سواء. ورغم أن كلا النهجين يلعبان دورًا مهمًا في التشخيص الجزيئي، إلا أنهما يختلفان من حيث المزايا، والقيود، والتطبيقات السريرية.

التسلسل الجيني المستهدف: نهج دقيق وفعال من حيث التكلفة

يُعد التسلسل الجيني المستهدف طريقة فعالة تفحص جينًا معينًا أو مجموعة مختارة من الجينات المرتبطة باضطرابات مناعية محددة. يكون هذا النهج مفيدًا بشكل خاص عندما يظهر المريض بأعراض سريرية تتطابق مع مرض جيني معروف جيدًا. على سبيل المثال، يمكن للمرضى الذين يعانون من أعراض تتوافق بقوة مع مرض الورم الحبيبي المزمن أو ضعف المناعة المشترك الشديد أن يستفيدوا من التسلسل المستهدف، حيث تم تحديد الجينات المسببة لهذه الأمراض بشكل واضح.

إحدى الفوائد الرئيسية للتسلسل المستهدف هي تكلفته المنخفضة وسرعة الحصول على النتائج مقارنةً بأساليب التسلسل الأوسع. نظرًا لأن التحليل يقتصر على مجموعة محددة من الجينات، فإنه يولد كمية أصغر من البيانات، مما يُبسط عملية التحليل البيوانفورماتيكي ويقلل من احتمالية ظهور نتائج غير مؤكدة أو عرضية. كما يقلل هذا النهج من خطر اكتشاف متغيرات غير مؤكدة الأهمية VUS، والتي قد تعقد عملية اتخاذ القرارات السريرية وتتطلب دراسات إضافية لتوضيح أهميتها.

ومع ذلك، فإن للتسلسل المستهدف بعض القيود. تتمثل المشكلة الرئيسية في أنه لا يمكنه اكتشاف الطفرات في الجينات التي لم يتم تضمينها في الاختبار. إذا كان السبب الجيني لأحد أمراض المناعة الفطرية غير متوقع أو لم يتم تحديده سابقًا، فقد يفشل التسلسل المستهدف في تقديم التشخيص الصحيح، مما يؤدي إلى تأخير العلاج المناسب. في الحالات التي يظل فيها التشخيص الجيني غير واضح بعد استخدام التسلسل المستهدف، قد يكون من الضروري اللجوء إلى تسلسل الجيل التالي.

تسلسل الجيل التالي: أداة شاملة ولكنها معقدة

أحدث تسلسل الجيل التالي NGS، بما في ذلك تسلسل الإكسوم الكامل WES وتسلسل الجينوم الكامل WGS، ثورة في مجال التشخيص الجيني من خلال تمكين تحليل آلاف الجينات في وقت واحد. يركز WES على المناطق المشفرة للبروتين من الجينوم، حيث تحدث معظم الطفرات المسببة للأمراض، في حين يوفر WGS تحليلًا أكثر شمولًا عن طريق تسلسل الجينوم بالكامل، بما في ذلك المناطق التنظيمية غير المشفرة. يُعد NGS مفيدًا بشكل خاص في الحالات التي لا يتطابق فيها العرض السريري مع مرض جيني معروف أو عندما تكون الفحوصات الجينية السابقة غير حاسمة.

الميزة الرئيسية لـ NGS هي قدرته على اكتشاف الطفرات الجديدة أو غير المتوقعة، مما يجعله أداة أساسية في تشخيص الحالات المعقدة أو غير النمطية من الأخطاء المناعية الخِلقية. يوفر هذا النهج الأوسع نطاقًا فرصة أكبر لاكتشاف الطفرات المسببة للأمراض، لا سيما في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نادرة أو غير موصوفة سابقًا. علاوة على ذلك، يتمتع WGS بفائدة إضافية تتمثل في الكشف عن التغيرات البنيوية، والتغيرات في عدد النسخ الجينية، والطفرات العميقة داخل الإنترونات التي قد لا يتم اكتشافها باستخدام طرق التسلسل الأخرى.

ومع ذلك، فإن NGS يواجه عدة تحديات. أحد القيود الرئيسية هو تكلفته المرتفعة، والتي لا تزال تشكل عقبة أمام تطبيقه على نطاق واسع، لا سيما في البيئات ذات الموارد المحدودة. كما أن كمية البيانات الكبيرة الناتجة عن NGS تتطلب تحليلات بيوأنفورماتيكية معقدة، مما يؤدي إلى تأخير الحصول على النتائج مقارنة بالتسلسل المستهدف. بالإضافة إلى ذلك، غالبًا ما يكشف WES وWGS عن متغيرات غير مؤكدة الأهمية، مما يجعل تفسير النتائج أكثر تعقيدًا. تتطلب العديد من هذه المتغيرات دراسات وظيفية إضافية لتحديد تأثيرها السريري، مما يزيد من تعقيد عملية التشخيص. علاوة على ذلك، قد يكشف WGS عن طفرات غير متعلقة بالمرض الأساسي، مما يثير قضايا أخلاقية تتعلق بالإبلاغ عن هذه النتائج وتقديم المشورة الوراثية المناسبة.

الاعتبارات السريرية والعملية في اختيار النهج التشخيصي

يعتمد اختيار التسلسل الجيني المستهدف أو تسلسل الجيل التالي على عدة عوامل، بما في ذلك العرض السريري، وضرورة التشخيص السريع، والاعتبارات المالية، والموارد المتاحة. غالبًا ما يكون التسلسل المستهدف هو الخيار الأول المفضل عندما يكون هناك اشتباه سريري قوي في نوع معين من الأخطاء المناعية الخِلقية، نظرًا لسرعة نتائجه وسهولة تفسيرها.

في المقابل، يعد NGS أكثر ملاءمة للمرضى الذين يعانون من نقص مناعي غير مفسر أو أعراض غير نمطية أو في الحالات التي لم تسفر فيها الاختبارات الجينية السابقة عن نتائج واضحة. وعلى الرغم من أن WES وWGS يوفران معدلات تشخيص أعلى، فإن تكلفتهما العالية وتعقيد التفسير يعني أنه يجب استخدامهما بحذر، خاصة في البيئات التي تعاني من قيود مالية وتقنية. في بعض الحالات، قد يكون من الأفضل اتباع نهج تدريجي، يبدأ بالتسلسل المستهدف ثم الانتقال إلى NGS إذا لزم الأمر.

الخاتمة

لقد غيرت تقنيات التسلسل الجيني الحديثة مشهد تشخيص الأخطاء المناعية الخِلقية، مما أتاح فرصًا غير مسبوقة للتعرف المبكر والدقيق على المرض. يظل التسلسل الجيني المستهدف طريقة فعالة من حيث التكلفة ودقيقة لتشخيص الاضطرابات المعروفة، في حين يوفر NGS نهجًا أوسع يمكن أن يكون ضروريًا في الحالات المعقدة أو غير النمطية. مع استمرار تطور تقنيات التسلسل، سيؤدي دمج البيانات الجينومية مع الدراسات الوظيفية إلى تحسين الدقة التشخيصية ونتائج المرضى.

أعواز المناعة الفطرية: مجموعة من الأخطاء المناعية الخلقية المؤهبة حصريا لأمراض شائعة

Innate Immunodeficiencies: A Group of Primary Immunodeficiencies Predisposing Exclusively to Common Diseases

مروة رفعت[1]، عبد الرحمن الرامي[1]، فاطمة أيلال [1,2]، إبتهال بنحساين [1,2]، جليلة الباكوري [1,3]، أحمد عزيز بوصفيحة[1,2]

1. مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية (LICIA)، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني الدار البيضاء، المغرب.
2. قسم الأمراض التعفنية والمناعة السريرية للأطفال P1، مستشفى الأم والطفل عبد الرحيم الهاروشي، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، المغرب.
3. مختبر المناعة، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

مروة رفعت

مختبر علم المناعة السريرية، العدوى وأمراض المناعة الذاتية، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب.

ملخص

تمثّل أعواز المناعة الفطرية مجالًا بحثيًا ذا أهمية متزايدة لفهم القابلية الفردية للإصابة بالأمراض المُعدية. غالبًا ما تظهر هذه الأعواز بخصائص سريرية مميّزة تتطلّب تقييمًا دقيقًا وتدبيرًا خاصًا. تؤدي أمراض ضعف المناعة الأولي، المعروفة حاليًا باسم "الأخطاء المناعية الخِلقية"، إلى زيادة القابلية للإصابة بأنواع متعدّدة من العداوى، في حين أن أعواز المناعة الفطرية تُفضي إلى قابلية انتقائية للإصابة بمُمْرِضٍ واحد فقط. مع ذلك، فإن المرضى الذين يُعانون من هذه الأعواز يحتفظون بمناعة طبيعية ضد سائر العوامل المرضة. وغالبًا ما تكون تحاليلهم المناعية، مثل تركيزات الغلوبولينات المناعية ومجموعات الخلايا اللمفاوية، طبيعية، مما يُصعّب تشخيص هذه الفئة من أعواز المناعة الأولية. في هذا السياق، نستعرض القابلية الوراثية للإصابة بعداوى المتفطرات، المكورات الرئوية، فيروس الهربس البسيط، وداء المبيضات، بهدف تعزيز الوعي بهذه المجموعة الخاصة من الأخطاء المناعية الخِلقية. إن الفهم الدقيق للخصائص الفريدة لأعواز المناعة الفطرية أمر جوهري لتشخيص الأمراض ووضع استراتيجيات علاج فعّالة. كما أن توسيع قاعدة البحث في هذا المجال ضروري لتعزيز معارفنا وتحسين نتائج المرضى.

الكلمات المفتاحية: أعواز المناعة الفطرية، الأخطاء المناعية الخِلقية، الطفرات الجينية، العوامل المرضة، القابلية للعدوى..

Abstract

Innate immunodeficiencies represent a growing area of research that is critical to understanding individual susceptibility to infectious diseases. These deficiencies often manifest with distinctive clinical features that require thorough evaluation and tailored management. While primary immunodeficiencies (PIDs)—currently referred to as inborn errors of immunity (IEIs)—generally predispose to a wide range of infections, innate immunodeficiencies are characterized by selective susceptibility to

a single pathogen. Nevertheless, affected individuals maintain normal immunity to other infectious agents. Their immunological work-up, including immunoglobulin levels and lymphocyte subsets, is often normal, which complicates the diagnosis of this specific subgroup of primary immunodeficiencies. In this review, we highlight the genetic predisposition to infections caused by mycobacteria, pneumococci, herpes simplex virus, and Candida, aiming to raise awareness about this distinctive cluster of inborn errors of immunity. A clear understanding of the unique features of innate immunodeficiencies is essential for accurate diagnosis and the development of effective treatment strategies. Expanding research in this field is crucial to advancing our knowledge and improving patient outcomes.

Keywords: Innate immunodeficiencies, Inborn errors of immunity (IEIs), Genetic mutations, Pathogens, Infectious susceptibility.

مقدمة

تُعتبر المناعة الفطرية خط الدفاع الأول ضد الجراثيم البكتيرية والفيروسية، حيث تقوم بالكشف عن الأنماط الجزيئية المرتبطة بالمُمرضات (PAMPs) والأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (DAMPs) من خلال استخدام مستقبلات متخصصة تُعرف بمستقبلات التعرّف على الأنماط الجزيئية (PRRs). كما تحفّز إنتاج الكيموكينات والسيتوكينات كجزء من استجابتها الدفاعية [1].

تشير الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI)، المعروفة أيضًا بـأمراض ضعف المناعة الأولي (PIDs)، إلى حالات خِلقية تتميز بعيوب وراثية تؤثر على الاستجابة المناعية [2]. وتشمل هذه المجموعة الواسعة والمتباينة من الأمراض حالاتٍ موروثة ناجمة عن طفرات في الخلايا التناسلية تؤدّي إلى تعطيل أو فقدان التعبير عن بروتينات حيوية، مما يُضعف الوظيفة المناعية [3]. ويُقدَّر أن أكثر من ستة ملايين شخص حول العالم يعانون من أمراض ضعف المناعة الأولي، وأن ما بين 70% و90% من هذه الحالات لا يتم تشخيصها. كما أن التأخّر في التشخيص أو غياب العلاج المناسب يؤدي إلى ارتفاع معدلات الوفيات والمراضة، فضلًا عن ظهور مضاعفات، مثل مقاومة العلاجات وارتباط العداوى بكائنات ممرضة غير اعتيادية [4]. تُعتَبر أعواز المناعة الفطرية والمكتسبة إحدى فئات الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI)، بما في ذلك الحالات الموضحة في الجدول 1 [5، 6]:

الجدول 1 : الأمراض المرتبطة بأعواز وراثية في المناعة الفطرية والضمنية.

المجموعات	عدد الأمراض
القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)	19
القابلية للإصابة بعدوى فيروسية حادة	12
القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الناجم عن فيروس الهربس البسيط (HSE)	10
القابلية للإصابة بالعدوى الطفيلية والفطرية	8
القابلية للإصابة بالعدوى البكتيرية الغازية	6
القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (خلل تنسج البشرة الثؤلولي - EV)	5
اضطرابات أخرى	4
المجموع	64

طُرُق

لإجراء هذه المراجعة، تم البحث في قاعدة بيانات PubMed عن المنشورات المتعلقة بالأخطاء المناعية الخِلقية وأعواز المناعة الفطرية والضمنية خلال الفترة الممتدة من عام 2019 إلى 2023. وشملت الكلمات المفتاحية المستعملة: "الأخطاء المناعية الخِلقية" (Inborn Errors of Immunity)، "ضعف المناعة الأولي" (Primary Immunodeficiency)، "الأعواز المناعية" (Immunodeficiencies)، "أعواز المناعة الفطرية" (Innate Immunodeficiencies)، و"أعواز المناعة الفطرية والضمنية" (Defects in Innate and Intrinsic Immunity). وقد تم اعتماد التصنيف الظاهري المحدَّث الصادر عن اللجنة العلمية للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS 2022)، والذي يستند إلى ثلاثة معايير رئيسية [5]:

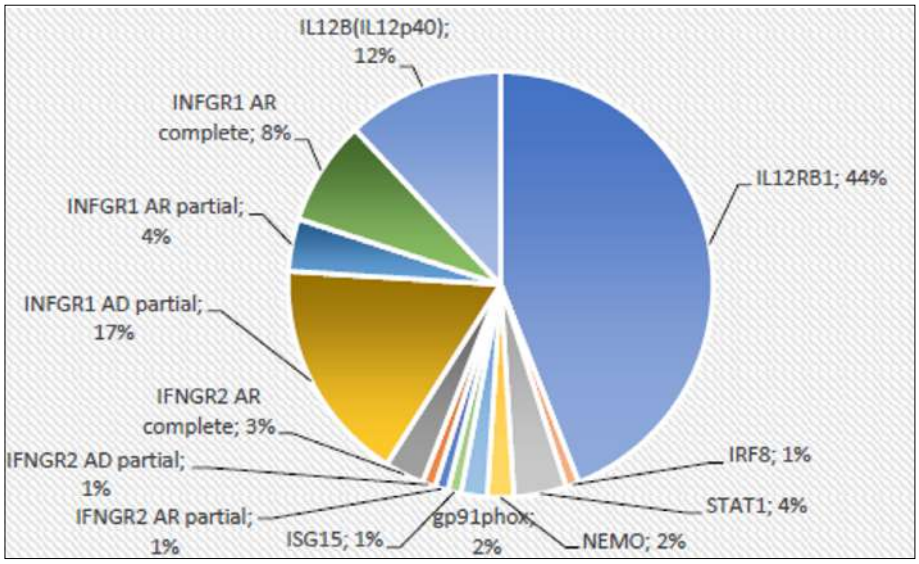
- أن يكون النمط الوراثي أحادي الجين ومُثبتًا في مرضى يُظهرون نمطًا ظاهريًا سريريًا واضحًا؛
- أن تؤكد دراسات تجريبية أن المتغيّر الجيني يؤدي إلى تعطيل أو فقدان أو تغيير في وظيفة أو تعبير الجين؛
- وأن يتم إثبات العلاقة السببية بين النمط الجيني والنمط الظاهري عبر اختبار النمط الخلوي المرضي، بما في ذلك إمكانية تصحيح الخلل الوظيفي [6].

القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)

تُعَدُّ متلازمة MSMD إحدى أبرز فئات الأعواز المناعية الوراثية، وتتميّز بقابلية انتقائية للإصابة بالعداوى السريرية التي تسبّبها المتفطرات، بما في ذلك اللقاح الحي BCG (Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guérin) والمتفطرات البيئية غير السلّية (NTM). وقد تم تحديد ما لا يقل عن 19 جينًا و34 نمطًا ظاهريًا سريريًا مرتبطًا بهذه المتلازمة [7]. تُعرض قائمة هذه الأمراض في الجدول (2) [5]، بينما يُبيّن الشكل (1) توزيع الاضطرابات الوراثية المرتبطة بها. وقد كشفت الدراسات الجينية أن نسبةً كبيرة من المرضى المغاربة الذين يعانون من أعواز في المناعة الفطرية والضمنية يُصنَّفون ضمن MSMD، بنسبة 52%، مع تسجيل طفرات في الجينات: IL12RB1, STAT1, IFNGR1, SPPL2A, TYK2, وTBX21. وتُعدّ الطفرة ثنائية الأليلات في IL12RB1 هي الأكثر شيوعًا ضمن هؤلاء المرضى. أما من الناحية المناعية، فقد كانت تركيزات الغلوبولينات المناعية وعدد الخلايا اللمفاوية طبيعية في معظم الحالات. وتضمنت الأعراض السريرية الأكثر بروزًا تضخّم العقد اللمفاوية في المناطق الإبطية والعنقية وفوق الترقوة و/أو في البطن العميق، وغالبًا ما كانت مصحوبة أو غير مصحوبة بتكوّن ناسور [9].

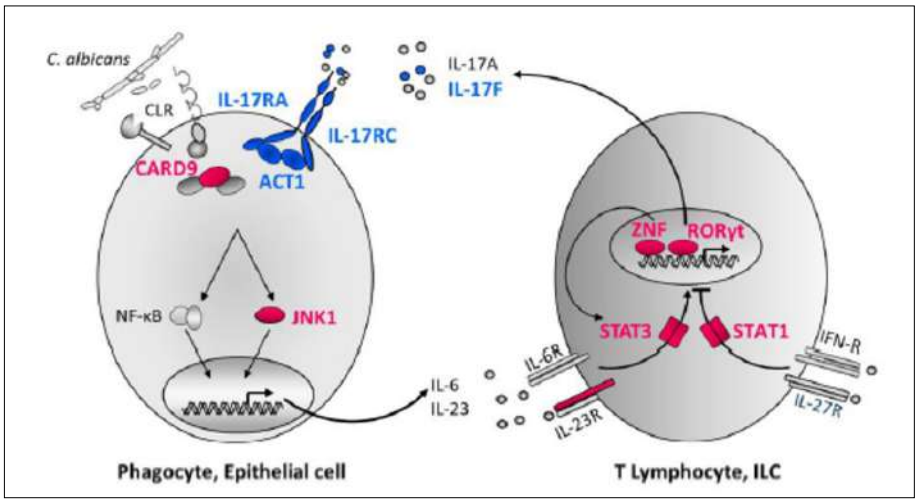
القابلية للإصابة بالعداوى الطفيلية والفطرية

تُعدّ الأمراض الفطرية الغازية نادرة الحدوث لدى الأفراد ذوي المناعة السليمة. وتشمل الحالات المرتبطة بالتعرّض المرتفع للفطريات كلاً من العدوى الفطرية الانتهازية والعميقة المزمنة [10]. تُعزى عوامل الخطورة المرتبطة بداء المبيضات المخاطي الجلدي أساسًا إلى ظروف موضعية مثل الرطوبة والتهيّج، لكنها قد ترتبط أيضًا بعوامل جهازية مثل داء السكري، الحمل، التقدّم في العمر، الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، أو استخدام الأدوية المثبّطة للمناعة. ومع ذلك، قد يظهر داء المبيضات المخاطي الجلدي في غياب هذه العوامل، في حين لا يُصاب بعض الأفراد رغم تعرّضهم لها،



الشكل 1 : التوزيع الجيني للأخطاء المناعية الخِلقية المرتبطة بمتلازمة القابلية المندلية للمتفطرات (MSMD).

يوضح الشكل (1) توزيع الاضطرابات الوراثية لدى مرضى MSMD، حيث يكشف عن تنوع أنماط الوراثة بين النمط الجسدي المتنحي (AR)، والنمط الجسدي السائد (AD)، والنمط المرتبط بالصبغي X (XR). وتشمل العيوب في الجينات الجسدية مستقبل إنترفيرون-غاما 1 (IFNGR1)، ومستقبل إنترفيرون-غاما 2 (IFNGR2)، ومحوّل الإشارة ومنشّط النسخ 1 (STAT1)، وعامل تنظيم الإنترفيرون 8 (IRF8)، والوحدة الفرعية بيتا من الإنترلوكين 12 (IL12B)، والوحدة الفرعية بيتا 1 لمستقبل الإنترلوكين 12 (IL12RB1)، والجين المحفز بالإنترفيرون 15 (ISG15). أما العيوب المرتبطة بالصبغي X فتشمل الوحدة التنظيمية لمركب كيناز IKK المعروفة أيضًا باسم NEMO أو (IKBKG (IKKγ)، وسلسلة بيتا للإنزيم المؤكسد NADPH المعروفة أيضًا باسم (CYBB (p91-phox).



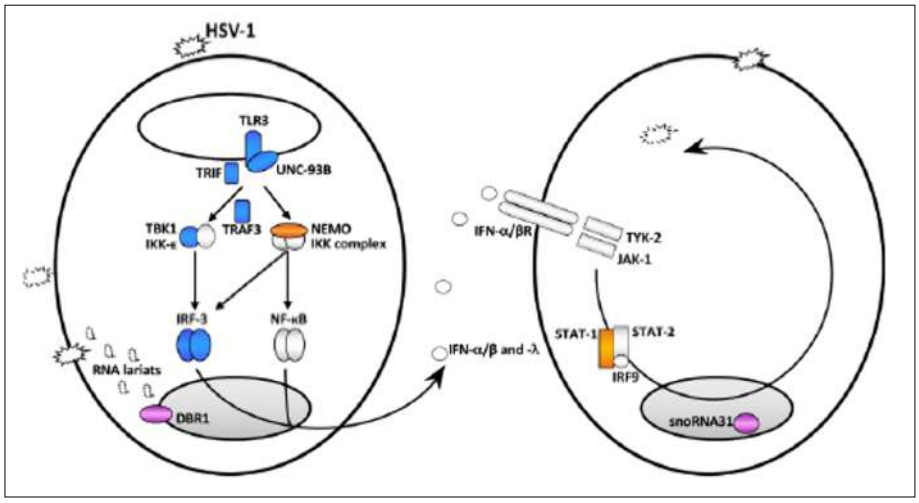
الشكل 2 : التوزيع الجيني للأعواز المرتبطة بداء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن (CMCD) المعزول والمتلازمي.

تُظهر الطفرات في IL17RC، IL17RA، IL17F، وACT1 ارتباطًا بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المعزول (CMCD)، ويُشار إليها باللون الأزرق. في المقابل، ترتبط طفرات STAT1، STAT3، ZNF341، وRORC بـ CMCD المتلازمي، وتُعرض باللون الأحمر [12].

مما يشير إلى وجود قابلية وراثية كامنة للإصابة. بفضل التطورات في أدوات التشخيص الجيني، تم التعرّف على دور الطفرات الوراثية في التسبب في داء المبيضات المخاطي الجلدي على نطاق واسع [11]. وتشمل هذه المجموعة من الأعواز الأمراض المبيّنة في الجدول (3) [5]. تلعب مناعة الإنترلوكين 17A/F (IL-17A/F) دورًا محوريًا في الحماية الموضعية المخاطية والجلدية ضد الفطريات. ويمكن أن تُضعِف استجابات IL-17A/F بسبب الطفرات أحادية الأليل لفقدان الوظيفة في IL17F وMAPK8 (الذي يرمّز للبروتين JNK1)، بالإضافة إلى الطفرات ثنائية الأليل لفقدان الوظيفة في IL17RA وIL17RC وACT1. كما يمكن أن تؤدّي الطفرات ثنائية الأليل في IL12RB1 و RORC (المُرمّز لـ RORγ/RORγt) وZNF341، بالإضافة إلى الطفرات أحادية الأليل في STAT3 وطفرات اكتساب الوظيفة في STAT1، إلى نقص إنتاج IL-17A/F. ترتبط الطفرات في IL17RA وIL17RC وIL17F وACT1 بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المعزول، في حين ترتبط الطفرات في STAT1 وSTAT3 وCARD9 و MAPK8 وIL12RB1 وZNF341 وRORC بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المُتلازِم (الشكل 2) [12].

القابلية للإصابة بالعداوى البكتيرية الغازية

تشمل العداوى البكتيرية الغازية عادةً العداوى التي تسببها مُمرِضات مثل النيسرية السحائية (Neisseria meningitidis)، العقدية الرئوية (Streptococcus pneumoniae)، المستدمية النزلية (Haemophilus influenzae)، والعقدية القاطرة من المجموعة ب (Streptococcus agalactiae – GBS). ويُعدّ التهاب السحايا الجرثومي الحاد الشكل السريري الأكثر شيوعًا لهذه العداوى الغازية [13]. وتتظاهر هذه العداوى بأعراض سريرية تشمل التهاب السحايا، الإنتان، التهاب المفاصل، التهاب العظم والنقي، وظهور خراجات غالبًا من دون ارتفاع في الحرارة. وتتضمّن هذه المجموعة الأمراض المبيّنة في الجدول 4 [5]. كان يُعتقد سابقًا أن المرضى المصابين بعوز وراثي في MyD88 أو IRAK-4 يُظهرون قابلية انتقائية للبكتيريا القيحية، إلا أن دراسات لاحقة أظهرت زيادة خطر إصابتهم بالالتهاب الرئوي الناتج عن نقص التأكسج خلال عدوى كوفيد19- [14].



الشكل 3 : المسارات الجزيئية المناعية المتأثرة في حالات التهاب الدماغ البسيط الناتج عن فيروس الهربس البسيط (HSE)

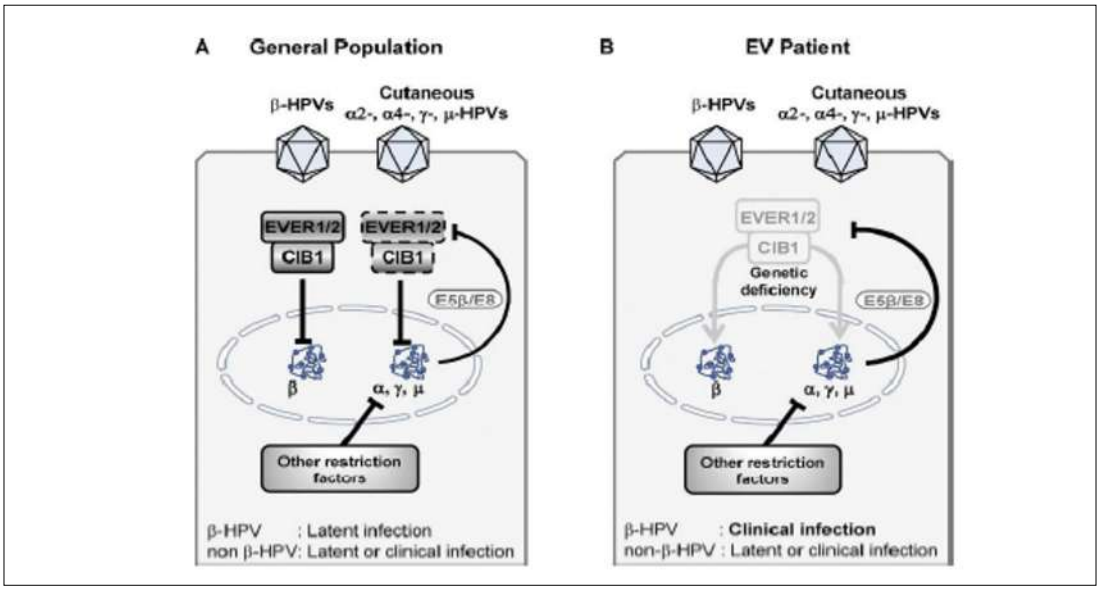
يُظهر هذا الشكل كيف تساهم اضطرابات المناعة الوراثية في زيادة القابلية للإصابة بـ HSE لدى الأطفال. يتم تنشيط مسار الإشارات الخاص بـ TLR3 بعد التعرّف على الحمض النووي الريبي ثنائي السلسلة (dsRNA)، ما يؤدي إلى تحفيز عوامل النسخ IRF3 وNF-ΚB عبر TRIF، وإنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول (IFN-α/β) والنوع الثالث (IFN-λ). وقد كُشف عن طفرات في الجينات المرتبطة بهذا المسار، مثل TLR3، UNC93B1، TBK1، TRAF3، TRIF، وIRF3، لدى مرضى HSE (مظللة باللون الأزرق). كما تم تحديد طفرات في جيني NEMO وSTAT1 لدى مرضى مصابين بـ HSE وعداوى المتفطرات (مظللة باللون البرتقالي)، ما يشير إلى تقاطع في المسارات المناعية. بالإضافة إلى ذلك، تُضعف الطفرات في snoRNA31 وDBR1 الاستجابة المناعية العصبية ضد HSV-1، رغم سلامة استجابات TLR3 أو IFN-α/β، وقد تم تمييزها باللون البنفسجي. يعكس هذا الشكل تعقيد الآليات المناعية الفطرية التي تقي من HSE، ويُبرز أهمية الجينات التنظيمية في الخلايا العصبية والخلايا الدبقية قليلة التغصن [16].

القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الناتج عن فيروس الهربس البسيط (HSE)

قدّرت هيئات الصحة العامة أن معدل حدوث HSE يبلغ حالة واحدة تقريبًا لكل 250,000 إلى 500,000 شخص سنويًا [15]. وقد أظهرت الدراسات الجينية البشرية أن مسار الإشارات عبر مستقبل TLR3 (Toll-like 3) يلعب دورًا محوريًا في المناعة الفطرية للخلايا ضد فيروس الهربس البسيط من النمط 1 (HSV-1). (انظر الشكل 3) [16]. وتشمل هذه المجموعة الأمراض الواردة في الجدول 5 [5].

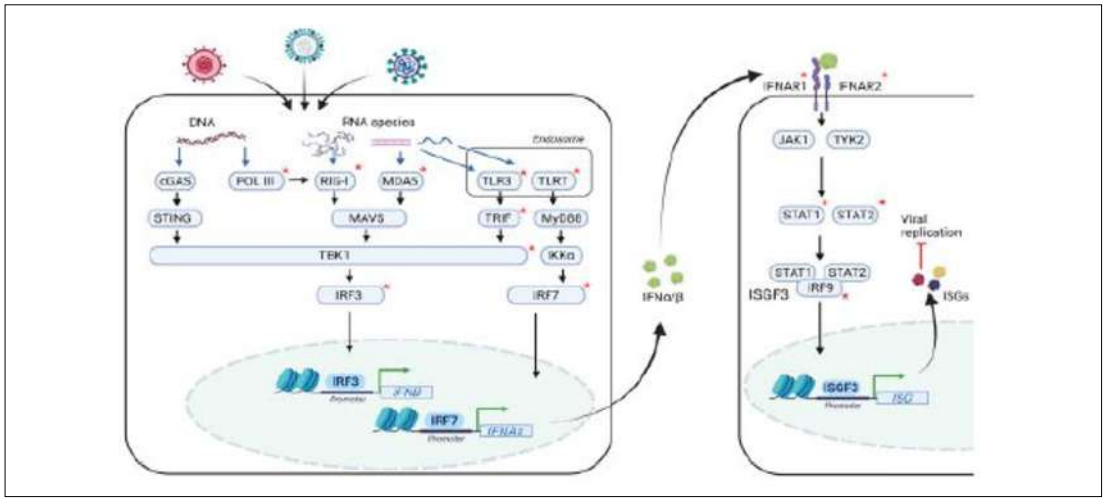
القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري: خلل تنسج البشرة الثؤلولي Epidermodysplasia (Verruciformis)

يُعد خلل تنسج البشرة الثؤلولي (EV) اضطرابًا جلديًا وراثيًا متنحيًا نادر الحدوث، تم الإبلاغ عن أقل من 250 حالة منه على مستوى العالم. تظهر الأعراض عادةً في سن مبكرة، حيث وُجد أن 7.5% من الحالات تبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة، و61.5% في الطفولة المتأخرة، و22% في فترة المراهقة [17]. وتتمثل القابلية الأساسية في هذا الاضطراب في الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، ما يؤدي إلى ظهور آفات مسطّحة شبيهة بالثآليل، وبقع، وتغيرات تشبه التقرن الدهني. وتتركز هذه الآفات غالبًا في المناطق المعرضة لأشعة الشمس مثل الوجه، الرقبة، الجذع، والأطراف [18]. في بعض الحالات،



الشكل 4 : الآليات الجزيئية المرتبطة بخلل تنسج البشرة الثؤلولي (Epidermodysplasia Verruciformis - EV)

في الحالة الطبيعية (أ)، يمنع مركّب CIB1–EVER1–EVER2 (حيث تُرمز EVER1 وEVER2 إلى الجينين TMC6 وTMC8 على التوالي) نسخ جينات فيروس الورم الحليمي البشري من النوع β-HPV (β)، مما يَحول دون تطوّر الأعراض الجلدية السريرية. ومع ذلك، فإن بعض بروتينات فيروس HPV الجلدي مثل E5 وE8، والتي تُعبّر عنها أنماط فيروسية غير β (مثل α2 وα4 وγ وμ)، قد تعاكس تأثير هذا المركّب، ما يُسهّل العدوى. أما عند مرضى EV (ب)، فإن غياب هذا المركّب الجزيئي (CIB1–EVER1–EVER2) يؤدي إلى رفع التثبيط عن β-HPV، وبالتالي السماح بظهور الآفات الجلدية النموذجية للمرض. وتجدر الإشارة إلى أن السيطرة المناعية على الأنماط الأخرى من فيروس HPV قد ترجع إلى وجود آليات تقييد إضافية لدى غالبية الأفراد، تُساهم في منع تطور العدوى السريرية، حتى في غياب مركّب CIB1–EVER1–EVER2 [20].



الشكل 5 : مسارات استشعار الأحماض النووية الفيروسية وتحفيز الاستجابة المناعية الفطرية عبر إنتاج الإنترفيرون من النوع الأول.

بعد الإصابة الفيروسية، تُفعَّل المسارات الفطرية داخل الخلايا من خلال التعرّف على الأحماض النووية الفيروسية بواسطة مستقبلات التعرّف على الأنماط الجزيئية (PRRs). تُعد مستقبلات Toll-like (TLRs) 3 و7 و9 مسؤولة عن استشعار الحمض النووي الريبي ثنائي السلسلة (dsRNA)، والحمض النووي الريبي أحادي السلسلة (ssRNA)، والحمض النووي ثنائي السلسلة (dsDNA) داخل الحويصلات الخلوية، على التوالي. وفي المقابل، تقوم المستشعرات السيتوبلازمية مثل cGAS وRNA polymerase III باستشعار dsDNA، بينما تكتشف RIG-I وMDA5 أنواع RNA ذات الفسفرة الثلاثية عند الطرف 5'. تُطلق هذه المستقبلات إشارات تؤدي إلى تنشيط مسارات نسخ مركزية تشمل عوامل NF-κB ومنظمات الإنترفيرون، مما يحفّز إنتاج السيتوكينات الالتهابية والإنترفيرونات من النوع الأول (IFN-α/β). تتفاعل الإنترفيرونات المنتَجة بشكل تلقائي وغير تلقائي مع مستقبلاتها (IFNAR1/IFNAR2)، محفزةً مسار JAK/STAT، والذي ينشط بدوره تعبير الجينات المحفزة بالإنترفيرون (ISGs) المسؤولة عن الاستجابة المضادة للفيروسات. وتجدر الإشارة إلى أن الطفرات الوراثية في عدد من الجينات المحورية ضمن هذه المسارات – المشار إليها بالنجوم الحمراء – تؤدي إلى خلل وظيفي في هذه الآليات، مما يُكسب الأفراد قابليةً للإصابة بعداوى فيروسية شديدة [21].

الجدول 2 : القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)			
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في		الأمراض
القابلية للمتفطرات، الليستيريا، عدوى BCG المنتشرة، السالمونيلا، الفيروسات.	IFNγR1(AR)	قص كامل لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1	النمط الظاهري المتطرف
	IFNγR2 (AR)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 2	
التعرض لالتهاب العظم والنقي بالبكتيريا المتفطرة.	IFNγR1(AD)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 1	النمط الظاهري المتوازن
التعرض للسالمونيلا والبكتيريا المتفطرة.	IL12RB1(AR)	عوز سلسلة بيتا لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1 و12 و23	
	IL12B(AR)	عوز IL-12p40 (IL-12 و23).	
	IL12RB2 (AR)	عوز مستقبلات بيتا 2 لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1.	
	IL23R (AR)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 2.	
	STAT1 (AD)	عوز STAT1.	
	IFNγR1(AR)	عوز جزئي لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1.	
	IFNγR2 (AR)	عوز جزئي لمستقبلات إنترفيرون-جاما 2.	
	SPPL2A (AR)	عوز SPPL2a.	
الفيروسات، ارتفاع مستوى IgE، وعيوب إشارات السيتوكينات المتعددة.	Tyk2 (AR)	عوز Tyk2.	
التعرض لمرض MSMD أو السل.	Tyk2 (AR)	تماثل الزيجوت P1104ATYK2.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة والسالمونيلا.	x linked CYBB	عوز gp91phox في الخلايا البلعمية.	
	IRF8 (AD)(AR)	عوز IRF8.	
التعرض لتكلس المخ وخلل إنتاج IFNγ.	ISG15 (AR)	عوز ISG15.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة بالإضافة إلى العديد من العوامل المعدية الأخرى.	IRF8 (AR)	عوز IRF8.	
التعرض لخلل إنتاج IFN في المبيضات، والغياب التام للخلايا التائية المنتجة لـ IL-17A/F.	RORC (AR)	عوز RORγt.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة والفيروسات وسرطان الخلايا الظهارية البولية وانخفاض إنتاج IFN.	JAK1 (AR)	عوز JAK1.	
التعرض لالتهاب مجرى الهواء العلوي.	TBX21 (AR)	عوز T-bet.	

