



الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في علاج أمراض المناعة الذاتية

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في هندسة التقانات الحيوية

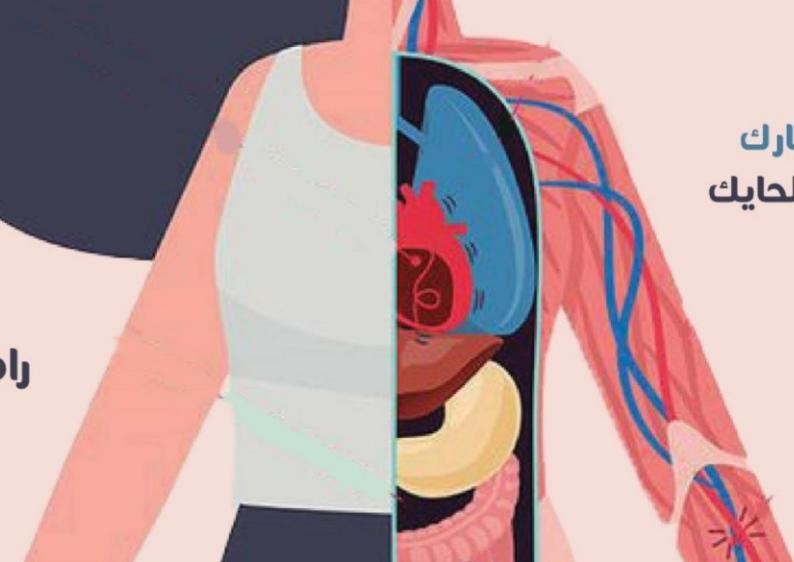


المشرف الرئيسي
د. قمر شياح

المشرف المشارك
د. محمد بسام الحايك

إعداد

rama al-najah Mkarati
سلمى قطّيع



الأهداءات

إلى شعبة التقانات الحيوية الأولى .. إلى القدوة والخاربة لنجاح هذا البناء .. إلى المساعدة والداعمة دائمًا .. إلى نور الطالبة ..

د. قمر شياح

إلى الطبيب المساند .. إلى من كان العون في محاولة حلّ صعوبات الأبحاث .. إلى عراب الأمراض العصبية ..

د. محمد سامي حايك

إلى الشموع التي تذوب بضيائها لإتارة طريقنا بالعلم والنور .. إلى من كانوا معيني بتفاصيل معرفتي وعلمي ..

إلى دكتوري الخترمين

إلى المهندسين والأصدقاء .. إلى المثل الأعلى .. إلى الباحثين المبدعين .. إلى نجوم التقانات الحيوية ..

إلى معيدي التقانات الحيوية

راما النجاح أحمد مكاراتي وسلمى علاء قطبي

الحمد لله حمدًا لا حدود له، والشكر لله إعلانًا وإسراراً . . الحمد لله حبًا وشكراً وامتناناً وقراراً بفضله واعترافاً بعظيم كرمه . . الحمد لله ليلاً ونهاراً، والحمد لله سرًا وجهراً . . الحمد لله بسبب ودون سبب، والحمد لله على كل مافات وكل ما هو قادم، والحمد لله ملء كل شيء ولا تفيه حقه

إلى الجبل الوارف بظلاله، إلى نبع الحبة والعطاء، إلى الكف الذي اسند إليه رأسي، إلى أبيي صديقي . . أبوالروم
أحمد مكاراتي

إلى القدس ذاتها، إلى اختصار كل المقدسات، إلى القلب . . إلى التضحية، إلى أمي وأخي . . أم الروم
منى الأحمد

إلى السند . . إلى العصد، إلى من أشدده باري، إلى قسي، إلى أخي وحيدني
المهندس رامي النجاح مكاراتي

إلى الصداقة الحقيقية، إلى من يفهمني دون الحاجة للكلام، إلى ملادي الآمن وسعادتي، إلى شريكة
الдорب

باميلا صابنة

إلى رفيقة الرحلة . . إلى شريكة أحلا اللحظات والذكريات . . إلى الداعم الدائم . . إلى الكف الثابت
المهندسة رغد عترو

إلى السلام والإيجابية، إلى العفوية إلى البساطة، إلى الملائكة الحارس

المهندسة ملك دباس

إلى شريكة اللحظة الأولى والأخيرة من الرحلة، إلى رفيقة الطموحات والأحلام، إلى الصدق والمحبة

المهندسة سلمى قطع

إلى صحبة الذكريات التي لا تنسى، إلى من أضاف لوناً خاصاً لهذه الرحلة

أمل قلعه جي - جود فاعور - جود مراديني - راما طيار - شهد حومد - هبة نفاح

إلى البعيدات القراءات، إلى الحاضرات دائمًا في قلبي رغم البعد

المهندستان جودي سفره جي - شهد منصور

إلى صحبة النقاشات والضحكات، إلى الأصدقاء الذين يدفعونني لل الاستماع بكل لحظة

اصدقائي وأعضاء ال over

إلى أصدقاء المشوار، إلى الدفعـة المتميـزة دائمـا

حيوية 14

rama nageah mkarati

الحمد لله حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه، الحمد لله على الوصول بعد السعي، والاستجابة بعد الدعاء، الحمد لله على عظيم ما وهب . .

رحمها الله وفاء زلط جدتي

إلى كتاب التاريخ، المهندس والكاتب والأديب والمغرافي والفيلسوف والطبيب .. إلى قلعة حلب ..

جدي المهندس ساطع سيد وهبة

إِلَى شعفَيْ الَّتِي لَمْ تُنْظَفِيْ، يَوْمًا، إِلَى مَنْ رَبَّنِيْ بِدَمْعَهَا، إِلَى قَدْوَتِيْ وَقَوْتِيْ وَأَمَانِيْ .. إِلَى مَلَكِيْ وَإِلَى مَنْ كَوْتِيْ بِتَلْبِيَا وَرُوحِهَا ..

والدتي سوسن سيد وهبة

إلى من أقتحر باني أحمل اسمه، الجبار الشجاع، الحنون الساحر، محقق أمنياتي حتى المستحيلة منها، إلى أكثر من حمل الهم عنا ومن سهر الليالي لأصل إلى ما أنا عليه اليوم دون قص ..

والدي الحامي الأستاذ علاء قطبي

إلى طبيتي وصغيرتي، الحكيمه الصغيرة، مدللي وتوأمي منذ الصغر.. داعمتني الأبدية ومحبّتي ..

أختي ميس قطع

إلى من كن بـالأمان، القويات الجميلات، سندي والماهي، شريكـتي ومخزوـني من الأمل ..

خاليـي ميس وrama

إلى الرجل القويـ، الأخـ والصديقـ وشريكـ القرارات الصعبةـ والداعـمـ والمحـبـ.. إلىـ وسامـ الشهـامةـ ..

خاليـ وسامـ

إلىـ رفيقـيـ منـ الـيـومـ الأولـ وـحتـىـ هـذـهـ الـلحـظـةـ، إـلـىـ مـشارـكـيـ فـيـ الـأـفـكـارـ الـمـسـتـحـيلـةـ وـرـفـيقـةـ الـمـواـجـهـةـ عـنـدـ كـلـ اـسـتـسـلامـ،
رـفـيقـةـ الـبـيـاحـ وـالـدـرـبـ .. الـبـاحـثـةـ الـمـسـتـقـبـلـةـ الـمـبـدـعـةـ ..

المهندسة راما النجاح مكاراتـيـ

إـلـىـ مـلاـكـيـ بـكـلـ مـاـ تـحـمـلـهـ الـكـلـمـةـ مـنـ مـعـنـىـ، إـلـىـ مـنـ كـانـتـ السـنـدـ لـكـ سـقـوـطـ وـأـوـلـ الـمـهـنـئـ لـكـ فـرـحـ، إـلـىـ فـاتـيـ
الـخـضـرـاءـ الـمـسـالـمـةـ ..

ملك دباس

إـلـىـ صـدـيقـاتـ أـسـرـعـ الـأـيـامـ، شـرـيكـاتـ الصـبـاحـ وـالـمـسـاءـ وـأـحـادـيـثـ ماـ بـعـدـ الـظـهـرـ فـيـ سـاحـةـ الـكـلـيـةـ، الطـموـحـاتـ وـصـاحـبـاتـ الـأـثـرـ الدـائـمـ ..

أمل قلعـهـ جـيـ، رـاماـ حـيـانـيـ، رـاماـ طـيـارـ، رـغـدـ عـتـروـ، جـودـ فـاعـورـ، جـودـ مـرـادـيـنـ، شـهـدـ حـوـمـدـ، هـبـةـ نـفـاخـ

إلى من كانوا القوة والعون، إلى من كانوا المارد السحري في لحظات الحزن والفرح، إلى المستمعين والناصرين، إلى أبطال القصص الخيالية ..

جميع أصدقائي

إلى البعيدات القرىبات، صديقات طفولتي وكل ذكرياتي، أخواتي ورفقات دربي، إلى الدمشقيات الجميلات ..
آلاء أبورشيد، تala الدهان، لانا مراد، نور العظم، مياس زند الحديد، غالية نشواتي، غالية الخطيب

إلى من كنّ الوطن في غربتي، إلى صديقات الحالات الطارئة ..

إيمان نعسانى، سارة إسماعيل، روان أبوحسان، ميس قضيب الباز، ريا قاطرجي، سيدرا شيخ العشرة

إلى من كانوا العائلة ورفاق الدرب الطويل، أصدقاء الحاضرات والامتحانات، أصدقاء التعب والراحة، المميزين ..

الدفعة 14

إلى المكان الذي وجدت نفسي فيه، إلى بيت الشغف والسنن، حيث لا مكان لشيء سوى الإبداع، إلى
البلد التي لاعلم فيها سوى الفن والمستقبل والتميز والدعم ..

مؤسسة سند، وشباب Level1000

سلمى علاء قطّيع

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
1	الملخص
2	المقدمة
4	أهمية وأهداف البحث
5	البنية الجزيئية للأجسام المضادة وأنواعها
6	الأجسام المضادة وحيدة النسيلة
9	التطبيقات العلاجية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة
13	أهم أمراض المناعة الذاتية المعالجة بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة
17	التصلب اللويحي المتعدد
18	تعريف الميالين ودوره
20	العوامل المؤثرة على الإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد
24	الفيزيولوجيا المرضية للتصلب اللويحي المتعدد
28	أنواع التصلب اللويحي المتعدد
30	أعراض التصلب اللويحي المتعدد وتشخيصه
37	تقنية التهجين لإنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة
42	أدوية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستخدمة لعلاج التصلب اللويحي المتعدد
63	الاستنتاجات والمناقشة
64	المقترحات والتوصيات
65	الملخص الانكليزي
66	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل
6	الشكل(1): البنية الجزيئية للجسم المضاد
8	الشكل(2): أنواع الأجسام المضادة
14	الشكل(3): علاج التهاب المفاصل الروماتويدي باستخدام Adalimumab
15	الشكل(4): علاج داء كرون باستخدام Ustekinumab
16	الشكل(5): علاج الصدفية بالـ Monoclonal antibodies
20	الشكل(6): دور الميالين في نقل النبضات الكهربائية
23	الشكل(7): آلية تأثير فيروس EBV على التصلب اللويحي المتعدد
26	الشكل(8): دور الخلايا البائية في التصلب اللويحي المتعدد
28	الشكل(9): المرحلة الالتهابية المبكرة للميالين
30	الشكل(10): أنواع التصلب اللويحي المتعدد
35	الشكل(11): تحليل السائل الدماغي الشوكي CSF
39	الشكل(12): تقنية الورم الهجين (Hybridoma)
41	الشكل(13): تصنيف أدوية mAbs
42	الشكل(14): بنية جزيء CD20
43	الشكل(15): الشكل الصيدلاني لعقار MabThera®
46	الشكل(16): آلية ADCC والـ CDC
49	الشكل(17): الشكل الصيدلاني لعقار Ocrevus®
51	الشكل(18): الفعالية العلاجية للـ Ocrelizumab
56	الشكل(19): مسارات الموت الخلوي المبرمج

58	الشكل(20): الشكل الصيدلاني لعقار Tysabri®
59	الشكل(21): آلية تأثير الدواء Natalizumab

فهرس الرموز

المصطلح الإنجليزي	الرمز	المصطلح العربي
A		
Adverse Drug Reactions	AEs	الأثار الجانبية الضارة للدواء
Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity	ADCC	السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة
Antigen Presenting Cell	APCs	الخلايا المقدمة للمستضد
B		
B-Cell Receptor	BCR	مستقبل الخلايا البائية
Blood Brain Barrier	BBB	ال حاجز الدماغي الدموي
C		
Calcitonin Gene Related Peptide	CGRP	جين الكالسيتونين
CerebroSpinal Fluid	CSF	السائل الدماغي الشوكي
Clinically Isolated Syndrome	CIS	المتلازمة المعزولة إكلينيكياً
Complement-Dependent Cytotoxicity	CDC	السمية الخلوية المعتمدة على جملة المتممة
Complementary Determining Regions	CDR	مناطق تحديد التكامل المختلفة
E		
Epstein-Barr Virus	EBV	فيروس ابشتاين-بار
The Expanded Disability Status Scale	EDSS	مقياس حالة الإصابة الموسع
EGFR Gene (Dermal Growth Factor Receptor)	EGFR	جين بشري مشفر لمستقبل عامل نمو الجلد
F		