الجدول 3 : القابلية الجينية للإصابة بالعداوى الطفيلية والفطرية				
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الأمراض		
عرضة للإصابة بالعديد من أنواع العدوى الفطرية والبكتيرية والفيروسية (بما في ذلك فيروس الهربس البسيط)، وأمراض المناعة الذاتية (مثل التهاب الغدة الدرقية والسكري وقلة الكريات الدموية)، واعتلال الأمعاء، وسرطان الخلايا الحرشفية، وتمدد الأوعية الدموية الدماغية..	STAT1 (AD)	STAT1 (GOF)	القابلية للإصابة بداء المبيضات المخاطي الجلدي (CMC) "بدون خلل تنسج الأديم الظاهر"	فطريّات
الميل إلى التهاب بصيلات الشعر، والتهابات الجلد المخاطية والجلدية، والالتهابات البكتيرية المزمنة، وإلغاء استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A و IL-17F.	IL17RA (AR)	عوز IL-17RA		
تظهر الخلايا الليفية استجابات ملغاة لـ IL-17A و IL-17F.	L17RC (AR)	عوز IL-17RC		
التعرض لالتهاب بصيلات الشعر.	L17RF (AD)	عوز IL-17RF		
عرضة لالتهاب الجفن والتهاب الجريبات وتضخم اللسان، وإلغاء استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A وIL-17F	ACT1 (AR)	عوز ACT1		
التعرض لاضطراب النسيج الضام (مثل متلازمة إهلرز دانلوس) ويقلل من خلايا Th17 خارج الجسم الحي، وفي المختبر، مما يقلل من استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A.	MAPK8 (AD)	عوز JNK1		
التعرض لعدوى داء المبيضات الغازية، والتهاب الجلد الفطري العميق، والالتهابات الفطرية الأخرى.	CARD9 (AR)	عوز CARD9		
التعرض لداء المثقبيات	APOL1 (AD)	داء المثقبيات		طفيليات

الجدول 4 : القابلية للإصابة بالعداوى البكتيرية الغازية		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الأمراض
تشمل مسببات الأمراض السائدة العقدية الرئوية والمكورات العنقودية الذهبية والزائفة الزنجارية. تميل الالتهابات البكتيرية غير الغازية، مثل تلك التي تصيب الجلد والجهاز التنفسي العلوي، إلى التحسن مع تقدم العمر. التقييمات المناعية طبيعية، والعلامات البيولوجية للالتهاب غائبة.	IRAK4 (AR)	نقص IRAK4.
	MYD88 (AR)	نقص MYD88.
القابلية للإصابة ببكتيريا الدم (البكتيريا المغلفة).	RPSA(AD)	عدم الطحال الخلقي المعزول (ICA).
عرضة لانحلال الدم والتهاب الكلى والالتهاب.	HMOX (AR)	
تتميز هذه الحالة بالاستعداد للإصابة بالعدوى البكتيرية وتعزى إلى متلازمة نقص MECP2 المرتبطة بالكروموسوم X، الناتجة عن حذف كروموسومي Xq28 كبير.	IRAK-1 (XL)	نقص IRAK-1.
عرضة للإصابة بمرض المكورات العنقودية أثناء الطفولة.	TLRAP (AR)	نقص TLRAP.

الجدول 5 : القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الهربسي البسيط (HSE)			
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض	
فيروس الهربس البسيط من النوع 1 (HSV1).	UNC93B1(AR)	عوز UNC93B1.	بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1 "يعتبر HSE نمطًا سريريًا سائدًا للإصابة الأولية بفيروس الهربس البسيط من النوع HSV1 1. وتجد الاختبارات المحددة التي تفحص مسارات TLR3 انخفاضًا ملحوظًا في قدرة الخلايا الليفية لدى المريض على إنتاج INFα وβ استجابةً للإصابة بفيروس الهربس البسيط من النوع 1." بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1 "يعتبر HSE نمطًا سريريًا سائدًا للإصابة الأولية بفيروس الهربس البسيط من النوع HSV1 1. وتجد الاختبارات المحددة التي تفحص مسارات TLR3 انخفاضًا ملحوظًا في قدرة الخلايا الليفية لدى المريض على إنتاج INFα وβ استجابةً للإصابة بفيروس الهربس البسيط من النوع 1. "
	TRAF3(AD)	عوز TRAF3.	
	TICAM1(TRIF) (AR, AD)	عوز TICAM1 (TRIF).	
	TBK1(AD)	عوز TBK1.	
	IRF3(AD)	عوز IRF3.	
	SNORA31(AD)	عوز SNORA31.	
الأنفلونزا الرئوية الشديدة، وفيروس الهربس النطاقي، وكوفيد-19.	TLR3(AD, AR)	عوز TLR3.	
المرتبطة بعدوى فيروسية أخرى في جذع الدماغ.	DBR1(AR)	عوز DBR1.	
التهاب السحايا المولاريت، وهو التهاب السحايا الليمفاوي المتكرر، يسببه فيروس الهربس البسيط من النوع 2.	ATG4A (AD)	عوز ATG4A.	بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1
	MAP1LC3B2 (AD)	عوز MAP1LC3B2.	

الجدول 6 : القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري Epidermodysplasia verruciformis		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) (المجموعة B1) وسرطان الجلد (EV نموذجي).	TMC6 (AR)	عوز EVER1.
	TMC8 (AR)	عوز EVER2.
	CIB1 (AR)	عوز CIB1.
القابلية للإصابة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري، والورم الخبيث المُعدي، وحبيبات الرئة، والورم الليمفاوي، وقلة الخلايا التائية الساذجة، وذخيرة محدودة، وضعف انتشار CD3.	RHOH (AR)	عوز RHOH.
تتميز بالقابلية للإصابة بعدوى الثآليل (HPV)، وانخفاض عدد الخلايا البائية، وقلة العدلات، ونقص غاما غلوبولين الدم.	CXCR4 (AD) (GOF)	متلازمة WHIM "الثآليل، نقص غاما غلوبولين الدم، العدوى، خلل تنسج النخاع العظمي"

الجدول 7 : القابلية للإصابة بعداوى فيروسية شديدة		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
مع ميل إلى الإصابة بعدوى فيروسية شديدة، وعدوى بكتيرية.	STAT1 (AR) (LOF)	عوز STAT1.
عرضة للإصابة بعدوى فيروسية شديدة، بما في ذلك سلالة لقاح الحصبة المنتشرة.	STAT2 (AR)	عوز STAT2.
قابلية للإصابة بفيروس الراينوفيروس وغيره من فيروسات الحمض النووي الريبي.	IFIH1(AR)	عوز MDA5.
قابلية للإصابة بأمراض شديدة ناجمة عن لقاحات الحمى الصفراء والحصبة.	IFNAR1 (AR)	عوز IFNAR1.
عرضة لعدوى فيروسية شديدة، تشمل سلالة لقاح الحصبة وفيروس HHV-6، دون استجابة للإنترفيرون ألفا.	IFNAR2 (AR)	عوز IFNAR2.
عرضة للإصابة بعدوى شديدة بفيروس الحماق النطاقي.	POLR3C (AD)	عوز بوليميراز الحمض النووي الريبي الثالث.
مرض الأنفلونزا الشديد.	IRF7 (AR)	عوز IRF7.
مرض الأنفلونزا الشديد.	IRF9 (AR)	عوز IRF9.
قابلية للإصابة بمرض الأنفلونزا الشديد والتهاب الكبد الفيروسي الخاطف.	IL-18BP (AR)	عوز IL-18BP.
قابلية للإصابة بعدوى شديدة ناجمة عن فيروسات الحمض النووي الريبوزي والحمض النووي، وكذلك البكتيريا الفطرية. قد يعانون من التهاب حاد مبكر يصيب أعضاء مختلفة بما في ذلك الكبد والدماغ والكلى والرئتين. بالإضافة إلى ذلك، قد يعانون من نوبات التهابية ناجمة عن فيروسات، وتضخم الكبد والطحال، وتضخم الغدد اللمفاوية.	ZNFX1 (AR)	عوز ZNFX1.
TLR7 (XL), TLR3 (AD), UNC93B1 (AD), TICAM1 (AD), TBK1(AD), IRF3 (AD), IRF7 (AR) (AD), IFNAR1 (AR) (AD) and IFNAR2 (AD).		كوفيد-19 الشديد.
معرضون للإصابة بعدوى فيروس الهربس الشديدة، وخاصة تلك التي يسببها فيروس الحماق النطاقي، وفيروس إبشتاين بار (EBV)، وفيروس الورم الحليمي البشري (HPV).	FCGR3A (AR)	عوز CD16.
قابلية شديدة للإصابة بأمراض ناجمة عن فيروس تضخم الخلايا، بما في ذلك النتائج المميتة. بالإضافة إلى ذلك، قد يصابون بالتهاب رئوي ناتج عن المتكيسة الرئوية كحالة ثانوية لعدوى فيروس تضخم الخلايا. وعلى الرغم من هذه القابلية، تظل استجاباتهم للعدوى التي تسببها فيروسات الهربس الأخرى مثل فيروس إبشتاين بار، وفيروس الحماق النطاقي، وفيروس الهربس البسيط سليمة.	NOS2 (AR)	عوز NOS2.
قابلية لعدوى HPV، نقص خلايا Tc، NK، B، وIgM/G/A في المصل.	CD28 (AR)	عوز CD28.

قد تنجم العدوى الجلدية غير النمطية بفيروس HPV عن أعواز في المناعة الجوهرية للجلد كما هو الحال في النوع الكلاسيكي من EV أو في سياق متلازمة WHIM، أو عن التهابات جلدية عميقة. وفي حالات نادرة، قد يؤدي فيروس HPV المُسرطن إلى تطور خلل تنسج داخل الظهارة الجلدية، والذي قد يتحول لاحقًا إلى سرطان غازي. هذا النوع من التحوّل السرطاني نادر، ولكنه قد يحدث عند وجود نقص مناعي أولي عميق أو خلل في التنظيم المناعي [19]. تشمل هذه المجموعة من الاضطرابات الجينية ما هو موضح في الجدول (6) [5]. لدى الأفراد السليمين، يقوم المركب البروتيني CIB1–EVER1–EVER2 بتثبيط نسخ الجينات الفيروسية للأنواع الصغيرة من β-HPV، مما يمنع ظهور الأعراض السريرية. في المقابل، تعمل البروتينات الفيروسية E5 وE8، التي تُعبّر عنها أنماط جلدية متنوعة من HPV (α2 وα4 وγ و μ)، على تعطيل هذا التثبيط. أما في حالات EV، فإن غياب مركب CIB1–EVER1–EVER2 يسمح بنسخ جينات β-HPV، مما يؤدي إلى ظهور الآفات الجلدية المميّزة (الشكل 4) [20].

القابلية للإصابة بالعداوى الفيروسية حادة

تُعد مسارات التأشير للمناعة الفطرية، المسؤولة عن الاستجابات المناعية ضد الفيروسات، معقّدة للغاية، إذ تنتهي بتحفيز المناعة التكيفية الخلوية والخلطية. ورغم تعقيدها، غالبًا ما تُظهِر هذه المسارات تداخلًا كبيرًا وتعتمد على مبادئ تنظيمية مشتركة (الشكل 5) [21]. وتشمل هذه المجموعة من الأعواز الوراثية الأمراض المبينة في الجدول 7 [5]. وقد أثبتت دراسات عالمية واسعة النطاق وجود علاقة وثيقة بين المتغيرات الجينية البشرية وحدّة الإصابة بعدوى كوفيد19-. وتُشير الأدلة إلى أن الأخطاء المناعية الخِلقية التي تؤثر على مسارات الإنترفيرون من النوع الأول (IFN-I) تُساهم بما لا يقل عن 3 إلى 5٪ من حالات الالتهاب الرئوي المهدّد للحياة الناتج عن فيروس SARS-CoV-2 [22، 23]. وقد أُثبت كذلك أن أعواز IFN-α/β تسهم في القابلية الشديدة للإصابة بأمراض فيروسية أخرى، من ضمنها الالتهاب الرئوي الحاد الناجم عن الإنفلونزا، والتفاعلات السلبية الشديدة للقاحات الحمى الصفراء، والتهاب الدماغ الهربسي [24]. فضلًا عن ذلك، تم كشف الأجسام المضادة الذاتية ضد الإنترفيرونات من النوع الأول لدى فئات متعددة من المرضى، منها: المرضى المصابون بالالتهاب الرئوي الشديد الناتج عن كوفيد19- بنسبة تتراوح بين 10 و 20٪ [26، 27]، والمصابون بمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية بنسبة 20٪،

الجدول 8 : اضطرابات أخرى.		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
مرض فيرنويل/التهاب الغدد العرقية القيحي.	PSENEN(AD)	التهاب الغدد العرقية القيحي.
يصاحب التهاب الغدد العرقية القيحي، المعروف أيضًا باسم مرض فيرنويل، ظهور حب الشباب.	NCSTN(AD)	
يظهر مرض فيرنويل، المعروف أيضًا باسم التهاب الغدد العرقية القيحي، مع فرط تصبغ الجلد.	PSEN(AD)	
فشل الكبد الحاد	NBAS (AR)	عوز NBAS.
يحدث اعتلال الدماغ الحاد بسبب الحمى، مما يحدد خصائصه.	RANPB2(AD)	اعتلال الدماغ النخري الحاد.
مرض ويبل.	IRF4(AD)	عوز IRF4.

وأولئك الذين أظهروا ردود فعل سلبية للقاحات الحيّة الموهنة بنسبة 30٪ [28]، والمرضى الذين يعانون من الإنفلونزا الشديدة بنسبة 5٪ [29]، بالإضافة إلى 40٪ من حالات التهاب الدماغ المرتبط بفيروس غرب النيل (WNV) [30].

اضطرابات إضافية

توجد اضطرابات أخرى موضّحة في الجدول (8) [5]، لم تُصنّف ضمن الفئات السابقة، لكنها ترتبط بأعواز في المناعة الفطرية والضمنية.

الخاتمة

يوضح هذا الاستعراض أن أعواز المناعة الفطرية الـ 64، وعلى عكس أشكال ضعف المناعة الأولي الأخرى، تعزّز القابلية الوراثية الانتقائية للإصابة بنوع واحد أو عدد محدود من العوامل الممرضة. وعليه، فقد عرضنا نظرة عامة على القابلية الوراثية للإصابة بالمتفطرات، والمكورات الرئوية، وفيروسات الهربس، وغيرها من الممرضات. وتتميّز أعواز المناعة الفطرية بثلاث خصائص رئيسية: أولًا، أن المرضى يُظهرون قابلية نوعية لمُمْرِضٍ واحد؛ ثانيًا، أن الفحوصات المناعية التقليدية، بما في ذلك تركيزات الغلوبولينات المناعية ومجموعات الخلايا اللمفاوية، غالبًا ما تكون طبيعية؛ وثالثًا، أن التدبير العلاجي قد يتطلب علاجًا موجّهًا للمُمْرِض المحدّد، وقد يستلزم في بعض الحالات زراعة الخلايا الجذعية. ومن ثَمّ، ينبغي على الأطباء أن يأخذوا في الاعتبار هذه الأعواز لدى المرضى الذين يعانون من عداوى متكررة أو غير اعتيادية، سواء من حيث التكرار أو الموضع.

المراجع

1. Fischer S, Deindl E. State of the Art of Innate Immunity—An Overview. Cells. 2022;11(17);2705.
2. Rey-Jurado E, Poli M C. Functional genetics in inborn errors of Immunity. Future Rare Diseases. 2021; 2399-5262.
3. Jung S, Gies V, Korganow A-S and Guffroy A. Primary Immunodeficiencies with Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations. Frontiers in Immunology. 2020; 11:1065.
4. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, Bezrodnik L, Ali A, Adeli M, Drabwell J. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. Frontiers in Immunology. 2021; 11:625753.
5. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal Clinical Immunology. 2022;42(7):1508-1520.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal Clinical Immunology. 2022; 42(7):1473-1507.
7. Xia L, Liu X-H, Yuan Y, Lowrie DB, Fan X-Y, Li T, Hu Z-D, and Lu S-H. An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and Treatment Approaches in China. Frontiers in Immunology. 2022; 13:926781.
8. Yamamoto K, & Mukae H. Mycobacterial Infection: TB and NTM—What Are the Roles of Genetic Factors in the Pathogenesis of Mycobacterial Infection? Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Diseases. 2018; 169–191.
9. Errami A, Baghdadi JE, Ailal F, Benhsaien I, Bakkouri JE, Jeddane L, Rada N, Benajiba N, Mokhantar K, Ouazahrou K, Zaidi S, Abel L, Casanova JL, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Bousfiha AA. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds. Journal of Clinical Immunology. 2023; 43(4):728-740.
10. Casadevall A. Immunity to Invasive Fungal Diseases. Annual Review of Immunology.2022; 40:121-141.
11. Baghad B, Bousfiha AA, Chiheb S, Ailal F. Prédisposition génétique aux infections fongiques cutanéomuqueuses [Genetic predisposition to mucocutaneous fungal infections]. Rev Med Interne. 2021; 42(8):566-570. French.
12. Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. Human Genetics.2020.
13. Deghmane AE, Taha MK. Invasive Bacterial Infections in Subjects with Genetic and Acquired Susceptibility and Impacts on Recommendations for Vaccination: A Narrative Review. Microorganisms.2021; 9(3):467.
14. García-García A, Pérez de Diego R, Flores C, Rinchai D, Solé-Violán J, Deyà-Martínez À, García-Solis B, Lorenzo-Salazar JM, Hernández-Brito E, Lanz AL, Moens L, Bucciol G, Almuqamam M, Domachowske JB, Colino E, Santos-Perez JL, Marco FM, Pignata C, Bousfiha A, Turvey SE, Bauer S, Haerynck F, Ocejo-Vinyals JG, Lendinez F, Prader S, Naumann-Bartsch N, Pachlopnik Schmid J, Biggs CM, Hildebrand K, Dreesman A, Cárdenes MÁ, Ailal F, Benhsaien I, Giardino G, Molina-Fuentes A, Fortuny C, Madhavarapu S, Conway DH, Prando C, Schidlowski L, Martínez de Saavedra Álvarez MT, Alfaro R, Rodríguez de Castro F; ESID Registry Working Party; COVID Human Genetic Effort; Meyts I, Hauck F, Puel A, Bastard P, Boisson B, Jouanguy E, Abel L, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL, Alsina L, Rodríguez-Gallego C. Humans with inherited MyD88 and IRAK-4 deficiencies are predisposed to hypox-

VID-19. Science. 2020;370(6515): eabd4585.

27. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. J Exp Med. 2021; 218(7): e20210554.
28. Bastard P, Michailidis E, Hoffmann HH, Chbihi M, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Seeleuthner Y, Gervais A, Materna M, de Oliveira PMN, Maia MLS, Dinis Ano Bom AP, Azamor T, Araújo da Conceição D, Goudouris E, Homma A, Slesak G, Schäfer J, Pulendran B, Miller JD, Huits R, Yang R, Rosen LB, Bizien L, Lorenzo L, Chrabieh M, Erazo LV, Rozenberg F, Jeljeli MM, Béziat V, Holland SM, Cobat A, Notarangelo LD, Su HC, Ahmed R, Puel A, Zhang SY, Abel L, Seligman SJ, Zhang Q, MacDonald MR, Jouanguy E, Rice CM, Casanova JL. Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. J Exp Med. 2021 Apr 5;218(4):e20202486.
29. Zhang Q, Pizzorno A, Miorin L, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. J Exp Med. 2022 ;219(11): e20220514.
30. Gervais A, Rovida F, Avanzini MA, Croce S, Marchal A, Lin SC, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in ⅓40% of patients. J Exp Med. 2023;220(9): e20230661.

Abel L, Fuchs E, Uitto J, Franco JL, Burger B, Orth G, Jouanguy E, Casanova JL. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to ⅓-papillomaviruses. Journal of Experimental Medicine. 2018; 215(9):2289-2310.
21. Mogensen T.H. Genetic susceptibility to viral disease in humans. Clinical Microbiology and Infection. 2022; 28(11):1411-1416.
22. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020 ; 370(6515): eabd4570.
23. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, Materna M, Modaresi M, Du L, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. J Clin Immunol. 2022 ; 42(3):471 83.
24. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019;216(9):2057 70.
25. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: from cells to organisms. Curr Opin Immunol. 2022 Feb;74:172-182.
26. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 pneumonia. J Exp Med. 2023; 220(5): e20220170.
15. Gnann JW, & Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. Current Infectious Disease Reports.2017; 19(3).
16. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. Human Genetics. 2020; 139(6-7):911-918.
17. El Kettani A, Ailal F, El Bakkouri J, Zerouali K, Béziat V, Jouanguy E, Casanova JL, and Bousfiha AA. "HPV-Related Skin Phenotypes in Patients with Inborn Errors of Immunity" Pathogens.2022; 11, no. 8: 857.
18. Alshammari R, Al-Issa A, Ghobara YA. Epidermodysplasia Verruciformis: A Rare Case Report. Cureus. 2020; 12(7).
19. El Kettani A, Ailal F, Elfatoiki FZ, Mernissi F, El Bakkouri J, Jouanguy E, Zerouali K, Chiheb S, Bousfiha AA.Prédisposition génétique aux infections aux HPV cutanés. Rev Mar Mal Enf. 2023 ; 54 : 4-9.
20. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, Hum D, Gunasekharan V, Lorenzo L, Jabot-Hanin F, Imahorn E, Arias AA, Vahidnezhad H, Youssefian L., Markle J.G., Patin E., D'Amico A., Wang C.Q.F., Full F., Ensser A, Leisner TM, Parise LV, Bouaziz M, Maya NP, Cadena X.R, Saka B, Saeidian A.H, Aghazadeh N, Zeinali S, Itin P, Krueger JG, Laimins L,

الوراثة البشرية لأمراض المتفطرات : أكثر من قرن من الأدلة

Human Genetics of Mycobacterial Diseases : Over a Century of Evidence

عبد الرحمن الرامي1، جميلة البغدادي1,3، أحمد عزيز بوصفيحة1,2

1. مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية (LICIA)، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني الدار البيضاء، المغرب.
2. قسم الأمراض التعفنية والمناعة السريرية للأطفال P1، مستشفى الأم والطفل عبد الرحيم الهاروشي، م.ص.ج ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.
3. مختبر الوراثة، المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس – الرباط، المغرب.

عبد الرحمن الرامي

دكتور في علوم المناعة والوراثة والأمراض المعدية،

مختبر المناعة السريرية والعدوى والمناعة الذاتية،

كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء.

ملخص

تستند النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات إلى أكثر من قرن من الأدلة، وصولًا إلى الحقيقة الراسخة اليوم بأن الانترفيرون غاما (IFN-γ) يشكّل حجر الأساس في مناعة الإنسان ضد المتفطرات. وتتأثر هذه المناعة إما بطفرات وراثية نادرة تؤثر على إنتاج IFN-γ أو الاستجابة له، كما في متلازمة القابلية المندلية لأمراض المتفطرات (MSMD)، أو بوجود أجسام مضادة ذاتية مُحيّدة تعطل وظيفته، وهي ما يُعرف بالنسخة الظاهرية من MSMD.

في المغرب، وعلى الرغم من العبء الكبير لمرض السل، لا تزال الدراسات التي تركز على القابلية الوراثية لعداوى المتفطرات محدودة، مما قد يؤثر سلبًا على التشخيص الدقيق والعلاج المناسب. نقدم في هذا المقال تحديثًا للوضع الحالي لمتلازمة MSMD، مع مراجعة لأهم الأدلة التي تدعم النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات، وتسليط الضوء على أبرز الاكتشافات الجينية والتطبيقات العلاجية، بالإضافة إلى تقديم لمحة مختصرة عن نتائج دراسة هذه القابلية في المغرب.

الكلمات المفتاحية: القابلية الوراثية، المتفطرات، الانترفيرون غاما، متلازمة MSMD، مرض السل..

Abstract

The human genetic theory of mycobacterial diseases is supported by over a century of evidence, culminating in the established understanding that interferon-gamma (IFN-γ) is a cornerstone of protective immunity against mycobacteria. IFN-γ–mediated immunity may be compromised either by rare genetic mutations affecting its production or response, as seen in Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD), or by neutralizing autoantibodies that block its function, known as phenocopies of MSMD.

In Morocco, despite the high burden of tuberculosis, studies focusing on genetic susceptibility to mycobacterial infections remain scarce, potentially limiting diagnostic accuracy and access to targeted therapies. This article provides an updated overview of MSMD, reviews the key evidence supporting the genetic theory of mycobacterial diseases, highlights recent gene discoveries and therapeutic approaches, and presents a brief overview of findings from a Moroccan cohort.

Keywords: Genetic predisposition, Mycobacteria, Interferon-gamma, MSMD, Tuberculosis.

مقدمة

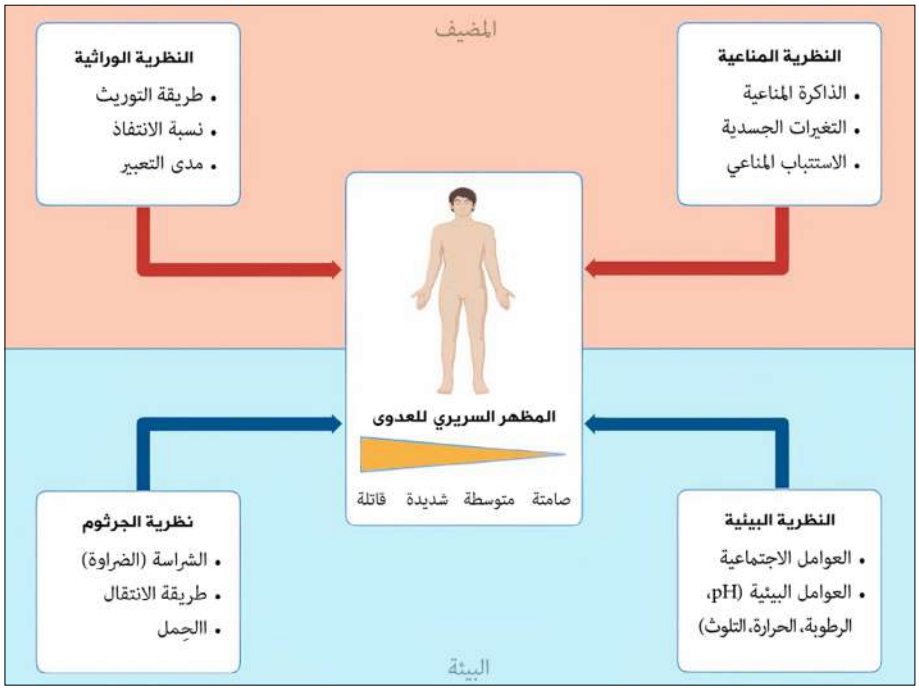
يُعد علم الوراثة البشرية للأمراض المُعدية مجالًا بحثيًا صاعدا وخصبا من حيث الاكتشاف والتطوير. وهو يهدف إلى فهم كيفية تأثير الاختلافات الجينية للأفراد على استجابتهم المناعية، وبالتالي على قابلية إصابتهم ببعض العداوى، دون غيرها [1]. وترتكز النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات على أدلة مستمدة من أكثر من قرن من الدراسات المختلفة، بدءا بالدراسات الضخمة على مستوى السكان، مثل دراسات التكدس العائلي، ودراسات التوائم، ودراسات ربط وارتباط الجينوم الكامل [GWLS/GWAS] (2)، وصولا إلى دراسات الحالات المعزولة من الطفرات النادرة، مثل طفرات متلازمة القابلية المندلية للأمراض المتفطرات (MSMD)، والتي مكنت لأول مرة من تفسير الآلية الجزيئية للاستجابة المناعية ضد المتفطرات، وتحديد الدور المحوري للانترفيرون غاما (IFN-γ) في هذه الاستجابة [1, 3, 4].

في المغرب، وعلى الرغم من أن مرض السل الذي تسببه المتفطرة السلية (Mtb) يُشكل عبئًا على الصحة العامة [5]، إلا أنه لا توجد سوى دراسات قليلة جدا ركزت على القابلية الوراثية للمتفطرات ضمن هذه الساكنة. في الواقع، الحالات المغربية القليلة المعروفة تم تقريرها ضمن دراسات دولية. ويؤثر هذا النقص في التعريف بالمرض سلبا على مآل المرض، من خلال حرمان المرضى من السبل العلاجية النوعية الجديدة المستخلصة من هذه الدراسات، فضلا عن المشورة الوراثية للعائلات المصابة.

نقدم في هذا المقال مراجعة لأهم الدراسات والأدلة التي تدعم نظرية الوراثة البشرية لعداوى المتفطرات، كما سنعرض بإيجاز نتائج دراستنا حول القابلية المندلية لأمراض المتفطرات في المغرب.

النظرية الوراثية للأمراض المُعدية

توجد أربع نظريات تحاول تفسير اختلاف قابلية الإصابة بالأمراض المُعدية بين الأفراد،



الشكل 1 : التفاعل المركب بين مختلف العوامل المتدخلة في الأمراض المعدية البشرية.

يعرض الشكل النظريات الأربع المتداخلة في تفسير الأمراض المعدية لدى الإنسان. ترتبط الإصابة بالعدوى، وتطور المرض، ومدى شدته، والذي قد يتراوح من العدوى اللاعرضية (asymptomatic) إلى العدوى القاتلة، بالتداخل المعقد بين عوامل مستمدة من النظريات الأربع. وتُسهم كلّ نظرية منها بآلية خاصة ودرجة تأثير مختلفة في تحديد مسار العدوى. تركّز النظرية الوراثية على طريقة التوريث (mode of inheritance)، ونسبة الانتفاذ (penetrance)، ومدى التعبير الجيني (gene expression). بينما تبرز النظرية المناعية أهمية الذاكرة المناعية، والتغيرات الجسدية (somatic)، والاستتباب المناعي (homeostasis). أما نظرية الجرثوم فتركز على ضراوة العامل المُمْرض (pathogen virulence)، وحمله الجرثومي (pathogen load)، وطريقة انتقاله (mode of transmission). وأخيرًا، تُسلط النظرية البيئية (environmental theory) الضوء على دور العوامل الاجتماعية (social factors)، والاقتصادية، والبيئية في تطور المرض.

وهي: نظرية الجرثوم، والنظرية البيئية، والنظرية الوراثية، والنظرية المناعية. ففي نهاية القرن التاسع عشر، أحدث اكتشاف الميكروبات ثورة في فهمنا للأمراض المعدية [6, 7]. وتُرجع نظرية الجرثوم الإصابة بالأمراض المعدية إلى العوامل المُمْرضة مثل البكتيريا والفيروسات. ومع ذلك، فإن التفاوت السريري الذي لوحظ بين الأفراد المصابين بنفس الجراثيم أثار تساؤلات أخرى [8].

ظهرت النظرية الوراثية للأمراض المعدية خلال القرن العشرين استجابةً لهذا التفاوت السريري الملحوظ [9]. ففي عام 1912، وضع علماء الوراثة السكانية الأساس لهذه النظرية [10]. ولاحقًا، في عام 1931، قدم علماء الوراثة السريرية والبيوكيميائية فكرة أن التركيبة الجينية للمضيف تلعب دورًا مهمًا في تحديد القابلية للإصابة أو مقاومة ميكروب معين [11].

ركزت النظرية المناعية على الاختلافات في الاستجابة المناعية للمضيف، والتي تتأثر بعوامل (مُحدِّدات) مثل الذاكرة المناعية، والتغيرات الجسدية، والاستتباب المناعي (homeostasis). وقد ساهمت النظريتان الجينية والمناعية، نظرًا لتكاملهما، في فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية للأمراض المعدية، مع تسليط الضوء على دور المحددات الوراثية المختلفة، مثل طريقة التوريث، والانتفاذ، ودرجة التعبير الجيني، في القابلية للإصابة بالعدوى، وشدة المرض، وكذلك استجابته للعلاج.

من جهة أخرى، أغنت النظرية البيئية هذا

الجدول 1 : ملخص بعض دراسات ربط المواضع الصبغية مع السل الرئوي [26]			
المرجع	بلد الدراسة/العينة	الموضع الصبغي	إحصائيات
Bellamy et al. (2000) [27]	136 عائلة جنوب أفريقية وغامبية (83 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، و 173 توأم شقيق	15q Xq	LOD score = 2.00, p = 0.001 LOD score = 1.77, p = 0.002
Miller et al. (2004) [28]	38 عائلة برازيلية (16 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، بما في ذلك 105 أشقاء مصابين	10q26.13 11q12.3 20p12.1	LOD score = 1.31, p = 0.007 LOD score = 1.85, p = 0.002 LOD score = 1.78, p = 0.002
El Baghdadi et al. (2006) [24]	96 عائلة مغربية (48 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، منها 227 أشقاء مصابين	8q12–q13	LOD score = 3.49, $p = 3 \times 10^{-5}$
Cooke et al. (2008) [26]	105 عائلة من مالاوي وجنوب أفريقيا، بما في ذلك 155 توأم شقيق مصاب (71 منهم من جنوب أفريقيا في مرحلة الاكتشاف)	6p21–q23 20q13.31–33	LOD score = 1.9, p = 0.002 LOD score = 3.1, $p = 10^{-4}$
Stein et al. (2008) [29]	193 عائلة أوغندية (95 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، بما في ذلك 258 توأم و 175 شقيق	21-7p22 20q13	p = 0.0002 p = 0.002
Mahasirimongkol et al. (2009) [30]	93 أسرة تايلندية (195 شخصا مصاب)	31.3-5q23.2 17p13.3–13.1 20p13–12.3	LOD score = 2.29, p = 0.0005 LOD score = 2.57, p = 0.0187 LOD score = 3.33, p = 0.0183

المنظور من خلال إبراز تأثير المحددات الاجتماعية والاقتصادية والبيئية على تطور العدوى، رغم أن تأثيرها يكون في الغالب ضعيفًا من الناحية الإحصائية، وأن آليات ارتباطها بالمرض لا تزال غير واضحة المعالم [12] (الشكل 1).

القابلية الوراثية لمرض السل

من بين الأشخاص الذين يتعرضون للمتفطرة السلية، لا يصاب الجميع بالبكتيريا. ومن بين الأشخاص الذين يصابون بها فإن فقط 5 إلى 10% يطورون مرض السل مباشرة أو بكمون قصير ويكونون في الغالب من الأطفال، بينما في معظم الحالات يتحكم الجهاز المناعي في العدوى، ويدخلها في مرحلة كمون تسمى عدوى السل الكامنة، والتي قد يعاد تنشيطها لاحقا في 5 إلى 10% من الحالات والذين يكونون في الغالب من البالغين [13]. ويبرز التحدي في تفسير اختلاف قابلية الإصابة بعدوى نفس المتفطرة بين الأفراد، وكذلك إختلاف التجليات السريرية للعدوى بنفس المتفطرة بين الأعمار. وقد أتاح التقدم الكبير في علم الوراثة البشرية للأمراض المتفطرات فهماً أعمق لتعقيد هذه القابلية. ويمكن تصنيف القابلية الوراثية لمرض السل إلى نوعين رئيسيين: قابلية أحادية الجين، تظهر بشكل رئيسي عند الأطفال على شكل مرض سل أولي شديد، وقابلية معقدة، لها أصل وراثي مركب، ربما تنتج عن تآزر عدة متغيرات، تظهر غالبًا لدى البالغين في شكل سل رئوي [2, 14].

الدراسات الوبائية

منذ عام 1910، كشفت الدراسات الوبائية الكلاسيكية عن وجود أساس وراثي قوي لمرض السل لدى البشر [2, 14-16]. كما تبين أن القابلية للإصابة بعد التعرّض للمتفطرة السلية ترتبط أيضًا بالأصل العرقي والجغرافي للمريض [17, 18]. وقدمت دراسات التكدّس العائلي أدلة أكثر إقناعا [19, 20]، حيث بينت أن العائلات والأفراد الذين لديهم تاريخ من الإصابة بالسل هم أكثر عرضة للإصابة بالمرض مقارنة بعامة السكان [20]. أما دراسات التوائم، فقد أظهرت أن التوافق في تطور العدوى نحو السل السريري كان أعلى بكثير لدى التوائم أحادية الزيجوت مقارنة بالتوائم ثنائية الزيجوت [20-22]. على سبيل المثال، في الدراسة التي أجراها كالمان وريزنر في نيويورك عام 1945، حين قام بدراسة 308 أزواج من التوائم، أحدهما مصاب بالسل، بلغت نسبة ظهور المرض عند الشقيق التوأم 66.7% بالنسبة للتوائم أحادية الزيجوت (78/52) و 23% عند التوائم ثنائية الزيجوت (230/53) [21]. بجانب ذلك، تم إجراء دراسات التبني التي تقارن سبب وفاة الأطفال مع وفاة آبائهم البيولوجيين، والتي قدمت هي الأخرى أدلة تدعم النظرية الوراثية [23]، لكن هذه الدراسات لم تحدد طبيعةَ هذه القابلية الوراثية بدقة. وفي وقت لاحق، حددت دراسات ربط/ارتباط الجينوم الكامل (GWLS/GWAS) عدة متغيرات جينية مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالسل.

دراسات ربط الجينوم الكامل

تعتبر دراسة ربط الجينوم الكامل (Genome-Wide Linkage Studies, GWLS) مقاربة تهدف إلى تحديد مواضع صبغية تحتوي على جينات رئيسية متدخلة في القابلية للإصابة. وتُجرى إما عبر مسح شامل للجينوم لتحديد جميع المناطق ذات الأهمية، أو بالتركيز على مناطق مرشحة سلفًا. وقد ساهم هذا النهج في كشف جينات وآليات جديدة لم تكن معروفة من قبل. وقد حددت دراسات GWLS أجريت في المغرب وغامبيا وجنوب أفريقيا وملاوي

الجدول 2 : دراسات ارتباط الجينوم الكامل مع مرض السل الرئوي لدى البالغين				
البلد/المرجع	المرضى / الشواهد	المواضع الصبغية	المتغيرات	نسبة التأثير (OR)
غانا، غامبيا [32]	3117 / 2230	18q11.2	rs4331426	1.19
إفريقيا الجنوبية [33]	91 / 797	11p13	rs2057178	0.62
تايلاند، اليابان [35]	295 / 433 934 / 188	20q12	rs6071980	1.73
إندونيسيا [36]	746 / 799	2q24.2	rs10497225	2.36
روسيا [34]	5607 / 5530	8q24	rs4733781 rs10956514	0.84
المملكة المغربية [37]	650 / 317	7p21.2 3p14.3 4q28.3 3p13	rs916943 rs358793 rs17590261 rs6786408	1.86 0.69 5.47 1.67

والبرازيل وتايلاند وأوغندا مناطق صبغية مرتبطة بقابلية الإصابة بالسل (الجدول 1). وقد شكلت هذه النتائج الأساس لدراسات أخرى. على سبيل المثال، مكن التعمق في نتائج الدراسة المغربية، عبر إجراء رسم دقيق للخرائط الجينومية عند مرضى مصابين بمرض السل الرئوي من المغرب، وأيضا عبر تكرار الدراسة عند عينة مشابهة من مدغشقر، من تحديد متغيرين اثنين موجودين بالقرب من الطرف 3' للجين TOX واللذان كانا مرتبطين بقوة بالسل الرئوي المبكر [24, 25]. ومع ذلك، لم تكن معظم النتائج دراسات GWLS قابلة للتكرار في عينات من بلدان أخرى.

دراسات ارتباط الجينوم الكامل

نشأت دراسات ارتباط الجينوم الكامل (GWAS: Genome-Wide Association Studies) كبديل أو مكمل لدراسات ربط الجينوم (GWLS)، بهدف تحديد الجينات المرتبطة بالقابلية للأمراض المعقدة، مثل السل الرئوي [31]. فعلى سبيل المثال، حددت دراسة أُجريت في غانا وغامبيا، إلى جانب دراسة أخرى في جنوب أفريقيا، متغيرين اثنين فقط على الموضعين 18q11.2 و 11p13، أظهرا ارتباطًا بقابلية الإصابة، لكن بنسب تأثير متواضعة نسبيًا (OR = 0.77 - 1.19)، كما هو الحال بالنسبة لغالبية الارتباطات [32, 33]. وقد تم تكرار نتائج الموضع 11p13 في عدة دراسات، من بينها دراسات في إندونيسيا وروسيا وجنوب أفريقيا والمغرب، بينما لم تُكلَّل محاولات تكرار نتائج الموضع 18q11.2 بالنجاح بشكل مقنع. وبالرغم من أن عدة دراسات GWLS حول العالم حددت مجموعة من المتغيرات الجينية الأخرى المرتبطة بقابلية الإصابة بالسل (الجدول 2)، إلا أن الدور المحدد لهذه المتغيرات في قابلية الإصابة بعدوى المتفطرة السلية و/أو في تطور السل الرئوي السريري لم يحدد بعد [34]. علاوة على ذلك، فإن نسب التأثير التي أُبلغ عنها في أغلب الدراسات كانت ضعيفة، كما أن النتائج لم تكن قابلة للتكرار في عينات أو بلدان أخرى [2, 13].

القابلية المندلية لأمراض المتفطرات

لقد جاءت أولى الأدلة الجزيئية الواضحة على الآليات السببية للقابلية الوراثية لعداوى المتفطرات من دراسة متلازمة القابلية المندلية لأمراض المتفطرات (MSMD). تتصف هذه المتلازمة بقابلية انتقائية للإصابة بالمتفطرات الضعيفة، بما في ذلك عصيات لقاح BCG والمتفطرات البيئية، لدى مرضى غالبيتهم من الأطفال ولا يعانون من خلل مناعي واضح في الفحوصات الروتينية [15, 38]. قد تصاب نسبة قليلة من هؤلاء المرضى أيضًا بأشكال حادة من مرض السل الأولي. بالإضافة إلى ذلك، يصاب حوالي نصف المرضى بالسالمونيلا غير التيفية. وفي بعض المسببات الوراثية، يعاني المرضى أيضًا من داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن (CMC)، بينما في حالات أخرى، يصاب المرضى بالعداوى الفيروسية، وخاصة فيروس الهربس [4, 38-40]. باختصار، تم تعريف شكلين من التجليات السريرية لهذه المتلازمة: MSMD المعزول، حيث يكون المرضى عرضة للإصابة بعداوى المتفطرات فقط، و MSMD المتلازمي، وفيه يعاني المرضى من عدوى المتفطرات في سياق مرض أو أمراض أخرى عدوائية أو غير عدوائية مرافقة (الجدول 3) [4, 38]. يمكن أن تُسبب الأشكال الشديدة من MSMD عداوى خطيرة ومنتشرة في سن مبكرة قد تُهدد الحياة، بينما تظهر الأشكال الأقل شدة في وقت لاحق من الحياة أو تبقى صامتة سريريًا [38].

جينات متلازمة MSMD

منذ عام 1996، تم تحديد طفرات مسببة لـ MSMD في 22 جينًا ((IFNGR1، IFNGR2، IFNG، IL12RB1، IL12RB2، IL23R، IL12B، ISG15، USP18، ZNFX1، TBX21، STAT1، TYK2، IRF8، IRF1، MCTS1، CYBB، JAK1، RORC، NEMO، SPPL2A، CCR2)، مما أتاح وصف وتعريف 38 عوزا وراثيًا مختلفًا بناءً على طبيعة الطفرات (فقدان أو إنقاص الوظيفة)، ونمط التوريث (جسدي

الجدول 3: قائمة الجينات الـ 22 المرتبط بـ MSMD وأعوازها الـ 38 المسببة لـ MSMD

MSMD المعزول				MSMD المتلازمي			
الجينات	التوريث	العوز	البروتين	الجين	التوريث	العوز	البروتين
IL12RB1	AR	C	−E	TYK2	AR	C	−E
	AR	C	+E	JAK1	AR	P	−E
IL12B	AR	C	−E	ISG15	AR	C	−E
IL23R	AR	C	+E		AR	P	+E
IL12RB2	AR	C	−E	IRF8	AR	C	+E أوE-
IRF1	AR	C	−E	STAT1	AR	C	−E
IRF8	AD	P	+E		AR	P	+E
TYK2 P1104A	AR	P	+E	ZNFX1	AR	C	+E أوE-
				USP18	AR	P	+E
IFNG	AR	C	-E	TBX21	AR	C	+E
MCTS1	XR	C	-E	RORC	AR	C	−E
SPPL2A	AR	C	+E أوE-	CCR2	AR	C	−E
IFNGR1	AR	C	+E	JAK1 أو TYK2: العداوى الفيروسية			
	AR	C	−E	ISG15: اعتلالات الانترفيرون من النوع الأول			
	AD	P	+++E	ZNFX1: كثرة الوحيدات			
	AR	P	E+ of mut	TBX21: فرط تفاعلية المسالك التنفسية			
	AR	P	+E	CCR2: الداء البروتيني السنخي الرئوي (PAP)			
IFNGR2	AR	C	+E	RORC: داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن			
	AR	C	−E				
	AR	P	E+ of mut				
	AR	P	E+ of WT				
	AD	P	+E				
STAT1	AD	P	−E+P				
	AD	P	−E+B				
	AD	P	−E+P−B				
NEMO	XR	P	+E				
CYBB	XR	P	+E				

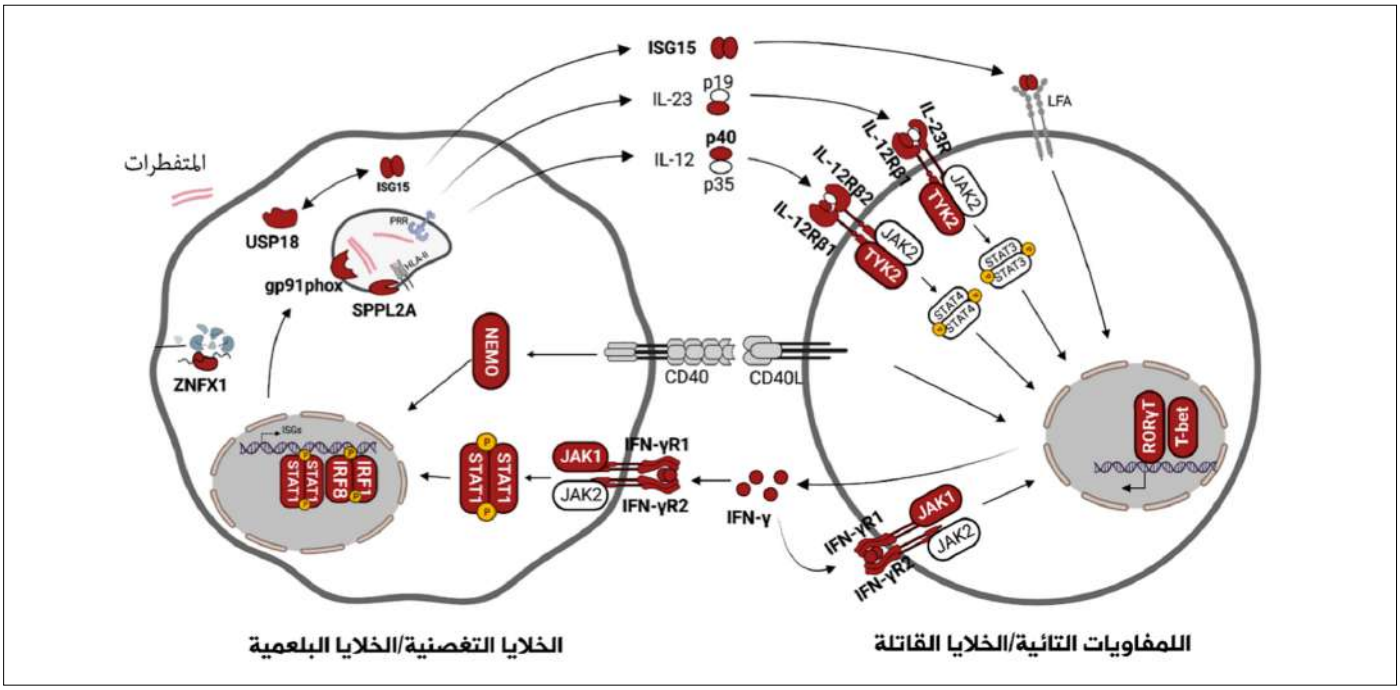
(AD) جسدي سائد، (AR) جسدي متنحي، (XR) متنحي مرتبط بالصبغي X، (m) البروتين الطافر، (+E) يتم تعبيره، (−E) لا يتم تعبيره، أو (+++E) زيادة تعبيره، (-P) غير قابل للفسفرة أو (-B) غير قادر على الارتباط بالحمض النووي، (wt) البروتين الطبيعي.

سائد، جسدي متنحٍ، أو مرتبط بالصبغي X)، ودرجة تعبير البروتين (طبيعي، ناقص، أو غائب)، ونوع الوظيفة المتأثرة (مثل الفسفرة أو الارتباط بالحمض النووي)، كما هو موضح في الجدول 3 [3, 4, 38-42].

تُؤدي جميع هذه الأعواز إلى إضعاف إنتاج الانترفيرون غاما (IFN-γ) أو الاستجابة له، وهو سيتوكين يُعد الآن عاملًا أساسيًا في تنشيط الخلايا البلعميّة ويلعب دورًا محوريا في المناعة المضادة للمتفطرات. فبعد قيام الخلايا البلعمية ببلعمة المتفطرات، تقوم بإنتاج وتحرير السيتوكينات IL-12 و IL-23 و ISG15، وهي محفزات قوية لإنتاج IFN-γ من قبل الخلايا اللمفاوية. بدوره، يعمل الإنترفيرون غاما المُفرز على تنشيط الخلايا البلعمية، مما يُعزّز قدرتها على إفراز المزيد من السيتوكينات، ويُقوّي فعاليتها في القضاء على المتفطرات داخلها (الشكل 2). ويُعد مستوى IFN-γ البشري سمة كمية (quantitative trait) تحدد مآل عدوى المتفطرات؛ حيث يرتبط كلٌّ من انتفاذ متلازمة MSMD نحو المرض ومدى شدته السريرية ارتباطًا عكسيًا بمستويات IFN-γ المتبقية [38, 43].

الأجسام المضادة الذاتية المُحيِّدة لـ IFN-γ : النسخة الظاهرية من MSMD

يؤدي إنتاج أجسام مضادة ذاتية مُحيِّدة (neutralizing autoantibodies) للـ IFN-γ إلى عوز مناعي يظهر بنسبة أكبر عند البالغين، مع اختلاف معدلات الوقوع حسب المجموعات العِرقية. ويُسبب هذا الخلل قابلية مرتفعة للإصابة بعداوى المتفطرات، في نمط سريري يُشبه متلازمة MSMD ذات الأصل الوراثي، ولذلك يُطلق عليه "النسخة الظاهرية" (phenocopy). وقد تم تحديد أكثر من 520 مريضًا ينتجون الأجسام المضادة الذاتية المحيِّدة لهذا السيتوكين. [45]، وهو ما مكّن من تفسير 1 إلى 5% من حالات MSMD حول العالم [1]. ومن بين هؤلاء المرضى، كان اثنان فقط من الأطفال أو المراهقين، وخمسة فقط من خارج مناطق جنوب أو شرق أو جنوب شرق آسيا. كما تم أيضًا الكشف عن أجسام مضادة ذاتية أخرى لدى بعض المرضى، مثل تلك التي تستهدف GM-CSF أو IL-10 أو IFN-a1، على الرغم من أن علاقتها بعداوى المتفطرات لا تزال بحاجة إلى توضيح [45]. فيما يتعلق بالعوامل الوراثية المحتملة المرتبطة بهذه الأجسام المضادة الذاتية، فقد ارتبطت بعض أنماط مستضدات التوافق النسيجي HLA الشائعة في آسيا، مثل النمط DRB115:02/ DQB105:01 والنمط DRB116:02/ DQB105:02، بشكل قوي بإنتاج الأجسام المضادة الذاتية المحيِّدة للانترفيرون غاما [45].



الشكل 2 : آلية التعاون بين الخلايا التغصنية/الخلايا البلعمية واللمفاويات T/NK أثناء عدوى المتفطرات [3, 44]

* تمت الإشارة إلى البروتينات المرتبطة بـ MSMD باللون الأحمر. بعد بلعمة المتفطرات، تنشَط مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) مما يحفز إنتاج وتحرير IL-12 وIL-23 وISG15. ترتبط هذه السيتوكينات بمستقبلاتها (IL-12R وIL-23R وLFA-1) الموجودة على الخلايا التائية المساعدة والخلايا القاتلة الطبيعية، مما يحفز إنتاجها وتحريرها لـ IFN-γ من خلال مسارات معتمدة على TYK2/JAK2، تستعمل مركب البروتينين STAT4 وSTAT3، بالإضافة إلى عوامل النسخ RORC وT-bet. بدوره، يرتبط IFN-γ المفرز بمستقبله (IFNγR) على سطح الخلايا البلعمية والخلايا التغصنية، مما ينشط المسار المعتمد على JAK1/JAK2 والذي يتضمن عوامل النسخ STAT1 وIRF8 وIRF1، مما يعزز إنتاج IL-12 وIL-23 وISG15 وتعبير الجينات المُحفَّزة بالإنترفيرون (ISGs). يقوم USP18 بتحرير البروتين ISG15 من البروتينات المرتبطة به، كما يحمي ISG15 البروتين USP18 من الهدم. بالإضافة إلى ذلك، يُحفّز ارتباط CD40L بمستقبله تنشيط العامل NEMO، ومن ثم تفعيل عوامل النسخ NF-ΚB، مما يُعزز قدرة الخلايا البلعمية على القضاء على المتفطرات الموجودة داخلها.

ومع ذلك، لا يزال من غير المؤكد ما إذا كانت هذه الأنماط الفردية لـ HLA تلعب دورًا سببيًا مباشِرًا في توليد هذه الأجسام المضادة الذاتية وتأثيرها على المناعة المضادة للمتفطرات.

التجربة المغربية

شمل بحثنا الاستكشاف السريري والمناعي والجيني لـ 22 مريضًا مصابًا بـ MSMD، من 15 عائلة من مختلف مناطق المغرب. وقد وُثِّق زواج القرابة في 73% من العائلات. كان متوسط أعمار المرضى 4 سنوات، ومتوسط عمر ظهور الأعراض ستة أشهر، في حين بقي 3 مرضى (13%) دون أعراض. ومن بين المرضى العرضيين، أُصيب 63% بعداوى BCG متفاوتة الخطورة خلال الأشهر الأولى من حياتهم، وهي نسبة تقع ضمن المعدلات المبلَّغ عنها لدى مرضى MSMD (4%–80%) حول العالم، والتي تختلف باختلاف البلدان. أما المرضى الذين لم يُظهروا مضاعفات من لقاح BCG، فقد أصيبوا لاحقًا بـ مرض السل الوخيم، بنسبة 21% في عينتنا، مقارنة بنسبة 1–5% فقط في التقارير العالمية، مما يُؤكد تأثير توطُّن السل على تجلي MSMD في المغرب [46]. في المقابل، كانت نسبة الإصابة بعداوى السالمونيلا 15.7%، وهي أقل من النِّسب العالمية المبلَّغ عنها (30%–50%)، بينما كانت العدوى الفيروسية ضمن المعدلات المعلَنة.

فيما يخص الاستكشاف المناعي، أجرينا اختبارا وظيفيا للمحور IL-12/IFN-γ عند 13 مريضا عرضيا، فوجدنا لدى 6 مرضى عوزًا كليًا في إنتاج IFN-γ استجابةً للتحفيز، ولدى 5 مرضى عوزٌ جزئيٌ في الاستجابة له، بينما أظهر مريضان إنتاجا واستجابة لـ IFN-γ دون المستوى الطبيعي. أما الفحوصات المناعية الكلاسيكية، مثل اختبارات NBT و/أو DHR وتعداد الخلايا اللمفاوية وعيار الغلوبولينات المناعية، فقد كانت نتائجها طبيعية عند غالبية المرضى، باستثناء انخفاض تعداد الخلايا CD4 عند مريضين وارتفاع تعداد الخلايا اللمفاوية عند مريضين اخرين وأيضا ارتفاع عيارات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM عند 9 مرضى عرضيين، والراجع غالبا إلى العداوى الجارية.

أما بخصوص النتائج الجينية فقد حددنا 11 طفرةً مختلفةً في ستةِ جينات عند 22 مريض. وهي الجينات IL12RB1 عند 8 مرضى و STAT1 عند سبعة مرضى و TYK2، IFNGR1 و SPPL2A عند مريضين، بينما تم تحديد طفرة TBX21 عند مريض واحد. وقد كان نمط توريث هذه الطفرات جسديا متنحيا عند 73% من العائلات بينما كان جسديا سائدا

عند 27% من العائلات في دراستنا، مما أتاح تعريف ستة أعواز مختلفة، معظمها (5 من 6) أعواز كلية متنحية، باستثناء العوز الجزئي السائد في STAT1.

وقد توافقت نسب توزيع الأعواز في عينتنا مع النسب المعلنة عند إجمالي مرضى MSMD حول العالم، مع غلبة عوز IL12RB1 الجسدي المتنحي الكلي عند ما يقارب نصف المرضى. في هذا العوز، حددنا ثلاث طفرات مختلفة وكان لدى 75% من المرضى نفس الطفرة، p.K305*، في الحالة متماثلة الزيجوت. وقد تم من قبل الإبلاغ عن هذه الطفرة عند مريضين مصابين بعداوى السالمونيلا المتكررة [47]. والمثير للاهتمام أن هذين المريضين كانا أيضا من المغرب، مما أثار احتمال وجود تأثير مؤسس لهذه الطفرة في المغرب، بيد أن ملاحظة حديثة وسعت هذا النطاق، حيث تم مؤخرا الإبلاغ عن هذه الطفرة عند مريضين من عائلة سودانية [48]، مما يرجح أنها قد تكون طفرة خاصة بمنطقة شمال أفريقيا. أما بخصوص الطفرة الأخرى والتي حددناها لدى مريض مصاب بعداوى السالمونيلا المتكررة ومظاهر المناعة الذاتية، فقد تم من قبل الإبلاغ عنها عند مريض من تركيا مصاب بنفس الأعراض [49]. أما الطفرة الثالثة فلم يتم الإبلاغ عنها من قبل في أي من قواعد البيانات الجينية المتاحة.

خلاصة

يمكن تصنيف القابلية الوراثية لأمراض المتفطرات إلى نوعين: قابلية أحادية الجين، ذات تأثير قوي وتظهر غالبًا في مرحلة الطفولة، وقابلية معقدة، تتطلب تداخل عدة محددات ذات تأثيرات متفاوتة، وتظهر غالبًا في مراحل متأخرة من العمر. وقد ساهمت دراسات الوراثة البشرية للأمراض المعدية في فهم الآليات الجزيئية لهذه الأمراض، وفي تطوير علاجات أكثر فعالية، لا سيما عبر اكتشاف أهداف علاجية محتملة. مثلا، فعلى سبيل المثال، يمكن علاج المرضى المصابين بخلل في إنتاج IFN-γ بواسطة حقن IFN-γ البشري المؤتلف، بينما تبقى زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) الخيار المتاح للمرضى المصابين بأعواز كلية في الاستجابة لـ IFN-γ. كما يشكل العلاج الجيني تدخلًا علاجيًا واعدًا لهذه الأعواز بعد تجريبه بنجاح.

وقد أكدت دراستنا وجود قابلية وراثية لأمراض المتفطرات ضمن الساكنة المغربية وبرهنت على أن زواج القرابة المرتفع وتوطن السل والتلقيح المنهجي بلقاح BCG عوامل تزيد من تجلي هذه القابلية في المغرب، مما يجعل الإجراء المنهجي للدراسات الوراثية والاختبارات الوظيفية أمرا ضروريا لتعزيز فهم المرض وتوجيه الممارسة الطبية. ويُعد عوز IL12RB1 أكثر مسببات MSMD في المغرب، وقد لوحظ في جميع الحالات غياب تعبير البروتين على سطح الخلايا، مما يفتح المجال لاعتماد التدفق الخلوي (flow cytometry) كأداة تشخيصية لهذا العوز. كما وجدنا لدى 75% من المرضى الحاملين لهذا العوز نفس الطفرة (p.K305*)، والتي نفترض أنها خاصة بمنطقة المغرب أو شمال إفريقيا، مما يفتح الباب أمام استهدافها في التشخيص الوراثي والبحث العلمي. وأخيرًا، تم اكتشاف جينات جديدة، مثل SPPL2A و TBX21، وذلك لأول مرة على مستوى العالم، عند مرضانا المصابين بعداوى BCG.

المراجع

1. Casanova, J.L. and L. Abel, From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. Cell, 2022. 185(17): p. 3086-3103.
2. Abel, L., et al., Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. Lancet Infect Dis, 2018. 18(3): p. e64-e75.
3. Errami, A., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: an overview. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2023. 24(1): p. 7.
4. Bustamante, J., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 993-1000.
5. Ministère de la santé et de la protection sociale maroc. Bulletin d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2022; Available from: https://www.sante.gov.ma/Publications/Bullten_pidmiologique-/BESP%2080%20-%20DELM%20.pdf.
6. Koch, R., Die aetiologie der tuberkulose. Mitt-beilungen aus dem Kaiserlichen Gesundbeisamte, 1884. 2: p. 1-88.
7. Pasteur, L. and P. Vallery-Radot, Oeuvres de Pasteur. (No Title), 1922.
8. Nicolle, C., Les infections inapparentes. IIe Partie. 1933.
9. Casanova, J.L. and L. Abel, Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. Annu Rev Pathol, 2021. 16: p. 23-50.
10. Pearson, K., Social Problems: Their Treatment, Past, Present, and Future: A Lecture Delivered at the Galton Laboratory for National Eugenics, March 19, 1912. 1912: Dulau & Company, Limited.
11. Garrod, A., The inborn factors in disease, 1931. Clarendon Press, Oxford.
12. Casanova, J.L. and L. Abel, The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2013. 14: p. 215-43.
13. Abel, L., et al., Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014. 369(1645): p. 20130428.
14. Abel, L. and J.L. Casanova, Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance. Am J Hum Genet, 2000. 67(2): p. 274-7.
15. Casanova, J.L. and L. Abel, Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol, 2002. 20: p. 581-620.
16. Alcais, A., et al., Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. J Exp Med, 2005. 202(12): p. 1617-21.
17. Stead, W.W., Genetics and resistance to tuberculosis. Could resistance be enhanced by genetic engineering? Ann Intern Med, 1992. 116(11): p. 937-41.
18. Stead, W.W., et al., Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med, 1990. 322(7): p. 422-7.
19. Dubos RJ, D.J., The white plague; tuberculosis, man and society. Boston, MA: Little Brown, 1952. 1st edn: p. p. 277
20. Puffer, R., Familial susceptibility to tuberculosis; its importance as a public health problem. Cambridge, MA: Harvard University Press., 1944: p. p. 106.
21. KALLMANN, F.J.R., D., Twin Studies on the Significance of Genetic Factors in Tuberculosis. American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, 1943. Vol.47 (No.6): p. pp.549-71
22. Comstock, G.W., Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. American Review of Respiratory Disease, 1978. 117(4): p. 621-624.
23. Sorensen, T.I., et al., Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med, 1988. 318(12): p. 727-32.
24. Baghdadi, J.E., et al., An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. J Exp Med, 2006. 203(7):

puzzle. in Qatar Medical Journal. 2023. HBKU Press Qatar.

43. Dupuis, S., et al., Human interferon-gamma-mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. Immunol Rev, 2000. 178: p. 129-37.
44. Errami, A. and A.A. Bousfiha, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: State of the puzzle. Qatar Medical Journal, 2023. 2023(2 - Second Qatar Allergy Conference).
45. Boisson-Dupuis, S. and J. Bustamante, Mycobacterial diseases in patients with inborn errors of immunity. Curr Opin Immunol, 2021. 72: p. 262-271.
46. Errami, A., et al., Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds. J Clin Immunol, 2023.
47. de Beaucoudrey, L., et al., Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore), 2010. 89(6): p. 381-402.
48. Abdelmajeed, O., et al., Autosomal recessive IL12RB1 mutation: A case report of a Sudanese child and his father. Front Immunol, 2023. 14: p. 1135824.
49. Gokturk, B., et al., Infectious diseases, autoimmunity and midline defect in a patient with a novel bi-allelic mutation in IL12RB1 gene. Turk J Pediatr, 2016. 58(3): p. 331-336.

African Coloured population. Hum Mol Genet, 2014. 23(3): p. 796-809.
34. Curtis, J., et al., Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the ASAP1 gene encoding a regulator of dendritic cell migration. Nature genetics, 2015. 47(5): p. 523-527.
35. Mahasirimongkol, S., et al., Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. J Hum Genet, 2012. 57(6): p. 363-7.
36. Png, E., et al., A genome wide association study of pulmonary tuberculosis susceptibility in Indonesians. BMC medical genetics, 2012. 13(1): p. 1-9.
37. Grant, A., et al., A genome-wide association study of pulmonary tuberculosis in Morocco. Human genetics, 2016. 135(3): p. 299-307.
38. Bustamante, J., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol, 2014. 26(6): p. 454-70.
39. Rosain, J., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. Immunol Cell Biol, 2019. 97(4): p. 360-367.
40. Boisson-Dupuis, S., The monogenic basis of human tuberculosis. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 1001-1009.
41. Neehus, A.L., et al., Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease. Cell, 2024. 187(2): p. 390-408.e23.
42. Errami, A. and A.A. Bousfiha. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: State of the p. 1679-84.
25. Grant, A.V., et al., Age-dependent association between pulmonary tuberculosis and common TOX variants in the 8q12-13 linkage region. Am J Hum Genet, 2013. 92(3): p. 407-14.
26. Cooke, G.S., et al., Mapping of a novel susceptibility locus suggests a role for MC3R and CTSZ in human tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(2): p. 203-7.
27. Bellamy, R., et al., Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(14): p. 8005-8009.
28. Miller, E.N., et al., Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. Genes Immun, 2004. 5(1): p. 63-7.
29. Stein, C.M., et al., Genome scan of M. tuberculosis infection and disease in Ugandans. PLoS One, 2008. 3(12): p. e4094.
30. Mahasirimongkol, S., et al., Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais. Genes Immun, 2009. 10(1): p. 77-83.
31. Marquet, S. and E. Schurr, Genetics of susceptibility to infectious diseases: tuberculosis and leprosy as examples. Drug metabolism and disposition, 2001. 29(4): p. 479-483.
32. Thye, T., et al., Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. Nat Genet, 2010. 42(9): p. 739-741.
33. Chimusa, E.R., et al., Genome-wide association study of ancestry-specific TB risk in the South

الخيارات العلاجية لعيوب الخلايا البائية

Therapeutic options for B cell defects

فاطمة أيلال

مختبر علم المناعة السريرية، العدوى وأمراض المناعة الذاتية، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب.

قسم الأمراض المعدية والمناعة السريرية للأطفال، مستشفى الأم والطفل عبد الرحيم الهاروشي، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.

ملخص

تُعَدّ أعواز الأجسام المضادة الغالبة (PAD) من أكثر الأخطاء المناعية الخِلقية شيوعًا، وتؤدي إلى عداوى متكررة، خاصة في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وقد تترافق مع اختلال في التنظيم المناعي، أمراض مناعة ذاتية، أو تكاثر لمفاوي. يشمل التدبير العلاجي الفعال تعويض الغلوبولينات المناعية، إما عبر الوريد (IVIG) أو تحت الجلد (SCIG)، بهدف تصحيح مستوى الأجسام المضادة وتقليل تكرار العداوى. كما يُمكن اللجوء إلى العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية في حال استمرار العداوى. وتُعالج المظاهر غير العدوائية، مثل قلة الكريات المناعية وداء الرئة الخلالي اللمفاوي الحبيبي (GLILD)، حسب كل حالة على حدة. ويُبرز هذا التدبير أهمية التشخيص المبكر والرعاية المتخصصة لتحسين نتائج المرضى وجودة حياتهم على المدى الطويل.

Abstract

Predominantly antibody deficiencies (PAD) are the most prevalent inborn errors of immunity, leading to recurrent infections, particularly of the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as immune dysregulation, autoimmunity, and lymphoproliferation. Effective management involves immunoglobulin replacement therapy, administered intravenously (IVIG) or subcutaneously (SCIG), to restore antibody levels and reduce infection frequency. Antibiotic prophylaxis may be employed for persistent infections. Non-infectious complications, such as cytopenias and granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD), require individualized treatment strategies. Early diagnosis and comprehensive care in specialized centers are crucial to improving patient outcomes and quality of life.

مقدمة

تُعَدّ أعواز الأجسام المضادة الغالبة (Predominantly Antibody Deficiencies) PAD المجموعة الأكبر ضمن المجموعات العشر للأخطاء المناعية الخِلقية (Inborn Errors of Immunity - IEIs). ويُظهِر المرضى عداوى تصيب أساسًا الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، وقد تترافق أحيانًا مع اختلال التنظيم المناعي، أمراض المناعة الذاتية، التكاثر اللمفاوي أو الأمراض الحبيبية. يشمل التدبير العلاجي تعويض الغلوبولين المناعي IgG (IgG-replacement)، إلى جانب المتابعة الدقيقة والتدبير المناسب للمظاهر غير العدوائية. وفي حال عدم التشخيص والعلاج، فإن هذه الأعواز غالبًا ما تكون مزمنة وخطيرة أو حتى قاتلة.

التدبير العام لأعواز الأجسام المضادة

علاج العداوى الحادة:

يُوصى ببذل كل الجهود الممكنة للحصول على تشخيص ميكروبيولوجي، إلا أن بدء العلاج التخبري (empirical) لا ينبغي تأجيله. في حالات العدوى الحادة، يُوصى بإجراء اختبارات ميكروبيولوجية مباشرة، نظرًا لصعوبة تفسير الاختبارات المصلية أثناء العلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي وفي ظل غياب الاستجابة الكلاسيكية للأجسام المضادة. ويُعتبَر تعويض الغلوبولينات المناعية، عند وجود ما يستدعيه، عنصرًا أساسيًا في تدبير العداوى الحادة.

العلاج الوقائي:

في حال استمرار القابلية للإصابة بالعداوى الجرثومية، رغم ضبط المستوى الأدنى للغلوبولين المناعي IgG (IgG trough level)، يمكن التفكير في إعطاء علاج وقائي بالمضادات الحيوية مثل Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX)، مع إعادة تقييم الحالة المناعية، والبحث عن التهاب الجيوب المزمن أو توسع القصبات. يجب تدبير توسع القصبات العرضي عبر العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية مثل Azithromycin، بالإضافة إلى العلاج الطبيعي (physiotherapy) للصدر.

العلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي في أعواز الأجسام المضادة

دواعي وصف الغلوبولين المناعي :

• **أعواز الأجسام المضادة التي أثبت العلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي فعاليته فيها:** فقد غاما غلوبولين الدم (agammaglobulinemia) مع تركيز IgG أقل من 2 غ/ل (< 2 g/L) وغياب الخلايا البائية (> 2% B cells)، وكذلك نقص غاما غلوبولين الدم (hypogammaglobulinemia) المترافق مع استجابة ضعيفة للقاحات (مثل متلازمات Hyper-IgM وضعف المناعة الشائع المتغير CVID).

• **أعواز الأجسام المضادة التي يُحتمل أن تستفيد من العلاج التعويضي:** نقص غاما غلوبولين الدم (hypogammaglobulinemia) مع استجابة طبيعية للقاحات ولكن مع قابلية مرتفعة للعداوى وعوز الأجسام المضادة النوعي (Specific Antibody Deficiency - SAD). يُوصى باستخدام المضادات الحيوية الوقائية كخيار أولي في أعواز الأجسام المضادة النوعية SAD، ويُوصى بالعلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي لدى المرضى الذين يُعانون من عداوى متكررة و/أو شديدة، دون تحسُّن سريري عند استخدام المضادات الحيوية، أو عند وجود استجابة ضعيفة جدًا للقاحات. وقد يشير عوز الأجسام المضادة النوعي إلى وجود شكل شديد من IEI، ما يستوجب إعادة تقييم الجهاز المناعي.

• **أعواز الأجسام المضادة التي قد تستفيد من العلاج التعويضي :**العوز المعزول في الغلوبولينات المناعية من الفئة الفرعية IgG1-3، أو العوز المشترك في كل منIgA و IgG، بالإضافة إلى النقص المؤقت في غاما غلوبولين الدم عند الرضّع Transient hypogammaglobulinemia of) (infancy.

• **أعواز الأجسام المضادة التي يُستبعَد استفادتها من العلاج التعويضي: عوز IgA الانتقائي، عوز IgM الانتقائي، وعوز IgG4 النوعي.**

التدبير العملي للعلاج التعويضي بالغلوبولين المناعي:

• **التسريب الوريدي للغلوبولين المناعي (IVIG):** ينبغي أن يُفضَّل العلاج لكل مريض بشكل فردي لضمان الرعاية المثلى. يُعطى الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) عادةً كل 3 إلى 4 أسابيع بجرعة تتراوح بين 0.4 و 0.6 غرام لكل كيلوغرام (0.4–0.6 g/kg)، ويمكن في بداية العلاج إعطاء جرعة تمهيدية بجرعة 1 غ/كلغ إذا كان تركيز IgG في مصل المريض قريبًا من الصفر. الحد الأدنى المرغوب فيه لتركيز IgG هو 5 غ/لتر، ثم تُعدّل الجرعة حسب المعطيات السريرية. المرضى الذين يُعانون من توسع القصبات أو أمراض الجهاز الهضمي قد يحتاجون إلى جرعات أعلى (تركيز IgG أعلى من 8 غ/ل). تعد الآثار الجانبية الجهازية الخفيفة شائعة وتُصيب نحو 5 إلى 25% من المرضى، وتشمل: الصداع، التعب، الشعور بالضيق، ألم العضلات والمفاصل، والحمى منخفضة الدرجة. وغالبًا ما تكون هذه الأعراض عابرة وتحدث عند سرعة التسريب العالية.

• **الحقن تحت الجلدي للغلوبولين المناعي (SCIG) :** يؤدي إعطاء IVIG إلى ذروة عالية ثم انخفاض ملحوظ في تركيز IgG، بينما يتميز الغلوبولين المناعي تحت الجلدي (SCIG) بثبات أكبر في نسبة IgG. لا يتطلب SCIG ولوجًا وريديًا، وله معدل منخفض جدًا من الآثار الجانبية الجهازية. يمكن إعطاؤه بمضخة مبرمجة أو عبر تسريب سريع، بمعدل مرة إلى مرتين أسبوعيًا.

تدبير وعلاج المظاهر غير العدوائية

يطوّر حوالي 20% إلى 30% من مرضى CVID مظاهر سريرية غير عدوائية، وتُعَد قِلّة الكريات المناعية (immune cytopenia) الشكل الأكثر شيوعًا. العلاج الأولي هو الكورتيكوستيرويدات، ويمكن استخدام جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية في الحالات الشديدة. يُوصى باستخدام Rituximab كعلاج من الدرجة الثانية في هذا السياق.

يُعد توسع القصبات وداء الرئة الخلالي اللمفاوي الحبيبي (GLILD) من أبرز المظاهر الرئوية. يهدف تدبير توسع القصبات إلى الوقاية من التفاقم الحاد والحفاظ على وظيفة الرئة. يُوصى بإجراء تحاليل بلغم ميكروبيولوجية كل 3 إلى 6 أشهر لاكتشاف الاستعمار المبكر بالزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa أو المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين MRSA، ولتوجيه القرار الأولي للعلاج التجريبي في العداوى الحادة. تكون مدة العلاج بالمضاد الحيوي 14 يومًا. ويُعد التخلص المبكر من Pseudomonas هدفًا مهمًا، ويشمل علاجًا استنشاقيًا وتدريبًا تنفسيًا. يُوصى باستخدام Azithromycin (250–500 mg) ثلاث مرات أسبوعيًا) للمرضى الذين يُعانون من أكثر من 3 تفاقمات سنويًا، وذلك من أجل الوقاية وتقليل عدد وشدة النوبات.

أما في حالات GLILD، فلا ينبغي التفكير في العلاج إلا عند وجود أعراض سريرية، أو انخفاض في وظيفة الرئة، أو تقدم في التصوير الشعاعي. وتعتبر الكورتيكوستيرويدات الخط العلاجي الأول، فيما تم تسجيل استجابة جيدة للعلاج المشترك الموجه للخلايا البائية (Rituximab) والخلايا التائية (Azathioprine أو MMF) كخط علاج ثانٍ. يُفيد الحفاظ على مستويات مرتفعة من IgG في تحسين نتائج المرضى المصابين بـ CVID و GLILD.