Fragment Crystallization	FC	الجزء المتبلور
Fragment of Antigen Binding	Fab	جزء ارتباط مولد الضد
G		
Gadolinium	Gd	الгадوليinium
Genome Wide Association Studies	GWAS	دراسات ارتباطات الجينوم الموسعة
H		
Human Anti-Human Antibodies	HAHA	الأجسام البشرية المضادة للأضداد البشرية
Human Anti- Mouse Antibodies	HAMA	الأجسام البشرية المضادة للأضداد
Human Epidermal Growth Factor Receptor-2	HER-2	مستقبل عامل نمو البشرة البشري الثاني
Human Leukocyte Antigen	HLA	مستضد خلايا الدم البيضاء البشرية
Hypoxanthine-AminopterinThymidine	HAT	وسط زرع انتقائي
I		
Immunoglobulins	Ig	الغلوبيولين المناعي
Infusion-Related Reactions	IRRs	ردود الفعل المرتبطة بالتسريب
M		
Magnetic Resonance Imaging	MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
Monoclonal Antibodies	mAbs	الأجسام المضادة وحيدة النسيلة
Multiple Sclerosis	MS	التصلب اللويحي المتعدد

Multiple Sclerosis Functional Composite	MSFC	المركب الوظيفي للتصلب اللويحي المتعدد
O		
Oligoclonal Bands	OCB	الغلووبين المناعي قليل النسيلة
P		
Polyclonal Antibodies	pAbs	الأجسام المضادة متعددة النسائل
Primary-Progressive multiple sclerosis	PPMS	التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الأولي
Progressive-Relapsing multiple sclerosis	PRMS	التصلب اللويحي المتعدد المتزايد المنتكس
R		
Radiologically Isolated Syndrome	RIS	متلازمة المعزولة إشعاعياً
Randomized Controlled Trials	RCTs	التجارب السريرية العشوائية
Relapsing-Remitting multiple sclerosis	RRMS	التصلب اللويحي المتعدد الناكس أو المعاود
S		
Secondary-Progressive multiple sclerosis	SPMS	التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الثانوي
Single Nucleotide Polymorphisms	SNP	تعدد أشكال النكليوتيد المفرد

الملخص :Abstract

اعتبرت أمراض المناعة الذاتية لغزاً صعب الحل واجه العديد من الأطباء والباحثين، وذلك نظراً لعدم التوصل إلى آليات إصابة واضحة مما جعل من الصعب أيضاً التوصل إلى علاجات فعالة تقلل من نسبة الوفيات وتزيد من نسب التعافي. وبما أنها تقوم على مهاجمة الأجسام المضادة الخاصة بالجسم لأعضائه وخلاياه، فكر الباحثون في البحث عن علاجات موجهة تستهدف هذه الأجسام المضادة الذاتية لتطبيع أو تقليل من فاعليتها لعلاج أو التقليل من حدة المرض.

فبدأوا بإنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي أثبتت فاعليتها في الخصوصية والحساسية العالية. وكانت أول التقنيات الناجحة لإنتاجها، تقنية الورم الهجين Hybridoma. التي تم من خلالها إنتاج عدّة أنواع من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة تبعاً لمصدر أجزائها الثابتة والمتحركة فيما إذا كانت بشرية أم فأرية. ونسبوا كل نوع من هذه الأنواع لستهدف مستقبلات CDR مختلفة حسب نوع المرض المناعي الذاتي المراد معالجته والتقليل من أعراضه.

ومن أعقد الأمراض التي جعلت الأطباء والباحثين في حيرة لفهم آليتها وكيفية التقليل من توافر إصابتها هو التصلب اللويحي المتعدد. الذي يعتمد بشكل عام على العوامل البيئية والجينية التي تحفز الأجسام المضادة الخاصة بالفرد لمهاجمة خلايا الميالين المحيطة بأعصاب الجهاز العصبي المركزي مسببةً بذلك تزايده وتناقص مستمر للأعراض نتج عنه عدّة أنواع من التصلب اللويحي المتعدد.

وفي دراستنا هذه ستناقش أنواع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المعتمدة، والتي تم تصنيعها وتوجيهها ضد الأجسام المضادة للميالين. بالإضافة إلى مناقشة فاعليتها السريرية وتسلیط الضوء على آثارها الجانبية والدراسات التي تمت عليها.

أولاًـ المقدمة [4]Introduction

تطور الجهاز المناعي عبر قرون من الأجيال البشرية إلى مجموعة من الخلايا التي تعمل على حماية الجسم من طيف واسع من مسببات الأمراض المتطورة باستمرار، بالإضافة إلى المساعدة على التخلص من المواد السامة أو المسببة للحساسية التي تدخل إلى الجسم عبر الأغشية المخاطية. ومن الأمور الأساسية التي تجعل الجهاز المناعي قادر على الدفاع عن الجسم هي قدرته على التمييز بين النسج الذاتية (أنسجة الجسم) والنسج الغير ذاتية (المواد الغريبة). وإضافة لمسؤوليته عن حماية أجسامنا من مسببات الأمراض إلى أنه يعمل أيضاً على تنظيم عملية إزالة خلايا وجزئيات الجسم بعد أن تفقد وظيفتها نتيجة للشيخوخة أو نقص عددها أو حدوث عدو، كما يحافظ على توازن صحي للجسم على الرغم من وجود الكثير من الجراثيم والفيروسات. ولتحقيق الجهاز المناعي هذه الوظائف يستخدم آلية تنظيمية معقدة تمكنه من القضاء على الأجسام الغريبة أو خلايا الجسم التالفة على نطاق واسع. ويشمل الجهاز المناعي على نوعين، الجهاز المناعي الفطري والجهاز المناعي المكتسب.

- الجهاز المناعي الفطري [4]Innate Immune System

يتضمن جميع آليات الدفاع المناعية التي تشفّرها الجينات الخاصة بجسم المضيف إلى أشكالها الوظيفية، وتولد هذه الآليات مع الطفل وتمثل الخط الدفاعي الأول الذي يعمل على حماية الجسم. ويتضمن الأجسام المضادة التي تكون إما موجودة بشكل أساسي في السوائل البيولوجية (كالبروتينات المتممة) أو يتم إطلاقها من الخلايا عند تنشطيها (كالسيتوكينات) بالإضافة إلى عدة أنواع من الخلايا المناعية: الخلايا العدلة، الخلايا الوحيدة، القاتلات الطبيعية.

- الجهاز المناعي المكتسب : [4] Adaptive Immune System

تعتمد الألية الدافعية في الجهاز المناعي المكتسب على التعرّف على المستقبلات الخاصة بالمستضدات المستهدفة المعبر عنها على سطح الخلايا المغافية البائية والتائية. ويقوم الجسم بتشكيلها مع الوقت نتيجة لتجربته للعديد من مسببات الأمراض ويتعلم كيف يستهدف هذه المسببات في حال تعرّضه لها مرة أخرى من خلال التعرف على المستقبلات الخاصة بها.

ثانياً- أهمية وأهداف البحث:

أهمية البحث:

نظراً لخطورة أمراض المناعة الذاتية وألياتها الإمراضية الغريبة التي تسبب بالعديد من الأعراض الصحية الجسدية والنفسيّة، ظهرت الحاجة للبحث عن أساليب علاجية عالية الفعالية. تهدف إلى معالجة العديد من الأمراض المعقّدة وصعبة العلاج، بالإضافة إلى تخفيف الآلام المتفاوتة التي يُعاني منها المرضى وتجعلهم عاجزين عن القيام بمهامهم اليوميّة، كما أنها تؤثّر على صحتهم النفسيّة لكونها أمراض يُحارب فيها الجسم نفسه مما يجعل العديد من الأطباء والعلماء في حيرة لاكتشاف واختبار العلاج الأنسب لهؤلاء المرضى دون أن يسبب العلاج المختار أي آثار جانبية تجعل صحة المريض مهدّدة أكثر. وانطلاقاً من أهمية أن يتمتع الإنسان بصحة جيدة تجعله قادراً على القيام بـ يريد، تم التوصل لإنتاج جسام مضادة مخبرياً موجهاً بشكل مباشر نحو عناقيد التمايز الخاصة بمستضدات معينة. سميت هذه الأجسام بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

أهداف البحث:

- 1- التعريف بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة وتحديد استراتيجياتها العلاجية.
- 2- عرض المسار المرضي لالتهاب المفاصل الروماتويدي، وداء كرون، والصدفية والآليات العلاجية باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.
- 3- عرض مفصل للمسار المرضي للتصلب اللويحي المتعدد وكيفية علاجه باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.
- 4- شرح التقنية المتّبعة في إنتاج وعزل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.
- 5- اختبار فعالية بعض أدوية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في علاج التصلب اللويحي المتعدد.

ثالثاً- الدراسات المرجعية^[4]:

تعد الخلايا البائية جزء مهم جداً من الجهاز المناعي حيث يحتوي غشاء كل خلية بائية على أجسام مضادة خاصة بمستضد معين وتكون غير فعالة اتجاه غيره من المستضدات. فعندما يُصاب الجسم بفيروس ما تتكاثر الخلايا البائية بشدة وتبدا الاستجابة المناعية بالقضاء على العدو وحماية الجسم من الإصابة بهذا الفيروس في المستقبل، فمجرد أن تصادف الخلية البائية المستضد الذي يوافق الجسم المضاد الذي على سطحها تصبح نشطة وتتمايز لتصبح إما خلية بلازما أو خلية بائية ذاكرة.

الخلايا البائية الذاكرة هي جزء من الذاكرة المناعية وتبقى موجودة لسنوات لتتعرف بسرعة على الفيروس في حال الإصابة به مرة أخرى مؤدية إلى تفعيل فوري للاستجابة المناعية، أما خلايا البلازما فتنتج كمية كبيرة من الأجسام المضادة وهي عبارة عن جزيئات بروتينية سكرية ضخمة غير متجانسة (وزنها الجزيئي ~ 150 kDa) تكون من سلسلتين متشابهتين خفيفتين وسلسلتين متشابهتين ثقيلتين، تتصلان بعضهما بروابط ثنائي الكبريتيد مشكلة بنية على شكل حرف Y، ويحتوي كل منها على طيات مختلفة (Domain).

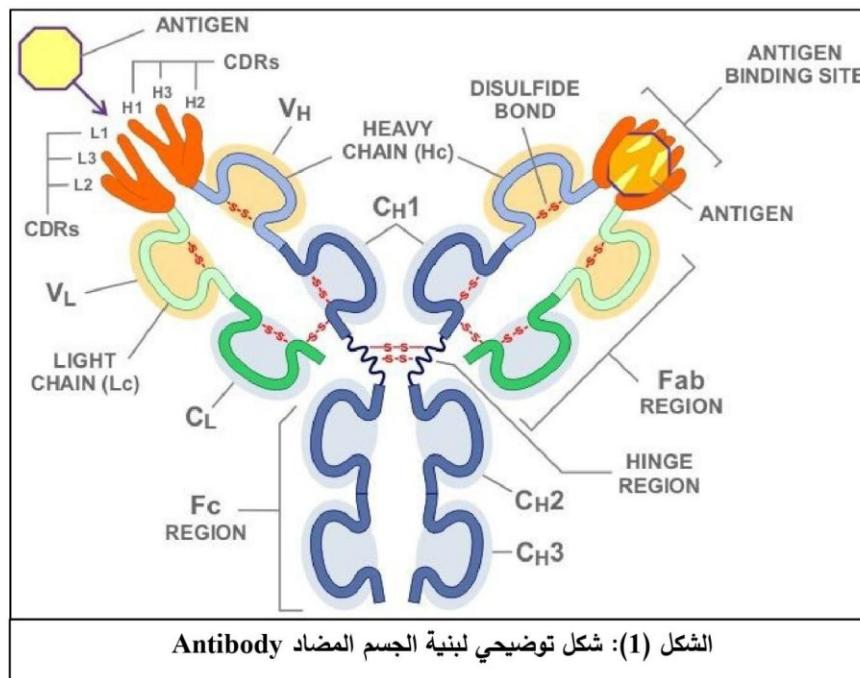
تتوارد هذه الأجسام في الدم بثلاث أشكال رئيسية: جزء من معقد المستقبل، أو مستقبل مستضد الخلايا البائية (BCR) أو غلوبولين مناعي غشائي مع قابلية الإشارة الخلوية. وهي إما أن تكون بشكل حز (الأجسام المضادة في المصل) أو بشكل مرتبط مع المستقبلات، أو مرتبطة بمستقبلات الغلوبولين المناعي FC للخلايا ويكون الأخير مسؤول عن وظائف المستجيب.

1- البنية الجزيئية للأجسام المضادة:

تكون بنية الجسم المضاد التي تكون على شكل حرف Y من جزء ارتباط مولد الضد Fragment وهو عبارة عن سلسل متغيرة ثقيلة وخفيفة، ومن الجزء المتبلور أو الثابت (Fc) الذي يحدد وظيفة المستجيب من خلال القدرة على ربط مستقبلات غاما (FcγR)

العبر عنها في الخلايا الذاتية، بالإضافة إلى جزء CDR الذي يحدد للسلسلة المتغيرة موقع ارتباط الأجسام المضادة مع epitope على مولد الضد، وكل جسم مضاد paratope الخاص به مما يجعله محدد الهدف والتأثير.

كما تم في الوقت الحالي إنشاء أشكال مختلفة من شدفون الأجسام المضادة. كالششفة المتغيرة أحادية السلسة (scFv)، والششفة (Fab'2)، وششفة الأجسام المضادة أحادية السلسلة (scFab) التي تمتلك موقع ارتباط مستضد مماثلة ولكن استجابة مختلفة بسبب عدم وجود منطقة (Fc).

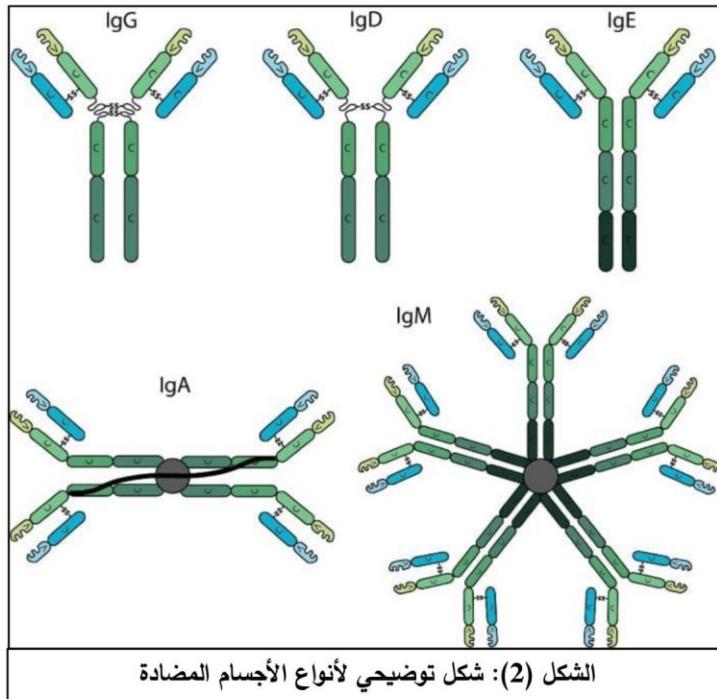


2- أنواع الأجسام المضادة :Antibodies Types

يتم إنتاج الأجسام المضادة من مجموعة متخصصة من الخلايا المفاوية البائية التي تُعرف باسم خلايا البلازمما وهذه الأجسام المضادة إما أن تُنتج من خلية واحدة وتُسمى الأجسام المضادة وحيدة التسلية (Monoclonal antibodies) أو من مجموعة من خلايا البلازمما وتُسمى الأجسام المضادة متعددة التسلية (Polyclonal antibodies).

قد ساهمت هذه الأجسام بشكل مباشر وغير مباشر في مجموعة كبيرة من الاكتشافات العلمية واعترفت علاجات ذات تأثير فعال في تحسين صحة كل من البشر والحيوان. يعتمد اختيار نوع الجسم المضاد على الهدف من استخدامه وعلى مدى توافقه لدى الباحثين.

تعد pAbs أسرع في الإنتاج وأقل تكلفة ولا تحتاج لمهارات تقنية عالية لإنتاجها، على عكس mAbs التي تحتاج إلى وقت طويل يصل إلى سنة أو أكثر في بعض الحالات مما يتطلب جهد وتكلفة أعلى. مع ذلك، للـmAbs ميزات عدّة كخصوصيتها العالية المفيدة في تقييم التغيرات في بنية الجزيء. وعلى الرغم من مزايا هذا الخاصية إلا أنها يمكن أن تحدّ من فائدتها حيث يمكن لتغيرات صغيرة في بنية epitope أن تؤثر بشكل ملحوظ على وظيفة MAbs، ولهذا السبب يجب إنتاجها بشكل مناسب لحالة المستضد الهدف المطلوب أن ترتبط به. وعلى النقيض من ذلك، نظراً لأن pAbs غير متجانسة وتعرف على مجموعة كبيرة من epitopes فإن تغيير في واحد أو عدد قليل منها لن يؤثر بشكل كبير على وظيفة pAbs. غالباً ما تكون pAbs ذات نوعية أفضل من mAbs نظراً لكونها تُنتج من عدد كبير من الخلايا البائية البلازمية المستسلة يُنتج كل منها أجسام مضادة خاصة بـepitope محددة. مع ذلك، فإن مستويات التركيز والنقاوة في mAbs أعلى. ولهذه الأسباب المضادة وحيدة ومتعددة النسيلة أنواع يستخدم كل منها لهدف محدد سواء في مجال التشخيص السريري أو في مجال الأبحاث العلمية التي بناءً عليها يتم تحضير النوع المطلوب. هي خمس أنواع من الأجسام المضادة بناء على تسلسلها التسليلي: IgM, IgD, IgG, IgE, IgA. وينقسم كل نوع إلى أنواع فرعية مختلفة؛ مثلاً، IgG مقسم إلى IgG1, IgG2, IgG3, IgG4، نظراً لعمر النصف والسهولة النسبية للإنتاج. وإن جميع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستخدمة سريرياً هي .IgGs



3- الأجسام المضادة وحيدة النسيلة :Monoclonal Antibodies

عندما يتم تحفيز الاستجابة المناعية الخلطية بواسطة عامل مناعي، يتم إنتاج عدد كبير من الأجسام المضادة ضد أجزاء أو مناطق مختلفة من المادة الغريبة، وتسمى هذه الأجزاء بالمستضدات أو epitopes والتي تكون عادة من ستة إلى ثمانية أحماض أمينية. يجب علينا معرفة أن كل جسم مضاد هو نتاج لاستنساخ خلية بائية واحد ويكون هذا الجسم متخصص بمستضد واحد، ويطلق على الجسم المضاد ذو النوعية والتخصص العالي والناتج من خلية بائية واحدة اسم الجسم المضاد وحيد النسيلة.

يُعد إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في المختبر أو داخل الجسم الحيّ من العمليات الهامة لكونها تستخدم ككواشف في البحوث الطبية الحيوية، وكتشخيص للأمراض وعلاجها مثل أمراض المناعة الذاتية والسرطان. كما أنها ساعدت في الحصول على معرفة أكبر حول الجزيئات التي تتحكم في تكاثر الخلايا المناعية وتمايزها، مما ساعد على فهم كيفية استجابة المضيّف لعوامل كثيرة

كالأمراض المعدية والأعضاء والأنسجة المزروعة وخلايا الأورام والمستضدات الذاتية المشاركة في أمراض المناعة الذاتية وبالتالي العمل على علاج هذه الاستجابات.

التطبيقات العلاجية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة Therapeutic Applications Of Monoclonal Antibodies

• الأمراض المعدية Infectious diseases

كان العلاج الفعال الأول للأمراض المعدية هو إعطاء مصل مفرط المناعة (مصل/ سيروم يحتوي على كميات كبيرة من الأجسام المضادة) من حيوانات ممنوعة أو متبرعين بشر. وعلى الرغم من أن هذا العلاج تم استبداله على نطاق واسع بالعلاج بالمضادات الحيوية إلا أنه لا يزال مفيد في علاج الأمراض المعدية، ومنها الفيروس المضخم لخلايا التهاب الكبد A و B.

ولعلاج الأمراض المعدية باستخدام mAbs إيجابيات تتفوق على المصل مفرط المناعة، التغير المنخفض من دفعه إلى أخرى (تغير في الأداء التحليلي للكاشف من دفعه إنتاج إلى التي تليها)، انخفاض خطر انتقال العامل الممرض، عدم وجود مضاعفات مناعية مرتبطة باستخدام الأمصال غير المتجانسة. ومع ذلك، فإن تطور mAbs ضد الأمراض المعدية كان أبطأ مقارنة بتطورها في علم الأورام والأمراض المناعية/ الالتهابية.

كان الـ palivizmab(Synagis) أول mAbs معتمد لأحد الأمراض المعدية، المستخدم للوقاية من أمراض الجهاز التنفسي الحادة التي يسببها الفيروس المخلوي التنفسي لدى الأشخاص المعرضين للخطر. تمنع mAbs تكاثر هذا الفيروس وتقلل من توافر الأمراض الشديدة عند الأطفال الخدج.

مثال آخر هو الـ Ibalizumab(Trogarzo) الذي تمت الموافقة عليه عام 2018 لعلاج عدوى المقاومة للأدوية المتعددة (HIV). كانت هذه المقاومة للأدوية المقاومة للأدوية المتعددة (HIV) أول دواء جديد معتمد لعلاج HIV وتمت الموافقة عليه منذ أكثر من عقد، وتعمل كمثبتات من خلال الارتباط بمستقبلات CD4 ومنع

الفيروس من الدخول إلى الخلية المضيفة T CD4+. كما يجري تطوير mAbs أخرى متحملة لعلاج الأمراض المعدية، بما في ذلك فيروس الإيبولا والتهاب الكبد B و C وفيروس الحلاً البسيط.

• علم الأورام :Oncology

تم تطوير عدد من الأجسام المضادة أحادية النسيلة لعلاج الأورام المختلفة، بما في ذلك الأورام الخبيثة الدموية والأورام النسيجية. والنهج الأول هو استخدام mAbs لاستهداف مستضدات الورم وقتل الخلايا السرطانية.

الأهداف الرئيسية لمؤشرات mAbs العلاجية لمضادات السرطان هي مستقبلات عوامل النمو التي يتم التعبير عنها بشكل مفرط في الخلايا السرطانية، مثل عائلة مستقبلات عامل نمو البشرة (EGFR)، بما في ذلك EGFR و HER2. تحجب mAbs هذه المستقبلات، مما يؤدي إلى منع ربط/إشارات الربط، والتي يمكن أن تقلل من معدل النمو، وتحفز موت الخلايا المبرمج وتحسس الأورام بالعلاج الكيميائي. مثال على هذا النهج العلاجي هو حصار مستقبلات HER2 بواسطة trastuzumab (Herceptin) وغيرها من mAbs المستخدمة لعلاج سرطان الثدي HER2-positive. يتم التعبير عن HER2 بشكل مفرط في 30% من سرطانات الثدي الغازية. يرتبط Trastuzumab انطلاقاً من المستقبل واستيعابه، مما يؤدي إلى تدمير الخلايا الداخلية للمستقبل والتنشيط المناعي.

• مؤشرات أخرى :Other Indications

تم تطوير mAbs مختلفة للعلاج المضاد للصفائحات، على الرغم من الموافقة على واحدة فقط حتى الآن مثل Abciximab. وهو عبارة عن جسم مضاد تم تطويره من كاييميرا المورين البشرية c7E3 Fab-، والذي يستهدف $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ الإنترغرين، مما يمنع ارتباط الإنترغرين بالفibrinوجين وعامل فون ويلبراند، وهو بروتين سكري في الدم يشارك في التخثر.

مؤشر آخر على mAbs هو الوقاية وعلاج الصداع النصفي. على وجه الخصوص، البيتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP) هو هدف للعلاج الوقائي بالصداع النصفي. يعمل هذا البيتيد على مستقبل CGRP ويشارك في تعديل الألم والإدراك والتحسيس المركزي. نظراً لأن CGRP مرتفع لدى الأشخاص الذين يعانون من الصداع النصفي، فقد أظهر mAbs الذي يستهدف هذا البيتيد فائدة لدى هؤلاء المرضى. ومن الأمثلة على هذا النهج fremanezumab (Aimovig) و erenumab (Emgality) و galcanezumab (Ajovy).

هناك تطبيقات محتملة لـ mAb في تطوير اللقاحات المعقدة المناعية مع اقتراب التحصين الوقائي والعلاجي. اللقاحات المعقدة المناعية المستضدة mAb تحاكي الوظائف المعقدة المناعية الطبيعية وقد استخدمت للدواجن للوقاية من مرض الجراب المعدني. بعد هذا النجاح، يتم استهداف العديد من الأمراض المعدية البشرية من خلال هذا النهج، بما في ذلك HIV-1 والتهاب الكبد B والإيبولا. وبالرغم من تنوع التطبيقات العلاجية لـ mAbs، سُلط الضوء في دراستنا على فعاليتها العلاجية في التقليل من حدّة الأعراض في أمراض المناعة الذاتية.

• أمراض المناعية الذاتية : Immune-mediated diseases

تعرف أمراض المناعة الذاتية بأنها متلازمة سريرية ناتجة عن تشويط الخلايا التائية أو البائية أو كلاهما في حال عدم وجود عدو مستمرة أو أي سبب واضح آخر. تحدث الإصابة بأمراض المناعة الذاتية بمعدل 3-5% من السكان، وتم تصنيف هذه الأمراض وفقاً للأعضاء والأنسجة المستهدفة من قبل الاستجابة المناعية التالفة. ويوجد تقريباً مرض مناعي ذاتي خاص بكل عضو في الجسم اعتماداً على الاستجابة المستضد يتم التعبير عنه في هذا العضو فقط [21].