تُعد التجليات الهضمية، مثل التهاب المعدة المناعي الذاتي، الداء البطني، الإسهال المزمن، وفرط التنسج اللمفاوي العقدي، شائعة في CVID. يُوصى بمتابعة جميع هذه المظاهر المزمنة بفحص الموجات فوق الصوتية للبطن عند التشخيص، مع متابعة سنوية، بالإضافة إلى تنظير المريء والمعدة والاثناعشري (esophagogastroduodenoscopy).

الاستنتاج

يُبرز تدبير أعواز الأجسام المضادة الدور الأساسي للمراكز المتخصصة، والحاجة إلى أبحاث متعددة الجنسيات لتوفير إمكانيات علاجية جديدة لهذا المرض، ما من شأنه إنقاذ حياة المرضى وتحسين المآل والنتائج طويلة الأمد.

المراجع

1. Leif Hanitsch. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. Eur. J. Immunol. 2020. 00: 1–15
2. Yazdani R. CVID: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical manifestations, Diagnosis,and Management .J Investig Allergol Clin Immunol 2020
3. Milito, C. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. J. Allergy Clin. Immunol. 2019.
4. Pathria, M, Management of granulomatouslymphocyticinterstitial lung disease in a patient with commonvariable immune deficiency.BMJ Case Rep. 2016.
5. Elena E. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. Immunol Allergy Clin N Am 40 (2020).

زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لعلاج أمراض ضعف المناعة الأولي في الدول العربية

Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of primary immunodeficiency diseases in Arab countries

رائد الزيود

أستشاري الحساسيه والمناعة وزراعة نخاع العظم

رئيس قسم الحساسية والمناعة والروماتيزم للأطفال

مستشفى الملكة رانيا العبدالله للاطفال. عمان- الاردن

ملخص

تُعدّ الأخطاء المناعية الخِلقية (Inborn Errors of Immunity) من الاضطرابات الوراثية النادرة والمهدّدة للحياة، والتي تتطلب في أشكالها الشديدة علاجًا جذريًا يُعيد الوظيفة المناعية. يُمثل زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم (HSCT) الخيار العلاجي الأمثل لعلاج العديد من هذه الحالات، خاصة في ضعف المناعة المشترك الشديد (SCID) وبعض العيوب الخلوية والبلعمية. في الدول العربية، ورغم بعض المبادرات الناجحة، لا يزال الوصول إلى زراعة الخلايا الجذعية محدودًا، نتيجة تحديات تتعلق بالبنية التحتية، ونقص الخبرة، وغياب سجل وطني للمتبرعين، وضعف التشخيص المبكر. جمعت هذه المراجعة بيانات من 512 حالة زراعة لخلايا جذعية لعلاج أمراض ضعف المناعة في ثمان دول عربية، مع إبراز التفاوت الكبير في التجربة بين دولة وأخرى، والتحديات المشتركة، والفرص الممكنة لتعزيز التعاون الإقليمي. تؤكد هذه المعطيات على الحاجة إلى دعم البرامج الوطنية للزراعة، وبناء القدرات، وإنشاء سجل عربي للمتبرعين، وتحقيق العدالة في الوصول إلى العلاج.

الكلمات المفتاحية: زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم، الأخطاء المناعية الخِلقية، ضعف المناعة الأولي، الدول العربية، ضعف المناعة المشترك الشديد.

Abstract

Inborn Errors of Immunity (IEI) are rare, life-threatening genetic disorders that often require hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as a curative treatment, particularly in severe forms such as severe combined immunodeficiency (SCID) and phagocytic or cellular defects. Across Arab countries, HSCT services remain unequally distributed due to structural, diagnostic, and logistical barriers. This review compiles data from 512 HSCT procedures performed for IEI in eight Arab countries, highlighting both progress and persisting challenges. While Saudi Arabia and Jordan have achieved significant success, other countries show limited activity, often restricted to isolated cases. The main barriers include lack of early diagnosis, trained personnel, financial coverage, and matched unrelated donor registries. This report emphasizes the urgent need to strengthen national transplant programs, promote regional collaboration, develop donor registries, and expand access to definitive therapies for IEI across the Arab region.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Inborn Errors of Immunity, Primary Immunodeficiency, Arab Countries, SCID.

مقدمة

تمثل الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI)، والتي كانت تُعرف سابقًا بأمراض ضعف المناعة الأولي (ضمأ) (PIDs)، تحديًا كبيرًا للصحة العامة في العالم العربي. يعود هذا التحدي بشكل أساسي إلى ارتفاع معدلات زواج الأقارب، مما يزيد من انتشار الاضطرابات الوراثية. (Al-Mousa et al., 2017) تُعد منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا من أعلى معدلات انتشار مرض نقص المناعة الأولي المشترك والشديد ((Bousfiha et al., 2013. علاوة على ذلك، تدني في التشخيص وعدم توفر العلاجات لامراض ضمأ في العديد من الدول العربية.

يعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) او زراعة نخاع العظم (BMT) العلاج الأكثر فعالية لعلاج الأشكال الشديده من امراض ضمأ، حيث يتم استبدال الخلايا االمناعية المعيبة بخلايا جذعية مكونة للدم صحية مأخوذة من متبرع سليم ومطابق. لا تزال اجراء عملية زرع الخلايا الجذعية لامراض ضمأ مجالا للاختلاف؛ففي حين أنها موصى بها بشدة وتعتبر علاجًا شافيًا في حالات ضعف المناعة المشترك الشديد (SCID)، وهناك العديد من امراض ضمأ يعتبر فيها الزرع خيارا وهناك عددًا متزايدًا من حالات الأعواز المناعية الخلقية يتم علاجها بواسطة زرع الخلايا الجذعية، مثل داء الورم الحبيبي المزمن (CGD)، متلازمات فرط الغلوبولين المناعي M، متلازمة ويسكوت ألدريتش (WAS)، ضعف المناعة المشترك (CIDs)، واضطرابات المناعة الذاتية.

يتم قياس فعالية زرع الخلايا الجذعية من خلال معدل البقاء الإجمالي (OS) والبقاء الخالي من الأحداث (EFS) حيث تشير الدراسات الحديثة إلى تحسن مستمر في نتائج زرع الخلايا الجذعية لعلاج ضمأ، حيث تصل معدلات البقاء الإجمالية إلى 90٪ لدى مرضى ضعف المناعه المشترك الشديد أما بالنسبة لحالات نقص المناعة غير SCID، فتتفاوت النتائج بشكل كبير، حيث تتراوح معدلات البقاء من 13٪ إلى أكثر من 90٪ (LJ Pérez Zapata et al., 2020).

بينما تعد برامج زرع الخلايا الجذعية راسخة في الدول الغربية، أشار تقرير مؤسسة جيفري موديل لعام 2018 إلى زيادة بنسبة 113٪ في نشاط زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ مقارنة بعام 2013. ومع ذلك، لا يزال نشاط زرع الخلايا الجذعية في منطقة شرق البحر الأبيض المتوسط وإفريقيا (AFR/EMRO) منخفضًا، حيث يشكل فقط 3.3٪ من إجمالي إجراءات زرع الخلايا الجذعية العالمية (H Baldomero et al., 2019).

الأهداف

استعراض التقارير المنشورة حول زرع الخلايا الجذعية لعلاج ضمأ في العالم العربي، مع التركيز على الإنجازات، التحديات، والفرص المستقبلية.

تم إجراء مراجعة منهجية للتقارير المنشورة باستخدام محركي البحث PubMed و Google Scholar باستخدام الكلمات المفتاحية "IEI" "BMT"، "HSCT"، "PID"، :، "، بالإضافة إلى أسماء 22 دولة عربية.

النتائج

تم حصر إجمالي 512 عملية زرع خلايا جذعية لعلاج امراض ضمأ في ثمانية دول عربية .الجدول 1 يوضح عدد الحالات بالترتيب التنازلي: في الدول الثمانيه وهي السعودية، الأردن، عمان، لبنان، مصر، تونس، الجزائر، والمغرب.

- السعودية: تقود مجال زرع الخلايا الجذعية لامراض ضمأ في العالم العربي، حيث يعتبر مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث (KFSHRC) رائدًا في هذه العمليات. تتراوح معدلات البقاء الإجمالية بين 70٪ و91٪، اعتمادًا على نوع ضمأ وتطابق المتبرع.
- الأردن: نمى علاج زرع الخلايا الجذعية بشكل مطرد، لوجود مركز متخصص لرعاية لمرضى ضمأ ووجود مراكز لزراع الخلايا الجذعيه، وتتراوح معدلات البقاء بين 65٪ و87٪، متأثرة بنوع العلاج التحضيري وتوافق المتبرع.
- عُمان أظهرت نتائج واعدة، حيث بلغت معدلات البقاء 85٪ وفقًا لبيانات مجموعة واحدة من 40 مريض ضمأ.
- مصر ولبنان تمتلكان برامج زرع الخلايا الجذعية المتطورة لعلاج الاورام وأمراض الدم، لكن التقارير المنشورة حول زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ لا تزال محدودة مقارنة بانتشار المرض في كلا البلدين.
- تونس والجزائر عززتا خبرتهما في زرع الخلايا الجذعية خلال السنوات الأخيرة، لكن عدد الإجراءات لا يزال منخفضًا مقارنة بسجل حالات ضمأ في البلدين.
- المغرب أطلق مؤخرًا برنامج زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ ، ولكن البيانات المتاحة تقتصر على تقارير الحالات الفردية.

من جهة أخرى، قامت أربع دول عربية (الامارات،الكويت، قطر وسوريا) بإنشاء مراكز زرع الخلايا الجذعية للبالغين والأطفال لعلاج اضطرابات الدم والأورام، كما هو موضح في الجدول 2؛ ومع ذلك، لا يوجد دليل حتى الآن على عمليات زرع الخلايا الجذعيه لعلاج امراض ضمأ في هذه الدول.

التحديات والقيود

على الرغم من التقدم الكبير في عمليات زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ في العالم العربي، لا تزال هناك تحديات كبيرة تعيق تطور زرع الخلايا الجذعيه مقارنة بالدول الغربية، ومن أبرزها:

1. البنية التحتية للرعاية الصحية والتكاليف: يعد زرع الخلايا الجذعيه إجراءً مكلفًا للغاية، وغالبًا ما يكون غير ميسور التكلفة للعائلات. لا تزال العديد من الدول العربية تفتقر إلى مراكز زرع الخلايا الجذعيه المتخصصة أو تعاني من نقص في الكوادر الطبية المدربة، مما يضطر المرضى للسفر إلى الخارج للعلاج.

2. الوعي والتشخيص: لا يزال هناك نقص في الوعي بأمراض ضمأ بين مقدمي الرعاية الصحية في الدول العربية، مما يؤدي إلى تأخير التشخيص وظهور مضاعفات إضافية تؤثر على نتائج الزرع.

3. توافر المتبرعين المتطابقين: تعتمد معظم مراكز زرع الخلايا الجذعيه في الدول العربيه على المتبرعين العائليين المتطابقين (MFD) وهو خيار لا يتوفر في كل الحالات ، نتيجة لذلك، يضطر الأطباء إلى اللجوء إلى عمليات الزرع غير المتطابقة جزئيًا أو النصف متطابق من العائله (haploidentical or mismatched transplants)، مما يحد من فرص نجاح الزراعة وزياده المضاعفات وذلك بسبب عدم توفر سجل للمتبرعين غير الأقارب (MURD) في معظم الدول العربية.

التوصيات المستقبلية

لتحسين فرص الوصول إلى زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ في الدول العربية، يُوصى باتباع الاستراتيجيات التالية:

1. تعزيز دور الجمعيات العربية المختصة بالمناعة وأمراض ضمأ لدعم وتطوير برامج الزرع والضغط على الحكومات والسلطات الصحية وأصحاب القرار لتوفير الإمكانيات اللازمة اخذين بعين الاعتبار انتشار امراض ضمأ وخطورتها العاليه على الحياه.

2. تسهيل تبادل الخبرات بين الدول العربية التي لديها خبرة في زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ والدول التي لم تطبق هذا العلاج بعد.

3. تعزيز الوعي العلمي حول زرع الخلايا الجذعية في المؤتمرات والندوات الطبية العربية لزيادة الاهتمام بهذه العلاج.

4. إنشاء مجموعة عمل متخصصة في زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ ضمن مجتمعات المناعة، الحساسية، وأمراض الدم في الدول العربية إسوةً بالاتحاد الأوروبي وشمال أمريكا.

5. إطلاق سجل عربي للمتبرعين بالخلايا الجذعية لتحسين فرص إيجاد متبرعين متوافقين وتقليل الاعتماد على التبرعات العائلية المحدودة.

الخاتمة

شهد زرع الخلايا الجذعية لعلاج امراض ضمأ في العالم العربي تطورًا ملحوظًا على مدى السنوات الماضية، حيث حققت العديد من الدول معدلات بقاء تضاهي المعايير العالمية. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات كبيرة، لا سيما فيما يتعلق بتوافر المتبرعين، مضاعفات الزراعة، ورعاية ما بعد الزراعة. يلزم اتخاذ خطوات حاسمة لمعالجة هذه العقبات وتعزيز التعاون الإقليمي العربي لضمان حصول جميع المرضى على العلاج المناسب.

الجدول 1: التقارير ,والدراسات المنشورة حول زراعة الخلايا الجذعية في الدول العربية: عدد مرضى ضعف المناعة الأولي (ضمأ) المتلقين للزرع:

الدولة	عنوان الدراسة	عدد الحالات	المؤلفون	المجلة والسنة
المملكة العربية السعودية (321)	زراعة الخلايا الجذعية لضعف المناعة الأولي: تجربة مستشفى الملك فيصل التخصصي من 1993 إلى 2006	193	et al A Al-Ghonaium	Bone Marrow Transplantation (2008)
	زراعة دم الحبل السري غير المتطابق لدى الأطفال: تقرير من السعودية	32	et al M Ayas	Bone Marrow Transplantation (2010)
	زراعة الخلايا الجذعية باستخدام التهيئة التقليدية والمنخفضة الشدة في مرضى نقص معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية	30	et al Al-Mousa H	Biol Blood Marrow Transplant (2010)
	زراعة الخلايا الجذعية لعلاج نقص التصاق الكريات البيضاء من النوع الأول: تجربة مركز واحد	11	et al Al-Dhekri H	Biol Blood Marrow Transplant (2011)
	زراعة الخلايا الجذعية لعلاج متلازمة فرط IgM الناتجة عن عيوب CD40L: تجربة مركز واحد	5	Al-Saud B et al	Pediatr Transplant (2015)
	زراعة الخلايا الجذعية للأطفال المصابين بمتلازمة Griscelli النوع الثاني: تقرير مركز واحد عن 35 مريضًا	35	Al-Mofareh M et al	Bone Marrow Transplant. (2020)
	زراعة من المتبرعين غير المتطابقين باستخدام Cyclophosphamide بعد الزرع لدى الأطفال المصابين بأمراض ضعف المناعة الأولي	11	et al AlSaedi H	Bone Marrow Transplant (2022)
	زراعة الخلايا الجذعية الناجحة لعلاج نقص التصاق الكريات البيضاء من النوع الثالث المصاحب لتصلب العظام الخبيث عند الرضع	2	et al Essa MF	Clin Immunol (2020)
	الاستخدام الناجح ل emapalumab في علاج متلازمة فرط البلعمة المقاومة لدى طفل مصاب بمتلازمة(Chédiak-Higashi)- تقرير حالة	1	et al AlAhmari A	Med Case Rep (2023)
	زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم تصحح نقص IL-2Rβ	1	et al AlQahtani F	J Clin Immunol (2025)
الأردن (96)	زراعة نخاع العظم لعلاج نقص التصاق الكريات البيضاء من النوع الأول: تقرير حالة	1	Wahadneh A et al	Saudi J Kidney Dis Transplant (2006)
	الزراعة الثانية الناجحة لنخاع العظم في متلازمة Omenn بعد فشل الزراعة الأولى: تقرير حالة	1	Wahadneh A et al	Pediatr Transplant (2012)
	زراعة الخلايا الجذعية من متبرعين غير متطابقين لعلاج ضعف المناعة الأولي	10	Wahadneh A et al	Saudi J Kidney Dis Transpl (2013)
	زراعة الخلايا الجذعية للأطفال المصابين بأمراض ضعف المناعة الأولي: تجربة مركز واحد في الأردن	28	Amayiri N et al	Pediatr Transplant (2013)
	زراعة الخلايا الجذعيه ناجحة لعلاج تكلس العظام الطفولي: تقرير حالة	1	et al Raed Alzyoud	EC Orthopaedics (2020)
	نتائج زراعة الخلايا الجذعية لدى الأطفال المصابين بأخطاء مناعية خلقية: سلسلة من مركز واحد	55	Hassan H et al	Journal of Clinical Immunology (2025)

عُمان (40)	استعادة المناعة والبقاء بعد زراعة الخلايا الجذعية لدى مرضى عمانيين يعانون من أخطاء مناعية خِلقية	40	Al-Tamemi S	(Clin Immunol (2024
مصر (20)	زراعة الخلايا الجذعية لعلاج اضطرابات الدم غير الخبيثة	20	Mahmoud H K., et al	Journal of Advanced (Research (2015
لبنان (17)	زراعة الخلايا الجذعية في لبنان: التقرير الأول الشامل	3	A Bazarbachi, et al	Bone Marrow (Transplantation (2008
	اتجاهات زراعة الخلايا الجذعية في لبنان	12	Bazarbachi, Ali. et al	Hematol Oncol Stem Cell (2017(Ther
	المضاعفات المعدية قبل الالتحام ونتائج المرضى بعد زراعة الخلايا الجذعية الخيفية: تجربة مركز واحد من لبنان	2	Moghnieh R.,et al	(Infection (2020
تونس (10)	استعادة المناعة بعد زراعة الخلايا الجذعية الخيفية: دراسة على 19 مريضًا	6	Mellouli E.,et al	Archives de L'institut Pasteur (de Tunis (2010
	استعادة المناعة والدم بعد زراعة نخاع العظم للأطفال التونسيين: دراسة استباقية وتجربة تونسية	3	F. Jenhani.,et al	Journal of Hematology (Research (2017
	زراعة نخاع العظم بدون تهيئة علاجية لمتلازمة Omenn: تقرير حالة	1	Mellouli F.,et al	Pediatr Transplantation ((2007
الجزائر (7)	زراعة ناجحة للخلايا الجذعية الطرفية في 4 مرضى مصابين بمتلازمة Wiskott-Aldrich	4	Benakli M., et al	J Pediatr Hematol Oncol ((2022
	خبرة عشرين عامًا في مركز مشترك للاطفال والبالغين لزراعة الخلايا الجذعية في الجزائر العاصمة	3	Benakli M., et al	Annals of Hematology ((2020
المغرب (1)	زراعة خلايا جذعية متطابقة جزئيًا باستخدام Cyclophosphamide بعد الزرع لعلاج ضعف المناعة: أول حالة مغربية	1	ANASS EL BRAK.,et al	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat - Thèse de médecine
المجموع		512		

الجدول 2: الدول العربية التي لديها خدمات زراعة الخلايا الجذعية ولكن لم تسجل حالات نقص المناعة الأولي:

الدولة	عنوان الدراسة	نوع الزراعة	المجلة والسنة
الإمارات العربية المتحدة	تمهيد الطريق لزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في الإمارات العربية المتحدة: تجربة مركز واحد	الدم والاورام بالغين	Kaloyannidis P.,et al. blood Med. ((2024
الكويت	أنشطة زراعة نخاع العظم في الكويت	الدم والاورام بالغين واطفال	Al Shemmari, Salem H. and Ameen, Reem. Hematology/Oncology and (Stem Cell Therapy (2017
قطر	زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في قطر: الذكرى السنوية الأولى	الاورام بالغين فقط	Bakr M. et al. Hematol Oncol Stem (Cell Ther. (2017
سوريا	نتائج العلاج في مركز زراعة الخلايا الجذعية للأطفال في سوريا: تجربة مركز واحد	الدم والاورام أطفال	Khudari RA, Doba D, Esmandar A, Kheder M. Pediatr Transplant. ((2024

كيفية تنفيذ زراعة الخلايا الجذعية (HSCT) لعلاج أمراض ضعف المناعة الأولي (ضمأ) في الدول العربية: التحديات والاستراتيجيات العملية

How to Implement Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Primary Immunodeficiency Diseases (PID) in Arab Countries: Practical Strategies and Toolkit for Equitable Access

منية الودرني

قسم طب الأطفال لأمراض الدم والمناعة وزرع الخلايا الجذعية، المركز الوطني لزرع النخاع العظمي بتونس

جامعة تونس المنار كلية الطب بتونس

ملخص

تمثل أمراض ضعف المناعة الأولي (ضمأ) مجموعة من الاضطرابات الخطيرة التي قد يكون بالإمكان علاجها أو حتى الشفاء منها من خلال زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT). وعلى الرغم من فعاليتها المثبتة، فإن تدبير حالات ضمأ يتطلب معرفة دقيقة قبل وبعد الزرع، ولا يزال الوصول إلى هذا العلاج متفاوتًا بشدة في الدول العربية بسبب عدد من العوائق النظامية والبنيوية. تهدف هذه المراجعة إلى عرض أبرز التحديات التي تحد من توفر زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ في المنطقة، مثل نقص التشخيص، وقلة المراكز المتخصصة والكفاءات المدربة، والصعوبات المالية، وضعف البنية التحتية للرعاية بعد الزرع. كما تسلط الضوء على التفاوت في فرص الوصول للعلاج حسب الفئة العمرية ونوع العوز المناعي. وتقترح المراجعة استراتيجية متكاملة وعملية تركز على تعزيز التشخيص المبكر، وتوسيع البنية التحتية عبر مراكز إقليمية والتعاون الدولي، وتحسين آليات الدعم المالي، وتطوير نماذج فعالة للرعاية بعد الزرع. كما تؤكد على أهمية السجلات الوطنية والاستثمار في البحث العلمي، بما في ذلك العلاج الجيني، بهدف الدفع نحو جهود إقليمية منسقة بين مزودي الرعاية الصحية وصانعي السياسات والشركاء الدوليين لضمان الإنصاف وتحسين نتائج العلاج لمرضى ضمأ في الدول العربية..

الكلمات المفتاحية: زراعة الخلايا الجذعية، ضعف المناعة الأولي، الدول العربية، التشخيص المبكر، الرعاية بعد الزرع.

Abstract

Primary Immunodeficiency Diseases (PID) represent a group of life-threatening conditions that can often be effectively treated or even cured through Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Despite its proven efficacy, patients with primary immunodeficiency are complex and require specific knowledge for correct management before and after hematopoietic stem cell transplantation. Moreover, access to HSCT remains highly uneven across many Arab countries due to multiple systemic and structural barriers. This review outlines the key challenges limiting the availability of HSCT for PID patients in the region, including underdiagnosis, limited specialist centers and trained personnel, financial constraints, and inadequate post-

transplant care infrastructure. The work also explores disparities in access based on age and disease subtype. To address these issues, a comprehensive and feasible strategy is proposed, focusing on strengthening early diagnosis and awareness, expanding transplant infrastructure through regional hubs and international collaboration, improving financial support mechanisms, and developing robust post-transplant care models. Emphasis is also placed on the importance of national registries and investment in research, including gene therapy. This review aims to advocate for coordinated regional efforts among healthcare providers, policymakers, and international partners to bridge the access gap and improve outcomes for PID patients across Arab countries.

Keywords: Primary immunodeficiency, stem cell transplantation, Arab countries, early diagnosis, post-transplant care.

مقدمة

ضعف المناعة الأولي ضمأ هي مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الوراثية التي تهدد الحياة والناجمة عن تشوهات جينية تؤثر على الاستجابات المناعية. المظاهر السريرية الأكثر شيوعًا لدى الأطفال المصابين بضعف المناعة الأولي هي العدوى، والمناعة الذاتية، وتكاثر الخلايا اللمفاوية، والأورام الخبيثة. يعتبر زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي (HSCT) الخيار العلاجي الشافي الوحيد الفعال للعديد من للمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة الأولي ضمأ ، وخاصة العوز المناعي المشترك الشديد وعيوب الخلايا البلعمية ، حيث توفر إمكانية لإعادة تكوين جهاز المناعة وفي العديد من الحالات، الشفاء التام. توجد بعض المراكز العربية التي أسست برامج زراعة الخلايا الجذعية بشكل جيد لعلاج أمراض ضعف المناعة الأولي. ومع ذلك، فإن توفر وإمكانية الوصول إلى زراعة الخلايا الجذعية لا تزال غير موحدة في جميع الدول العربية، حيث تواجه بعض المناطق تحديات كبيرة في توفير هذا العلاج الذي ينقذ حياة العديد من مرضى ضمأ. تستعرض هذه المقالة اهم العراقيل التي تعترض تنفيذ هذه البرامج وتقترح الاستراتيجيات الممكنة لجعل زراعة الخلايا الجذعية أكثر توفرًا لمرضى ضمأ في الدول العربية، كما تقدم توصيات عملية للعاملين في مجال الرعاية الصحية وصانعي السياسات الصحية.

خصوصية عملية زرع الخلايا الجذعية لمرضى ضعف المناعة الأولي: تحضيرها إجرائها ومتابعتها

لا يزال المرضى الذين يعانون من أشكال حادة من ضعف المناعة الأولي يواجهون تحديات كبيرة من المضاعفات المتعلقة بالزرع على المدى القصير والطويل. علاوة على ذلك، فإن حالات المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة الأولي معقدة ويتطلبون معرفة محددة للإدارة الصحيحة قبل وبعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. في حالات ضعف المناعة الأولي، يمكن إجراء زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) باستخدام عدة طرق، ويتم اختيار النهج المحدد بناءً على حالة المريض الأساسية، وحالته المناعية، وتوافر متبرعين مناسبين:

تحضير المرضى: تعتبر مرحلة ما قبل الزرع لمرضى ضعف المناعة الأولي معقدة بسبب الحاجة إلى تقييم دقيق للحالة المناعية وحالة العدوى. غالبًا ما يعاني مرضى ضعف المناعة الأولي من عدوى مزمنة، أو متكررة، أو مظاهر مناعة ذاتية، أو خلل في وظائف الأعضاء، مما يعقد نظام التكييف. يجب معايرة استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أثناء التكييف، مثل العلاج الكيميائي أو الإشعاعي، بعناية لتجنب السمية المفرطة، حيث غالبًا ما يكون لدى هؤلاء المرضى احتياطيات مناعية محدودة. علاوة على ذلك، يتضمن التحضير للزرع لدى هؤلاء المرضى ضمان حالة تغذية كافية، وإدارة العدوى، وتصحيح المشكلات المصاحبة، مثل المناعة الذاتية أو التشوهات الدموية.

إجراء عملية زرع الخلايا الجذعية: يمثل الزرع نفسه العديد من التحديات. إحدى العقبات الأكثر أهمية هي العثور على متبرع متطابق بشكل مناسب. بالإضافة إلى تحديات مطابقة المتبرعين، يظل خطر داء الطعم حيال المضيف (GVHD)، خاصة في عمليات الزرع نصف المتطابقة، مصدر قلق كبير. يمكن أن تؤدي هذه الحالة إلى مضاعفات حادة، بما في ذلك فشل الأعضاء، وتتطلب علاجًا مكثفًا مثبطًا للمناعة بعد الزرع. علاوة على ذلك، غالبًا ما يعاني مرضى عوز المناعة الأولي من عدوى مزمنة، مما قد يزيد من خطر الإصابة بالأمراض والوفيات بعد الزرع. تتطلب عملية الزرع لدى هؤلاء المرضى مراقبة دقيقة للعلامات المبكرة للعدوى أو رفض الطعم أو فشله، بالإضافة إلى الإدارة الدقيقة للحالات الموجودة مسبقًا.

المتابعة بعد الزرع: تعتبر الرعاية بعد الزرع ضرورية وطويلة الأمد. يكون مرضى ضعف المناعة الأولي معرضين بشكل كبير لخطر الإصابة بالعدوى خلال المراحل المبكرة من التعافي بسبب تأخر إعادة تكوين المناعة. إنهم يحتاجون إلى مراقبة دقيقة للمضاعفات مثل رفض الطعم أو الانغراس المتأخر أو انتكاس نقص المناعة الأساسي. حتى بعد نجاح عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، فإن المتابعة المستمرة ضرورية لإدارة المضاعفات مثل داء

الطعم حيال المضيف، أو اضطرابات المناعة الذاتية الثانوية، أو خطر الإصابة بالأورام الخبيثة المرتبطة بالعلاج المثبط للمناعة على المدى الطويل. تستمر الحاجة إلى تقييمات مناعية منتظمة وتطعيم ومراقبة العدوى لفترة طويلة بعد الزرع، حيث قد يحتاج المرضى إلى علاج بالغلوبولين المناعي لفترة طويلة وتدابير داعمة أخرى للحفاظ على وظيفة المناعة.

العوائق أمام زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ في الدول العربية

الطريق نحو جعل زراعة الخلايا الجذعية متاحة على نطاق واسع لمرضى ضمأ في الدول العربية مليء بالتحديات المتعددة. وتشمل هذه العوائق أحيانا محدودية الوعي بهذه الامراض والقدرات التشخيصية، نقص الخبرة والمرافق المتخصصة، القيود المالية، فضلا عن محدودية الوصول إلى الخدمات بناءً على الفئة العمرية ونوع المرض.

أول عائق هو الوعي المحدود والتشخيص المتأخر. غالبًا ما يتم تشخيص الأمراض المناعية الأولية بشكل غير دقيق أو خاطئ، مما يؤدي إلى تأخير العلاج وإحالة المرضى إلى مراكز زراعة الخلايا الجذعية. كما أن هناك نقصًا في الوعي بشأن توفر وفوائد زراعة الخلايا الجذعية بين مقدمي الرعاية الصحية في العديد من المناطق، مما يساهم في تأخير التشخيص والعلاج المناسب.

أما العائق الثاني فهو محدودية توفر الخبرة والمرافق. تعتبر زراعة الخلايا الجذعية إجراءً عالي التخصص يتطلب بنية تحتية طبية متقدمة. بينما توجد بعض الدول العربية التي تحتوي على مراكز زراعة متخصصة، إلا أن توفر هذه المراكز لا يزال محدودًا، حيث توجد مرافق قليلة قادرة على إجراء زراعة الخلايا الجذعية من متبرع خيفي أو علاج بعض الحالات المعقدة للأمراض المناعية الأولية. وهذا يزيد من تعقيد الوضع بسبب نقص المتخصصين المدربين، خاصة في البلدان ذات الأنظمة الصحية الأقل تطورًا.

العائق الثالث هو الحاجز المالي. تعتبر زراعة الخلايا الجذعية إجراءً مكلفًا يشمل تكاليف البحث عن المتبرعين، والتحضير قبل الزراعة، وإجراء الزراعة نفسها، والمتابعة طويلة الأمد. غالبًا ما تكون العبء المالي عائقًا كبيرًا، خاصة في البلدان التي لا تغطي أنظمة التأمين الصحي العام هذه العلاجات المعقدة أو حيث لا يغطي التأمين الخاص مثل هذه العلاجات.

العائق الرابع يتعلق بمحدودية الوصول إلى الخدمات بناءً على الفئة العمرية ونوع المرض. في بعض المناطق، تكون زراعة الخلايا الجذعية متاحة بشكل رئيسي للمرضى الأطفال، بينما قد يتم استبعاد البالغين أو يواجهون تحديات كبيرة في الوصول إلى الرعاية. بالإضافة إلى ذلك، قد لا تتوفر بروتوكولات علاجية لبعض أنواع ضمأ، مما يحد من الوصول إلى زراعة الخلايا الجذعية لتلك الحالات المحددة.

وأخيرًا، تعتمد نجاحات زراعة الخلايا الجذعية على الرعاية الممتازة بعد الزراعة، بما في ذلك إدارة مرض الطُعم ضد المضيف (GVHD)، والعدوى، والعلاج المناعي. للأسف، تفتقر العديد من المناطق إما إلى الادوية الضرورية او الى الفرق الطبية اللازمة لإدارة احتياجات ما بعد الزراعة المعقدة لمرضى ضمأ.

استراتيجيات تحسين الوصول إلى زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ في الدول العربية

نظرًا لهذه العوائق، يمكن تنفيذ العديد من الاستراتيجيات لتحسين الوصول إلى زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ.في الدول العربية. تركز هذه الاستراتيجيات على تحسين الوعي، توسيع البنية التحتية، معالجة القيود المالية، وتطوير أنظمة رعاية ما بعد الزراعة المتخصصة.

أولاً: تعزيز التشخيص المبكر

يعد تحسين التشخيص المبكر والوعي بالأمراض المناعية الأولية أمرًا بالغ الأهمية لزيادة عدد المرضى المحالين إلى زراعة الخلايا الجذعية. يمكن تحقيق ذلك من خلال برامج التعليم والتدريب. يمكن أن توفر ورش العمل الوطنية والإقليمية، والمؤتمرات، والمنصات الإلكترونية التعليم لمقدمي الرعاية الصحية، خاصة في المناطق الريفية أو النائية ، حول الأعراض المبكرة للأمراض المناعية الأولية وفوائد زراعة الخلايا الجذعية. علاوة على ذلك، يمكن أن يساعد تضمين ضمأ وزراعة الخلايا الجذعية في مناهج كليات الطب في زيادة الوعي بين الأطباء المستقبليين. إضافة إلى ذلك، يمكن أن تساعد إنشاء سجلات وطنية أو إقليمية للأمراض المناعية الأولية في تحسين الاكتشاف المبكر ومتابعة الحالات، وتسهيل التنسيق بين مقدمي الرعاية الصحية لضمان حصول المرضى على الرعاية المناسبة في الوقت المناسب.

ثانيًا: توسيع توفر زراعة الخلايا الجذعية

زيادة توفر زراعة الخلايا الجذعية أمر بالغ الأهمية لضمان حصول جميع مرضى لمرضى ضمأ على العلاج الذي يحتاجونه. تشمل المبادرات الرئيسية إنشاء مراكز زراعة إقليمية والتعاون مع المراكز الدولية. سيساعد إنشاء مراكز إقليمية لزراعة الخلايا الجذعية التي تخدم عدة دول على تحسين استغلال الموارد وتوفير خدمات زراعة شاملة، بما في ذلك جمع الخلايا الجذعية، التحضير قبل الزراعة، والرعاية بعد الزراعة. يمكن أن تتغلب هذه الطريقة على محدودية البنية التحتية في البلدان الأصغر أو الأقل تطورًا. يمكن أن يسهل التعاون مع مراكز الزراعة الدولية والعربية المرموقة نقل المعرفة وتبادل الموارد، مما يسمح للمراكز المحلية بتحسين قدراتها وتقديم خدمات الزراعة لعدد أكبر من المرضى.

ثالثًا: معالجة العوائق المالية

من أجل جعل زراعة الخلايا الجذعية متاحة، من الضروري تقليل العبء المالي على المرضى وأسرهم. تشمل الاستراتيجيات الممكنة تغطية التأمين الصحي، والحملات التمويلية، والمبادرات الخيرية، وتمويل الحكومات والمنظمات غير الحكومية. يمكن أن تسهم الدعوة لإدراج زراعة الخلايا الجذعية لعلاج ضمأ في برامج التأمين الصحي الوطني في جعل العلاج في متناول عدد أكبر من المرضى بتكلفة أقل .يمكن تشجيع شركات التأمين الخاصة على تغطية تكاليف الزراعة، خاصة للأمراض القابلة للعلاج لدى الأطفال. يمكن أن تساعد حملات

التمويل الجماعي والتعاون مع المؤسسات الخيرية في دعم الحالات الفردية وتوفير الإغاثة المالية للعائلات التي تكافح لتحمل تكاليف الزراعة. يمكن أن تساهم الحكومات والمنظمات غير الحكومية في إنشاء آليات تمويل لمساعدة الأسر في تغطية تكاليف زراعة الخلايا الجذعية، خاصة للمرضى الأكثر ضعفًا.

رابعًا: تعزيز الرعاية بعد الزراعة

تعد الرعاية الفعالة بعد الزراعة أمرًا بالغ الأهمية لضمان النجاح على المدى الطويل وتحسين نتائج المرضى. تشمل الخطوات اللازمة لتطوير أنظمة رعاية ما بعد الزراعة تشكيل فرق رعاية متعددة التخصصات تشمل أطباء الزراعة، أطباء المناعة، المستشارين الجينيين، أطباء الأمراض المعدية، وغيرهم من مقدمي الرعاية الصحية لضمان تقديم رعاية شاملة للمرضى قبل الزراعة وبعدها. يمكن أن يساعد استخدام الطب عن بُعد والمراقبة عن بُعد في توسيع الرعاية بعد الزراعة للمناطق النائية، مما يسمح للأطباء بمراقبة تعافي المرضى وإدارة المضاعفات دون الحاجة إلى زيارات مستشفى متكررة.

خامسًا: تعزيز البحث والتطوير

من الضروري تحسين نتائج زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ. ينبغي للدول العربية تعزيز البحث السريري في هذا المجال. من خلال تشجيع البحث حول نتائج زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضمأ في الدول العربية، يمكن فهم التحديات الفريدة التي تواجهها المنطقة وتطوير بروتوكولات علاجية مخصصة. بالإضافة إلى زراعة الخلايا الجذعية، قد توفر العلاج الجيني بديلاً محتملاً لعلاج بعض أنواع ضمأ. يمكن أن يساهم البحث في تقنيات العلاج الجيني في توفير مسار آخر للشفاء وتقليل الاعتماد على زراعة الخلايا الجذعية.

الخاتمة

ضمان الوصول العادل إلى زراعة الخلايا الجذعية لمرضى ضعف المناعة الأولي ضمأ في الدول العربية يتطلب اتباع نهج متعدد الجوانب يعالج العراقيل النظامية والتحديات المحلية على حد سواء. من خلال تحسين التشخيص المبكر، وتهيئة البنية التحتية، ومعالجة القيود المالية، وتطوير أنظمة رعاية ما بعد الزراعة المتخصصة، بالإضافة إلى تحسين الوصول إلى الرعاية الصحية عبر تأمين تغطية شاملة لخدمات الزرع وتوسيع نطاق البحث العلمي في هذا المجال يمكن للدول العربية تحقيق تقدم كبير نحو توفير زراعة الخلايا الجذعية لجميع مرضى ضمأ .ان التعاون بين مقدمي الرعاية الصحية، وصانعي السياسات، والشركاء الدوليين، والمراكز العربية التي تمتلك برامج زراعة خلايا جذعية راسخة أمر أساسي في جعل هذا العلاج المنقذ للحياة متاحًا بشكل واسع، مما يؤدي في النهاية إلى تحسين جودة الحياة وترفيع معدل البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يعانون من امراض ضعف المناعة الأولي في جميع أنحاء المنطقة.

المراجع

1. الجرف، م.، باسكيني، م. سي، بولانيوس-ميد، ج.، وآخرون. توصيات الشبكة العالمية لزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم ونخاع العظم لإنشاء برنامج لزراعة الخلايا الجذعية في البلدان ذات الموارد المحدودة، الجزء الثاني: الاعتبارات السريرية والفنية والاجتماعية الاقتصادية. بيولوجيا الدم وزراعة نخاع العظم، 2019، 25(12): 2330–2337.
2. أحمد، س. أ، الحسن، أ، محفوظ، ر، وآخرون. الأولويات الاستراتيجية لزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في منطقة EMRO. علاج الأورام الدموية وزراعة الخلايا الجذعية، 2023، 16(3): 162–169.
3. غرينكس، هـ ت، موهتي، م، الجرف، م، وآخرون. تقرير خاص: ملخص ورشة العمل الثامنة لشبكة الزراعة العالمية للدم ونخاع العظم حول الوضع والقضايا المتعلقة بزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في دول الشرق الأدنى، التي عُقدت في باكستان في 23-22 سبتمبر 2022. علاج الأورام الدموية وزراعة الخلايا الجذعية، 2024، 17(3): 190–199.
4. أغموهمادي، أ، رضائي، ن، موين، م، وآخرون. سجل ME-NA-IEI: دراسة مسحية لاضطرابات نقص المناعة الأولية في منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا. مجلة المناعة السريرية، 2021، 41: 1339–1351.
5. باسويج، ج. ر، وآخرون. استخدام تقنيات زراعة الخلايا الجذعية والعلاج الخلوي في أوروبا والدول المرتبطة بها. باستخدام بيانات مسح النشاط لعام 2022 لتحليل العلاقة بين العوامل الاقتصادية والديموغرافية. تقرير من EBMT زراعة نخاع العظام، 2025، 60: 227–236.
6. كاستانيولي ر، ديلمونتي أوم، كالتزوني إ، نوتارانجيلو إل دي. زرع الخلايا الجذعية الدموية في أمراض العوز المناعي الأولي: الوضع الحالي والآفاق المستقبلية. مجلة طب الأطفال الأمامي. ٨ أغسطس ٢٠١٩؛ ٧:٢٩٥.
7. أ. س. لانكستر وآخرون. إرشادات فرقة العمل المشتركة بين الجمعية الأوروبية لزراعة النخاع (EBMT) والجمعية الأوروبية لنقص المناعة الأولي (ESID) لزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في حالات أخطاء المناعة الخلقية. نُشر في مجلة زراعة نخاع العظم. (DOI: 10.1038/s41409-021-01378-8

مراجعة للأدبيّات الطبّية حول أمراض عوز المناعة الأوّلي في العالم العربي: نحو خارطة طريق في أفق 2030

A review of the medical literature on Primary Immunodeficiency Diseases in the Arab world: Towards a roadmap to 2030

أحمد بن عبد العزيز [1,2,3]، أسماء بن عبد العزيز [1,4]، يوسف زنينة [3]، سليمة البرادعي [1,3]، نادية عليّة [1]، محمد خليل [1,3]

1. مستشفى سهلول بسوسة (تونس)
2. كلية الطبّ "ابن الجزّار". جامعة سوسة (تونس)
3. مخبر البحث "قياس ودعم أداء المستشفيات" LR 19 SP 01
4. كلية الصّيدلة بالمنستير. جامعة المنستير (تونس)

الأستاذ الدكتور
أحمد بن عبد العزيز

أستاذ الطبّ الوقائي وطبّ المجتمع (الصّحة العامّة) بكلية الطبّ "ابن الجزّار" بسوسة (جامعة سوسة، تونس)

مدير نظم المعلومات (DSI) بالمركز ألاستشفائي الجامعي سهلول بسوسة (تونس)

رئيس مخبر البحث LR19SP01 "قياس ودعم أداء المؤسّسات الصّحية"

مؤسّس ورئيس الشبكة المغاربيّة: بيداغوجيا - بحث - نشر في العلوم الصّحّية (PRP2S)

Abstract

Objective: Describing the editorial, methodological and thematic profile of scientific publications on Primary Immunodeficiency Diseases in the Arab World during the five-year period 2020-2024.

Methods: Based on the MeSH descriptor 'Primary Immunodeficiency Diseases' (PID), combined with the names of 22 Arab countries, this bibliometric study was conducted on MEDLINE, via Web of Science, analyzing all available bibliographic fields. The number of authors was limited to researchers from the Arab world who had co-authored at least two publications during the study period. Visualization of author and research topic clusters was carried out using VOS Viewer.

Results: During the five-year study period, 156 publications from the Arab world were indexed under the PID descriptor, published by 86 scientific journals, and tagged with 479 MeSH descriptors. These publications, often of the 'Case Reports' (19%) and 'Review Article' (15%) type, were mainly categorized under 'Immunology' (62%), "Pediatrics" (47%) and 'Genetics/Heredity' (39%). They were published particularly by the Journal of Clinical Immunology (15%) and Frontiers in Immunology (12%). Among the 119 co-authors of these publications, from 12 countries, the most prolific were AL-HERZ (Kuwait), BOUSFIHA (Morocco) and ADELI (Qatar). These studies were often retrospective in nature, focused on children and the problem of "Severe Combined Immunodeficiency", particularly in Egypt, Saudi Arabia, Oman and Morocco. In addition to the 'Genetics' approach (39%), notably 'Genetic Predisposition To Disease'

and 'Genetic Diseases Inborn', these publications also addressed "Immunology" (19%), including topics such as 'Immunologic Deficiency Syndromes' and 'Acquired Immunodeficiency Syndrome'. Visualization of these publications reveals collaboration between two sub-regions of the Arab world (Africa and Asia) with a strong focus on 'Hematopoietic Stem Cell Transplantation'.

Conclusion: The bibliometric analysis of PID publications in the Arab world highlights a dynamic editorial landscape, diverse methodological approaches, and a wide thematic range. This stresses the need to network researchers, following a unified and interdisciplinary approach (bridging basic, clinical and public health sciences), and aligning with local epidemiological priorities.

Keywords: Primary Immunodeficiency Diseases - Genetic Diseases, Inborn - Immunologic Deficiency Syndromes - Bibliometrics – MEDLINE – Arab World

مقدمة

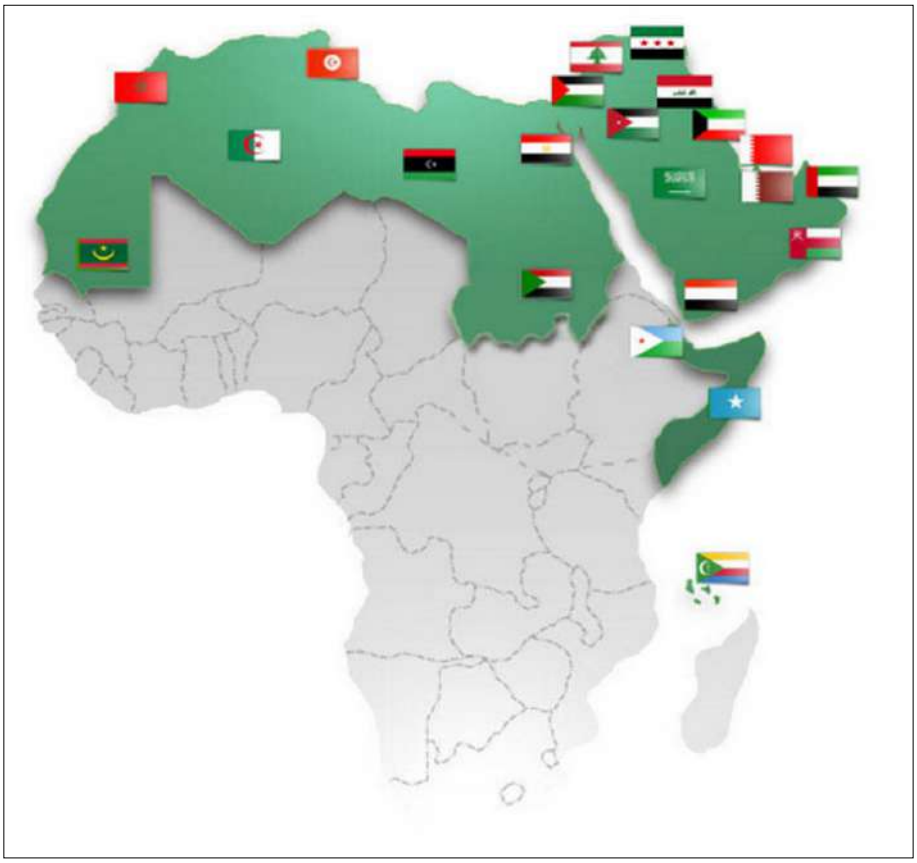
تشمل أمراض عوز المناعة الأوّلي، والتي تسمّى أيضًا "الأخطاء الخلقية في المناعة"، حاليًا حوالي 600 مرض تؤدّي عادّة إلى عدوى متكرّرة وخطيرة ومكلفة. على الرّغم من ندرتها الوبائيّة، فإنّ هذه المشاكل الصّحيّة المناعيّة الذاتيّة، والتّي تُعزى غالبا إلى طفرات جينيّة، تمثّل حالياً تحدّياً جديداً للصّحّة العامّة، خاصّة في البلدان ذات الدّخل المنخفض والمتوسّط. فللصّعوبات التّشخيصيّة والعلاجيّة، التي يستوجبها الكشف المبكّر عن هذه الأمراض وإدارتها سريرياً، تأثير سلبيٌّ على أداء النّظم الصّحّية الوطنيّة، التي أضنتها الأعباء الثلاث للمراضة: السّارية والمزمنة وما بعد الصّدمة. ممّا جعل العبء العام لأمراض عوز المناعة الأوّلي مرتفعا في الجناحين الرّئيسيّين للعالم العربي (شمال أفريقيا وغرب آسيا)، نتيجة لانتشار زواج الأقارب بين ساكنتها على نطاق واسع (حوالي 50%) من ناحية، وتأخّر التّشخيص والعلاج في أنظمتها الصّحّية من ناحية أخرى. إنّ التعقيدات البيولوجية وتنوّع المظاهر السّريريّة لهذه الأمراض المناعيّة، خاصّة عند حديثي الولادة، تستوجب مقاربة طبيّة متعدّدة التخصّصات، تدمج العلوم الأساسية (الوراثة، المناعة، الأحياء الدقيقة، الكيمياء الحيوية / الأحياء الجزيئي،...)، والعلوم السّريريّة (طبّ الأطفال، الأمراض المعدية، أمراض الدّم، الأمراض الجلديّة، علم الأورام،...) وعلوم الصّحة العامّة (الوبائيات، الإدارة الصّحية، علم النفس، علم الاجتماع،...) معا. فهذه المقاربة ضروريّة لفهم شامل و وتدبير متكامل للأمراض المعقدّة. ومن هنا تأتّت الحاجة الماسّة إلى تعاون مكثّف ودائم بين الباحثين العلميّين والممارسين السّريريّين وخبراء الصّحة العامّة. ولا يزال هذا النموذج المندمج للأنظمة الصّحّية الوطنيّة (مهنيّا وأكاديميّا وتنظيميّا) ضعيف التّنفيذ عموما في منطقة شمال أفريقيا و غرب آسيا. فالبحث العلمي ببلدان العالم العربي، يواجه في مجال الطبّ الحيوي، تشتّتًا واسعًا في محاور المنشورات العلمية واستهدافًا ضعيفًا للأولويّات المجتمعيّة للسّكان المحلّيين، نتيجة لقلّة التّبادل المعرفي و المهني و المجتمعي بين الباحثين البيولوجيين وأطبّاء المستشفيات وأسر المرضى. تشكّل كلّ هذه العوامل معوّقات لتطوير الابتكار المعرفي و العملي، خاصّة فيما يتّصل بالأمراض المستجدّة والنّادرة بما في ذلك أمراض عوز المناعة الأوّلي. و يعتبر التوثيق الببليومتري والتمثيل البصري لأطياف المنشورات العلميّة في هذا المجال، قاعدة ضروريّة للتخطيط المتعدّد المهن والتّوافقي، لإنشاء خارطة طريق ضامنة لتطوير بحث عميق متعدّد التخصّصات والمراكز، ومبتكر علميًا ومجتمعيًا، و موجّه لصنّاع القرار القاعدي و المركزي، نحو تدبير أكثر فعاليّة وكفاءة وعقلانية لهياكل البحث والرّعاية والتدريب. تهدف هذه الدّراسة إلى توصيف النّمط التحريري والمنهجي والموضوعاتي للمقالات العلمية الطبّية الحيويّة بالعالم العربي حول أمراض عوز المناعة الأوّلي، خلال الخماسيّة المنصرمة 2020-2024، و اقتراح إستراتيجيّة شاملة لتحسين الإنتاجيّة العلمية والرّؤية الأكاديميّة والمسؤوليّة المجتمعيّة، في هذا المجال، بحلول عام 2030.

الموادّ والطّريقة

أجريت هذه الدّراسة الببليومترية على قاعدة بيانات MEDLINE، خلال سنوات 2020-2024، من خلال الواصف (MeSH) "أمراض عوز المناعة الأوّلي". تشمل هذه الكلمة المفتاحيّة حسب ميدلاين "أمراض ومتلازمات نقص المناعة الوراثيّة النّاتجة عن طفرات في الجينات المسؤولة عن المناعة، والتّي تتميّز عمومًا بزيادة قابلية الإصابة بالأمراض المُعدية و ترتبط غالبًا بمظاهر أمراض المناعة الذاتيّة". أُضيف هذا الواصف إلى قاموس MeSH عام 2020، ليحل بديلا عن الكلمة المفتاحيّة القديمة "متلازمات نقص المناعة" (بين عامي 1972 و2019). ويفضّل هذا المصطلح حاليا في اثني عشر واصفًا فرعيًا، (مؤطّر 1). حلّلت قاعدة البيانات عبر منصّة Web Of Science (WoS)، شاملة لمجموع 22 دولة، مكوّنة لجامعة الدّول العربية (مؤطّر 2). استخرجت نتائج هذا البحث الوثائقي خلال يوم دراسيّ واحد (11 مارس 2025) و حلّلت بياناتها وفقًا لخصائص المقالات التحريريّة (أنواع النّشر،

مؤطّر 1: الهياكل الشّجريّة لواصف "أمراض عوز المناعة الأوّلي" في قاموس MeSH لقاعدة بيانات MEDLINE (مارس 2025).

اللّغة العربيّة	اللّغة الفرنسيّة	اللّغة الانجليزيّة
رَنَحُ تَوَسُّعِ الشُّعَيرات	Ataxie-télangiectasie	Ataxia Telangiectasia
مُتَلازِمَةُ بلُوم	Syndrome de Bloom	Bloom Syndrome
متلازمة شدياق - هيكاشي	Syndrome de Chediak-Higashi	Chediak-Higashi Syndrome
امراض عوز المتمم الوراثي	Déficits héréditaires en complément	Hereditary Complement Deficiency Diseases
وَذَمَةٌ وِعائِيَّةٌ عَصَبِيَّةٌ وِراثِيَّة	Angio-oedèmes héréditaires	Angioedemas, Hereditary
متلازمة نقص المناعة فرط الغلوبولين المناعي M	Syndrome d'hyper-IgM	Hyper-IgM Immunodeficiency Syndrome
متلازمة نقص المناعة فرط الغلوبولين المناعي M النمط 1	Syndrome d'hyper-IgM lié à l'X	Hyper-IgM Immunodeficiency Syndrome, Type 1
مُتَلازِمَة جوب	Syndrome de Job	Job Syndrome
متلازمة نقص التصاق الكريات البيض	Déficit d'adhérence leucocytaire	Leukocyte-Adhesion Deficiency Syndrome
عَوَزٌ مَناعِيٌّ مُشْتَرَكٌ وَخيم	Immunodéficience combinée grave	Severe Combined Immunodeficiency
داءُ العَوَزِ المَناعِيِّ المُشْتَرَك المرتبط بالصبغي اكس	Immunodéficiences combinées graves liées à l'X	X-Linked Combined Immunodeficiency Diseases
مُتَلازِمَة فيسكوت-آلدريك	Syndrome de Wiskott-Aldrich	Wiskott-Aldrich Syndrome



مؤطّر2: الدّول الأعضاء الاثنان و العشرون في جامعة الدّول العربيّة (مارس 2025).

مجالات البحث، المجلاّت العلمية،...)، والمنهجية (مجموعات المراضة، البلدان، تصميمات الدّراسة، المؤهّلات،...) والموضوعاتيّة، من خلال واصفات الفهرسة. اقتصر توزيع المؤلفين لهذه المنشورات العلميّة وتشكيل شبكاتهم، على الباحثين العاملين في الهياكل المهنيّة و/ أو الأكاديميّة بالعالم العربي، و الذّين ألّف كل واحد منهم، ما لا يقلّ عن مقالين مفهرسين خلال فترة الدّراسة 2020-2024.

النتائج

فهرست قاعدة البيانات MEDLINE يوم استشارتها (11 مارس 2025) عبر منصّة WoS، 156 منشورًا علميًا في مجال الطبّ الحيوي، بكلّ بلدان العالم العربي، حسب واصف "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، خلال الفترة الخماسيّة 2020-2024. صنّفت هذه المقالات وفق 19 نوعًا من المنشورات و 53 مجالًا بحثيًا، و نشرت ب 86 مجلّة علمية، وقّع عليها من قبل 2132 مؤلفً، و فهرست بواسطة 479 واصفً MeSH و 37 مؤهّلً.

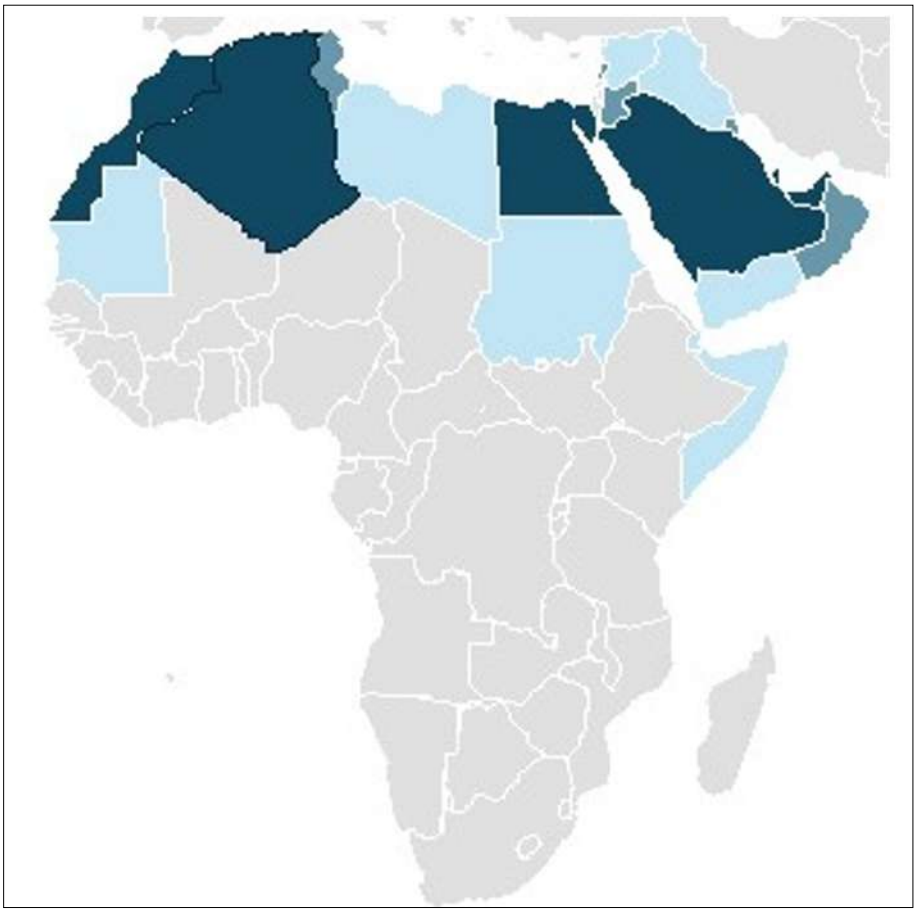
النّمط التّحريري

مثّل "تقرير الحالّة" (19%) و"مقالة المراجعة" (15%) نمطي النّشر الأكثر تحريرا في العالم العربي في مجال "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، في حين كانت الدّراسات التاليفيّة للأدبيّات الطبّية الحيويّة ("المراجعة المنهجيّة"، "التحليل التلوي"، "دليل الممارسة") نادرة. خلال فترة الدّراسة، شارك باحثو العالم العربي في توقيع ثماني منشورات فقط من نوع "دراسة متعدّدة المراكز" و"دراسة مقارنة" واحدة. صنّفت مقالات العالم العربي المتعلّقة بأمراض عوز المناعة الأوّلي أساسا، في أقسام: "علم المناعة" (62٪)، "طبّ الأطفال" (47٪) و"علم الوراثة" (39٪). بالإضافة إلى التّخصّص السّريري "الأمراض المعدية" (عدد=38)، تعلّقت هذه المنشورات خاصّة بالعلوم البيولوجيّة: "أمراض

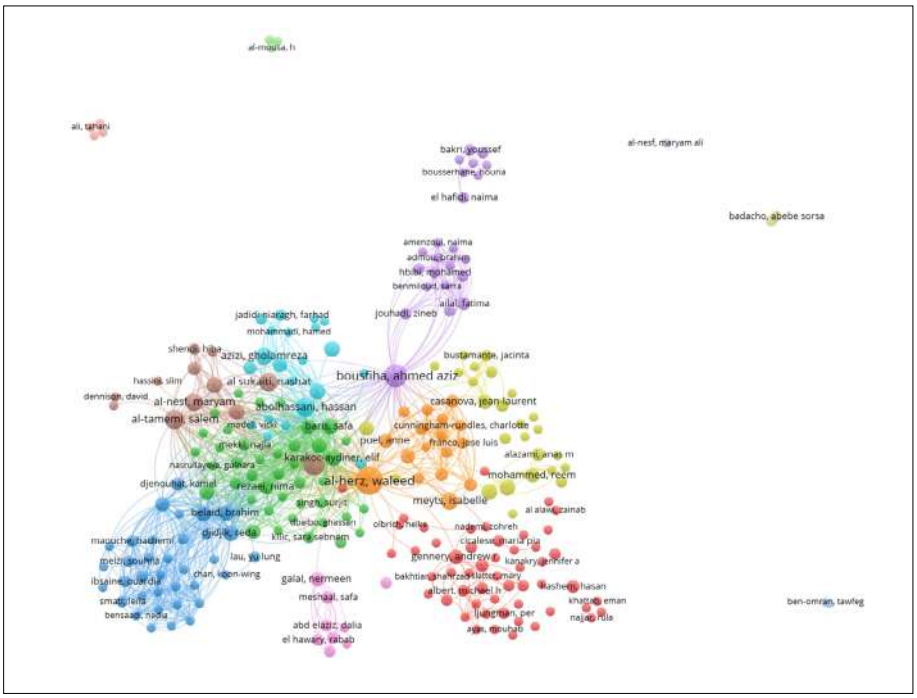
الدمّ" (عدد=50)، "الكيمياء الحيويّة / البيولوجيا الجزيئيّة" (عدد=41) و "علم الأحياء الدّقيقة" (عدد=23). في حين تصدّرت مجلّتا: "Journal of Clinical Immunology" (15٪) و"Frontiers in Immunology" (12٪) توزيع أدبيّات العالم العربي في "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، نُشرت إحدى عشرة مقالة في ستّ مجلّات مسجلّة ببلدانه: "مجلّة قطر الطبّية"، "تونس الطبّية"، "المجلّة المصرية لعلم المناعة"، "حوليّات الطبّ السّعودي"، "المجلّة الطبّية السّعودية"، "مجلّة جامعة السّلطان قابوس الطبّية". وباستثناء ورقة بحثية واحدة، فإنّ جميع هذه المقالات بالعالم العربي قد حرّرت باللّغة الإنجليزية. من بين الموقّعين على هذه المنشورات المضمّنة حول "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، انتمى 119 مؤلّفا إلى هياكل بحثية في العالم العربي، من بينهم: "وليد الحرز" (18 مقالاً) في الكويت، و"أحمد عزيز بوصفيحة" (12 مقالاً) في المغرب، و"مهدي العادلي" (11 مقالاً) في قطر. كما توزّع المؤلّفون على 12 دولة (شكل 1) غطّت جناحي العالم العربي: الأفريقي ("الجزائر"، "المغرب"، "مصر"، تونس) والآسيوي ("المملكة العربيّة السّعودية"، "قطر"، الإمارات العربيّة المتّحدة، الأردن، الكويت، لبنان، عمان، سوريا). وبرغم ذلك، استمرتّ بعض فرق البحث المهتمّة بأمراض عوز المناعة الأوّلي في العمل البحثي المنفرد (شكل 2).

النّمط المنهجي

حسب الكلمات الواصفة MeSH لمقالات العالم العربي حول "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، كانت الفئة السّكانية الأكثر دراسة هي "الطّفل" (54٪)، تليها "البالغ" (15٪) ثمّ "المسنّ" (5٪). كما كانت البلدان الأعلى تواترا في الكلمات المفتاحيّة لهذه المنشورات "مصر"، و"المملكة العربيّة السّعوديّة"، و"عُمان"، و"المغرب". فهرست الواصفتان "شمال أفريقيا" و"الشرق الأوسط" مقالتين فقط في منشورات العالم العربي. أنواع الدّراسات السّائدة حول "أمراض عوز المناعة الأوّلي" في العالم العربي، كانت غالبا "استرجاعيّة" (17%) أو "مقطعيّة" (6%). في ما يتعلّق بفئات البحث، كان الواصف الأكثر تكرارًا "نقص المناعة المشترك الشّديد" (6%)، إضافة إلى "أمراض عوز المناعة الأوّلي" (33%).



الشّكل 1: خريطة توزّع 119 مؤلفًا من العالم العربي، في توقيع المنشورات العلميّة الطبّية الحيويّة المتعلّقة بـ "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، بين عامي 2020 و 2024 (MEDLINE)



الشّكل 2: شبكة مؤلّفي 156 منشورًا علميًا في مجال الطبّ الحيوي من العالم العربي، مُفهرسا حسب واصف "أمراض نقص المناعة الأوّلي"، في قاعدة بيانات2020 (2024-MEDLINE)

من بين "مؤهّلات" المقالات المضمّنة، كان "علم الوراثة" (39%) مجال البحث الرّئيسي، متبوعا بالمجالات الخمسة التّالية: "التّشخيص" (22%)، "علم الأوبئة" (21%)، "علم المناعة" (19%)، "العلاج" (17%) و"المضاعفات" (12%).

النّمط الموضوعاتي

خلال الخماسيّة الماضية، فهرست المنشورات الخاصة بأمراض عوز المناعة الأوّلي في العالم العربي، بالإضافة إلى مجال علم الوراثة ("الاستعداد الوراثي للأمراض"، "الأمراض الوراثيّة الخلقيّة")، في مجال علم المناعة بما في ذلك "متلازمات نقص المناعة"، "متلازمة نقص المناعة المكتسب"، "نقص المناعة المتغيّر المشترك"، "أمراض المناعة الذاتيّة" و"أمراض الجهاز المناعي". كانت الأمراض المعدية الأكثر شيوعًا بين أوصاف هذه المنشورات أساسا: "عدوى فيروس نقص المناعة البشريّة"، و"كوفيد19-"، و"عدوى الجهاز التنفّسي"، و"السّل". اهتمت بعض المقالات في العالم العربي أحيانا بالموضوعات التاليّة: "زواج الأقارب" (عدد=7)، "السّجلاّت" (عدد=7)، "قابليّة الإصابة بالمرض" (عدد=5) و"جودة الحياة" (عدد=4). و تبيّن شبكة الواصفات الرئيسية لمنشورات العالم العربي حول "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، خلال الفترة 2020-2024، مركزية المواضيع التّالية: "زراعة الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدّم"، "عدوى فيروس نقص المناعة البشريّة"، "كوفيد19-"، "نقص المناعة المشترك الشّديد"، "نقص غاما غلوبولين الدّم"، و"الاستعداد الوراثيّ للإصابة بالأمراض".

المناقشة

يعتبر العالم العربي ذي اختطار لأمراض عوز المناعة الأوّلي، وذلك بسبب انتشار زواج الأقارب بين السّاكنة ونتيجة لتعقيد التّشخيص المبكّر لها وتدبيرها الرّشيد، تطابقا مع الطبّ المؤسس على القرائن و على انتظارات المرضى و عائلاتهم. وتوفّر الدّراسة البيبليومترية للمنشورات الخاصّة بهذه الفئة من الأمراض المناعيّة و الوراثيّة، لصنّاع القرار والباحثين في العالم العربي، بيانات إحصائية لتسليط الأضواء و رسم خريطة طيف المقالات العلميّة (فرق البحث، مواضيع الدّراسة) وتحديد الأوّلويّات البحثيّة العلميّة، لتطويرها نحو مزيد من الرّشاد والملاءمة. وتعتبر هذه الدّراسة التّوثيقيّة ضرورية لتطوير خارطة الطّريق، خلال السّنوات المقبلة، لتحسين الإنتاجيّة العلميّة المتعلّقة بأمراض عوز المناعة الأوّلي، وضمان المزيد من المعرفة العلمية وأنشطة الرّعاية الصّحّية، الأفضل ارتباطا باحتياجات السّاكنة. وعلى رغم الاهتمام المبكّر بأمراض عوز المناعة الأوّلي في العالم العربي منذ بضع عقود، و الشّراكة مع فرق بحث رائدة في العلوم الأساسية والتخصّصات السّريريّة، في بلدان غالباً ما كانت مواردها البشريّة / الماديّة محدودة مقارنة مع العبء العامّ للمراضة، لم تنجز أية دراسة توثيقيّة إلى حدّ اليّوم حول الخصوصيّات الإقليميّة (التحريريّة والمنهجيّة والموضوعاتيّة) لمنشوراتها. ومن هنا تكمن أهميّة هذا البحث البيبليومتري المستخدم لأدوات تحليل وتشبيك الأدبيّات الطبيّة الحيويّة العلميّة، والتي ربّما قلّلت قليلا بعض صعوباتها المنهجيّة صدقيّة النّتائج، دون تغيير صحّة الاستنتاجات والتّوصيّات. ومن بينها أحاديّة قاعدة البيانات وتحليلها البيبليومتري المرتبط بدرجة التّوافق بين أساليب الفهرسة لمنصّتي WoS من Clarivate وMEDLINE عبر PubMed. ومع ذلك، فمن المعروف حاليًا أنّ قاعدة MEDLINE تظلّ المرجع الدّولي المهيمن للمجلاّت العلميّة النّزيهة والمرئيّة وأنّ التّوثيق العلمي يتّجه نحو مزيد من التّطابق بين قواعد البيانات العالميّة. تظهر هذه الدّراسة البيبليومتريّة أنّ الاثنين و العشرين دولة في العالم العربي قد أنتجت، خلال الفترة 2020-2024، 156 منشورًا علميًا خاصًا بأمراض عوز المناعة الأوّلي، وقّع عليها بشكل رئيسي 119 مؤلفًا (كتب كلّ واحد منهم منشورين مفهرسين على الأقلّ خلال السّنوات الخمس الماضية)، يعملون في 12 بلدا عربيًا. وقد شملت خريطة هذه المنشورات بالعالم العربي، منطقتي شمال أفريقيا (الجزائر، مصر، المغرب) وغرب آسيا (المملكة العربيّة السّعوديّة، قطر، الإمارات العربيّة المتّحدة)، معظمها من نوع "تقارير الحالّة"، مصنّفة ضمن "علم المناعة" أو "طبّ الأطفال" أو "علم الوراثة". وركّزت هذه المنشورات على موضوع "نقص المناعة المشترك الشّديد"، وفقًا لنهجين رئيسيّين: جيني "الاستعداد الوراثي للإصابة بالمرض"، و مناعي "متلازمات نقص المناعة". بالإضافة إلى تأكّد التعاون العلمي بين منطقتي العالم العربي (الأفريقيّة والآسيويّة)، فإنّ التشبيك المرئي لهذه المقالات يوضّح التوافق حول موضوع "زراعة الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدّم". ومن هنا تظهر الحاجّة في العالم العربي إلى خارطة طريق ثلاثيّة المحاور، تستند إلى التشبيك العلمي و التجميع الوبائي و النّشر الجماعي.

أ. التّنوّع التّحريري

نشر العالم العربي (الذي يقدّر عدد سكّانه بأكثر من 400 مليون نسمة) خلال الفترة الخماسيّة المنصرمة 2020-2024 ما يقارب 150 منشوراً علمياً حول "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، مقابل ما يقارب 3500 مقالة مفهرسة في كلّ أقطار العالم (يقدّر سكّانها حاليًا بنحو ثمانية مليارات نسمة)، أي بفارق ضئيل في الإنتاجية يقترب من مقالة واحدة سنوياً لكل عشرة ملايين نسمة. وقد غطّت خريطتها التّحريرية منطقتيها الفرعيتين، في شمال أفريقيا (الجزائر والمغرب ومصر وتونس) وغرب آسيا (المملكة العربيّة السّعوديّة وقطر والإمارات العربيّة المتّحدة والأردن والكويت ولبنان وعمان وسوريا). وقد ضمّت فرقا بحثيّة في العلوم الأساسية (كعلم المناعة وعلم الوراثة) والعلوم السّريريّة (كطبّ الأطفال وأمراض الدّم)، تتألّف من حوالي مائة باحث. إنّ الإنتاجية العلمية في مجال أمراض عوز المناعة الأوّلي تتحدّد من خلال تنوّع تخصّصات البحث (كتقاطع العلوم البيولوجية والسّريرية مثلا) و الصّعوبات التّشخيصيّة التّي عادّة ما تؤخّر التّدبير العلاجي. لسوء الحظ، في بعض الأحيان، كانت هياكل البحث في أمراض عوز المناعة الأوّلي في العالم العربي أحادية التّخصّص، مما أدّى إلى تقاسم الرّعاية الصّحّية للمرضى والتّحليل البيولوجي لموادّهم، و بالتّالي افتقاد مقاربة شموليّة للبيانات السّريريّة والأساسيّة (و كذلك النفسيّة الاجتماعيّة، الفرديّة والعائليّة). و تتأكّد أهميّة الهياكل البحثيّة المتكاملة، التّي تجمّع الأطبّاء في أقسام المستشفيات (كطبّ الأطفال وأمراض الدّم)، وعلماء الأحياء في المختبرات (كعلم المناعة

والوراثة البشرية)، وخبراء الصّحّة العامّة (الأكثر دربة على إجراء البحوث النوعيّة).

ب. الصّعوبات المنهجيّة

على الرّغم من تصنيفها الموحّد حاليًا في فئة "أمراض عوز المناعة الأوّلي"، فإنّ نسب انتشار المئات من الأمراض المناعيّة والوراثيّة وأمراض الأطفال منخفض عموما، قياسا مع الأمراض الجرثوميّة و المزمنة. إن اعتبار هذه المشكلات الصّحية "أمراضاً نادرة" قد يفسّر نقص الموارد المخصّصة لدراستها العلمية الأساسيّة و تنظيم الرّعاية الخاصّة لها. فدراسة هذه الأمراض النّادرة لا تزال تواجه المشكلة الكلاسيكيّة المتمثّلة في "الأعداد المنخفضة"، وخاصّة في أقسام خدمات الرّعاية المتخصّصة و المرجعيّة. ممّا يفسّر هيمنة المقالات الأصلية من نوع "دراسات الحالّة" في المركز العلاجي الواحد (و المتعلّقة بتشخيص بعض الحالات النّادرة)، أو "المراجعات التعليمية" الهادفة إلى شرح الخطوط التوجيهيّة لتصنيف هذه الحالات السّريرية النّادرةً، في طبّ الأطفال خصوصا و الممارسة الطبّية عموما. وقد أدّى قلة حجم جمهرة البحث في الدّراسات التوصيفيّة و المقارنة، إلى ندرة الدّراسات التاليفيّة للأدبيّات بما في ذلك المراجعات المنهجيّة وتحليلات التلوي. وهنا تأتي أهميّة تسهيل إنشاء سجلّات وطنيّة طوليّة و مستقبليّة، مرتكزة على السّاكنة وشاملة للعائلة الكبرى لأمراض عوز المناعة الأوّلي. و يجدر التّنويه ببعض السّجلّات الرّائدة في جناحي العالم العربي، لمتابعة أمراض عوز المناعة الأوّلي، بمقاربة دوليّة (تغطّي مجموعة من بلدان منطقة شمال أفريقيا و الشرق الأوسط)، أو إقليمية (تجمّع أرشيف العديد من مراكز الخدمات المتخصّصة)، عامّة (للطّيف الكامل لأمراض عوز المناعة الأوّلي) أو خاصّة (مقتصرة على مرض معيّن).

ج. التّشتّت الموضوعي

في حين تتّجه أعداد أمراض عوز المناعة الأوّلي، في التصنيفات العالمية تدريجيّا، نحو قرابة الألف مرض في غضون بضع سنوات، أظهرت هذه الدّراسة البيليومترية للمقالات في العالم العربي حول هذه المراضة، الأهمّية المرصودة لموضوعي "نقص المناعة المشترك الشّديد" و"زراعة الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدّم". فلقد وثّقت السّجلّات الوطنيّة لأمراض عوز المناعة الأوّلي، خاصّة في المؤسّسات الصّحّية المتخصّصة في طبّ الأطفال، مدى انتشار هذا المرض و تلك المقاربة العلاجيّة. كما تتوجّه الخدمات الصّحّية حاليًا (السّريريّة والبيولوجيّة) بشكل متزايد نحو تحسين التّقنيات التّشخيصيّة و تجويد الإجراءات العلاجيّة في زراعة الخلايا الجذعيّة.