رَكِزَ المبدأ الأساسي لأمراض المناعة الذاتية لسنوات عديدة على **الحذف النسيلي** للخلايا ذاتية التشويط تاركةً مجموعة من الخلايا التائية والبائية للتعرف على المستضادات الغريبة. حيث تقول وجهة

النظر الحالية بأن وجود مستوى منخفض من النشاط الذاتي الفيزيولوجي ضروري لوظيفة المناعة الطبيعية. تساعد المستضدات الذاتية على تشكيل مجموعة من الخلايا المقاوية الناضجة، ويطلببقاء الخلايا الثانية والبائية الساذجة في المحيط الخارجي التعرض المستمر للمستضدات الذاتية^[7].

بما أن النشاط الذاتي هو فزيولوجي، فإذاً كيف تصبح العملية مرضية وكيف تساهم الخلايا الثانية والبائية في إصابة الأنسجة [21]^[2]؟

يتحكم بأمراض المناعة الذاتية عاملين، جينات المضيق والظروف البيئية. ولكل العاملين القدرة على زيادة قابلية الإصابة بأمراض المناعة الذاتية من خلال التأثير على التفاعل المناعي الكلّي ونوع الخلايا المناعية، كما يسيطر هذان العاملان على المستضدات وبالتالي على الأعضاء التي ستكون هدفاً للجهاز المناعي. وتتأثر خصوصية المستضد/العضو بعرض المستضد وتعبيره والتعرّف عليه بالإضافة إلى حالة واستجابة الأعضاء المستهدفة.

:^[7]Classification Of Autoimmune Diseases

يرى الأطباء أن أمراض المناعة الذاتية قد تكون إما جهازية كالذئبة الحمامية الجهازية أو أن تكون خاصة بالأعضاء كداء السكري من النمط الأول. وعلى الرغم من أن هذا التصنيف مفيد سريرياً إلا أنه ليس بالضرورة أن يتوقف مع الاختلاف في السببية (السبب في حدوث المرض).

أما التقسيم الأكثر فائدة، هو الذي يميّز بين الأمراض التي يحدث فيها تغيير عام في اختيار أو تنظيم أو موت الخلايا الثانية أو البائية والمصاحبة باستجابة شاذة للمستضدات الغريبة أو الذاتية مؤدية لأمراض مناعة ذاتية. وفي كثير من الأحيان تكون غير قادرين على تحديد فيما إذا كان المرض لدى البشر ناتج عن خلل شامل في الخلايا المقاوية أو أنه خلل خاص بمستضد معين.

يفيد هذا التقسيم في تحديد العلاج المناسب، والذي يختلف وفقاً للآلية المرضية، كما يمكن استخدام هذا التقسيم الآلي على حيوانات التجارب. أحدثت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ثورة في علاج

أمراض المناعة الذاتية، وتم إطلاق العديد من mAbs في العقود الثلاث الأخيرة لعلاج هذه الحالات. حيث تتضمن بعض آليات mAbs لعلاج أمراض المناعة الذاتية ما يلي:

محاصرة واستفاذ الخلايا التائية وأو الخلايا البائية، تثبيط التفاعل بين الخلايا التائية والخلايا المقدمة للمستضد (APCs)، تثبيط تمایز وتشييط الخلايا التائية، تثبيط السيتوكينات المسببة للالتهاب.

تم استخدام هذه الأجسام المضادة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي لأكثر من عقد كما أثبتت فعاليتها في علاج التهاب القولون التقرحي والصدفية.

• التهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid Arthritis) [14]:

هو اضطراب مناعي ذاتي مزمن، يؤثر في المقام الأول على البطانة حول المفاصل والتي تدعى بالغشاء الزليلي وهي تعمل على إنتاج سائل لمساعدة المفصل على التحرك بسلاسة. بالإضافة إلى المناطق المفصلية فإن هذا المرض من الممكن أن يسبب مشاكل في أجزاء أخرى من الجسم، مثل العينين والقلب والدورة الدموية والرئتين.

يصيب التهاب المفاصل الروماتويدي ما يقرب 1 % من السكان، حيث تصيب النساء بالتهاب المفاصل الروماتويدي بنسبة أكبر من الرجال. وجود أحد أفراد الأسرة مصاباً بال RA يزيد من احتماليات الاصابة وتطور RA في الأجيال التالية.

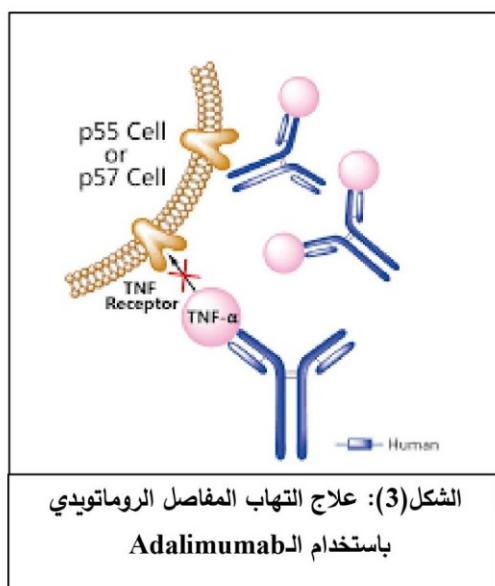
- الآلية الإмарاضية:

يحدث RA نتيجة التهاب الأنسجة الزليلية حيث يصبح الغشاء الملتهب أكثر سماكة ومنطقة المفصل تبدو منتفخة ومحمرة، مما يجعل تحريك المفصل صعب ومؤلم، بينما في بعض الحالات الخطيرة من الممكن أن يحد الالتهاب من نطاق الحركة نهائياً.

هذا الالتهاب يرتبط بتراكم الخلايا الالتهابية، والتي في الغالب تكون عبارة عن الخلايا التائية المساعدة (TH-1)، الخلايا الضامة، الخلايا البائية، الخلايا البلازمية والخلايا التغصنية، كما يعتبر عامل نخر الورم من السيتوكينات الالتهابية الرئيسية التي تشارك في حدوث التهاب المفاصل الروماتويدي كما أنه يوجد بتراكيز عالية في المرضى الذين يعانون من RA. يؤدي تشويط الالتهاب من قبل مختلف الخلايا الالتهابية والسيتوكينات، بما في ذلك IL-1 و IL-6 و TNF-a إلى تخرُّب الخلايا الليمفية الزليلي، حيث تعمل هذه السيتوكينات على تشويط عدد من الخلايا التي تؤدي إلى تأكل العظام والغضاريف مثل ناقصات العظم التي تعد من الخلايا الهامة لتطور التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث أنها تقوم بتحفيز التهاب وتضخم الغشاء الزليلي.

- علاج RA بالAbs m

IgG1 Adalimumab هو أول جسم مضاد أحادي النسيلة استخدم في علاج التهاب المفاصل وهو من نوع IgG1 كما أنه بشري بالكامل (لا يسبب رفض مناعي) وهو يعمل من خلال تثبيط عامل نخر الورم ألفا- α المسئب للالتهاب في منطقة الغشاء الرزليي حيث يقوم بمنع تعامل TNF-a مع مستقبلاته الموجودة على سطح الخلية مثل p55 و p75 مما يؤدي إلى منع تنشيط ناقصات العظم و تأكل الغضاريف وبالتالي منع حدوث الالتهاب.



• داء كرون (Crohn's Disease)

هو من الأمراض الالتهابية المناعية التي تصيب الجهاز الهضمي. من الممكن أن يمتد الالتهاب عبر جدار الأمعاء بالكامل (من الغشاء المخاطي حتى الطبقة المصالية). مع الانتكاسات المتعددة، يمكن أن يتطور الالتهاب من حالات خفيفة إلى معتدلة في البداية إلى اختراق شديد.

يتأثر داء كرون بالوراثة والبيئة والمناعة، حيث تتضمن الاستجابة المناعية كلًا من الآليات الفطرية والمكتسبة بواسطة الخلايا الضامة والعدلات والخلايا الثانية في الأمعاء التي تعزز الوسطاء المحفزين للالتهابات مثل TNF-a و السيتوكينات IL-12، IL-18 و IL-23 و TH-17 لها دور في تنظيم مرض كرون.

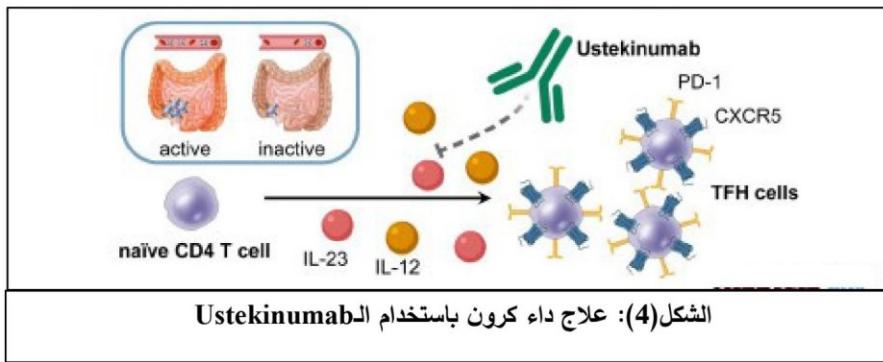
- الآلية الإмарاضية:

IL-12 يتكون من مستقبلات تدعى p35 و p40، وهي لها دور فعال في تفعيل نضوج الخلايا اللمفاوية الثانية غير متمايزة (TH-1)، حيث أنه عند المرضى الذين يعانون من داء كرون تظهر استجابة TH-1 للتعبير عن

السيتوكينات المحفزة لالتهاب، كما أن IL-23 هو بروتين غير متجانس يشتراك في الوحدة الفرعية p40 ، مع IL-12. ترتبط الوحدة الفرعية p40 مع p19 الموجودة على الخلايا الليمفاوية TH-17. هذا الارتباط سوف يؤدي إلى تفعيل الاستجابة الالتهابية عن طريق التعبير عن السيتوكينات المحفزة لالتهاب. بهذه الطريقة، يساهم تراكم التأثيرات بوساطة السيتوكين التي تنتجه الخلايا الليمفاوية في الالتهاب المزمن الذي يميز مرض كرون.

- علاج Crohn's Disease بالـmAbs

(Stelara) Ustekinumab هو من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الموجهة ضد الوحدة الفرعية p40 المشتركة بين السيتوكينات المحفزة لالتهاب مثل إنترلوكين 12-IL و 23-IL، هذه السيتوكينات تلعب دوراً رئيسياً في سلسلة الالتهابات المسببة لداء كرون. حيث يمنع Ustekinumab تفاعل هذه السيتوكينات مع الوحدات الفرعية لخلايا الانترلوكين، وبالتالي منع تفعيل الخطوط الخلوية المشاركة في التهاب المسبب لمرض كرون.



• الصدفية (Psoriasis): [15]

هي مرض مناعي ذاتي جلدي مزمن، يصيب من 3 إلى 4 % من سكان الولايات المتحدة البالغين. تتميز بظهور لوائح حمامية واضحة الحدود مع قشور حرشفية، والتي يمكن أن تترافق مع أعراض أخرى محتملة كالحكمة والآلم وانكمash الجلد ونزيف وتقشر الجلد.

- الآلية الإمراضية:

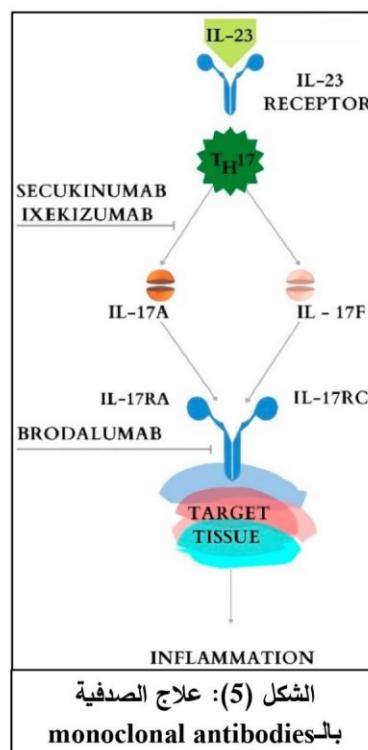
على الرغم من أن المسببات الدقيقة للصدفية غير معروفة بشكل واضح إلا أن الدراسات بيّنت أن النشوء المرضي للصدفية يتضمن حدوث تفاعل مناعي معقد في كلّ من الجهاز المناعي الفطري والمكتسب. يؤدي تنشيط الخلايا التائية بواسطة مستضد غير معروف، إلى زيادة في الانتشار والتمايز غير الطبيعي للخلايا الكيراتينية (Keratinocytes). تقوم الخلايا الكيراتينية بتوظيف الخلايا المتخصنة لإطلاق الإنترلوكينات (IL-12 و IL-23) التي بدورها تنشط نوعين من الخلايا التائية المساعدة (T-helper1 و T-helper17). تؤدي خلايا الـ-T-

وـ IL-17 helper إلى تحرير السيتوكينات الصدفية IL-17، انترفيرون غاما(IFN)، عامل نخر الورم(TNF- α) وـ IL-22.