ختاما، بناءً على هذه البيانات البيليومترية للمنشورات في العالم العربي حول أمراض عوز المناعة الأوّلي في الخماسيّة المنصرمة، تأكّد وجود حراك علمي، على امتداد العالم العربي، يقوده ما لا يقلّ عن مائة باحث في منطقتي شمال إفريقيا و غرب آسيا. بإمكان هذه النخبة، اثر تشبيكها الجيّد و الفعّال، أن تطوّر مناهج البحوث و موضوعاتها نحو حلحلة مشكلات الصّحة العامّة المركزيّة للسّاكنة. كما تجلّت ملامح خارطة الطّريق لتطوير إنتاجيّة وجدوائية ومرئية البحث العلمي في العالم العربي حول مكافحة هذه المراضة، بناءً على ثلاثية: الشّبكة و السّجلّ و المجلّة.

1. تكوين **شبكة** في العالم العربي تجمّع المتخصّصين في أمراض عوز المناعة الأوّلي، لتبادل الخبرات المتراكمة في المنطقتين الأفريقية والآسيوية، في مجالات البحث العلمي والرّعاية الصّحّية والتّكوين الأكاديمي. ويمثّل المؤلّفون الأكثر غزارة في تحرير المقالات العلميّة في العالم العربي حول هذا الموضوع، النواة المركزيّة الأولى لهذه الشّبكة.

2. إنشاء **سجلّ** موحّد يغطّي جميع دول العالم العربي، حول أمراض عوز المناعة الأوّلي، مع التّركيز على المشكلات الرّئيسية (التكرار والشدّة والتكلفة)، والجمع بين البيانات السّريرية والبيولوجية والاجتماعية والاقتصادية (جودة الحياة، مسارات الرّعاية الصّحّية، نفقات العلاج).

3. إصدار **مجلّة** دورية توفّر تلخيصات لأوراق البحوث العلميّة المنجزة في العالم العربي حول أمراض عوز المناعة الأوّلي، وتقدّم لجميع العاملين في المجال الصّحّي وأسر المرضى ملخّصات بلغة مبسّطة، باستعمال اللّغة الأمّ، و مصحوبة بـرسوم بيانيّة.

المراجع

4. Al-Tamemi S, Al-Rawas A, Al-Khabori M, Al-Farsi K, Al-Huneini M, Abdalla A, et al. Immune reconstitution and survival, following hematopoietic stem cell transplantation in Omani patients with inborn errors of immunity. Clin Immunol. 2024 Jul;264:110263. doi: 10.1016/j.clim.2024.110263.
5. Thalappil S, Khalil S, Hassini S, Al-Nesf M. Subcutaneous immunoglobulin therapy for adult patients with primary immunodeficiency disease: Qatar experience. Qatar Med J. 2023 Nov 19;2023(2):3. doi: 10.5339/qmj.2023.sqac.3.
6. Al-Herz W, Ziyab AH, Adeli M, Al Farsi T, Al-Hammadi S, Al Kuwaiti AA, et al. Epidemiology of combined immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity- a multicentric retrospective cohort study from the Arabian Peninsula. Clin Immunol. 2023 Sep;254:109696. doi: 10.1016/j.clim.2023.109696.
7. Al-Saud B, AlRumayyan N, Alfattani A, Awwad SA, Al Saud D, Mohammed R, et al. Quality of Life Evaluation in Saudi Arabian Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency Diseases Receiving 20% Subcutaneous IgG Infusions at Home. J Clin Immunol. 2023 Aug;43(6):1360-1366. doi: 10.1007/s10875-023-01507-6.
8. Al-Mousa H, Barbouche MR. Genetics of Inborn Errors of Immunity in highly consanguineous Middle Eastern and North African populations. Semin Immunol. 2023 May;67:101763. doi: 10.1016/j.smim.2023.101763.
9. Al-Herz W, Ziyab AH, Adeli M, Al Farsi T, Al-Hammadi S, Al Kuwaiti AA, et al. Predictors of early death risk among untransplanted patients with combined immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity: A multicenter report. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Dec;33(12):e13901. doi: 10.1111/pai.13901.
10. Moundir A, Ouair H, Benhsaien I, Jeddane L, Rada N, Amenzoui N, et al. Genetic Diagnosis of Inborn Errors of Immunity in an Emerging Country: a Retrospective Study of 216 Moroccan Patients. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):485-494. doi: 10.1007/s10875-022-01398-z.
11. Al-Tamemi S, Al-Zadjali S, Bruwer Z, Naseem SU, Al-Siyabi N, ALRawahi M, et al. Genetic Causes, Clinical Features, and Survival of Underlying Inborn Errors ofImmunity in Omani Patients: a Single-Center Study. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):452-465. doi: 10.1007/s10875-022-01394-3..
12. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa Diagnosis and Management Guidelines for Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Jan;11(1):158-180.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.003.
13. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
14. Jamee M, Azizi G, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Kiliç SY, et al. Clinical, immunological, molecular and therapeutic findings in monogenic immune dysregulation diseases: Middle East and North Africa registry. Clin Immunol. 2022 Nov;244:109131. doi: 10.1016/j.clim.2022.109131.
15. Ibrahim Y, Bin Naji S, Mobayed H, Al-Nesf M. Contributions of nurse specialists in the allergy and immunology service and patient care. Qatar Med J. 2022 Apr 13;2022(2):7. doi: 10.5339/qmj.2022.fqac.7.
16. 13. Yagoubi A, Tahiat A, Touri NS, Ladj MS, Drali O,

Al-Rawas A, Dennison D. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital. J Clin Immunol. 2016 Nov;36(8):785-792. doi: 10.1007/s10875-016-0337-7.

42. 39. Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghonaium A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010-2013). J Clin Immunol. 2015 Oct;35(7):651-60. doi: 10.1007/s10875-015-0197-6.
43. 40. Bousfiha AA, Jeddane L, Erwa N, Dieye TN, Mellouli F, Reda SM, et al. Development of Primary Immunodeficiencies in Africa. J Clin Immunol. 2015 May;35(4):329-30. doi: 10.1007/s10875-015-0162-4.
44. 41. Hendaus MA, Alhammadi A, Adeli MM, Al-Yafei F. The value of family history in diagnosing primary immunodeficiency disorders. Case Rep Pediatr. 2014;2014:516256. doi: 10.1155/2014/516256.
45. 42. Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguinity and primary immunodeficiencies. Hum Hered. 2014;77(1-4):138-43. doi: 10.1159/000357710.
46. 43. Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East experience. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar;131(3):658-60. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.033.
47. 44. Al-Tamemi S, Elnour I, Dennison D. Primary immunodeficiency diseases in oman: five years' experience at sultan qaboos university hospital. World Allergy Organ J. 2012 May;5(5):52-6. doi: 10.1097/WOX.0b013e318258830f.
48. 45. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013 Jan;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
49. 46. Barbouche MR, Galal N, Ben-Mustapha I, Jeddane L, Mellouli F, Ailal F, et al. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. Ann N Y Acad Sci. 2011 Nov;1238:42-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06260.x.
50. 47. Al-Herz W, Zainal ME, Alenezi HM, Husain K, Alshemmari SH. Performance status and deaths among children registered in Kuwait National Primary ImmunoDeficiency Disorders Registry. Asian Pac J Allergy Immunol. 2010 Jun-Sep;28(2-3):141-6.
51. 48. Al-Herz W, Naguib KK, Notarangelo LD, Geha RS, Alwadaani A. Parental consanguinity and the risk of primary immunodeficiency disorders: report from the Kuwait National Primary Immunodeficiency Disorders Registry. Int Arch Allergy Immunol. 2011;154(1):76-80. doi: 10.1159/000319212.
52. 49. Al-Herz W, Zainal ME, Salama M, Al-Ateeqi W, Husain K, Abdul-Rasoul M, et al. Primary immunodeficiency disorders: survey of pediatricians in Kuwait. J Clin Immunol. 2008 Jul;28(4):379-83. doi: 10.1007/s10875-008-9191-6..
53. 50. Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004--2006). J Clin Immunol. 2008 Mar;28(2):186-93. doi: 10.1007/s10875-007-9144-5. Epub 2007 Nov 16.

mas A, De Vol E. National Survey about awareness of Primary Immunodeficiency Disorders among Primary Care Physicians in Saudi Arabia: Protocol and Challenges. J Prim Care Community Health. 2020 Jan-Dec;11:2150132720951288. doi: 10.1177/2150132720951288.

29. 26. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Jul;16(7):717-732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
30. 27. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W. Frequency and Manifestations of Autoimmunity Among Children Registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry. Front Immunol. 2020 Jun 2;11:1119. doi: 10.3389/fimmu.2020.01119.
31. 28. El-Sayed ZA, Radwan N. Newborn Screening for Primary Immunodeficiencies: The Gaps, Challenges, and Outlook for Developing Countries. Front Immunol. 2020 Jan 30;10:2987. doi: 10.3389/fimmu.2019.02987.
32. 29. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
33. 30. van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Primary Immunodeficiencies Worldwide. Front Immunol. 2020 Jan 22;10:3148. doi: 10.3389/fimmu.2019.03148. PMID: 32038648; PMCID: PMC6987400.
34. 31. Al-Herz W, Essa S. Spectrum of Viral Infections Among Primary Immunodeficient Children: Report From a National Registry. Front Immunol. 2019 May 29;10:1231. doi: 10.3389/fimmu.2019.01231.
35. 32. Bousfiha AA, Errami A, Jeddane L, Mellouli F, Reda SM, Adeli M, et al. Primary Immunodeficiencies: Epidemiology in the Maghreb. Tunis Med. 2018 Oct-Nov;96(10-11):672-677.
36. 33. Al-Herz W, Chou J, Delmonte OM, Massaad MJ, Bainter W, Castagnoli R, et al. Comprehensive Genetic Results for Primary Immunodeficiency Disorders in a Highly Consanguineous Population. Front Immunol. 2019 Jan 15;9:3146. doi: 10.3389/fimmu.2018.03146.
37. 34. Al-Herz W. A Systematic Review of the Prevalence of Atopic Diseases in Children on the Arabian Peninsula. Med Princ Pract. 2018;27(5):436-442. doi: 10.1159/000493267. Epub 2018 Aug 27.
38. 35. Gennery AR, Abraham RS, Torgerson TR, Etzioni A, Cant AJ, Meyts I, et al. The International Alliance of Primary Immune Deficiency Societies. J Clin Immunol. 2018 May;38(4):447-449. doi: 10.1007/s10875-018-0517-8.
39. 36. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
40. 37. Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. Front Immunol. 2017 Jun 26;8:678. doi: 10.3389/fimmu.2017.00678.
41. 38. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I,

Belaid B, et al. Algerian Registry for Inborn Errors of Immunity in Children: Report of 887 Children (1985-2021). J Clin Immunol. 2022 Nov;42(8):1660-1671. doi: 10.1007/s10875-022-01330-5.

17. 14. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
18. 15. Belaid B, Lamara Mahammed L, Drali O, Oussaid AM, Touri NS, Melzi S, et al. Inborn Errors of Immunity in Algerian Children and Adults: A Single-Center Experience Over a Period of 13 Years (2008-2021). Front Immunol. 2022 Apr21;13:900091. doi: 10.3389/fimmu.2022.900091.
19. 16. Al Farsi T, Ahmed K, Alshekaili J, Al Kindi M, Cook M, Al-Hosni A, et al. Immune Dysregulation in Monogenic Inborn Errors of Immunity in Oman: Over A Decade of Experience From a Single Tertiary Center. Front Immunol. 2022 Apr 6;13:849694. doi: 10.3389/fimmu.2022.849694.
20. 17. Almalky M, Abdelaziz TA, Baz EG. Clinical and laboratory spectrum of inborn errors of immunity in Egypt: Five years of experience at a tertiary care university hospital. J Paediatr Child Health. 2022 Jul;58(7):1151-1158. doi: 10.1111/jpc.15924.
21. 18. Shendi HM, Al Kuwaiti AA, Al Dhaheri AD, Al-Hammadi S. The Spectrum of Inborn Errors of Immunity in the United Arab Emirates: 5 Year Experience in a Tertiary Center. Front Immunol. 2022 Jan 31;13:837243. doi: 10.3389/fimmu.2022.837243.
22. 19. Al-Herz W, Zainal M, Nanda A. A Prospective Survey of Skin Manifestations in Children With Inborn Errors of Immunity From a National Registry Over 17 Years. Front Immunol. 2021 Sep 30;12:751469. doi: 10.3389/fimmu.2021.751469.
23. 20. Aghamohammadi A, Rezaei N, Yazdani R, Delavari S, Kutukculer N, Topyildiz E, et al. Consensus Middle East and North Africa Registry on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2021 Aug;41(6):1339-1351. doi: 10.1007/s10875-021-01053-z. Epub 2021 May 29.
24. 21. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. Front Immunol. 2021 Feb 18;11:625753. doi: 10.3389/fimmu.2020.625753.
25. 22. Al Sukaiti N, Ahmed K, Alshekaili J, Al Kindi M, Cook MC, Farsi TA. A Decade Experience on Severe Combined Immunodeficiency Phenotype in Oman, Bridging to Newborn Screening. Front Immunol. 2021 Jan 15;11:623199. doi: 10.3389/fimmu.2020.623199.
26. 23. Hossny E, Condino-Neto A, Hammarström L, Walter JE. Screening for Primary Immunodeficiency Disorders (PIDDs) in Neonates. Front Immunol. 2020 Dec 18;11:633266. doi: 10.3389/fimmu.2020.633266.
27. 24. Benhsaien I, Ailal F, El Bakkouri J, Jeddane L, Ouair H, Admou B, et al. Clinical and Immunological Features of 96 Moroccan Children with SCID Phenotype: Two Decades' Experience. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):631-638. doi: 10.1007/s10875-020-00960-x.
28. 25. AlFattani A, Rabhan F, AlAssaf L, Algham-

مناعة الإنسان

افتتاحية العدد الأول من مجلة المناعة البشرية

Human Immunity

Editorial of the first Number of Journal of Human Immunity

Jean-Laurent Casanova – جون لوران كازانوفا

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, New York, NY, USA.
Howard Hughes Medical Institute, New York, NY, USA.
Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, INSERM, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France, EU.
Imagine Institute, Paris Cité University, Paris, France, EU.
Department of Pediatrics, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France, EU.
casanova@rockefeller.edu.

English to Arabic Translation : Abderrahmane Errami, Ahmed Aziz Bousfiha, Morocco, ARAPID
ترجمة: د. عبد الرحمن الرامي، ذ. أحمد عزيز بوصفيحة
مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية،
كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، المغرب.
الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي https://www.arapid.org

رئيس هيئة التحرير
Editor-in-Chief
JHI Journal of Human Immunity
https://rupress.org/jhi

ملخص

بسبب العبء الذي تفرضه الأمراض المعدية، ظل متوسط العمر المتوقع للإنسان عند الولادة حوالي 20-25 عامًا حتى نهاية القرن التاسع عشر، مما يشير إلى أن آليات الدفاع المناعي للمضيف، والتي توفر حماية على مستوى الفرد ولو بكفاءة محدودة، تكاد تكون غير كافية على مستوى الساكنات. لقد سبقتنا الميكروبات بثلاثة مليارات سنة وتتطور بسرعة كبيرة. علاوة على ذلك، تم تطوريا انتقاء المناعة الوقائية على حساب الأرجية، والالتهابات الذاتية، وأمراض المناعة الذاتية. لذلك، ليس من المبالغة التنبؤ بأن جميع البشر تقريبا يحملون أعوازا خِلقية في المناعة، مع استجابات غير كافية أو مفرطة لبعض المحفزات البيئية، سواء المعدية أو غير المعدية. وبفضل القوة اللافتة لمبادئ علم الوراثة والتقدم الحديث في أساليبه، فقد أصبح من الممكن أخيرًا استكشاف آليات المناعة البشرية على المستويين الجزيئي والخلوي. وتوفر الأعواز البشرية الخِلقية فرصا لا حصر لها لتحليل المناعة واختلالاتها في الظروف الطبيعية، وعلى نطاق غير مسبوق، مما يجعلها موردًا فريدًا من وجهتي النظر الفسيولوجية والتطورية. ومن هنا جاءت فكرة إنشاء مجلة المناعة البشرية Journal of Human Immunity.

Abstract

Due to the burden of infectious diseases, human life expectancy at birth remained about 20-25 years until the end of the 19th century, implying that host defense — which operates at the individual level, and only poorly at that — is barely sufficient at population level. Microbes preceded us by three billion years and evolve much more rapidly. Moreover, protective immunity has been selected at the evolutionary cost of allergy, autoinflammation, and autoimmunity. It is therefore no exaggeration to predict that almost all humans carry inborn errors of immunity, with insufficient or excessive responses to some environmental triggers, infectious or otherwise. Thanks to the remarkable power of its concepts and recent progress in its methods, genetics has finally made it possible to investigate the mechanisms of human immunity at the molecular and cellular levels. Human inborn errors provide countless opportunities to analyze immunity and its derailments in natural conditions, at an unprecedented scale, and are thus a unique asset from both physiological and evolutionary perspectives. Hence the Journal of Human Immunity.

مقدمة

ينتابني شعور بمزيج من الحماس والرهبة إزاء فكرة كتابة هذه الافتتاحية لمجلة المناعة البشرية. وأنا متأكد من أن القراء قد لاحظوا أن إسم هذه المجلة الجديدة مشابه في هيكله لأسماء المجلات الرئيسية الثلاث الأخرى التي تنشرها دار نشر جامعة روكفلر، وهي: مجلة الطب التجريبي (Journal of Experimental Medicine)، ومجلة علم وظائف الأعضاء العام (Journal of General Physiology)، ومجلة بيولوجيا الخلية (Journal of Cell Biology). إن السير على خطى عمالقة مثل ويليام ويلش (William Welch) عام 1896، وجاكوب لوب (Jacques Loeb) عام 1918، وجورج بالادي (George E. Palade) عام 1955، في عام 2025، هو أمر يبعث على الحماس والرهبة في آنٍ واحد.

إن إطلاق مجلة علمية جديدة يصبح ضروريًا عندما ينضج مجال بحثي معين إلى درجة تجعله يتجاوز حدود التغطية التي توفرها المجلات العلمية القائمة. بمعنى آخر، تصبح هناك حاجة إلى مجلة جديدة عندما يشعر الباحثون في هذا المجال بضرورة وجود منصة خاصة بهم لنشر أعمالهم العلمية. وغالبًا ما تتزامن هذه الحاجة مع لحظة إدراك المجتمع العلمي أن تطوره ونجاحه يعتمدان على وجود وسيلة تواصل فعالة، ليس فقط داخل المجال نفسه، ولكن أيضًا مع التخصصات الأخرى. وبالنظر إلى الإنجازات الطبية والبيولوجية المذهلة التي قدمها مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية منذ خمسينيات القرن الماضي، يمكن القول إن إطلاق مجلة المناعة البشرية قد تأخر كثيرًا.

الأعواز الخِلقية البشرية

تكريمًا لعالم الوراثة آرشيبالد غارود (Archibald Garrod)، يشار إلى الاضطرابات الوراثية أحادية الجين في هذا المجال باسم "الأعواز الخِلقية"، على الرغم من أن هذا المصطلح قد يبدو قديمًا أو حتى مثيرًا للجدل في عصر يتسم بالحساسية اللغوية. ويمكن أيضا وصف هذه الحالات بأنها ناجمة عن طفرات أو متغيرات في جين واحد. ونظرا لأعماله حول " الأعواز الخِلقية في التمثيل الغذائي"، يمكن القول إن غارود هو مؤسس علم الوراثة البشرية، وبالتأكيد هو مؤسس فرعها المندلي [1]. وكمدخل لفهم العقلية الفريدة لغارود، أوصي طلابي وزملائي الأصغر سنًا بقراءة السيرة الذاتية التي كتبها الكسندر غوردون بيرن (Alexander G Bearn)، الطبيب والعالم البارز الذي كان ضمن الهيئة التدريسية بجامعة روكفلر قبل أن يصبح أحد أمنائها [2].

وقد أقر جورج بيدل (George Beadle)، الذي طور مع إدوارد تاتوم (Edward Tatum) نموذج "الجين الواحد والإنزيم الواحد"، بأن اكتشافهما لم يكن سوى إعادة اكتشاف لما كان غارود قد توصل إليه قبل أربعة عقود عند البشر [3]. حيث اعتبر بيدل أن غارود هو مؤسس علم الوراثة الكيميائية الحيوية، مشيرًا إلى أن اكتشافاته، مثل تجارب مندل على نبات البازلاء، كانت سابقة لعصرها. وكما هو معلوم، ظل المجتمع العلمي الأوروبي جاهلًا بإنجازات مندل لما يقرب من أربعين عامًا.

من المفارقات أن المدرسة المندلية في علم الوراثة، التي تقدم حلولًا بسيطة لمشاكل معقدة، كانت دائمًا أقل شعبية من المدرسة الإحصائية التي تقدم حلولًا أكثر تعقيدًا. فضل العديد من علماء الوراثة المهتمين بعلم الفسيولوجيا أو الطب اتباع نهج (Francis Galton) وكارل بيرسون (Karl Pearson)، مستلهمين المعادلات الرياضية الرائعة التي طورها هذان العالمان، رغم عدم وضوح صلتها الفسيولوجية.

في بعض الأوساط، لا يزال هناك تحيز ضد دراسة الأعواز الخِلقية حتى عام 2025. ويبدو أن مشهد علم الوراثة البشرية اليوم يشبه إلى حد كبير الوضع في مطلع القرن العشرين؛ إذ لم يلتئم الصدع بين المندليين والإحصائيين تمامًا. وعلى الرغم من الكم الهائل من الإنجازات المذهلة التي حققها المندليون الجزيئيون، بدءًا من اكتشاف لينوس بولينغ (Linus Pauling) وفيرنون إنجرام (Vernon Ingram) للأساس الجزيئي لفقر الدم المنجلي (4, 5)، لا يزال بعض الإحصائيين المعاصرين لا يدركون بالكامل أهمية الأعواز الخِلقية.

لا ينفصل مفهوم مندل للوراثة أحادية الجين عن الفكرة الجوهرية التي طرحها غارود عن "الفردية الكيميائية" [1]، وهي فكرة لم تحظَ بتقدير كافٍ. وتشير إلى أن السببية وآليات الصحة والمرض عند الإنسان تعمل على مستوى الفرد، وليس على مستوى السكان. تتوافق هذه الفكرة العميقة مع مفهوم "التفكير السكاني" الذي طرحه إرنست ماير (Ernst Mayr)، والذي أكد من خلاله أن السكان غير متجانسين إلى حد كبير [6]. بفضل مفاهيم مندل وغارود، قد تصمد دراسات الأعواز الخِلقية البشرية أمام اختبار الزمن. ينبغي علينا أن نفخر بإرثنا العلمي ونسعى للحفاظ على هذا التقليد المرموق.

الأعواز الخِلقية في المناعة

في مجال الأعواز الخِلقية للمناعة، كما هو الحال في المجالات الأخرى، يكون للحقائق تأثير أكبر بكثير من الكلمات، والنجاح الاستثنائي الذي حققه هذا المجال يشهد بالفعل على قابليته للتطبيق وحيويته. فقد تم توصيف ما لا يقل عن 600 عوز خلقي للمناعة البشرية على المستويين الجزيئي (النمط الجيني) والسريري (النمط الظاهري) [7, 8]. وقد تسارعت وتيرة اكتشاف الطفرات الوراثية أحادية الجين التي تؤثر على المناعة بشكل هائل منذ عام 1985، عندما اكتشف ستيوارت أوركين (Stuart Orkin) الأساس الجزيئي لعوز أنزيم الأدينوزين ديميناز (Adenosine Deaminase Deficiency) ذي الوراثة المتنحية [7].

أتاح الانتقال من علم الوراثة الكلاسيكي إلى علم الوراثة الجزيئي إمكانية التوصيف البيوكيميائي للأعواز الكلية أو الجزئية التي تؤدي إلى الاضطرابات الوراثية المتنحية، سواء كانت مرتبطة بالكروموسوم الجسدي أو المرتبطة بالكروموسوم X [8-10]، بل وحتى الاضطرابات الوراثية الكاذبة المتنحية (Pseudoautosomal Recessive Disorders) [11]. كما كشف هذا التطور عن وجود أعواز خِلقية نصف سائدة، وأدى إلى تصنيف الاضطرابات السائدة إلى ثلاث فئات رئيسية - تعمل إما عن طريق

القصور الفرداني (Haploinsufficiency)، أو الهيمنة السلبية (Negative Dominance)، أو اكتساب الوظيفة (Gain of Function)–أو، في بعض الحالات النادرة، يمكن أن يؤدي العوز الخلقي إلى نشوء وظيفة جديدة كليًا[12]، أو عن طريق فصل الوظائف [13]، مما يذكرنا بأن الجينات قد تكون متعددة المظاهر (Pleiotropic). أخيرا، سرعان ما تبين أن عدم التجانس الجيني والأليلي الكبير الكامن وراء أي نمط ظاهري سريري أو مناعي يتطابق مع طيف واسع وغير متوقع من الأنماط الظاهرية الناتجة عن طفرات مختلفة في موضع جيني معين [14, 15].

كان يُعتقد في البداية بأن الأعواز المناعية الخِلقية تتبع نمط الوراثة المندلية الكلاسيكية وتتمتع بانتفاذ سريري كامل (complete clinical penetrance)، إلا أن الدراسات الجينية الجزيئية كشفت أن العديد منها، وربما معظمها، يظهر انتفاذًا غير كامل. لذلك، ينبغي النظر إليها على أنها "أحادية الجين ولكن ليست مندلية بالكامل. يوفر توضيح آلية الانتفاذ غير الكامل فرصة مثيرة لرسم الخريطة الجزيئية للوراثة غير المندلية، مما قد يساعد في فهم كيفية تفاعل العوامل الجينية والتنظيمية في تحديد ظهور المرض. وتعتمد المقاربات التي تجمع بين أساس صلب (طفرة جينية مسببة) وبوصلة موجهة (آلية مناعية للمرض) على نهج أكثر قوة مقارنة بالنماذج الرياضية البحتة [16-19].

أصبحت الأعواز الخِلقية في المناعة اليوم أكثر شيوعًا كحالات فردية مقارنة بالحالات العائلية، ويعود ذلك إلى الانتفاذ غير الكامل، وحدوث طفرات جديدة (De novo mutations)، إضافة إلى التراجع في حجم العائلات على مستوى العالم. وقد شهد البحث في هذا المجال تحولًا تدريجيًا من دراسة العائلات الكبيرة التي تضم عدة أفراد مصابين (Multiplex kindreds) إلى دراسة الحالات الفردية (Sporadic cases). علاوة على ذلك، كشفت الدراسات الوراثية التقدّمية (Forward Genetics) عند مرضى لا يُظهرون أية أنماط مناعية واضحة عن جينات وآليات مرضية مثيرة للدهشة [8, 9]. كما أدت الاكتشافات أيضا إلى تحول تدريجي في هذا المجال من الاضطرابات المحددة مناعيًا إلى الاضطرابات المحددة سريريًا.

تُعد أليلات الأمثلة الثلاثة من الجينات المعروفة المسؤولة عن المقاومة الوراثية للعدوى شائعة، وذلك نتيجة للانتقاء الطبيعي الذي تحركه العوامل الممرضة. ومع ذلك، كان الاعتقاد السائد تقليديًا أن الأعواز الخِلقية في المناعة ناجمة بالضرورة عن أليلات نادرة، لا سيما تلك التي تؤدي إلى القابلية للإصابة بالعدوى [20]. ومن المثير للدهشة أن بعض هذه الأعواز تبين أنها ناجمة عن أليلات شائعة. يتضح هذا ليس فقط من خلال المتغيرات الجينية في MEFV، الشائعة في حوض البحر الأبيض المتوسط، والتي تسبب الحمى العائلية المتوسطية بنمط شبه سائد (semi-dominant) [21,22]، ولكن أيضا من خلال متغير TYK2، الشائع لدى الأوروبيين، والذي يؤدي إلى قابلية متنحية للإصابة بالسل[23]، وحتى من خلال المتغيرات الملغية (Null Variants) في IFNAR1 و IFNAR2 الشائعة في منطقتي المحيط الهادئ والقطب الشمالي، والتي تؤدي إلى أمراض فيروسية بنمط وراثي متنحٍ [24-26].

أخيرًا، توسع مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية مع ظهور مفهوم "النسخ الظاهرية السريرية" (Clinical phenocopies)، مثل الحالات الناجمة عن الطفرات الجينية الجسدية (Somatic genetic variants) [27]، والأجسام المضادة الذاتية التي تحيد مكونات دفاع المضيف [28]. ومن الجدير بالذكر أن هذه الأجسام المضادة قد تكون ناجمة عن عوامل وراثية، وفي هذه الحالة قد لا تعتبر نسخا ظاهرية بالمعنى الدقيق للمصطلح [29]، بل قد يُنظر إليها على أنها نتائج لأعواز خِلقية متميزة في تحمل الذات. علاوة على ذلك، هناك بعض الاضطرابات الجسدية (Somatic) التي ليس لها نظير معروف في الطفرات الجينية التناسلية (Germline) [30]. كما يمكن أن تعمل الطفرات التناسلية والجسدية معًا في بعض الحالات المرضية [31].

الاكتشافات البيولوجية والطبية

أظهرت الأبحاث في هذا المجال أن العدوى البشرية، والالتهابات، والسرطانات الفيروسية المنشأ، وأمراض المناعة الذاتية، والأرجية قد تكون ذات أساس وراثي. ومن الأمثلة على ذلك المرض الرئوي بالمكورات الرئوية لدى المرضى المصابين بـفقد غاما غلوبولين الدم (Agammaglobulinemia) [32]، وسرطان الجلد الناجم عن الفيروسات الحليمية البشرية لدى الأفراد المصابين بخلل تنسج البشرة الثؤلولي (epidermodysplasia verruciformis) [33, 34]. وقد كان لهذا المجال تأثير بارز في دراسة المناعة ضد العدوى، حيث كشفت الأبحاث أن عدم التجانس الجيني يكمن وراءه تجانس فسيولوجي في كل العداوى التي تمت دراستها تقريبًا [35, 36]. كما أن الأدلة على أن أمراض المناعة الذاتية قد تكون وراثية جاءت من خلال اكتشاف أن عوز بعض مكونات المتممة هو السبب الكامن وراء الذئبة الحمامية الجهازية (Systemic Lupus Erythematosus) [37, 38].

وُلد مفهوم الالتهاب الذاتي ضمن هذا المجال، وذلك من خلال توصيف الحمى المتوسطية ومتلازمة إيكاردي-غوتييريس (Aicardi-Goutières) [39, 40]. وعلى الرغم من أن الوذمة الوعائية الوراثية (Hereditary angioedema) ليست حالة أرجية بالمعنى الدقيق، فقد مهدت الطريق لسلسلة من الدراسات الجزيئية الرائدة حول الأرجية [41, 42]. وضمن كل من الفئات الخمس— العدوى البشرية، الالتهابات، السرطانات الفيروسية المنشأ، أمراض المناعة الذاتية، والأرجية— كشفت الدراسات الجينية عن طيف سريري أوسع بكثير مما كان متوقعًا في البداية [43]. وربما يمكننا الآن التساؤل عما إذا كان هناك أي نمط ظاهري سريري وخيم لا يمكن، من حيث المبدأ، أن يكون ناجمًا عن عوز خلقي في المناعة [44].

إن استعراض جميع الإنجازات الجزيئية في هذا المجال يتطلب تأليف كتاب كامل [45]، لكن يمكننا تسليط الضوء على بعض الاختراقات هنا [8, 9]. تم اكتشاف جينات جديدة ذات أهمية قصوى، بما في ذلك BTK و AIRE، اللذين يلعبان أدوارا أساسية في بيولوجيا الخلايا B و T، على التوالي [46-51]. أما بالنسبة للخلايا النقوية (Myeloid)، فقد شملت الاكتشافات المهمة CYBB وبروتينات أخرى مسؤولة عن الانفجار التأكسدي البلعمي (Phagocytic

Respiratory Burst) [52، 53]. كما حدد هذا المجال النطاق الفسيولوجي للإنترفيرونات من النمط الأول (Type I IFNs)، حيث تبين أن النقص الجيني أو الإفراط في إنتاجها قد يكون مرضيًا، وهو اكتشاف يذكّر بنتائج أبحاث أخصائيي الغدد الصماء حول الهرمونات [54]. وأخيرًا، تم العثور على أول طفرات في جين نووي مسؤول عن الحمض النووي الريبي (RNA Gene) لدى المرضى المصابين بمتلازمة نقص تنسج الغضروف والشعر (Cartilage-hair hypoplasia) [55]، بينما تم تحديد أول الطفرات التي تؤثر على العمليات اللاجينية (Epigenetic Processes) لدى المرضى المصابين بمتلازمة نقص المناعة، وعدم استقرار القسيم المركزي (Centromere)، وتشوهات الوجه [56].

وقد شهد هذا المجال أيضًا تطورات غير مسبوقة في العلاجات، بما في ذلك أول علاج ناجح بالغلوبيولين المناعي [57]، وأول عملية زرع ناجحة للخلايا الجذعية المكونة للدم [58]، وثاني علاج ناجح بالإنزيمات التعويضية [59]، وكذلك أول دليل على الارتداد الجيني الجسدي المفيد لعوز وراثي تناسلي [60]، مما مهد الطريق لأول النتائج المشجعة لنقل الجينات [61] وعلاجات التعديل الجيني [62].

بشكل عام، استفاد عدد لا يحصى من المرضى حول العالم من التقدم المحرز في هذا المجال، والذي شهد العديد من الاكتشافات العلمية. ومن الصعب التفكير في مجال آخر في البحث الطبي الحيوي حقق نجاحًا مماثلًا، سواء من الناحية الطبية أو البيولوجية، لا سيما في مجالات علم الوراثة، والمناعة، والأمراض المعدية، وطب الأطفال. إن اتساع وعمق هذا المجال غير مسبوقين، حيث شهد تقدمًا هائلًا سواء في البيولوجيا الأساسية أو الصحة العامة.

لا يزال مجالنا يتقدم بوتيرة متزايدة باستمرار، دون أي مؤشرات على تباطؤ وشيك. وبفضل الطبيعة الآلية العميقة للدراسات المناعية، يمكننا الآن إثبات تورط طفرات معروفة أو جديدة عند حالات معزولة من المرضى بدقة صارمة [63]. علاوة على ذلك، في حين أن العديد من الجينات المسببة للأمراض تؤثر على مكونات خلوية تؤدي دورًا محددًا في الدفاع المناعي، غالبًا في الكريات البيضاء، فقد تم أيضًا تحديد طفرات تؤثر على جينات التدبير (Housekeeping genes) معبَّر عنها بشكل شامل، مما يؤدي ليس فقط إلى أنماط ظاهرية سريرية واسعة [64، 65]، ولكن أيضًا إلى أنماط ظاهرية ضيقة للغاية [66، 67]. وهكذا، لا يزال ما تم اكتشافه حتى الآن لا يمثل سوى قمة الجبل الجليدي، مع بقاء الكثير لاستكشافه.

الحاجة إلى دعم مالي أكبر

أدى ظهور علم الوراثة الجزيئي إلى إحداث نقلة نوعية في هذا المجال. فعلى مدى أربعة عقود، من الأربعينيات فصاعدًا، لم يكن معروفًا سوى حوالي اثني عشر عوزًا خلقيًا في المناعة؛ إذ كانت هذه الاضطرابات تُعرف بناءً على المظاهر السريرية، وكان يُعتقد أنها نادرة وعائلية (بحلول عام 1983، كان هناك حوالي 40 اضطرابًا معروفًا، بما في ذلك 12 اضطرابًا متعلقًا بالمتممة) [68]. لكن مع إعادة تعريف الأعواز الخِلقية في المناعة على أساس النمط الوراثي، بدءًا من الثمانينيات، تم الكشف عن مئات من هذه الاضطرابات (ما يقرب من 600 حالة بحلول عام 2025) [69، 70] كما تبين أنها قد تكون شائعة أو فرادية.

علاوة على ذلك، فإن الأعواز الخِلقية في المناعة ونسخها الظاهرية المرتبطة بها تبين أنها أكثر شيوعًا بكثير مما كان يُعتقد في البداية. بل إن بعضها شائع على المستوى الفردي. هذه الفكرة تُعد ثورية من منظور الصحة العامة، ومن المؤسف أنها لا تزال خارج نطاق اهتمام معظم الهيئات الحكومية. على سبيل المثال، تم العثور على أجسام مضادة ذاتية تحيّد الإنترفيرونات من النمط الأول لدى حوالي 0.5% من الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 70 عامًا، و5% ممن تزيد أعمارهم عن 70 عامًا، وهو ما يعادل حوالي 100 مليون شخص على مستوى العالم [71، 72]، كما يمكن لهذه الأجسام المضادة أن تفسر نسبة غير مسبوقة من حالات الأمراض المعدية [73].

قد تكون الأعواز الخِلقية في المناعة ونسخها الظاهرية هي القاعدة وليس الاستثناء بين التجمعات البشرية [44]. واختبار هذه الفرضية سيتطلب ليس فقط دراسات وراثية تقدّمية (Forward genetics)، ولكن أيضًا برامج وراثة عكسية (Reverse genetics). فاليوم، باتت الجينومات أو الإكسومات لملايين الأفراد معروفة. ومن المحتمل أن يكون معظم، إن لم يكن جميع، الأنماط الوراثية المعطلة (Knockout genotypes) ممثلة في السبعة مليارات شخص الذين يعيشون حاليًا. بل قد توجد أعواز في كل نظير إنزيمي وجين للحمض النووي الريبي (RNA genes).

يمكن أن يكون استكشاف العدد المتزايد من قواعد البيانات الجينية الكبيرة التي تتضمن أفرادًا أصحاء ومرضى، بطريقة غير متحيزة، نقطة انطلاق مثمرة. فالبحث في قاعدة بيانات كبيرة، بدءًا من جين معين ومن دون فرضية مسبقة حول النمط الظاهري، قد يكون مثمرًا للغاية. وبالنظر إلى أن بعض الأنماط الوراثية قد تكون مميتة في المرحلة الجنينية، فقد يكون من المفيد أيضًا تجميع قواعد بيانات وراثية لحالات الإجهاض التلقائي. كما أن مجال الأعواز الخِلقية في المناعة الجنينية لا يزال غير مستكشف. لماذا يعاني بعض الأجنة أو حتى يموتون بسبب عدوى شديدة بفيروس مضخم الخلايا (Cytomegalovirus) أو فيروس زيكا (Zika virus)، بينما ينجو آخرون؟

من المهم أن نتذكر أن معظم الأعواز الخِلقية في المناعة تهدد الحياة، وغالبًا ما تصيب المرضى في سن مبكرة، كما أن جميعها تؤثر على اللياقة البيولوجية (Fitness) على مستوى السكان. لا يركز هذا المجال على الأساس الوراثي للطول، أو الوزن، أو أنماط النوم، بل يدرس أسباب الوفاة البشرية، سواء وفاة المريض نفسه أو ما يعادلها بيولوجيًا، مثل العقم وعدم القدرة على التكاثر. وهذه ليست مجرد تفاصيل ثانوية، إذ تحاول العديد من الهيئات العلمية حصر مفهوم "الوراثة المندلية" ضمن "الأنماط الظاهرية المتطرفة" من دون تعريف واضح لهذين المفهومين.

نقترح بكل تواضع أن الموت قد يُعتبر النمط الظاهري الأكثر تطرفًا، وربما الأشد تطرفًا على الإطلاق. وبناءً على ذلك، لا نرى أي مبرر لعدم توسيع نطاق البحث ليشمل حالات الوفاة

الوراثية الأحادية الجين غير المندلية، خاصة لدى المرضى الذين يصابون بأمراض قبل سن البلوغ أو خلال سنوات الإنجاب. لذلك، نحثّ الوكالات الحكومية والمؤسسات الخيرية حول العالم على الاعتراف بالإنجازات الاستثنائية التي حققها هذا المجال على مدى الثمانين عامًا الماضية، بالإضافة إلى إمكاناته الهائلة، سواء في البيولوجيا الأساسية أو الصحة العامة، وتوفير تمويل أكبر بكثير لهذا النوع من الأبحاث مقارنة بما هو متاح حاليًا.

من علم المناعة إلى المناعة

في هذا السياق، لماذا لا نُطلق على هذه المجلة اسم مجلة الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية؟ هناك ثلاثة أسباب لعدم القيام بذلك، مرتبة تصاعديًا من حيث الأهمية: 1) سيكون هذا العنوان طويلًا جدًا، حتى بدون كلمة "البشرية"، والتي لا يمكن حذفها. 2) تُعد النسخ الظاهرية للأعواز الخِلقية في المناعة واحدة من أكثر مجالات البحث نشاطًا في هذا الحقل، و 3) نعتقد أن أفضل طريقة لدراسة المناعة البشرية هي معرفتها من خلال أساسها الجيني. نأمل أن نقنع علماء المناعة البشرية غير الملمين بعلم الوراثة بالانضمام إلى مجالنا واعتماد منهجنا الخصيب والمتنوع في إعادة دراسة علم المناعة. ومن هنا، جاء اسم المجلة: مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunity).

ولكن، لماذا اخترنا "المناعة البشرية (Immunity)" بدلًا من "علم المناعة البشرية (Immunology)"؟ السبب الواضح هو الاتساق مع مصطلح "الأعواز الخِلقية في المناعة". بالإضافة إلى ذلك، فإن علم المناعة أمضى أول 60 عامًا من وجوده باعتباره "كيمياء مناعية (Immunochemistry)"، حيث ركز على الأجسام المضادة، ثم قضى الستين عامًا التالية مركزًا على الخلايا اللمفاوية، بعد أن تحول إلى "علم الأحياء المناعي (Immunobiology)" مع اكتشاف الخلايا التائية والبائية في الستينيات. لم يُعاد اكتشاف الخلايا النقوية إلا لاحقًا على يد علماء المناعة، ومع ذلك، فقد تم التعامل معها في الغالب على أنها خلايا مقدمة للمستضد (Antigen-Presenting Cells) وليس كخلايا مؤثرة بحد ذاتها. وكما وصفها توم كيندت (Tom Kindt) ودون كابرا (Don Capra) بعبارة أنيقة، فإن تاريخ علم المناعة هو في الأساس سعي لحل "لغز الأجسام المضادة (Antibody Enigma)" [74]، وليس لغز العدوى (Infection Enigma) [35].

هناك أسباب قوية للاعتقاد بأن الدفاع المناعي هو مهمة جميع الخلايا البالغ عددها أكثر من 500 نوع في جسم الإنسان، وذلك ببساطة لأن عددًا لا يحصى من العوامل الممرضة يمكن أن تهاجمها جميعا. لا يمكن اعتبار مكافحة الميكروبات مهمة حصرية للكريات البيضاء في "الجهاز المناعي"، حتى لو دخلت جميع الميكروبات إلى الجسم من خلال اختراق ميكانيكي للحواجز الظهارية. فبالإضافة إلى الحواجز الظهارية، يجب أن تكون معظم، إن لم يكن جميع، خلايا الجسم مشاركة في هذه الدفاعات، كما أوضح ذلك مؤخرًا التحليل الوراثي لالتهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط، والذي كشف بالفعل عن 20 عوزًا خلقيًا في مناعة الدماغ [75]. ومن المعروف أن معظم مكونات المتممة (Complement Components) يتم إنتاجها في الكبد، كما تم الإبلاغ عن ذلك بحلول أواخر الستينيات [76]. كما تم توثيق إنتاج الإنترفيرونات من النمط الأول (Type I Interferons) المضادة للفيروسات بواسطة الخلايا الليفية (Fibroblasts) وغيرها من الخلايا غير الكريات البيضاء على نطاق واسع في الستينيات أيضًا [77]. ومع ذلك، فقد ظلت كل من المتممة والإنترفيرونات على هامش علم المناعة لفترة طويلة.

بالتالي، يمكننا اعتبار أي خلية أو جزيئة تتحكم في العدوى كمساهمة في المناعة. وبالمثل، يمكن اعتبار أي خلل في العمليات التي تشارك فيها هذه الخلايا والجزيئات، حتى في غياب العدوى، انحرافًا عن المناعة. الكريات البيضاء المقيمة في الدم والأنسجة، ومنتجاتها، عناصر مركزية في الدفاع المناعي، حيث تعمل كعناصر رابطة، مثل الخلايا العصبية والأوعية الدموية، أو الهرمونات والمستقلبات. ومع ذلك، فإن جميع الأنسجة تساهم في الحماية المناعية ضد الميكروبات، والتي يمكن أن يكون انحرافها عن مسارها، في أي اتجاه، أساس الأنماط الظاهرية السريرية "المناعية".

لكن لماذا لم تصبح مساهمة الخلايا غير الكريات البيضاء في المناعة جزءًا أساسيًا من المعرفة المناعية السائدة، على الرغم من الاهتمام المتزايد بمفهوم "المناعة الضِّمنية" (Intrinsic immunity) في الخلايا غير الكريات البيضاء [78-81] ؟ الحقيقة أن الممارسة العلمية هي جهد بشري، والمجتمعات العلمية تميل حتمًا إلى أن تصبح أسيرة ليس فقط لبياناتها الخاصة، ولكن أيضًا لافتراضاتها وتفسيراتها واستنتاجاتها، وهي ما أطلق عليها توماس كوهن (Thomas Kuhn) "النماذج الفكرية" (Paradigms)، وسماها مايكل بولاني (Michael Polanyi) "المعرفة المضمَّنة" (Tacit knowledge) [82-84]. يبقى هذا البناء الفكري قائمًا حتى تتراكم ملاحظات كثيرة لا تتناسب معه، مما يؤدي إلى تغيير في النموذج السائد.

تم تقديم مثال جيد في علم الغدد الصماء من قبل روجر غيليمين (Roger Guillemin)، الذي حدد الهرمونات الوطائية (Hypothalamic) التي تنظم الغدة النخامية (Pituitary Gland) [85]. وبعد سنوات من الجدل، توسع علم الغدد الصماء ليشمل منطقة من الجهاز العصبي المركزي، مما أدى إلى تأسيس الأساس الجزيئي لعلم الغدد الصماء العصبية (Neuroendocrinology). يمكن أن تكشف الفسيولوجيا الشاملة للكائن الحي عن روابط غير متوقعة تؤدي إلى تحولات فكرية كبيرة. وفي هذا السياق، فإن اختيارنا لمصطلح "المناعة" بدلًا من "علم المناعة" هو تذكير بأنه في حين لا ينبغي لنا أن نكون واهمين، فإنه لا ينبغي لنا أيضًا أن نكون أسرى للنموذج المناعي الحالي، الذي لا يزال متمحورًا حول الجهاز المناعي وكرياته البيضاء.

العوائق التاريخية في علم المناعة البشرية

ولكن، لماذا إنشاء مجلة متخصصة في المناعة البشرية؟ أولًا، لأن ما نتعلمه عن علم المناعة البشرية له انعكاسات طبية، سواء بشكل مباشر عند دراسة المشكلات المرضية، أو غير

مباشر عند دراسة العمليات الفسيولوجية. الفسيولوجيا والمرض وجهان لعملة واحدة، إذ إن الدراسات في كل من المجالين تغذي الآخر. فإذا أخذنا شعار جامعة روكفلر "العلم من أجل مصلحة البشرية" على محمل الجد، فإن علماء المناعة سيولون الأولوية لدراسة المناعة البشرية. إن علم الأمراض المناعية البشرية، بوصفه تخصصًا مستقلًا، يعتمد بالضرورة على الدراسة المستمرة للحالات المناعية البشرية، كما جسّده عمل هنري كونكل (Henry Kunkel) في جامعة روكفلر [86].

هناك سبب آخر بنفس الأهمية، لكنه يُهمل أحيانًا، وهو أن دراسة البشر توفر موردًا فريدًا يتمثل في سبعة مليارات فرد معرضين باستمرار لتحديات بيئية هائلة التنوع. ورغم التفاوت الكبير في الرعاية الطبية، لا توجد أي فصيلة أخرى تتمتع بمثل هذا المستوى من "التوصيف الظاهري" (Phenotyping) في ظل الظروف الطبيعية وعلى نطاق واسع بهذا الحجم. وبالتالي، فإن ما يتم اكتشافه عند البشر ذو قيمة بيولوجية هائلة لأي شخص مهتم بواجهة التفاعل المناعي بين المضيف والبيئة.

قد تبنى مارك ديفيس (Mark Davis) بلطف العبارة التي اقترحناها في عام 2002: "النموذج البشري" [87,88]. وبالطبع، لا يمكننا نحن البشر أن نعتبر أنفسنا "كائنًا نموذجيًا" بالمعنى التقليدي، ولا أن نعتبر الحالات المرضية البشرية "نماذج" لهذه الحالات. لذلك، فإن مصطلح "النموذج البشري" ليس نموذجًا بالمعنى الحرفي، بل هو كذلك بالمعنى المجازي، إذ لا يوجد كائن حي آخر يمكن دراسة الدفاع المناعي وانحرافاته المتعددة فيه تحت الظروف الطبيعية على نحو أفضل من البشر [89].

ومع ذلك، فإن علماء المناعة توجهوا تاريخيًا نحو الدراسات الحيوانية، وذلك لسببين رئيسيين، وراثي وأخلاقي. كان أحد الأسباب هو أن استخدام النماذج الحيوانية سمح بالتحكم في الأساس الوراثي التناسلي (Germline) لاستجابات المضيف للتحديات، سواء كانت مستضدية، أو معدية، أو غير ذلك، وهو ما كان يبدو مستحيلًا تقنيًا في البشر. فدراسة المناعة في مجموعة بشرية ذات بنية وراثية غير معروفة هو أكثر تعقيدًا بكثير من دراسة التزاوجات العشوائية في سلالات فئران متجانسة وراثيًا مثل C57Bl/6، و DBA/2، و BALB/c، وغيرها.

لطالما كان التنوع الجيني الهائل بين الأفراد عقبة دائمة أمام علم المناعة البشرية. فمن الممكن اختبار ما إذا كانت بعض الخصائص التي تم توثيقها في نوع حيواني معين صالحة عند البشر، ولكن يجب، بحكم التعريف، أن تكون مشتركة بين جميع البشر أو معظمهم. هذه الخصائص يمكن أن تحدد البنية العامة للمناعة، لكنها تظل محدودة بيولوجيًا وطبيًا بسبب افتقارها إلى التفاصيل الدقيقة، حيث أن كل فرد من بين السبعة مليارات على الأرض يختلف عن الآخر، خاصة عند مواجهة العوامل المعدية والتحديات البيئية الأخرى. لذا، فإن فهم هذه الاختلافات الفردية هو الهدف النهائي لعلم المناعة.

أما المشكلة الرئيسية الأخرى التي تواجه الدراسات المناعية البشرية فكانت الحاجز الأخلاقي أمام إجراء التجارب. كانت هناك استثناءات قليلة، مثل التجارب السريرية للقاحات، وفي حالات نادرة، التلقيح المتعمد بالعوامل الممرضة تحت إشراف طبي. ورغم قوة الدراسات المعتمدة على الخلايا الجذعية متعددة القدرات (pluripotent stem cell) المحفزة في المختبر [90]، ووجود نهج إبداعية لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo) [91]، ووجود نهج إبداعية لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo) [92]. لذلك، بدت المشاكل الوراثية والتجريبية مستعصية على الحل. ونتيجة لذلك، اتجه علماء المناعة إلى دراسة الفقاريات (vertebrates) الأخرى، بل وحتى اللافقاريات [93,94]. وفي الوقت نفسه، كانت الدراسات الخاصة بمناعة النباتات تسير في مسارها العظيم الخاص بها [95]، ما أن علماء المناعة التطورية درسوا العديد من الفصائل الأخرى ببراعة [96]، لكن لم يتم اعتبار أي من هذه الكائنات كنماذج للبشر.

على أكتاف علم الوراثة

في هذا السياق، أطلق مجموعة صغيرة من الأطباء-العلماء مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية. يُنظر إلى رولف كوستمان (Rolf Kostmann) وأوغدن بروتون (Ogden Bruton) على أنهما المؤسسان الرئيسيان لهذا المجال، حيث قدما وصفًا للمتلازمة الوراثية المتنحية الذاتية لقلّة العدلات الخِلقية (Congenital neutropenia) وانعدام غاما غلوبولين الدم المرتبط بالصبغي X، في عامي 1950 و1952، على التوالي [32, 97]. تم التعرف على فيلهلم لوتز مؤخرا كبطل آخر مجهول، حيث وصف في عام 1946 خلل تنسج البشرة الثؤلولي (epidermodysplasia verruciformis)، وهو قابلية وراثية متنحية للثآليل الجلدية الفيروسية [33].

ساهم هذا المجال بسرعة في إثراء علم المناعة. فقد لعبت الاختلافات السريرية والمناعية بين أشكال انعدام غاما غلوبولين الدم التي وصفها بروتون وهيتزيغ (Hitzig) دورًا رئيسيًا في تحديد الخلايا التائية والخلايا البائية، كما أوضح ذلك كل من ماكس د. كوبر (Max D. Cooper) وروبرت أ. غود (Robert A. Good) في أوائل الستينيات [98-100]، على الرغم من أن تأثير ذلك كان أقل وضوحًا عند جاك ميلر (Jacques Miller) [101]. كما أضافت متلازمة دي جورج (DiGeorge's syndrome) عنصرًا جديدًا إلى هذا المشهد [102]. ومن بين الرواد الآخرين في هذا المجال تشارلز جانوواي (Charles Janeway)، ديفيد غيتلين (David Gitlin)، وهنري كونكل (Henry Kunkel). والبقية أصبحت جزءًا من التاريخ العلمي [103].

لقد وفر مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية إمكانية تقديم حلول طويلة الأمد لمشكلتين رئيسيتين في علم المناعة البشرية: الخلفية الجينية المجهولة والمتنوعة، والاستحالة الأخلاقية لإجراء معظم التجارب على البشر. لقد أتاحت تحليلات تأثير الطفرات في موضع جيني واحد عبر عائلات وأعراق متعددة أساسًا وراثيًا أكثر صلابة من دراسة طفرات مفردة عند سلالة واحدة من الفئران المختبرية [92]. على سبيل المثال، فإن الطفرة الجينية التي تتسبب في نمط ظاهري لدى المرضى من أصول إينويتية أو بيغمية أو فرنسية تُعتبر أكثر موثوقية في تحديد السببية مقارنة بالعوز الجيني المُهندَس

الذي تم تصميمه واختباره عند الفئران من سلالة C56Bl/6.

علاوة على ذلك، لم تكن هناك حاجة لإجراء تجارب بشرية، لأن الطبيعة نفسها تقوم بهذه التجارب. وقد كان مفهوم "تجارب الطبيعة" (Experiments of Nature) قد طُوِّر على يد ويليام هارفي (William Harvey)، توماس أديسون (Thomas Addison)، ويليام أوسلر (William Osler)، بيير ماري (Pierre Marie) وآخرين، ثم ربطه آرشيبالد غارود (Archibald Garrod) بالوراثة، كما راجعه بشكل رائع إيرفين ماكوارري (Irvine McQuarrie) [104]. فقد صرح غارود قائلاً: " قد تساعد إحدى تجارب الطبيعة، بوضع طفرة في موضع معين، على كشف وظائف الجزء المتأثر" [105]. كما كتب روبرت أ. غود (Robert A. Good) عن مشرفه في مينيسوتا قائلاً: "كانت مفاهيم ماكوارري حول أهمية تجارب الطبيعة الأساس الذي بُنيت عليه جميع أبحاثي في علم المناعة" [106].

تكشف الطبيعة عن العديد من الأنماط الظاهرية والجينية من خلال المواجهة المباشرة بين الجينات البشرية والعوامل البيئية في الظروف الطبيعية. وتشمل العوامل البيئية المعروفة آلاف العوامل الممرضة (pathogens) الموثقة، وأعدادًا أكبر بكثير من الميكروبات غير الممرضة، بالإضافة إلى عدد لا يُحصى من المُؤرّجات (Allergens) والمسرطنات (Carcinogens). والأهم من ذلك، أن العوامل المعدية قد تطورت معنا بشكل متزامن. يشكل حاجز الأنواع (Species Barrier)، الذي نشأ عبر ثلاثة مليارات سنة من التطور، مفهومًا أساسيًا في التفاعل بين المضيف والممرض، مما يجعل محاولة الاعتماد على نماذج حيوانية "متكيفة" مع العوامل الممرضة البشرية مسألة معقدة وذات صلة فسيولوجية ومرضية غير مؤكدة.

نحن لا نشكك هنا في التقدم الهائل الذي أُحرز بفضل الدراسات الحيوانية، ولا في آفاقها المستقبلية الواعدة، خاصة بالنظر إلى النطاق اللامحدود تقريبًا من التجارب التي يمكن إجراؤها على الحيوانات [92]. سيكون ذلك ضربًا من الحمق. ومع ذلك، سيكون من الحمق أيضًا الاعتقاد بأن الدراسات البشرية لم تحقق ولن تحقق مساهمات كبيرة. ما نشكك فيه هو فكرة أن النماذج الحيوانية تمثل "الطريق الوحيد للمضي قدمًا"، وأن مثل هذه الدراسات تشكل الألف والياء في علم المناعة. نحن نؤمن بأن دراسة البشر، القائمة على أسس وراثية، تقدم رؤى عميقة بفضل التنوع الهائل في المضيفين الذين يواجهون تحديات بيئية طبيعية مختلفة. إن مجتمعنا البشري نفسه هو أرض واعدة للاستكشافات المناعية.

علم الأحياء البشري

تُجسّد البيولوجيا البشرية مبدأ كروغ (Krogh's principle) بوضوح [107] ولا تتناقض معه. هذا المفهوم، الذي ينص على إمكانية العثور على فصيلة حية مثالية لدراسة أي مشكلة بيولوجية، كان قد طُرح سابقًا من قبل كلود برنار (Claude Bernard) [108، 109]. ومن الأمثلة البارزة على ذلك: الإشريكية القولونية (Escherichia) لدراسة المشغِّل (operon)، العُصَيْباء المُبَوَّغة (Neurospora) لمفهوم الجين الواحد-الإنزيم الواحد، ذبابة الفاكهة (Drosophila) لدراسة الارتباط الجيني، الربداء الرشيقة (Caenorhabditis) لفهم تطور الخلايا العصبية، ورباعية الغشاء (Tetrahymena) لدراسة شفرة الهيستون (histone).

لا تعني هذه الإنجازات غير العادية أن كل مشكلة بيولوجية يجب اختبارها في الأنواع النائية أو المختلفة، وخاصة عند البشر. لقد ازدهرت البيولوجيا الجزيئية والخلوية، بل وحتى بيولوجيا الكائن الحي بالكامل، من خلال دراسة الكائنات غير البشرية. ومع ذلك، ومع التقدم الحديث في علم الوراثة، أثبتت الدراسات البشرية أنها ذات قيمة مضافة في جميع فروع بيولوجيا الكائن الحي بالكامل. كان سيدني برينر (Sydney Brenner)، الذي قوبل إطلاقه لدراسة C. elegans بحماس هائل، أقل حظًا عندما حاول لاحقًا تسليط الضوء على الإمكانات الهائلة لدراسات الوراثة البشرية [110، 111].

يعد تحديد وظائف الجينات في الظروف الطبيعية، على عكس الظروف التجريبية، من خلال الدراسات الوراثية التي تستند إلى "تجارب الطبيعة" (Experiments of Nature) ميزة فريدة في علم البيولوجيا البشرية. فالوراثة هي التخصص الوحيد الذي يقع عند تقاطع الفرعين الرئيسيين للبيولوجيا: الفسيولوجيا والتطور. لذا، فإن مجال الأعواز الخِلقية البشرية ذو أهمية مباشرة في التطور، حيث توفر هذه الدراسات، سواء كانت متعلقة بالمناعة أو غيرها، رؤى عميقة حول القوى التطورية التي تعمل في الوقت الحاضر على الجينات البشرية.

بالطبع، لا تخبرنا هذه الدراسات بما حدث في الماضي. للحصول على رؤى تطورية، تحمل دراسات الوراثة السكانية، بما في ذلك تحليلات الحمض النووي القديم، قيمة مضافة فريدة [112]. توجد تآزرية كبيرة بين الدراسات الفسيولوجية القائمة على المرضى والدراسات التطورية القائمة على السكان، في حين أن الجمع بين الدراسات التطورية القائمة على المرضى والدراسات الفسيولوجية القائمة على السكان لا يعوض بسهولة نقاط الضعف المتأصلة في كل منهما.

في الواقع، واستلهامًا من أفكار آرشيبالد غارود (Archibald Garrod)، نعتقد أنه من الأفضل فهم مريض واحد (تقريبًا) بالكامل، بدلاً من فهم ألف مريض (على الأكثر) جزئيًا. لقد حقق علماء الوراثة السكانية نجاحًا محدودًا عند محاولة حل المشكلات الفسيولوجية أو المرضية من خلال دراسات الجينات المرشحة (Candidate gene studies) أو دراسات الارتباط الجينومي الشامل (Genome-wide association studies)، باستثناء بعض الحالات الاستثنائية البارزة، مثل جين BCL11A الذي يُعدل العرض السريري لاضطرابات بيتا هيموغلوبين على مستوى السكان (113)، والمخاطر العالية للإصابة بداء كرون لدى الأفراد متماثلي الزيجوت لحذف أليل NOD2، والتي تم اكتشافها عبر دراسات الارتباط الجيني [114، 115]. من وجهة نظرنا، فإن الدراسات الواسعة القائمة على السكان أكثر ملاءمة لدراسة البيولوجيا التطورية منها لدراسة البيولوجيا الفسيولوجية.

كان سوء الفهم الذي وقع فيه فرانسيس غالتون (Francis Galton) في محاولته لاكتشاف قوانين

الوراثة ربما مرتبطًا بفكرة "المعرفة الضمنية" (Tacit knowledge) التي تفترض أن السكان لديهم جينات [116]. لكن الحقيقة هي أنهم لا يملكونها. بل إن الخلايا، والأنسجة، والأعضاء، والكائنات الحية هي التي تحتوي على الجينات. لا يشكل مجموعة من الكائنات الحية كائنًا خارقا أو فائقا (Meta-organism أو Supra-organism)، كما أن الجينات لا تعمل، سواء من الناحية الفسيولوجية الطبيعية أو المرضية، على مستوى السكان، بل تعمل داخل الأفراد. لذلك، فإن أفضل طريقة لدراسة الفسيولوجيا والمرض تكون من خلال دراسة الكائنات الحية والعائلات، وليس من خلال دراسة الساكنات. قد يكون هذا أحد الأسباب التي جعلت غريغور مندل (Gregor Mendel) قادرًا على فك شفرة قوانين الوراثة: لقد درس قرون البازلاء الفردية وسلالاتها النسلية، وليس مجموعات عشوائية من نباتات البازلاء.

عن الوراثة وعلم المناعة

في هذا السياق، نرى أن التمييز بين الحالات "النادرة" و"الشائعة" هو تقسيم خاطئ [117]. فجميع البشر فريدون، ليس فقط من حيث موقعهم الجغرافي، ولكن الأهم من ذلك، من حيث تكوينهم الجيني. تعود هذه الفكرة إلى كلود برنار (Claude Bernard) [108]. الأمراض ليست سوى مصطلحات لغوية، أما الحقيقة الوحيدة فهي المريض. لذلك، ينبغي أن تخدم الوراثة البشرية الأهداف الفسيولوجية والمرضية على مستوى المرضى والعائلات، حيث يجب دراسة كل مريض على حدة، مع فك شفرة السلسلة الجزيئية للأسباب والنتائج بين النمط الجيني والنمط الظاهري [63].

كان التنوع الوراثي الهائل بين البشر واضحًا للمراقبين الفطنين للأنماط الظاهرية البشرية، منذ آرشيبالد غارود (Archibald Garrod) وما بعده، أي قبل عقود من تأكيده من خلال تسلسل الجينوم. فكيف يمكن للتنوع الظاهري غير المحدود تقريبًا ألا يكون ناتجًا عن تنوع جيني أكبر حتى؟ لقد ساهم هذا التنوع في النجاح الباهر لعلم الوراثة العمودي القائم على العائلات في الطب البشري، مقابل النتائج المخيبة نسبيًا التي حققتها دراسات علم الوراثة الأفقي القائم على السكان عند السعي لتحقيق نفس الهدف [118].

وعلى نحو متسق، ندرك أن طب الأطفال هو البوابة إلى الطب، وأن الوراثة هي مفتاحها. فدراسة الجينات في المرضى صغار السن تكون أكثر احتمالًا لأن تكشف عن آلية فسيولوجية عامة قد تتعطل في المرضى الأكبر سنًا بسبب عوامل أخرى أكثر شيوعًا. وقد تم توضيح هذا المفهوم بجلاء من خلال دراسات مرض السل و COVID-19، التي استندت إلى الأبحاث حول القابلية المندلية للإصابة بالأمراض المتفطرة والإنفلونزا [119].

كما أننا ندرك أن الطبيعة الجينية الجسدية للمناعة التكيفية، التي تؤدي إلى إنشاء مخزون هائل من مستقبلات الخلايا البائية والتائية، والتي نشأت مرتين أثناء تطور الفقاريات من خلال التطور المتقارب، تُثبت أن التطور كان بحاجة إلى التخفيف من صلابة وعدم كفاية الجينوم التناسلي [96]. كما أننا نعي جيدًا أن هذه الخلفية تفسر ميل معظم المدارس المناعية إلى التركيز على الجينات الجسدية (Somatic) بدلًا من الجينات التناسلية (Germline).

ومع ذلك، فقد قاد علم الوراثة على الأقل ثلاثة من أعظم الإنجازات في علم المناعة. فقد تم اكتشاف التفاعل الخيفي المعتمد على مركب التلاؤم النسيجي (MHC-based alloreactivity) [120، 121]، والتقييد المعتمد على مركب التلاؤم النسيجي (MHC-restriction) [122]، والمستشعرات الميكروبية من عائلة مستقبلات TLR [123]، تم اكتشافها جميعا من خلال دراسات جينية غير متحيزة عند الفئران في الدراسات الثلاث الأخيرة وعند البشر في الدراسات الأولى. كما حققت الدراسات الوراثية التقدّمية للعدوى في الفئران نجاحًا كبيرًا، بدءًا من اكتشاف MX و Nramp1 [124، 125]. ومع الأدوات الحديثة، أصبح إمكانات علم الوراثة البشرية في دراسة المناعة أعظم من أي وقت مضى. فلا شك أن علم الوراثة البشرية سيلعب دورًا متزايدًا في علم المناعة، كما هو الحال في البيولوجيا والطب بشكل عام.

إن موردًا استثنائيًا يحيط بنا، حيث يوجد مليارات الأطفال والبالغين وكبار السن ممن يحتاجون إلى تفسير جزيئي وخَلَوي لمرضهم المناعي. إن المتطلبات الأساسية لاستكشاف هذا المجال غير المكتشف بعد أصبحت متاحة الآن: فريق طبي، تسلسل الجينوم، وفريق علمي. ومن الواضح لأي شخص لا تحجبه عدسة العادات والتقاليد أن دراسة المناعة البشرية عبر تحليل الأعواز الخِلقية مقدر لها أن تحقق مستقبلًا مشرقًا.

الخاتمة

ما الذي ننوي نشره؟ أي مجلة تنشر ما يعجب محرريها. الأمر مسألة ذوق. لا يسعنا إلا أن نأمل أن يقدّر القراء ذوقنا، وهو قائم على القناعة بأن حتمية الحياة البشرية تعمل على أفراد متغيرين باستمرار، فريدين من نوعهم، وأن الأعواز الخِلقية في المناعة توفر فرصة فريدة لإعادة التفكير في علم المناعة وإعادة كتابته [126]، مع توفير فرص جديدة لإنقاذ حياة المرضى وعائلاتهم.

سيشمل نطاق هذه المجلة دراسات مناعية وسريرية تستند إلى الأنماط الجينية التي لها تأثير سببي قوي على الأنماط الظاهرية البشرية، بالإضافة إلى نسخها الظاهرية (Phenocopies). نحن مهتمون بالإبلاغ عن الأسباب والنتائج التي تحدث على مستوى الأفراد، بناءً على اكتشاف الأعواز الخِلقية في المناعة، وسد الفجوة بين الأنماط الجينية والظاهرية من خلال دراسات آلية جزيئية وخلوية معمقة. سننظر أيضًا في دراسات العوامل المعدلة (Modifiers) التي تعمل على مستوى السكان، شريطة أن يكون تأثيرها مثبتًا بقوة. أخيرًا، سنرحب بالدراسات المناعية غير الوراثية التي تُمهد الطريق أمام الأبحاث الجينية [127-130].

يمكن إجراء دراسة الأسباب والنتائج على أي فرد في أي وقت. لكن من الواضح أن ذلك سيكون مستحيلًا لوجستيًا على جميع الأفراد. ومع ذلك، لا يمكننا أن نأمل بشكل معقول في فهم الكائنات الحية بنفس الطريقة التي نفهم بها المادة الخاملة. فكما أن النزعة الاسمية (Nominalism) متأصلة في علم الأحياء، فإن

التصنيف النمطي (Typology) متأصل في الفيزياء. لذلك، نفخر بنشر تقارير الحالات، والسلاسل السريرية، والمقالات ذات الصلة.

أختتم هذه الافتتاحية الأولى بالتأمل في الظروف التي أدت إلى إطلاق هذه المجلة الجديدة. بدأ كل شيء في اجتماع عُقد في باريس في يونيو 2023، بحضور ممثلين عن 14 جمعية كبرى تعمل في مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية، بما في ذلك الجمعيات الخمس المؤسسة للتحالف الدولي لنقص المناعة الأولي (IAPIDS). لم تكن الجمعيات، ولا محررو مجلة علم المناعة السريرية (Journal of Clinical Immunology - JoCI)، راضين عن الطريقة التي رأت بها Springer مستقبل المجلة. استقال الفريق التحريري للمجلة. ثم اتحدت IAPIDS ودار نشر جامعة روكفلر (RUP) في مشروع مشترك، لتوفير مسار بديل، ودعوا الفريق التحريري بكل كرم لإطلاق هذه المجلة الجديدة.

يعكس فريق تحريرنا هذا الجهد الدولي. فقد وافقت ميغان كوبر (Megan Cooper) على أن تكون نائبة رئيس التحرير، بينما انضم دوسان بوغونوفيتش (Dusan Bogunovic)، بيتر برودين (Petter Brodin)، آندي جينيري (Andy Gennery)، إلينا هسيه (Elena Hsieh)، إيزابيل ميتس (Isabelle Meyts)، توموهيرو موريو (Tomohiro Morio)، سيسيليا بولي (Cecilia Poli)، آن بول (Anne Puel)، نيل رومبرغ (Neil Romberg)، فيجاي سانكاران (Vijay Sankaran)، هيلين سو (Helen Su)، ستو تانجي (Stu Tangye)، ستو تورفي (Stu Turvey)، وشين-ينغ زانغ (Shen-Ying Zhang) كمحررين مشاركين. كما وافق يانيك كرو (Yanick Crow)، جوش ميلنر (Josh Milner)، ولويجي نوتارانجيلو (Luigi Notarangelo) على أن يكونوا محررين استشاريين. لدينا أيضًا مجلس استشاري علمي مرموق يضم 22 عضوًا من الأكاديمية الوطنية للعلوم في الولايات المتحدة الأمريكية. أخيرًا، لدينا مجلس محررين إقليميين، يضم ممثلين من جميع الدول تقريبًا، ومن مختلف المناطق داخل الدول الكبرى، بالإضافة إلى مجلس محررين يمثل كل من الجمعيات الـ 14 التي شاركت في اجتماع باريس.

ندعو الآن جميع الزملاء العاملين في مجال الأعواز الخِلقية في المناعة البشرية إلى إرسال أفضل أبحاثهم إلى مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunity). كما نشجع الفرق البحثية التي تدرس المناعة البشرية، ولكنها غير ملمة بعلم الوراثة البشري، على تصفح المجلة والتفكير في كيفية تبني نهج مشابه في أبحاثهم. ينبغي لهم ألا يترددوا في التواصل مع الفرق العاملة في هذا المجال، التي سيجدونها منفتحة ومرحبة وداعمة. نرى هذه المجلة كوسيلة تتيح لهذا المجال أن يستمر في النمو إلى ما هو أبعد من حدوده الحالية.

Society Editors
https://rupress.org/jhi/pages/society-editors

المراجع

1. Garrod AE (1931) The inborn factors in disease : an essay (Clarendon Press, Oxford).
2. Bearn AG (1993) Archibald Garrod and the individuality of man (Clarendon Press).
3. Beadle GW (1974) Recollections. Annu Rev Biochem 43(0):1-13.
4. Pauling L, Itano HA, & et al. (1949) Sickle cell anemia a molecular disease. Science 110(2865):543-548.
5. Ingram VM (1956) A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. Nature 178(4537):792-794.
6. Mayr E (1988) Toward a new philosophy of biology: Observations of an evolutionist (Harvard University Press).
7. Bonthron DT, Markham AF, Ginsburg D, & Orkin SH (1985) Identification of a point mutation in the adenosine deaminase gene responsible for immunodeficiency. J Clin Invest 76(2):894-897.
8. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, & Su HC (2020) Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Sci Immunol 5(49).
9. 9. Akalu YT & Bogunovic D (2024) Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. Nat Rev Genet 25(3):184-195.
10. Lucas CL (2024) Human genetic errors of immunity illuminate an adaptive arsenal model of rapid defenses. Trends Immunol 45(2):113-126.
11. Suzuki T, et al. (2008) Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. J Exp Med 205(12):2703-2710.
12. Consortium IRFI, et al. (2023) A multimorphic mutation in IRF4 causes human autosomal dominant combined immunodeficiency. Sci Immunol 8(79):eade7953.
13. Yamashita M, et al. (2021) A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. Nat Immunol 22(7):893-903.
14. Mizoguchi Y & Okada S (2021) Inborn errors of STAT1 immunity. Curr Opin Immunol 72:59-64.
15. Bosticardo M, et al. (2025) Multiomics dissection of human RAG deficiency reveals distinctive patterns of immune dysregulation but a common inflammatory signature. Sci Immunol 10(103):eadq1697.
16. Gruber C & Bogunovic D (2020) Incomplete penetrance in primary immunodeficiency: a skeleton in the closet. Hum Genet 139(6-7):745-757.
17. Stewart O, et al. (2025) Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. Nature.
18. Israel L, et al. (2017) Human Adaptive Immunity Rescues an Inborn Error of Innate Immunity. Cell 168(5):789-800 e710.
19. Spaan AN, et al. (2022) Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal alpha-toxin. Science 376(6599):eabm6380.
20. Casanova JL & Abel L (2018) Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. Semin Immunol 36:1-12.
21. The French F. M. F. Consortium (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 17(1):25-31.
22. The International F. M. F. Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 90(4):797-807.
23. Boisson-Dupuis S, et al. (2018) Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN-gamma immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. Sci Immunol 3(30).
24. Bastard P, et al. (2022) A loss-of-function IFNAR1 allele in Polynesia underlies severe viral diseases in homozygotes. J Exp Med 219(6).
25. Duncan CJA, et al. (2022) Life-threatening viral disease in a novel form of autosomal recessive IFNAR2 deficiency in the Arctic. J Exp Med 219(6).
26. Meyts I (2022) Null IFNAR1 and IFNAR2 alleles are surprisingly common in the Pacific and Arctic. J Exp Med 219(6).
27. Aluri J & Cooper MA (2023) Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: Current knowledge, challenges, and future perspectives. Semin Immunol 67:101761.
28. Casanova JL, et al. (2024) The ouroboros of autoimmunity. Nat Immunol 25(5):743-754.
29. Goldschmidt RB (1945) Additional data on phenocopies and genic action. J Exp Zool 100:193-201.
30. Beck DB, et al. (2020) Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med 383(27):2628-2638.
31. Goodnow CC (2007) Multistep pathogenesis of autoimmune disease. Cell 130(1):25-35.
32. Bruton OC (1952) Agammaglobulinemia. Pediatrics 9(6):722-728.
33. Lutz W (1946) [About verruciform epidermodysplasia]. Dermatologica 92(1):30-43.
34. Tiri A, et al. (2021) Inborn Errors of Immunity and Cancer. Biology (Basel) 10(4).
35. Casanova JL & Abel L (2024) The Microbe, the Infection Enigma, and the Host. Annu Rev Microbiol 78(1):103-124.
36. Casanova JL & Abel L (2020) The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity? Hum Genet 139(6-7):681-694.
37. Agnello V, De Bracco MM, & Kunkel HG (1972) Hereditary C2 deficiency with some manifestations of systemic lupus erythematosus. J Immunol 108(3):837-840.
38. Moncada B, Day NK, Good RA, & Windhorst DB (1972) Lupus-erythematosus-like syndrome with a familial defect of complement. N Engl J Med 286(13):689-693.
39. Uggenti C, Lepelley A, & Crow YJ (2019) Self-Awareness: Nucleic Acid-Driven Inflammation and the Type I Interferonopathies. Annu Rev Immunol 37:247-267.
40. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, & Kastner DL (2009) Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). Annu Rev Immunol 27:621-668.
41. Donaldson VH & Evans RR (1963) A Biochemical Abnormality in Herediatry Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. Am J Med 35:37-44.
42. Sharma M, et al. (2023) Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. J Exp Med 220(5).
43. Arkwright PD & Gennery AR (2011) Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. Ann N Y Acad Sci 1238:7-14.
44. Casanova JL & Abel L (2007) Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science 317(5838):617-619.
45. Ochs HD, Smith CIE, & Puck J (2014) Primary immunodeficiency diseases : a molecular and genetic approach (Oxford : Oxford University Press, Oxford) Third edition.. Ed.