- علاج الصدفية بالـ mAbs Psoriasis :

تتضمن الآلية العلاجية الحالية للصدفية، العلاجات الموضعية والعلاج بالضوء والمنبهات المناعية الفموية والعوامل البيولوجية. وقد تطورت العلاجات بشكل سريع خلال العقدين الماضيين وخاصة العوامل البيولوجية لعلاج الصدفية المتوسطة إلى الشديدة.

ومن العوامل البيولوجية التي شكلت الدرجة الأولى في علاج الصدفية، مثبطات الـ TNF مثل البروتين الاندماجي (Enbrel)، والأجسام المضادة وحيدة النسيلة كالـ Infliximab وـ Adalimumab. أما Ustekinumab كان من الصنف الثاني من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الذي تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)، وهو عبارة عن جسم مضاد مثبط لـ IL-12 وـ IL-23. والصنف الأحدث من المـ Abs كان المثبط لـ IL-17. ويضم هذا الصنف المـ Secukinumab وـ Ixekizumab. كما يتم إلى الآن إجراء تجارب سريرية للتوصل إلى أفضل نوع mAbs فعالية في علاج الصدفية، كالـ Guselkumab وـ Tildrakizumab وـ Risankizumab.



رابعاً: القسم العملي:

أولاً- المقدمة النظرية:

نظراً لخطورة التصلب اللويحي المتعدد وتأثيراته النفسية والجسدية، سنتطرق في قسمنا العملي لتطوره، آلته المرضية، أهم العوامل المؤثرة به والاستراتيجية العلاجية الجديدة المتبعة للحد من تطور أعراضه.

التصلب اللويحي المتعدد [9]: Multiple Sclerosis

التصلب اللويحي المتعدد هو مرض التهابي مزمن يتميز بالتهاب وإزالة الميالين في الجهاز العصبي المركزي، يمكن أن يؤدي إلى عجز كبير في الوظائف الحسية والحركية ووظائف الإدراك العصبية. ومن المعروف أن المرض يبدأ بأعراض سريرية تتطور بدرجة متقدمة والتي غالباً لا يمكن التنبؤ بها.

يؤثر التصلب اللويحي المتعدد على ما يقارب 2.3 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، ويصيب عادة الأشخاص بعمر 20-40 سنة، وتكون النساء أكثر عرضة للإصابة بمعدل مرتين إلى ثلاثة مرات مقارنة بالرجال. كما من الممكن تشخيصه لدى الأطفال والمسنين. أظهرت الدراسات أن التصلب اللويحي المتعدد هو مرض ناتج عن التفاعلات المعقّدة بين العامل البيئي (فيتامين D، الدخان، العدوى، تلوث الهواء) والقابلية الوراثية (علم الوراثة). ومن ناحية أخرى، فإن العرق والموقع الجغرافي هي أيضاً من العوامل التي تؤثر على كل من معدل الإصابة والانتشار.

1- تاريخ التصلب اللويحي المتعدد [10]: History Of Multiple Sclerosis

قام القديس Lidwina من شيدام/ هولندا بتوثيق أول حالة إصابة بالتصلب اللويحي المتعدد في نهاية القرن الرابع عشر. بعد ذلك، أمضى العالم Augustus d'Este سنوات في الكتابة عن كيفية تقدم أعراض مرض التصلب اللويحي المتعدد بمرور الوقت، وذلك نتيجةً لإصابته.

وبدأت الأعراض الأولية لديه بضعف في البصر يعود غالباً إلى التهاب العصب البصري وذلك في سن الـ28. وتوفي في عامه الـ54 نتيجةً لتطور الأعراض إلى أعراض حركية في أطرافه السفلية أعادت

سيره. قام طبيب الأعصاب الفرنسي Charcot نتيجة لأبحاثه بهيكلة وتصنيف الاكتشافات الجديدة التي لم يتم تفسيرها سابقاً، وحقق تقدماً مسجلاً في التصلب اللويحي المتعدد. ومنذ ذلك الحين استمر تدعيم وتقوية الاكتشافات المتعلقة بالتصلب اللويحي المتعدد. وقد ربط طبيب Charcot الأعراض السريرية للمرض بعلم الآفة بعد الوفاة. ووصف طبيب الأعصاب البولندي الفرنسي Joseph Babinski في أطروحته عن التصلب اللويحي المتعدد عام 1885 وجود لويحات في الدماغ والجبل الشوكي. وسلط طبيب الأعصاب الفرنسي Pierre Marie على الخلل الوظيفي اللاإرادي واضطرابات المشي في مرض التصلب العصبي المتعدد. بينما افترض الطبيب Ernst Leyden في منتصف القرن التاسع عشر وجود مكون وراثي. ومع ذلك، لم يبدأ الكيميائي الألماني Curtius في تقييم جينات التصلب اللويحي المتعدد حتى الثلاثينيات من القرن الماضي.

- [25] **الميالين Myelin**

اشتركت جميع الأبحاث السابقة في تعريف التصلب اللويحي المتعدد على أنه مهاجمة الجهاز المناعي للميالين الموجود في الجهاز العصبي المركزي، وفهم أين تكمن خطورة هذا المرض علينا أن نفهم أول ما هو الميالين وما دوره الوظيفي.

ما هو الميالين؟

هو غشاء بلازمي طويل ومتعدد بشكل كبير، ملتف حول محاور الخلايا العصبية بشكل حلزوني، تتشاء أغشية الميالين من خلايا شوان في الجهاز العصبي المحيطي ومن الخلايا الدبقية قليلة التغصن في الجهاز العصبي المركزي. تعطي كل خلية مولدة للميالين الميالين لجزء واحد فقط من أي محور عصبي. وتشكل الانقطاعات المتكررة على المحور وغير مغلقة بالميالين عقد رانفييه الضرورية لعمله.

• دور الميالين في نقل النبضات الكهربائية

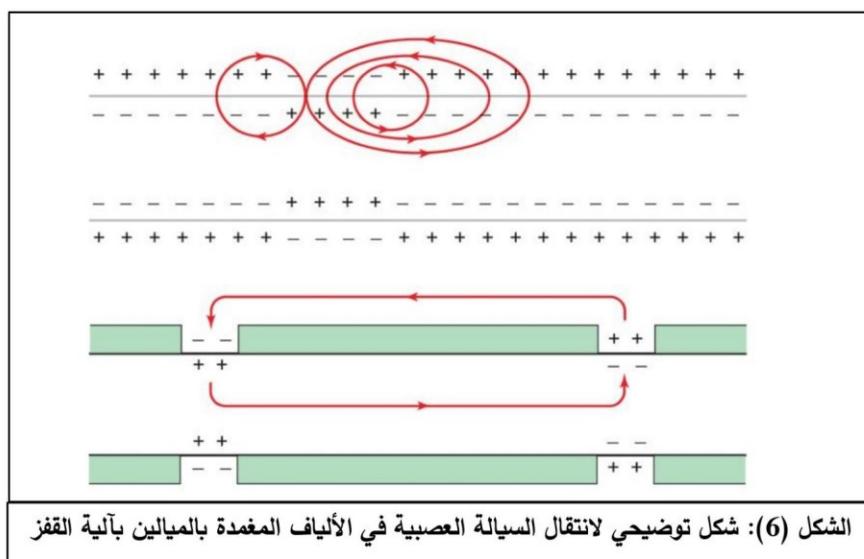
:[25]Transmission Of Electrical Impulses

الميالين هو غمد دهنی يغلف محاور الخلايا العصبية ومكون مهم من المادة البيضاء. يسهل ويسرع نقل النبضات الكهربائية وله دور هام في اتصال الخلايا العصبية في الدماغ.

وبالرغم من أنه عازل كهربائي، فإن وظيفته في تسهيل نقل النبضات الكهربائية ليس لها تشابه دقيق في الدارات الكهربائية. في الألياف العارية (الغير مغلفة بالميالين) يتم نقل النبضات الكهربائية عبر دارات موضعية/ محلية من التيار الأيوني التي تنتشر إلى المنطقة النشطة من خلال المحور العصبي من الغشاء المحوري وتخرج من المناطق المجاورة للغشاء. وتعمل هذه الدارات الموضعية/المحلية على إزالة استقطاب القطع المتباورة بشكل مستمر ومتسلسل.

أما في المحاور المغمدة بالميالين، فيتم تنشيط الغشاء المحوري عند تعرضه للوسط خارج الخلوي في مناطق عقد رانفييه فقط أي حيث تقع قنوات الصوديوم. عندما يتم تحفيز الغشاء الموجود في العقدة لا يمكن أن تنتشر الدارة الموضعية/المحلية المترولة عبر الغمد عالي المقاومة، لذلك تنتشر ويزال استقطاب الغشاء عند العقدة التالية والتي تكون على 1م أو أبعد.

وتعني السعة الكهربائية المنخفضة للغمد أنه هناك حاجة إلى القليل من الطاقة لإزالة استقطاب الغشاء المتبقى بين العقد، مما يؤدي إلى انتشار الدارات المحلية بسرعة متزايدة، وفي هذه الحالة ينتقل التحفيز للغشاء المحوري بالقفز من عقدة إلى عقدة. وإن سرعة إزالة الاستقطاب في الألياف المغمدة تكون أسرع بكثير من إزالة الاستقطاب في الألياف العارية، أما عند نقل وتوصيل النبضات الكهربائية فإن تدفق Na^+ في الألياف المغمدة يكون أقل من تدفقه في الألياف العارية، وذلك لأنه في حالة الألياف العارية يعمل كامل الغشاء على انتشار وإزالة الاستقطاب على عكس حالة الألياف المغمدة التي تقتصر فقط على عقد رانفييه.



Factors Affecting Susceptibility To Multiple Sclerosis

• العوامل البيئية : [10] Environmental Factors

تؤدي العديد من العوامل إلى تطور مرض التصلب اللويحي المتعدد، بما في ذلك العمر والجنس والعرق والوراثة والجغرافيا والالتهابات مثل الهرس البسيط والكلاميديا وداء الكلب. من المحتمل أن يكون مرض التصلب اللويحي المتعدد نتاج تفاعل معقد بين علم الوراثة والغذاء والبيئة. كما قد تم دراسة ظاهرة التأثيرات البيئية، مثل التدرجات في خطوط العرض في مختلف البلدان على نطاق واسع.

عوامل الخطر البيئية:

- نقص فيتامين D: يؤدي تنشيط فيتامين D إلى تحفيز الخلايا الليمفافية وتعديل النمو والاستجابة المناعية حيث أنه يقلل من إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات بوساطة Th1. في العديد من التجارب، أدى تناول فيتامين D إلى تغيير في مستويات الإنترلوكين -10 وإنترلوكين -17 (IL-10, IL-17) بشكل كبير.

ومع ذلك فإن نقصه يلعب دوراً جوهرياً في التسبب في مرض التصلب اللويحي المتعدد. بالإضافة إلى ذلك، يقوم بزيادة ردود فعل الجهاز المناعي الفطري المكتسب.

يعد مرض التصلب اللويحي المتعدد أكثر شيوعاً لدى الأشخاص الذين يعيشون في أقصى شمال أو جنوب خط الاستواء. بينما تكون معدلات الانتشار لدى المجتمعات القريبة من خط الاستواء معدومة تقريباً وذلك بسبب التعرض لأشعة الشمس حيث اقترح Acheson وجود ارتباطات بين مخاطر التصلب اللويحي المتعدد والشمس، ولكنه يصل إلى 50 حالة لكل 1000000 فرد يعيشون 45 درجة شمالاً أو جنوباً. ومن المحتمل أن يكون نقص فيتامين D بين مرضى التصلب المتعدد مساهماً في هذا التوزيع الإقليمي.

- **الأمراض:** لقد تم افتراض أن الالتهابات البكتيرية أو الفيروسية قد تعزز التطور اللاحق لمرض التصلب اللويحي المتعدد لدى الأفراد المؤهلين وراثياً للإصابة. قد تؤدي الاضطرابات في الطفولة المتأخرة إلى ظهور مستضدات أجنبية تنشط خلايا Th1 وتحفز خصائص الاستجابة المناعية الذاتية لمرض التصلب اللويحي المتعدد.

- **الإصابات العضوية:** تم اعتبار الإصابات الشديدة التي تلحق أضراراً مباشرة بالمخ أو النخاع الشوكي على أنها مسببات محتملة لمرض التصلب اللويحي المتعدد. حيث تزيد الإصابة من نفاذية الحاجز الدماغي الدموي، مما يسهل دخول خلايا Th1 إلى الجهاز العصبي المركزي. هذا هو العامل البادي للاستجابة الالتهابية التي تؤدي إلى تدمير الميالين وتشكيل آفات مرض التصلب العصبي المتعدد.