67(5):907-908.
103. Etzioni A & Ochs HD (2014) Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective (Chantilly: Elsevier Science & Technology, Chantilly) 1 Ed.
104. McQuarrie I (1944) The Experiments of Nature, and Other Essays (University extension division, University of Kansas).
105. Garrod AE (1926) Science of Clinical Medicine. The Lancet 208(5380):735-737.
106. Good RA (2024) The Minnesota scene: a crucial portal of entry to modern cellular immunology. The Immunologic Revolution, (CRC Press), pp 105-168.
107. Krogh A (1929) The Progress of Physiology. Science 70(1809):200-204.
108. Bernard C (1957) An introduction to the study of experimental medicine (Courier Corporation).
109. Jørgensen CB (2001) August Krogh and Claude Bernard on basic principles in experimental physiology. BioScience 51(1):59-61.
110. Brenner S (2001) My life in science (Biomed Central Limited, London).
111. Brenner S (2007) The Human Genome: The Nature of the Enterprise. 1990 Human Genetic Information: Science, Law and Ethics eds Chadwick DJ, Bock G, & Whelan J (Wiley, Chichester), pp 6-17.
112. Patin E & Quintana-Murci L (2024) Tracing the Evolution of Human Immunity Through Ancient DNA. Annu Rev Immunol.
113. Sankaran VG, et al. (2008) Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. Science 322(5909):1839-1842.
114. Hugot JP, et al. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 411(6837):599-603.
115. Ogura Y, et al. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 411(6837):603-606.
116. Gillham NW (2001) A life of Sir Francis Galton : from African exploration to the birth of Eugenics (Oxford University Press, Oxford [England] ;).
117. Casanova JL & Anderson MS (2023) Unlocking life-threatening COVID-19 through two types of inborn errors of type I IFNs. J Clin Invest 133(3).
118. McClellan J & King MC (2010) Genetic heterogeneity in human disease. Cell 141(2):210-217.
119. Casanova JL & Abel L (2022) From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. Cell 185(17):3086-3103.
120. Snell GD, Cherry M, & Demant P (1973) H-2: its structure and similarity to HL-A. Transplant Rev 15:3-25.
121. Dausset J & Rapaport FT (1977) Immunology and genetics of transplantation. Perspect Nephrol Hypertens 6:97-138.
122. Doherty PC & Zinkernagel RM (1975) H-2 compatibility is required for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. J Exp Med 141(2):502-507.
123. Poltorak A, et al. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science 282(5396):2085-2088.
124. Staeheli P, Haller O, Boll W, Lindenmann J, & Weissmann C (1986) Mx protein: constitutive expression in 3T3 cells transformed with cloned Mx cDNA confers selective resistance to influenza virus. Cell 44(1):147-158.
125. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, & Gros P (1993) Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. Cell 73(3):469-485.
126. Nathan C (2021) Rethinking immunology. Science 373(6552):276-277.
127. Pulendran B & Davis MM (2020) The science and medicine of human immunology. Science 369(6511).
128. Brodin P (2022) Immune-microbe interactions early in life: A determinant of health and disease long term. Science 376(6596):945-950.
129. Sallusto F (2016) Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. Annu Rev Immunol 34:317-334.
130. Tan J, Piccoli L, & Lanzavecchia A (2019) The Antibody Response to Plasmodium falciparum: Cues for Vaccine Design and the Discovery of Receptor-Based Antibodies. Annu Rev Immunol 37:225-246.
6(62).
73. Gervais A, et al. (2023) Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in approximately 40% of patients. J Exp Med 220(9).
74. Kindt TJ & Capra JD (1984) The antibody enigma (Plenum Press, New York, New York) 1st 1984. Ed.
75. Zhang SY & Casanova JL (2024) Genetic defects of brain immunity in childhood herpes simplex encephalitis. Nature 635(8039):563-573.
76. Alper CA, Johnson AM, Birtch AG, & Moore FD (1969) Human C'3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. Science 163(3864):286-288.
77. Gresser I (1997) Wherefore interferon? J Leukoc Biol 61(5):567-574.
78. Yan N & Chen ZJ (2012) Intrinsic antiviral immunity. Nat Immunol 13(3):214-222.
79. Randow F, MacMicking JD, & James LC (2013) Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. Science 340(6133):701-706.
80. Bieniasz PD (2004) Intrinsic immunity: a front-line defense against viral attack. Nat Immunol 5(11):1109-1115.
81. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, & Mogensen TH (2021) Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. Nat Rev Immunol 21(3):137-150.
82. Kuhn T (1962) The structure of scientific revolutions (University of Chicago Press, Chicago, IL).
83. Polanyi M (1958) Personal Knowledge: Towards a Post-Critical Philosophy (University of Chicago Press, Chicago, IL).
84. Timmins A (2013) Why was Kuhn's structure more successful than Polanyi's personal knowledge? HOPOS: The Journal of the International Society for the History of Philosophy of Science 3(2):306-317.
85. Guillemin R (2011) Neuroendocrinology: a short historical review. Ann N Y Acad Sci 1220:1-5.
86. Bearn AG, Dixon FJ, & Benacerraf B (1985) Henry G. Kunkel 1916-1983. An appreciation of the man and his scientific contributions & a bibliography of his research papers. J Exp Med 161(5):869-895.
87. Medetgul-Ernar K & Davis MM (2022) Standing on the shoulders of mice. Immunity 55(8):1343-1353.
88. Casanova JL & Abel L (2002) Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol 20:581-620.
89. Casanova JL & Abel L (2004) The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. Nat Rev Immunol 4(1):55-66.
90. Rowe RG & Daley GQ (2019) Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. Nat Rev Genet 20(7):377-388.
91. Farber DL (2021) Tissues, not blood, are where immune cells function. Nature 593(7860):506-509.
92. Gros P & Casanova JL (2023) Reconciling Mouse and Human Immunology at the Altar of Genetics. Annu Rev Immunol 41:39-71.
93. Pradel E & Ewbank JJ (2004) Genetic models in pathogenesis. Annu Rev Genet 38:347-363.
94. Lemaitre B & Hoffmann J (2007) The host defense of Drosophila melanogaster. Annu Rev Immunol 25:697-743.
95. Dangl JL & Jones JDG (2024) A common immune response node in diverse plants. Science 386(6728):1344-1346.
96. Boehm T, et al. (2018) Evolution of Alternative Adaptive Immune Systems in Vertebrates. Annu Rev Immunol 36:19-42.
97. Kostmann R (1950) Hereditär reticulos-en ny systemsjukdom. Svenska Läkartideningen 47:2861-2868.
98. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H, & Huser HJ (1958) [Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue]. Helv Paediatr Acta 13(6):551-585.
99. Good RA (1976) Presidential address to the American Association of Immunologists, delivered in Anaheim, California, April 13, 1976. Runestones in immunology: inscriptions to journeys of discovery and analysis. J Immunol 117(5 Pt 1):1413-1428.
100. Cooper MD (2003) In memoriam. Robert A. Good May 21, 1922-June 13, 2003. J Immunol 171(12):6318-6319.
101. Miller JF (2004) Events that led to the discovery of T-cell development and function--a personal recollection. Tissue Antigens 63(6):509-517.
102. Cooper MD, Peterson RD, & Good RA (1965) A new concept of the cellular basis of immunity. The Journal of Pediatrics
46. Tsukada S, et al. (1993) Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 72(2):279-290.
47. Nagamine K, et al. (1997) Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 17(4):393-398.
48. Finnish-German Apeced Consortium (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 17(4):399-403.
49. Husebye ES, Anderson MS, & Kampe O (2018) Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med 378(26):2543-2544.
50. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, & Ma CS (2023) Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. J Exp Med 220(7).
51. Le Coz C, et al. (2021) Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. J Exp Med 218(7).
52. Royer-Pokora B, et al. (1986) Cloning the gene for an inherited human disorder--chronic granulomatous disease--on the basis of its chromosomal location. Nature 322(6074):32-38.
53. Teahan C, Rowe P, Parker P, Totty N, & Segal AW (1987) The X-linked chronic granulomatous disease gene codes for the beta-chain of cytochrome b-245. Nature 327(6124):720-721.
54. Crow YJ & Casanova JL (2024) Human life within a narrow range: The lethal ups and downs of type I interferons. Sci Immunol 9(97):eadm8185.
55. Ridanpaa M, et al. (2001) Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. Cell 104(2):195-203.
56. Xu GL, et al. (1999) Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. Nature 402(6758):187-191.
57. Bruton OC (1962) A decade with agammaglobulinemia. J Pediatr 60:672-676.
58. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, & Good RA (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 2(7583):1366-1369.
59. Polmar SH, et al. (1976) Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 295(24):1337-1343.
60. Hirschhorn R, et al. (1996) Spontaneous in vivo reversion to normal of an inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency. Nat Genet 13(3):290-295.
61. Cavazzana-Calvo M, et al. (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 288(5466):669-672.
62. McAuley GE, et al. (2023) Human T cell generation is restored in CD3delta severe combined immunodeficiency through adenine base editing. Cell 186(7):1398-1416 e1323.
63. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, & Notarangelo LD (2014) Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med 211(11):2137-2149.
64. Lu W, et al. (2014) Dual proteolytic pathways govern glycolysis and immune competence. Cell 159(7):1578-1590.
65. Ham H, et al. (2024) Germline mutations in a G protein identify signaling cross-talk in T cells. Science 385(6715):eadd8947.
66. Zhang SY, et al. (2018) Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell 172(5):952-965 e918.
67. Bohlen J, et al. (2023) Human MCTS1-dependent translation of JAK2 is essential for IFN-gamma immunity to mycobacteria. Cell 186(23):5114-5134 e5127.
68. WHO Scientific Group on Immunodeficiency (1983) Meeting Report: Primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol Immunopathol 28(3):450-475.
69. Poli CM, et al. (2025) Human inborn effors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity in press.
70. Bousfiha AA, et al. (2025) The 2024 update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Human Immunity in press.
71. Bastard P, et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370(6515).
72. Bastard P, et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol

اقتراح معجم انجليزي-عربي لمائة مصطلح لضعف المناعة الأولي

A Proposed English-Arabic Glossary of 100 Terms for Primary Immunodeficiency

عبد الرحمان منذر[1]، سعاد أكركاو[1]، عبد الرحمن الرامي[1]، سليمان الحمادي[2]، أحمد عزيز بوصفيحة[3 1].

1. مختبر البحث في المناعة السريرية والعدوى والمناعة الذاتية (LICIA)، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء، المغرب.
2. جامعة محمد بن راشد للطب والعلوم الصحية، دبي، الإمارات العربية المتحدة.
3. المستشفى الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.

عبد الرحمان منذر

طالب دكتوراه بمختبر البحث في المناعة السريرية والالتهاب والأرجية (LICIA)

ملخص

في ضوء التطورات السريعة في مجال ضعف المناعة الأولي وعلم المناعة البشرية، تبرز أهمية التواصل العلمي الدقيق باللغة العربية. يقدم هذا المقترح معجمًا إنجليزيًا عربيًا يضم 100 مصطلح أساسي، يعالج التحديات في ترجمة المفاهيم الطبية المتطورة. وقد استخدمنا أدوات طبية ولغوية متخصصة لضمان دقة المصطلحات واتساقها. ويستند هذا المعجم، المرتب أبجديًا، إلى مصادر علمية موثوقة ويهدف إلى تعزيز دور اللغة العربية في العلوم، ودعم التبادل المعرفي مع المجتمع العالمي. وتستند هذه المبادرة إلى إسهاماتنا في البحوث العربية والمنشورات المفهرسة والمؤتمرات المتخصصة وتوجيه الرسائل العلمية.

الكلمات المفتاحية: ضعف المناعة الأولي، معجم، إنجليزي-عربي، مصطلحات طبية، علم المناعة، التواصل العلمي.

Abstract

In light of rapid advancements in primary immunodeficiency and human immunity, precise scientific communication in Arabic is crucial. This proposal offers an English-Arabic glossary of 100 key terms, addressing challenges in translating evolving medical concepts. We utilized specialized medical and linguistic tools to ensure accurate, consistent terminology. The glossary, organized alphabetically, is based on reliable scientific sources and aims to strengthen Arabic's role in science, supporting knowledge exchange with the global community. This initiative builds on our contributions to Arabic research, indexed publications, specialized conferences, and mentoring of scientific theses.

Keywords: Primary Immunodeficiency, Glossary, English-Arabic, Medical Terminology, Immunology, Scientific Communication.

مقدمة

في ظل التطورات المتسارعة في مجال ضعف المناعة الأولي ومناعة الإنسان بصفة عامة، تبرز الحاجة إلى تواصل علمي دقيق وواضح، خاصة عند نقل المفاهيم والمصطلحات الحديثة إلى اللغة العربية. لقد شهد هذا المجال خلال العقود الأخيرة قفزات علمية هائلة في فهم الأسس الجينية للاضطرابات المناعية. وقد ساهمنا في هذا المجال من خلال نشر الأبحاث باللغة العربية في مجلّات مفهرسة مثل المجلة الطبية التونسية [1][2]، وأخرى غير مفهرسة مثل المجلة الصحية المغربية. كما عملنا على نشر المعرفة عبر مؤتمرات علمية متخصصة مثل مؤتمر الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي ARAPID، فضلًا عن المساهمة في تأطير أطروحات بحثية باللغة العربية، مثل أطروحة الدكتور عبد الرحمان الرامي حول القابلية الوراثية للمتفطرات وأطروحة عبد الرحمان منذر حول القابلية الوراثية لتعفن الدم.

وتأتي أهمية هذا العمل في سياق نهضةٍ علميةٍ تدعو إلى التدريس باللغة العربية والاعتزاز بها كلغةٍ تعكس هويتنا الغنية وتراثنا الفكري العريق. فقد شهدت السنوات الأخيرة صحوةً متزايدةً لإحياء مكانة اللغة العربية في البحث العلمي، وإثبات قدرتها على استيعاب أحدث المفاهيم الطبية والعلمية. إن استخدام اللغة العربية في التخصصات الدقيقة ليس مجرد خيار لغوي، بل هو تأكيدٌ على قدرتها على مواكبة المستجدات البحثية مع الحفاظ على الدقة والأصالة. كما يُسهم في تعزيز التبادل المعرفي بين المتحدثين بالعربية والمجتمع العلمي العالمي، مما يدعم جهود البحث والتعليم في مجال الوراثة المناعية.

مع ذلك، تظل هناك بعض الإشكاليات التي تواجه الباحثين والمترجمين عند نقل هذه المفاهيم إلى العربية. من أبرز هذه التحديات إيجاد المصطلحات والأساليب المناسبة، لا سيما عند التعامل مع مفاهيم حديثة قيد التطوير العلمي. كما أن اجتهاد بعض الخبراء في الترجمة يؤدي أحيانًا إلى تعددية في المصطلحات المستخدمة، مما قد يُحدث تباينًا في الفهم، رغم تقارب المعاني.

يهدف هذا الاقتراح إلى تقديم مجموعة مختارة من المصطلحات المتعلقة بضعف المناعة، بهدف إذكاء النقاش العلمي وتقريب وجهات النظر بين الباحثين والمتخصصين. نأمل أن يكون هذا العمل خطوة نحو تعزيز استخدام العربية في المجال الطبي، وترسيخها كلغةٍ علميةٍ قادرةٍ على مواكبة أحدث التطورات في علم المناعة.

المنهجية

في إعداد هذا المعجم المصغر، تم الاعتماد على نوعين من أدوات الترجمة لضمان دقة وموثوقية المصطلحات: أدوات الترجمة الطبية وأدوات الترجمة اللغوية. وقد ساهمت الأدوات الطبية في ضمان صحة ودقة المصطلحات من الناحية العلمية، بينما مكّنت الأدوات اللغوية من تحسين الصياغة وضمان توافقها مع الاستخدام اللغوي الصحيح.

المعاجم الطبية:

- المعجم الطبي الموحد، متاح على: http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa1022.pdf
- قاموس سيرا الطبي SIRA Medical Arabic Dictionary
- قاموس ليكسوس الطبي
- معجم القاموس الطبي : ترجمة مصطلحات طبية
- قاموس المصطلحات الطبية
- قاموس اختصارات طبية

المعاجم اللغوية:

- قاموس المعاني : https://www.almaany.com/
- عرب ديكت
- قاموس reverso
- قاموس wordreference

كما تم اختيار المصطلحات المراد ترجمتها وفق منهجية دقيقة، حيث استندنا إلى أحدث المراجع العلمية واللغوية الموثوقة لضمان حداثة ودقة الترجمة. وقد شملت هذه المراجع الدراسات الأكاديمية المنشورة في المجلات العلمية المرموقة، مثل:

- Bousfiha, A., et al. (2022) تحديث تصنيف IUIS للأخطاء الفطرية في المناعة [3].
- Casanova, J.-L., & Abel, L. (2022) دراسة حول الأمراض المعدية القاتلة كأخطاء فطرية في المناعة [4].
- Casanova, J.-L. (2025) افتتاحية العدد الأول من مجلة مناعة الإنسان [5].
- Moundir, A., et al. (2024) رؤى في النظرية الوراثية للأمراض المعدية [6].

أما من حيث ترتيب المصطلحات، فقد تم تنظيمها وفق الترتيب الأبجدي من A إلى Z حسب المصطلح باللغة الانجليزية، مما يسهل الوصول إليها والبحث فيها بفعالية.

النتائج

قمنا بإعداد قائمة تضم 100 مصطلح علمي مترجم بعناية من الإنجليزية إلى العربية، وهي كالتالي:

مصطلحات علم الوراثة المناعية Glossary of Immunogenetics	
الترجمة للعربية Arabic Translation	المصطلح بالإنجليزي English Term
متلازمة PI3K دلتا المنشَّط	(Activated PI3K Delta Syndrome (APDS
الاستجابة المناعية التكيفية	Adaptive Immune Response
عوز انزيم الأدينوزين ديامیناز	(Adenosine Deaminase Deficiency (ADA
فقد غاما غلوبولين الدم	Agammaglobulinemia
الاستبعاد الأليلي	Allelic Exclusion
مسار المتممة البديل	Alternative Complement Pathway
عوز الأجسام المضادة	Antibody Deficiency
معالجة المستضد	Antigen Processing
الأجسام المضادة الذاتية للإنترفيرون	Anti-Interferon Autoantibodies
المتلازمة التكاثرية اللمفية المناعية الذاتية	(Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS
مرض التهابي ذاتي	Autoinflammatory Disease
تأشير مستقبلات الخلايا البائية	B Cell Receptor (BCR) Signaling
الفئات الفرعية للخلايا البائية	B Cell Subsets
خلل نضوج الخلايا البائية	B-Cell Maturation Defect
زراعة نخاع العظم	Bone Marrow Transplantation
عوز أنزيم التيروزين كيناز لبروتون	Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Deficiency
عوز المكون C3	C3 Deficiency
عوز ربيطة CD40	CD40 Ligand Deficiency
مثبطات نقاط التفتيش	Checkpoint Inhibitors
خلل في مسار نقاط التفتيش	Checkpoint Pathway Defect
داء الورم الحبيبي المزمن	(Chronic Granulomatous Disease (CGD
التأشيب البدالي الصنفي	(Class Switch Recombination (CSR
تنشيط المتممة	Complement Activation
عوز المتممة	Complement Deficiency
عوز مستقبلات المتممة	Complement Receptor Deficiency
كريسبر-كاس9	CRISPR-Cas9
ضعف المناعة الشائع المتغير مع المناعة الذاتية	CVID with Autoimmunity
خلل تأشير السيتوكينات	Cytokine Signaling Defect
عاصفة السيتوكينات	Cytokine Storm
اختلال وظيفة الخلايا التغصنية	Dendritic Cell Dysfunction
عيوب إصلاح الحمض النووي	DNA Repair Defects
مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم	(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA
التنظيم اللاجيني	Epigenetic Regulation
عوز مستقبلات Fc Gamma	Fc Gamma Receptor Deficiency
قياس التدفق الخلوي	Flow Cytometry
طفرة FoxP3	FoxP3 Mutation
الفحص الوظيفي	Functional Assay
عوز GATA2	GATA2 Deficiency
اختبار الألواح الجينية	Gene Panel Testing
العلاج الجيني	Gene Therapy
المركز المنبتش	Germinal Center
القصور الفرداني	Haploinsufficiency
زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم	(Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT

متلازمة انحلال الدم اليورِمي	Hemolytic Uremic Syndrome
داء البلعمة اللمفاوية	(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH
ضعف المناعة المرتبط بفيروس HIV	HIV-Associated Immunodeficiency
تنميط مستضد الكريات البيضاء البشرية	HLA Typing
متلازمة فرط الغلوبولين المناعي M	Hyper-IgM Syndrome
عوز ICOS	ICOS Deficiency
عوز مستقبلة IL-2	IL-2 Receptor Deficiency
التحمل المناعي	Immune Tolerance
خلل التنظيم المناعي	Immunodysregulation
العلاج التعويضي بالغلوبيولين المناعي	Immunoglobulin Replacement Therapy
الأيض المناعي	Immunometabolism
التنميط الظاهري المناعي	Immunophenotyping
الأخطاء المناعية الخِلقية	(Inborn errors of immunity (IEIs
الاستجابة المناعية الفطرية	Innate Immune Response
الخلايا اللمفاوية الفطرية	(Innate Lymphoid Cells (ILCs
عوز IRAK4	IRAK4 Deficiency
تبديل النمط المتماثل	Isotype Switching
عيوب مسار Jak-STAT	Jak-STAT Pathway Defects
عوز التصاق الخلايا اللمفاوية	Lymphocyte Adhesion Deficiency
متلازمة تنشيط البلاعم	Macrophage Activation Syndrome
عوز معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة I	MHC Class I Deficiency
عوز معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة II	MHC Class II Deficiency
التشخيص الجزيئي	Molecular Diagnosis
العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة	Monoclonal Antibody Therapy
المصائد خارج الخلوية للعدلات	(Neutrophil Extracellular Traps (NETs
تسلسل الجيل التالي	(Next-Generation Sequencing (NGS
الجسيم الالتهابي NLRP3	NLRP3 Inflammasome
المستقبلات الشبيهة بـ NOD	(NOD-like Receptors (NLRs
متلازمة أومن	Omenn Syndrome
الطهاية	Opsonization
الخلايا التغصنية البلزمية	Plasmacytoid Dendritic Cells
ضعف المناعة متعدد الجينات	Polygenic Immunodeficiency
تفاعل البوليميراز المتسلسل	(Polymerase Chain Reaction (PCR
ضعف المناعة الأولي	(Primary Immunodeficiency (PID
أمراض ضعف المناعة الأولي	(Primary Immunodeficiencies (PIDs
عوز البروتيازوم	Proteasome Deficiency
الخلايا التائية المنظمة	(Regulatory T Cells (Tregs
الفسيفساء العكسية	Revertant Mosaicism
المستقبلات الشبيهة بـ RIG-I	RIG-I-Like Receptors
ضعف المناعة المشترك الشديد	(Severe Combined Immunodeficiency (SCID
عوز SH2D1A	SH2D1A Deficiency
مسار نقل الإشارة	Signal Transduction Pathway
تعدد أشكال النوكليوتيد المفرد	(Single Nucleotide Polymorphism (SNP
التطفر الجسدي المفرط	Somatic Hypermutation
طفرة STAT1 بزيادة الوظيفة	STAT1 Gain-of-Function Mutation
الخلايا التائية المساعدة الجريبية	(T Follicular Helper Cells (Tfh
تحليل مستقبلات الخلايا التائية	T-Cell Receptor (TCR) Analysis
المتلازمة الدورية المرتبطة بمستقبلة عامل نخر الورم	(TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS

عوز مستقبلات TLR	Toll-like Receptor (TLR) Deficiency
عوز المستقبلة TLR4	Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Deficiency
طفرات عامل النسخ	Transcription Factor Mutations
إعادة التركيب V(D)J	V(D)J Recombination
اختبار لطخة ويسترن	Western Blot
تسلسل الإكسوم الكامل	(Whole Exome Sequencing (WES
متلازمة ويسكوت ألدريتش	(Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS
ضعف المناعة المرتبط بالصبغي X	X-Linked Immunodeficiency
المتلازمة التكاثرية اللمفية المرتبطة بالصِّبغي X	X-Linked Lymphoproliferative Disease
عوز ZAP-70	ZAP-70 Deficiency

المناقشة

يُعد إعداد هذا المعجم المصغر خطوة أساسية في تعزيز المحتوى العربي المتخصص في مجال ضعف المناعة الأولي، حيث يهدف إلى توفير ترجمة دقيقة وموحدة للمصطلحات العلمية، مما يساهم في إثراء البحث العلمي وتعزيز التواصل بين الباحثين الناطقين بالعربية والمجتمع العلمي الدولي. لقد استندنا في إعداد هذا المعجم إلى منهجية تجمع بين أدوات الترجمة الطبية واللغوية، بالإضافة إلى الاستناد إلى أحدث المراجع العلمية لضمان دقة وموثوقية المصطلحات المعروضة.

رغم الجهود المبذولة، واجهنا عدة تحديات أثناء إعداد هذا المعجم، كان أبرزها صعوبة إيجاد ترجمة دقيقة لبعض المصطلحات الحديثة، خاصة تلك التي لم يتم توحيدها بعد في الأوساط العلمية العربية. كما أن اختلاف الترجمات المقترحة لنفس المفهوم بين المراجع المختلفة أدى أحيانًا إلى الحاجة لمفاضلة بين البدائل المتاحة وفقًا للسياق العلمي والاستخدام الأكثر شيوعًا. بالإضافة إلى ذلك، كان علينا الموازنة بين الدقة العلمية وسلاسة الصياغة، حيث أن بعض المصطلحات الإنجليزية ذات بنية مركبة لا تمتلك مقابلًا مباشرًا في العربية، مما تطلب اجتهادًا في الصياغة بما يحافظ على المعنى العلمي دون الإخلال بسلامة اللغة.

من ناحية أخرى، شكل توحيد المصطلحات وتنسيقها وفق ترتيب أبجدي تحديًا آخر، حيث كان لا بد من مراجعة شاملة لضمان خلو المعجم من التكرار أو التناقضات، مع التأكد من أن كل مصطلح قد تم إدراجه وفق تصنيفه الصحيح. كما واجهنا صعوبة في الحصول على بعض المراجع الحديثة التي كان يمكن أن تثري العمل، حيث تتطلب بعض المصادر العلمية اشتراكات أو تراخيص يصعب الوصول إليها بسهولة.

الخاتمة

إن هذا المعجم يمثل إضافة مهمة إلى الجهود المبذولة لتعزيز المصطلحات العلمية باللغة العربية، كما يفتح المجال لمزيد من التحديث والتطوير في المستقبل. ونأمل أن يكون هذا العمل نقطة انطلاق لمبادرات أخرى تهدف إلى دعم المحتوى العلمي العربي، وتعزيز مكانة اللغة العربية كلغة قادرة على استيعاب المستجدات العلمية الحديثة، خاصة في مجالات الطب والمناعة.

المراجع

1. 1. Moundir A, Errami A, El Bakkouri J, Ben Abdelaziz A, Bousfiha AA. Effectiveness of natural immune protection against COVID-19 reinfection: systematic review with meta-analysis. Tunis Med. 2023;101:245–52.
2. 2. Bousfiha AA, Errami A, Jeddane L, Mellouli F, Reda SM, Adeli M, et al. Primary Immunodeficiencies: Epidemiology in the Maghreb. Tunis Med. 2018;96:672–7.
3. 3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022;42:1508–20.
4. 4. Casanova J-L, Abel L. From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. Cell. 2022;185:3086–103.
5. 5. Casanova J-L. Human immunity. J Hum Immun. 2025;1:e20250001.
6. 6. Moundir A, Jeddane L, Bousfiha AA. Insights into the genetic theory of infectious diseases. Tunis Médicale [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 30];102. Available from: https://latunisiemedicale.com/index.php/tunismed/article/view/4872

مجلة المناعة البشرية
Journal of Human Immunity

JHI Journal of Human Immunity

الرابطة العربية لضعف المناعة الأولية
ضعف المناعة
ARApid.org
Arab Society for Primary Immunodeficiencies

"تكون هناك حاجة لمجلة علمية جديدة عندما ينضج مجال دراسي جديد إلى درجة لم يعد من الممكن اعتباره مغطى بشكل مناسب أو كافٍ من قبل المجلات الموجودة"

A new scientific journal is needed when a new field of study matures to such a point that it can no longer be considered adequately or sufficiently covered by existing journals.

Jean-Laurent Casanova, MD, PhD
EDITOR-IN-CHIEF, *JOURNAL OF HUMAN IMMUNITY*
رئيس التحرير: جان لوران كازانوفا

استكشف المقال الافتتاحي وأرسل بحثك إلى مجلة مناعة الإنسان والتي تعتبر أول مجلة مجتمعية مخصصة للبحث في أخطاء المناعة الخلقية لدى البشر

Explore the inaugural editorial and submit your research to *JHI*, the community's first dedicated journal for research on human inborn errors of immunity.

بسبب العبء الذي تفرضه الأمراض المعدية، ظل متوسط العمر المتوقع للإنسان عند الولادة حوالي ٢٠ - ٢٥ عامًا حتى نهاية القرن التاسع عشر، مما يشير إلى أن آليات الدفاع المناعي للمضيف، والتي توفر حماية على مستوى الفرد ولو بكفاءة محدودة، تكاد تكون غير كافية على مستوى الساكنات. لقد سبقتنا الميكروبات بثلاثة مليارات سنة وتتطور بسرعة كبيرة. علاوة على ذلك، تم تطوريا انتقاء المناعة الوقائية على حساب الأرجية، والالتهابات الذاتية، وأمراض المناعة الذاتية. لذلك، ليس من المبالغة التنبؤ بأن جميع البشر تقريبا يحملون أعوازا خِلقية في المناعة، مع استجابات غير كافية أو مفرطة لبعض المحفزات البيئية، سواء المعدية أو غير المعدية. وبفضل القوة اللافتة لمبادئ علم الوراثة والتقدم الحديث في أساليبه، فقد أصبح من الممكن أ يرَّخًا استكشاف آليات المناعة البشرية على المستويين الجزيئي وال خلوي. وتوفر الأعواز البشرية الخِلقية فرصا لا حصر لها لتحليل المناعة وا ختلالاتها في الظروف الطبيعية، وعلى نطاق غير مسبوق، مما يجعلها موردًا فريدًا من وجهتي النظر الفسيولوجية والتطورية. ومن هنا جاءت فكرة إنشاء مجلة المناعة البشرية Journal of Human Immunity.

Due to the burden of infectious diseases, human life expectancy at birth remained about 20-25 years until the end of the 19th century, implying that host defense — which operates at the individual level, and only poorly at that — is barely sufficient at population level. Microbes receded us by three billion years and evolve much more rapidly. Moreover, protective immunity has been selected at the evolutionary cost of allergy, autoinflammation, and autoimmunity. It is therefore no exaggeration to predict that almost all humans carry inborn errors of immunity, with insufficient or excessive responses to some environmental triggers, infectious or otherwise. Thanks to the remarkable power of its concepts and recent progress in its methods, genetics has finally made it possible to investigate the mechanisms of human immunity at the molecular and cellular levels. Human inborn errors provide countless opportunities to analyze immunity and its derailments in natural conditions, at an unprecedented scale, and are thus a unique asset from both physiological and evolutionary perspectives. Hence the Journal of Human Immunity.

برنامج الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي - ARAPID Program

اليوم الأول -الخميس 24 أبريل 2025 - ARAPID - DAY 1- Thursday 24 April 2025

مركز محمد السادس للمؤتمرات Mohamed 6 Congress Center

09:00 – 08:45	الملاحظات الافتتاحية - OPENING REMARKS
10:15 – 09:00	الجلسة الأولى : عوز الأجسام المضادة الغالب (1) - SESSION I: Predominately Antibody deficiency (1)
12:15 – 10:45	الجلسة الثانية: عوز الأجسام المضادة الغالب (2) - SESSION II: Predominately Antibody deficiency (2)
13:30 – 14:40	الجلسة الثالثة: السجلات وزراعة الخلايا الجذعية للنقي لمرضى الخلل الخلقي للمناعة SESSION III: Registries and HSCT for IEI
15:40 – 14:40	ندوة CSL Behring
16:00 – 17:00	محاضرات - Conferences
17:00 – 18:00	العروض الشفوية - Oral Communications Parallel Sessions

اليوم الثاني - الجمعة 25 أبريل 2025 - ARAPID - DAY 2 - Friday 25 April 2025

مركز محمد السادس للمؤتمرات Mohamed 6 Congress Center

10:45 – 09:30	الجلسة الأولى: علم الوراثة لأمراض نقص المناعة الأولية والفحوصات المناعية SESSION I: Genetics of IEI and Immunological testing
12:45 – 11:30	الجلسة الثانية : محاضرات - SESSION II: Conferences
12:45 – 11:30	ورشة Workshop
16:00 – 15:00	الجلسة الثالثة: 5 عروض شفوية قصيرة - SESSION III: 5 Short oral presentations (ARAPID 2)
16:00 - 16:30	حفل استقبال Welcome Reception
17:30 – 16:30	محاضرات افتتاحية - KEY NOTE LECTURE
18:00 – 17:30	الجلسة الافتتاحية - ARAPID and MSPID Official Ceremony
18:20 – 18:00	تكريم Tribute

اليوم الثالث - السبت 26 أبريل 2025 - MSPID - DAY 3 - Samedi 26 Avril 2025 - 2025

مركز محمد السادس للمؤتمرات Mohamed 6 Congress Center

09:00 – 10:00	العدوى العظمية و المفصلية Infections Osteo-articulaires
09:00 – 10:00	ورشة بيولوجية1(المدرج 1): التطورات التشخيصية في الأمراض المعدية وعلم المناعة Biol Workshop 1 : Diagnostic advances in infectious diseases and immunology (Amphi 1)
10:00 – 11:00	القابلية الوراثية للعدوى الوخيمة - Predisposition genetique aux infections sévères
10:00 – 11:00	ورشة بيولوجيا 2 (المدرج 1) Biol Workshop 2 (Amphithéatre1)
11:20 – 12:20	ندوة 1: إستعمال الغلوبولينات المناعية - Symposium 1 : Utilisation des Immunoglobulines
11:20 – 12:20	العروض الشفوية 2 - Communications orales
13:30 – 14:30	العروض الشفوية 3 Communications orales
13:30 – 14:30	ندوة 2: طب الرئة عند الأطفال و القابلية للتعفن Symposium 2 : Pneumologie pédiatrique et prédisposition aux infections
14:30 – 15:20	ندوة 3: أمراض الجهاز الهضمي و المناعة - Symposium 3: Gastro-enterologie et immunologie
15:40 – 16:30	ندوة 4: المايكروبيوط و المناعة - Symposium 4 : Microbiota and Immunity
16:30 – 17:10	ندوة 5: مستجدات التلقيح - Symposium 5: Actualités Vaccinales
17:10 – 18:00	القابلية للمتفطرات - Predisposition au mycobacteries
18:00 – 18:30	التوصيات - الجوائز - حفل الختام Recommandations - Prix - Clôture

برنامج المنظمة الدولية لمرضى ضعف المناعة الأولي - IPOPI Program

اليوم الأول -الخميس 24 أبريل 2025 - ARAPID - DAY 1- Thursday 24 April 2025

القاعة Room 10

14:00 – 15:40	ورشة Workshop
16:00 – 17:00	محاضرات Conferences

اليوم الثاني - الجمعة 25 أبريل 2025 - ARAPID - DAY 2 - Friday 25 April 2025

القاعة Salle 10

14:30 – 16:00	ورشة Workshop
16:30 – 17:00	الجلسة الافتتاحية - ARAPID and MSPID Official Ceremony

برنامج مجموعة التمريض الدولية لضعف المناعة الأولي - INGID Program

اليوم الثاني - الجمعة 25 أبريل 2025 - ARAPID - DAY 2 - Friday 25 April 2025

المدرج Amphithéatre 1

08:30 – 08:45	الكلمة الافتتاحية Opening remarks (INGID)
08:45 – 09:30	الجلسة الأولى Session 1
09:30 – 10:15	الجلسة الثانية Session 2
10:45 – 11:45	الجلسة الثالثة Session 3

مركز المحاكاة Simulation center

14:30 –15:00	تحديات الممرضين في رعاية مرضى ضعف المناعة الأولي Challenges encountered by nurses in the management of IEI
15:00 – 16:00	الجلسة الثالثة Session 3 (Part 1)
16:30 – 17:00	الجلسة الافتتاحية ARAPID and MSPID Official Ceremony

اليوم الثالث - السبت 26 أبريل 2025 - MSPID - DAY 3 - Samedi 26 Avril 2025 - 2025

مركز المحاكاة Simulation center

09:00 – 11:00	الجلسة الثالثة Session 3 (Part 2)