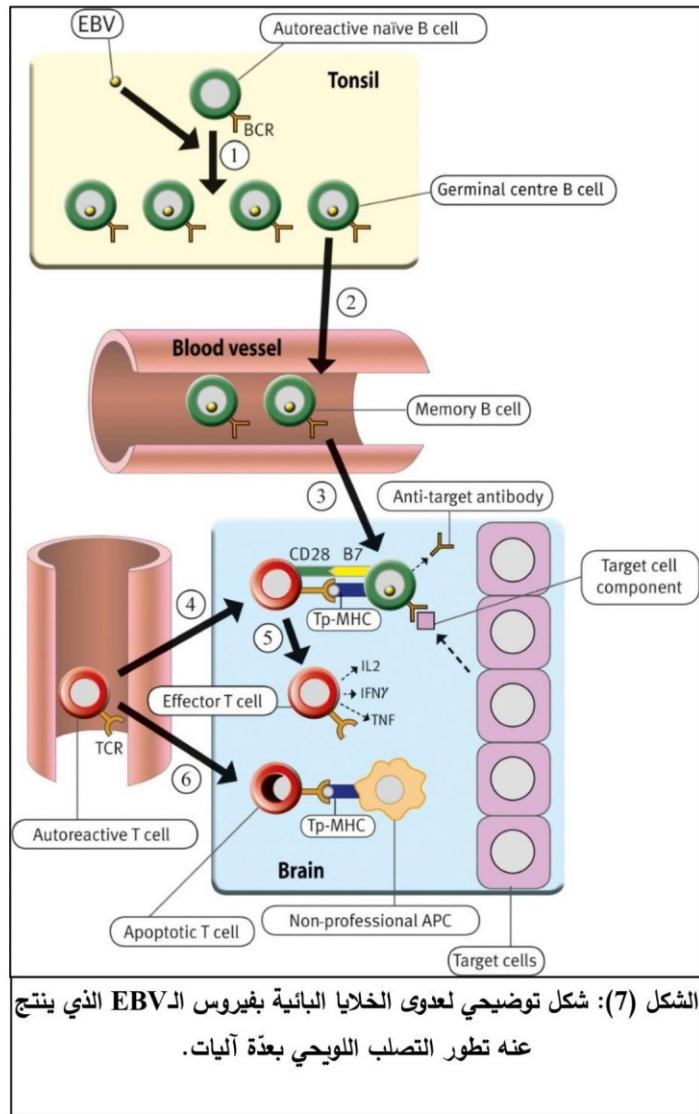
- **التدخين:** يرتبط التدخين بزيادة مخاطر الإصابة بمرض التصلب اللويحي المتعدد. حيث يكون لدى المدخنين المصابين بمرض التصلب اللويحي المتعدد تشخيص أسوأ على المدى الطويل ونسبة أكبر من ضمور الدماغ مقارنة بغير المدخنين. بالإضافة إلى ذلك، من المرجح أن يدخن المصابون بمرض التصلب اللويحي المتعدد أكثر من عامة الناس.

وبشكل عام مرضى التصلب اللويحي المتعدد هم أكثر عرضة من عامة الأصحاء للإصابة بحالات مرضية مرتبطة بسوء نوعية الحياة، وعمر أكبر من الإعاقة، ومعدلات وفيات أعلى.

- فيروس إبشتاين-بار(EBV): عند الإصابة بفيروس EBV تعمل الخلايا البائية كخزانات لهذا الفيروس وتقوم بعرض أكثر دقة للمستضدات. ففي حالة الإصابة بفيروس EBV بدون وجود إصابة بالتصلب اللويحي المتعدد فإن الخلايا التائية السامة T+CD8 تعمل على السيطرة على سلالات الخلايا المقاومة المصابة بـEBV للقضاء على عدو الفيروس. أما في حال وجود إصابة بالتصلب اللويحي المتعدد مع إصابة بفيروس EBV فإن الخلايا البائية تقوم بتقديم مستضدات CD40 بشكل أكثر فعالية. أثناء تفاقم مرض التصلب اللويحي المتعدد يزداد عدد الخلايا التائية الخاصة بالـ EBV وبالتالي يزداد نشاط خلايا T + CD8 . ومع ذلك، مع تقدم مرض التصلب اللويحي المتعدد، تظهر خلايا T + CD8 الخاصة نمط ظاهري مرهق وتصبح غير قادرة على منع تكاثر الخلايا المصابة. ينتج عن هذا حلقة مفرغة يثبط فيها عدد متزايد من الخلايا المصابة جهاز التنظيم الذاتي ويزيد من استفادة الخلايا التائية. يمكن ربط الانتكاسات المتكررة في التصلب بسوء إدارة تشحيم EBV، مما يؤدي إلى زيادة عدو الخلايا البائية الساذجة والتوليد الفيروسي.

حيث يعد عرض المستضد CD40 للخلايا التائية وإطلاق المواد الكيميائية التي قد تضر بالخلايا قليلة التغصن من المسارات الممرضة الإضافية التي تشمل الخلايا البائية في مرض التصلب اللويحي المتعدد. حيث تطلق الخلايا الدبقية الصغيرة والضامة العديد من السيتوكينات، بما في ذلك عامل نخر الورم α -(TNF) ، والإنتلوكين β -1 (IL)، التي يمكن أن تسهم في التنسك العصبي من خلال موت الخلايا الناجم عن السيتوكين وتنشيط امتصاص الجلوتامات النجمية وتحريض حمض الريبونوكلي المختل وظيفياً- بروتينات ملزمة. يمكن أن تطلق الخلايا الدبقية الصغيرة والضامة أيضًا الغلوتامات مما قد يساهم في إحداث سمية الغلوتامات وتنكس الأعصاب. تنتج الخلايا

الدبيقة الصغيرة والضامة أنواعاً تفاعلية من الأكسجين / النيتروجين، والتي يمكن أن تسهم في الخرف عن طريق توليد الإجهاد التأكسدي وتلف الميتكوندريا.



الشكل (7): شكل توضيحي لعدوى الخلايا البائية بفيروس EBV الذي ينتج عنه تطور التصلب اللويحي بعدة آليات.

• العوامل الجينية [9]: Genetic Factors

نظرًا لازدياد خطورة تطور الإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد في حال وجود المرض لدى الأقارب من الدرجة الأولى، تم طلب الخلفية الوراثية لفهم التجميع العائلي. حيث أن نسبة حدوث التصلب اللويحي المتعدد لدى الأشخاص العاديين هي 0.1%， أما في حال وجود أشقاء مصابين ترتفع النسبة إلى 3%.

وتصل إلى نسبة 25% في حال كان الأشقاء تواءم. أظهرت الدراسات الوبائية أن العوامل الوراثية هي المسؤولة بشكل أساسي عن قابلية الإصابة بالـMS وقد أكدت دراسات الارتباط التي أجريت على العديد من العائلات أن التباين في منطقة مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA الذي يقدر بنسبة 35-75% يقوم بتأثير فردي كبير يزيد من خطر الإصابة بالتصلب اللويحي.

تم إجراء دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) لقياس تواتر أن يرث المريض أليل معين من الأب والأم. وذلك باستخدام تقنية SNPs التي تتطلب توفر المادة الوراثية للأب والأم والابن للكشف عن الأليلات الخطيرة بناءً على تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة على مستوى الجينوم بأكمله. ونتيجة لهذه الدراسات تم تحديد العديد من الأليلات بما فيها المتغيرات متعددة الأشكال لجينات IL2R α و CD58 و IL7R على أنها أليلات خطيرة تساهم بإمكانية الإصابة بالـMS. ومع ذلك لم يظهر أي منها خطورة عالية كأليلات HLA التي تشفّرها المورثة DRB1 * 1501 التي تقع على الكروموسوم 6p21.32.

4- الفيزيولوجيا المرضية [17]Pathophysiology :

يحدث مرض التصلب اللويحي المتعدد في الدرجة الأولى بسبب هجوم المناعة الذاتية على الجهاز العصبي المركزي نتيجة لحدوث مناعة مفرطة. وقد تم اقتراح العديد من المسارات المفترضة، ولكن الآلية المقترحة "من الخارج إلى الداخل" التي تتضمن T⁺ CD4 كسبب للالتهابات. حيث يفترض الباحثون أن مستضداً غير معروف يفعّل وينشط الخلايا التائية المساعدة T-helper1 والـT-helper17، مما يؤدي إلى التصاق بطانة الجهاز العصبي المركزي بالإضافة إلى تغيير خواص الحاجز الدماغي الدموي مما يسمح بعبوره (BBB)، يتبعه هجوم مناعي من خلال التفاعل المتبادل.

بينما تفترض نظرية "من الداخل إلى الخارج" أن خللاً فطرياً في الجهاز العصبي المركزي ينتج ويلعب دوره في تدمير الأنسجة الناتج عن الالتهاب.

آلية تفعيل الخلايا المناعية ودورها في حدوث التصلب اللويحي المتعدد
The mechanism of activation of immune cells and their role in the occurrence of multiple sclerosis

• دور الخلايا المناعية التائية ذاتية التفعيل **:The Role Of Auto active T-cells**

أثناء تطور الخلايا المناعية في الغدة الصعترية أو في نخاع العظم تحدث عمليات حذف منتظمة للخلايا المناعية الذاتية التفعيل وذلك من خلال الخلايا البائية ذات التحمل المركزي، وعلى الرغم من هذا التنظيم يمكن أن تقللت بعض الخلايا المناعية من هذه الآلية ويتم اطلاقها في الدورة الدموية مشكلة خطر تفعيل أمراض مناعية. إلا أن آليات التسامح المناعية تعمل على منعها من ذلك في معظم الحالات من خلال آليتين وظيفيتين. تقوم الآلية الأولى بتعطيل الخلايا التائية التنظيمية، أما الأخرى تعمل على مقاومة الخلايا التائية ذاتية التفعيل لكبت إمراضيتها.

وبالرغم من ذلك، قد تفشل آليات التسامح في أداء عملها في بعض الحالات نتيجة لتأثير عاملين. حيث يمكن أن يؤثر التفاعل المعقد بين عوامل الخطر الوراثية والبيئية على تفعيل ونشاط الخلايا ذاتية التفعيل وبالتالي المساهمة في تطور المرض، وتشمل هذه الخلايا الخلايا التائية الأولية المساهمة في التصلب اللويحي المتعدد (T+CD8, T+CD4, Th1, Th17).

أو أن تفشل الآليات بتأثير عامل تحفز مجموعة антител IL-17-Гамма، بالإضافة إلى عامل تحفز مجموعة الخلايا الضامة المحببة ألا وهي السيتوكينات التي تتجهها الخلايا التائية النشطة التي قد تساهم في الفيزيولوجيا المرضية للتصلب اللويحي المتعدد.

• دور الخلايا البائية **:The Role Of B-Cells**

تشير المستويات العالية للغلوبرولينات المناعية في السائل الدماغي الشوكي إلى دور الخلايا البائية في مرض التصلب اللويحي المتعدد. حيث يعتبر إنتاج الغلوبرولين المناعي قليل النسيلة المعروفة باسم

OCBs) Oligoclonal bands داخل قشرة المخ من السمات التشخيصية للتصلب اللويحي المتعدد.

ففي مرض التصلب اللويحي المتعدد تكون غالبية هذه الخلايا المتواجدة في السائل الدماغي الشوكي

(CSF) والأنسجة الدماغية هي عبارة عن خلايا بائية ذاكرة B+CD27.

تضخم الخلايا البائية الذاكرة نسبياً في السائل الدماغي الشوكي وأنسجة الدماغ، وظهور طفرة جسدية

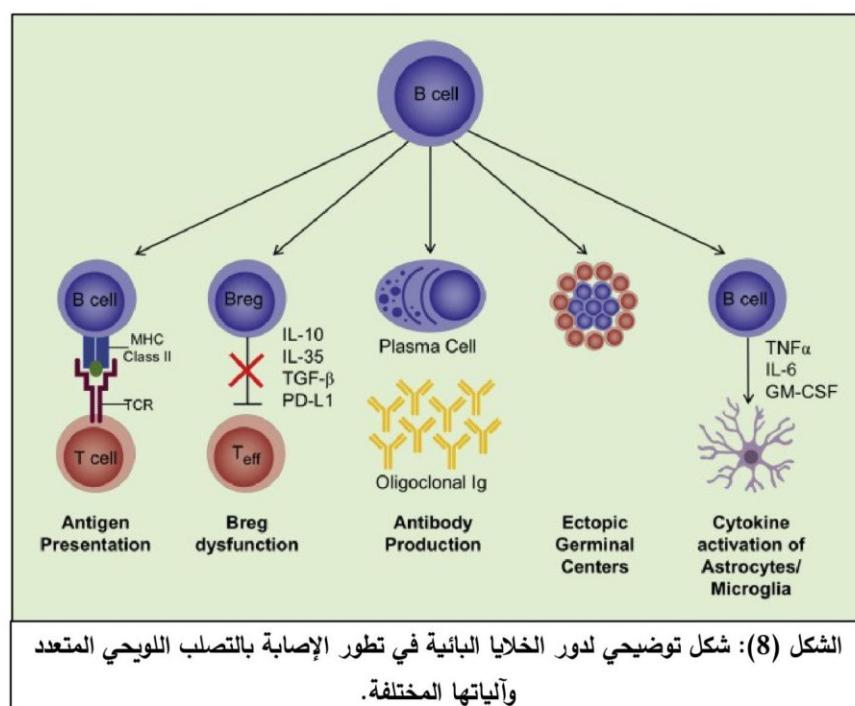
شديدة وتبدل في نسخة الغلوبولين المناعي. علاوة على ذلك، فإن التداخل بين جميع بروتينات

الغلوبرولينات المناعية الموجودة في CSF ونسخة الغلوبولين المناعي للخلايا البائية المضخمة توفر

دليلاً على أن الخلايا المفرزة للأجسام المضادة المشتقة من الخلايا B المضخمة نسبياً في الجهاز

العصبي المركزي هي مصدر مهم للإفراط في إنتاج الغلوبولين المناعي داخلي قشرة المخ، كما يتضح

من وجود الـ OCBs في السائل الدماغي الشوكي (CSF).



• تشکل اللويحات العصبية وتعريفها Formation and definition of neuronal plaques

: [24]

إن الآفة الكلاسيكية لمرض التصلب اللويحي المتعدد هي اللوحة، وهي منطقة يوجد فيها حفظ نسبي للمحاور، وفقدان الميالين وهضم الميالين بواسطة الخلايا الضامة والخلايا الدبقية. بمرور الوقت، تُظهر الآفة دبئاً نجماً واضحاً والمنتج النهائي هو ندبة دبقية.

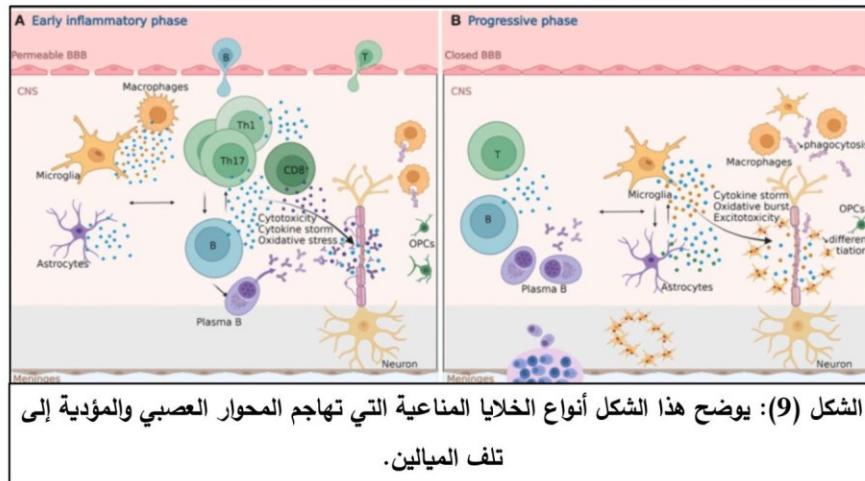
تتمركز اللوحة حولوعاء دموي وقد يكون أو لا يكون هناك ارتشاح التهابي خفيف من الخلايا الليمفاوية. وعادة ما يكون الوعاء المصاب وريداً صغيراً، ولكنه قد يكون شرياناً صغيراً.

لا يوجد حتى الآن اتفاق عام على ما يحدث بالضبط في تطور لوحة التصلب اللويحي المتعدد هذه.

فيما مضى وجد طلاب مثل Lumsden أن الميالين يتفكك في غياب أي خلايا لمفافية متسللة. ومع ذلك، لاحظ Dawson شحوباً أولياً في الميالين مع زيادة الضامة المحتوية على الدهون. ومعظم العلماء متأكدين من أنه في بعض الحالات قد لا توجد خلايا التهابية في البداية، وحتى في اللويحات المتطرفة يتم وصفها على أنها ضئيلة غالباً. أظهر التحليل المجهرى الإلكتروني أن انهيار الميالين يترافق مع وصول الخلايا الضامة المتسللة إلى الميالين.

في الواقع، أظهرت دراسات البنية الدقيقة المبكرة تغييرات في الميالين وفي الخلايا قليلة التغصن ولكن دون وجود أي خلايا متسللة. يرجع فرط الخلايا الأولى في اللوحة إلى وجود الخلايا النجمية وتسلل الخلايا الدبقية الصغيرة. أشار Lumsden إلى أن تكون الليف الدبقي يبدأ في وقت واحد مع إزالة الميالين.

غالباً ما يُذكر أن آفات مرض التصلب اللويحي المتعدد تتمركز بطريقة عشوائية، ولكن عند إجراء تحليل أكثر دقة يوجد تناقض مميز عندأخذ لوبيات صغيرة وجميع أنشطة إزالة الميالين في الاعتبار. تميل آفات مرض التصلب اللويحي المتعدد عادة إلى الحدوث في الجبل العنقى قبلإصابة نصفي الكرة المخية.



تتمو اللويحات ببطء وقد قدر من الدراسات الإحصائية للمرضى الذين يعانون من مرض التصلب اللويحي المتعدد طويلاً الأمد أن معدل نمو اللويحات يتراوح بين 2 و 4 ملم في السنة. ومع ذلك، يمكن أن تكون عملية إزالة الميالين أسرع أو أكثر شدة.

5- تصنيف أنواع التصلب اللويحي المتعدد حسب تطور الأعراض مع الزمن:

يتظاهر مرض التصلب اللويحي المتعدد بتكون لويحات في الجهاز العصبي المركزي جنباً إلى جنب مع الالتهاب وإزالة الميالين وتلف محور عصبي وقدان محور عصبي. توجد هذه اللويحات في الدماغ والنخاع الشوكي، وبشكل رئيسي في المادة البيضاء المحيطة بالبطينين، الأعصاب، المسالك البصرية، الجسم الثني، ساقى المخيخ، المسالك الطويلة، المنطقة الفرعية من النخاع الشوكي، جذع الدماغ وكذلك المادة الرمادية.

ولقد تم التعبير عن هذه اللويحات في جميع أشكال التصلب اللويحي المتعدد (الناكس/المعاود، المتزايد الأولي، المتزايد الثانوي، المتزايد المتنكس) ومع ذلك، يختلف تعبيرهم بمرور الوقت مما يدل على عدم تجانس عميق في الأنماط المناعية لإزالة الميالين وتنكس الخلايا الدبقية قليلة التغصن بين مسار الانتكاس والأشكال التدريجية للمرض.

- التصلب اللويحي المتعدد الناكس أو المعاود (Relapsing-Remitting multiple sclerosis)

(sclerosis): عبارة عن هجمات مناعية تفصل بينها مدة زمنية تقدر بأشهر أو حتى سنوات وتسبب ضرراً متزايداً من العجز . مثلاً، قد تضعف رؤية المصاب خلال الهجمة ثم قد تتحسن إذا تبعها إعادة تشكل الميالين، وعادة ما تكون عملية إعادة الميالين غير كاملة لذلك يكون بعض العجز متبقى.

- التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الأولي (Primary-Progressive multiple sclerosis)

(sclerosis): هو عبارة عن هجوم دائم على الميالين مما يؤدي إلى ازدياد في العجز.

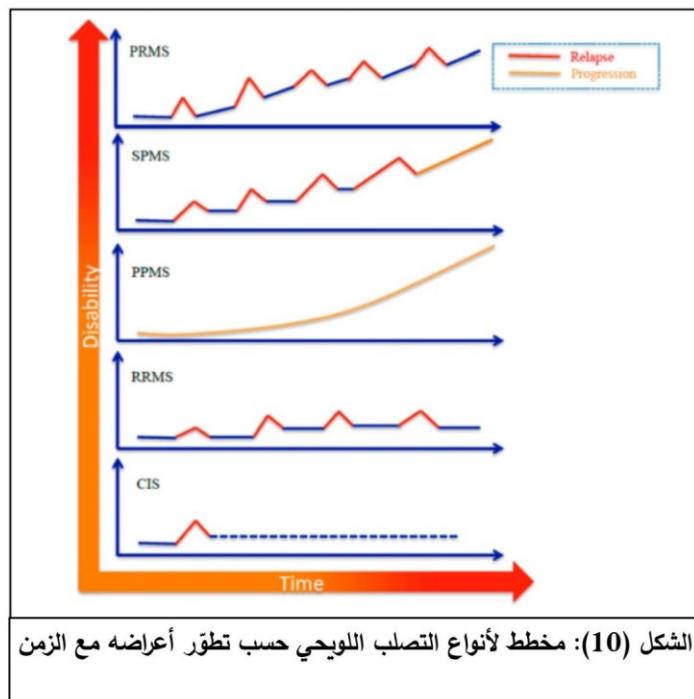
- التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الثانوي (Secondary-Progressive multiple sclerosis)

(sclerosis): في بدايته يشبه النمط الأول لكن مع الزمن يصبح الهجوم المناعي دائم مما يؤدي إلى تزايد ثابت في العجز.

- التصلب اللويحي المتعدد المتزايد المنتكس (Progressive-Relapsing multiple sclerosis)

: هو هجوم دائم لكنه يتميز بوجود هجمات مناعية حادة تزيد من التدهور الثابت

يزداد خلالها العجز بشكل أسرع.



6- الأعراض السريرية للتصلب اللويحي المتعدد

: [24]sclerosis

تختلف أعراض الإصابة بمرض التصلب اللويحي المتعدد من شخص لآخر، مما يجعل من الصعب التنبؤ به. حيث يعتمد ظهور الأعراض وتطورها على موقع اللوبيات، فقد تسود الأعراض خلال أسبوع أو تباطأ لأشهر بدون علاج.

ومن أعراض التصلب اللويحي الشائعة ثلاثة شاركوت العصبية (Triad Charcot's)، والتي تتكون من ثلاثة أعراض رئيسية: التلعثم، الرأرأة، والرجفان القصدي.

- التعلّم: تؤثّر اللويحات الموجوّدة في جذع الدماغ على الألياف العصبية المترافقّة بالدماغ، الفم، والحلق. وقد تؤثّر أيضًا على الحركات الإرادية كالأكل والحركات الالإرادية كالبلع، أو أن تؤدي إلى أمور أخرى كالتأتأة.
- الرؤيا: تؤدّي اللويحات المتراكمة حول الأعصاب المترافقّة بحركات العين إلى فقدان الرؤيا في واحدة أو كلا العينين، نتيجة للضرر الحاصل في العصب البصري والذي يُدعى بالتهاب العصب البصري. وفي بعض الأحيان، قد يكون هناك ضبابية أو رمادية في الرؤيا أو قد يكون هناك نقطة سوداء في مركز الرؤيا. بالإضافة إلى ذلك، قد تصبح حركات العين مؤلمة وتحدّث رؤيا مضاعفة (حول) في حال وجود ضرر بالأعصاب المترافقّة بحركات العين مما يجعل حركات العين غير متسلقة.
- الرجفان القصدي: ثُسب اللويحات الموجوّدة على طول السبيل الحركي في الحبل الشوكي خللاً بالإشارات الصادرة للتحكم بالعضلات الإرادية. كما يمكن أن تُحدّث ضعف عضلي، تشنج عضلات، رعشات، ترنج، وفي الحالات الخطيرة يمكن أن يؤدّي إلى شلل.
- أعراض كالخدر والتجميل أو احساسات بالحرق نتيجة للويحات الموجوّدة في السبيل الحسيّ التي يمكن أن تؤثّر على الإشارات الواردة كإحساسات الجلد.
- أعراض حسيّة كعلامة ليرم (Lhermitte sign): والتي هي عبارة عن إحساس كهربائي يسيراً على طول الظهر، وينتقل إلى الأطراف عندما يحنّ الشخص رقبته إلى الأمام.
- يمكن أن تشمل اللويحات الجهاز العصبي الذاتي مما قد يؤدّي إلى أعراض في الأمعاء والمثانة وأعراض جنسية.
- قد يصل التأثير إلى النشاطات العقلية العليا في الدماغ مسبباً ضعف في التركيز واكتئاب وتوتر.

7- تشخيص الإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد :**Diagnosis of multiple sclerosis**

يعتمد تشخيص مرض التصلب اللويحي المتعدد على معايير توضح انتشار الآفات المرتبطة بالمرض إلى موقع مختلفة في الجهاز العصبي المركزي والتي حدثت في نقاط زمنية مختلفة (الانتشار في المكان والزمان)، دون أي تفسير آخر معقول.

يمكن إجراء التشخيص على أساس سريرية فقط ولكن وفقاً لأحدث الإصدارات من معايير التشخيص المحدثة باستمرار، يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وخزعة السائل الدماغي الشوكي (CSF) دعم المعايير السريرية.

- **التصوير بالرنين المغناطيسي [7] Magnetic resonance imaging**

تطور استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي في مرض التصلب اللويحي المتعدد الذي تم تقديمها في الثمانينيات ليصبح دوراً رائداً في العمل التخديسي وتقدير تأثير العلاج. أصبحت التقنية متاحة بشكل متزايد وأصبح التحقيق الآن مناسباً نسبياً وإن كان استخدامه يستغرق وقتاً طويلاً.

تم وصف العلاقة بين نتائج علم الأمراض والتصوير بالرنين المغناطيسي بشكل جيد. حيث ثُرِى اللويحات الالتهابية في المادة البيضاء كمناطق ذات كثافة إشارة متزايدة على صور T2 المرجة. الآفات في حد ذاتها غير محددة ولكنها تحتوي على سمات مميزة أكثر إذا تم تقديرها فيما يتعلق بمظهرها وموقعها وسلوك الإشارة. في المرحلة الحادة من الآفة، يمكن للالتهاب النشط أن يعطى الحاجز الدماغي ويظهر على شكل تعزيز الجادولينيوم (Gd) في التصوير بالرنين المغناطيسي خلال 2-4 أسابيع. لا يتم عادةً رؤية إزالة الميالين من المادة الرمادية في التصوير بالرنين المغناطيسي التقليدي.

يصف مصطلح المتلازمة المعزولة إكلينيكياً (CIS) هي أول نوبة عصبية تستمر لمدة 24 ساعة على الأقل نتيجة لإزالة الميالين في موقع واحد أو أكثر من الجهاز العصبي المركزي، والأفراد الذي يعانون من هذه المتلازمة قد يصابون أو لا يصابون بالتصلب اللويحي المتعدد.

ومصطلح متلازمة المعزولة إشعاعياً (RIS) يحدد نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي العرضية التي توحى بإزالة الميالين الالتهابية على الرغم من عدم وجود أعراض سريرية.

أهمية التصوير بالرنين المغناطيسي [7]:

يخدم التصوير بالرنين المغناطيسي أغراضًا متعددة في متابعة مرض التصلب اللويحي المتعدد:

أولاً، يوفر التصوير بالرنين المغناطيسي قيمة تنبؤية. ثانياً، الفحص المتكرر بعد بدء العلاج حيث تتم مراقبة تأثير العلاج. وأخيراً، بعد التصوير بالرنين المغناطيسي أداة مهمة للكشف عن الأحداث الخطيرة المتعلقة بالعلاج.

ثبت أن تأثير العلاج على الانتكاسات يمكن التتبؤ به بدقة من خلال تأثير العلاج على آفات التصوير بالرنين المغناطيسي. وذلك من خلال تحديد الآفات الخامدة سريرياً وليس الانتكاسات فقط سريرياً، أي آفات T2 الجديدة أو المتضخمة على التصوير بالرنين المغناطيسي.

يمكن تحديد المرضى الذين يعانون من استجابة علاجية غير كافية وتقديرهم لتحويل العلاج إلى استراتيجية علاج أكثر كفاءة. لذلك، يوصى الآن بالمراقبة المنتظمة باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي في إرشادات MAGNIMS الإجماعية وهي ممارسة روتينية في متابعة مرض التصلب اللويحي المتعدد في السويد.

• البزل القطني [19]: Cerebrospinal Fluid analysis

يتميز تحليل السائل الدماغي الشوكي (Cerebrospinal Fluid CSF) بامتلاكه مميزات كبيرة كمصدر للعلامات الحيوية الناشئة للأمراض العصبية التكتسية، حيث يسمح بإجراء تقييم مباشر

لعمليات التهابية معينة في الجهاز العصبي المركزي وتحديد التغيرات في النمط المناعي الناتجة عن تطور المرض.

وتأكد معايير McDonald على أن تحليل السائل الدماغي الشوكي " هو اختبار تشخيصي قيم ، خاصًةً عندما لا يقدم التشخيص السريري والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) علامات كافية لتأييد تشخيص مرض التصلب اللويحي المتعدد، أو التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الأولى، أو لدى السكان الذين يكون معدل انتشار التصلب اللويحي المتعدد لديهم منخفض (مثل المسنين، الأطفال، أو المجموعات العرقية غير القوقازية).

يمكن ملاحظة الإيجابية للغلوبيولونيات المناعية (IgG) داخل القراب في بعض أمراض الجهاز العصبي، والتي تعود إلى عدة آليات كتغير نفاذية الحاجز الدماغي الدموي، أو تخليق الغلوبيولين المناعي داخل القراب، أو كلاهما.

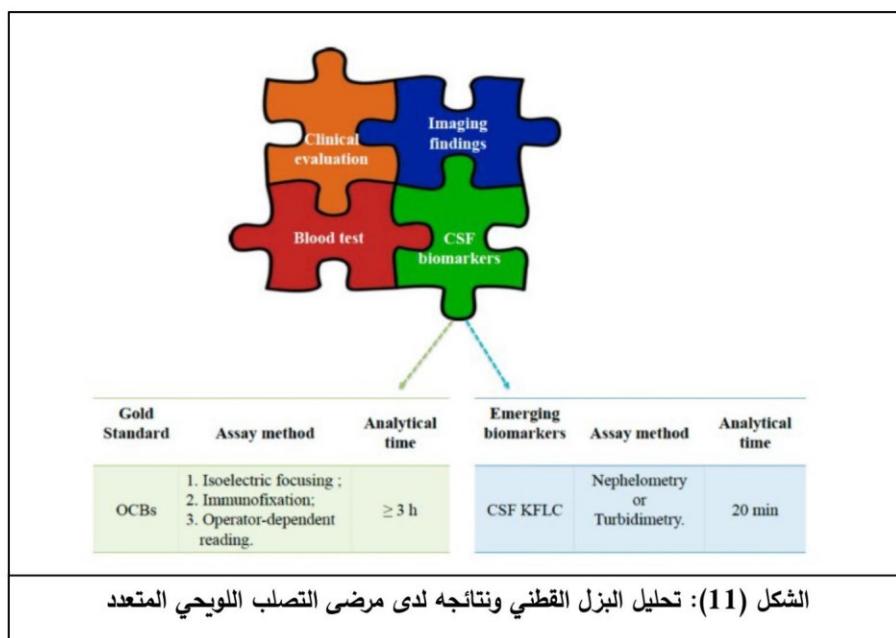
من وجهة نظر الفيزيولوجيا المرضية، فإنه من المهم للغاية التمييز بين الغلوبيولونيات المناعية التي تتركب داخل القراب من تلك التي تصب مرة أخرى في السائل الدماغي الشوكي من خلال الحاجز الدماغي الدموي.

خلال العمليات الالتهابية يمكن للخلايا البائية أن تهاجر إلى الجهاز العصبي المركزي وتقوم بإنتاج IgG. تساهم IgG التي يتم تصنيعها حديثاً في جمع IgG الموجودة في السائل الدماغي الشوكي بما فيها تلك المنتشرة من الحاجز الدماغي الدموي.

يتضمن تحليل CSF القياسات الكمية للIgG والألبومين، والتحليل النوعي للIgG بالمقارنة مع IgG المصل. ويعتمد الأخير على الكشف عن العصابات قليلة النسيلة عن طريق تركيز الكهربائية المساوية (Isoelectric Focusing) IgG متبوعاً بالتصنيف المناعي النوعي (immunblotting).

ويبقى الكشف عن IgG وحيد النسيلة في CSF والذي لم يتم الكشف عنه في مصل الدم، هو العلامة التشخيصية البيوكيميائية الرئيسية لمرض التصلب اللويحي المتعدد لأنه يشير بشكل محدد إلى تشكيل IgG داخل القرباب. ومع ذلك، فإن لهذا التحليل قيود كتفسير النتائج المعتمد على المشغل، الحاجة إلى بروتوكولات تستهلك وقتاً طويلاً بالإضافة إلى متوسط الوقت اللازم للمعالجة التحاليلية الذي يزيد على 3 ساعات، وارتفاع التكاليف.

كما أن القياس الكمي لسلسلة كابا الخفيفة الحرة (kFLC) وسلسلة غاما الخفيفة الحرة (λ FLC) في CSF يبدو اختباراً واعداً. وقد ركز معظم المؤلفين اهتمامهم على سلسلة kFLC مقارنة بسلسلة λ FLC. ويعود ذلك إلى ملاحظة زيادة في سلسلة kFLC أكثر من سلسلة λ FLC في السائل الدماغي الشوكي لدى الأشخاص المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد.



ثانياً: الاستراتيجية العلاجية للتصاب الـلويحي المتعدد باستخدام الأجهزة المضادة وحيدة النسيلة

Therapeutic strategy for multiple sclerosis using monoclonal antibodies:

لا يوجد علاج آمن وموثوق لأمراض المناعة الذاتية التي تتطلب في الحالات الشديدة علاجاً بالستيرويدات القشرية أو الأدوية السامة للخلايا أو كلاهما والتي غالباً لا توفر السيطرة الكافية على المرض بل وإنها يمكن أن تسبب تأثيرات جانبية خطيرة. حيث لا يقتصر تأثير هذه المواد على خلايا الجهاز المناعي فقط، إنما لها تأثيرات سامة على الخلايا في جميع أجزاء الجسم.

أدى تطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة إلى استراتيجيات علاجية جديدة يمكن من خلالها تركيز العلاج بشكل مباشر على الخلايا المستهدفة. وسنعرف أدناه على أكثر الأمراض المناعية انتشاراً وخطورة وفيما إذا كان العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة فعالاً وآمناً.

1- إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة حيوياً بـتقنية الورم الهجين (Hybridoma) [18]:

تشكل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة العلاجية ومشتقاتها الفئة الأسرع نمواً من البروتينات العلاجية المعتمدة، بسبب خصوصيتها العالية والسمية المنخفضة. حيث بدأت صناعة الأدوية الحيوية تترuliaidشك كبيرو وخاصة تلك المعتمدة على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة وغيرها من المواد القادرة على علاج الأمراض المعقدة والمهددة للحياة كالسرطان والأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية. وقد تم استخدام هذه المنتجات في أجهزة الاستشعار الحيوية وتقنيات البروتين والتصوير الحيوى. من هنا جاءت الحاجة للبحث عن تقنيات لإنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مخبرياً وبكمية كبيرة.

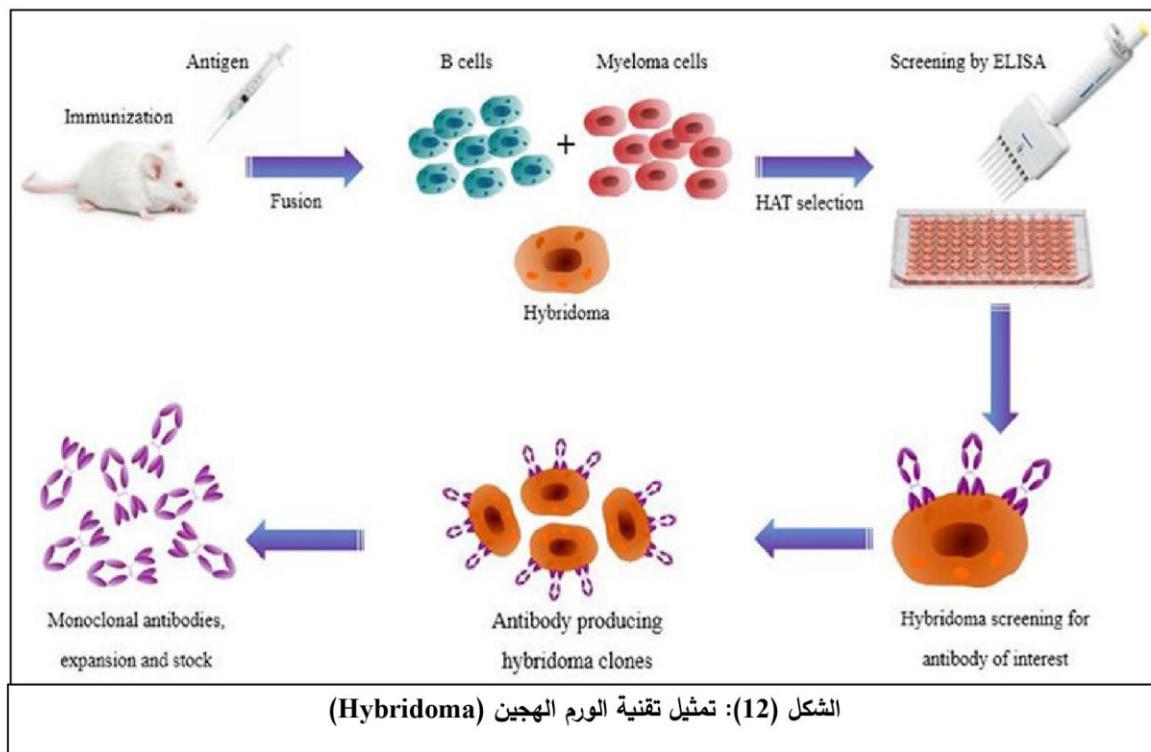
تم إنتاج mAbs لأول مرة في الفئران عام 1975 باستخدام تقنية التهجين. تتضمن تقنية التهجين لإنتاج mAbs تמיز كاثرات حية كالفئران أو الأرانب بمستضد معين كوسيلة للحصول على mAbs المضادة له. يتم توليد المستضد المطلوب باستخدام تقنية DNA المؤشب ثم حقنه داخل الفأر، تؤدي عملية التمييز هذه لإنتاج الخلايا المفاوية البائية في الطحال، يتم بعد عدة أيام عزل الخلايا المفاوية البائية التي تولدت ضد المستضد ثم زراعتها مخبرياً للحصول على mAbs. لكن، المشكلة في هذه الطريقة أن الخلايا البائية لا تستطيع أن تبقى حية لأكثر من أسبوع في وسط الزرع لذلك لا يتم الحصول إلا على كمية قليلة من mAbs. ولحل هذه المشكلة تقوم باستخدام تقنية الورم الهاجين حيث نستخدم نوعين من الخلايا، الأول هو الخلايا البائية المنتجة لـmAbs المعزولة من طحال الفأر المنع والتي تكون فانية، والثاني هو خلايا الورم النقوي الخالدة وهي خلايا غير منتجة للأجسام المضادة كونها لا تحتوي على الجين (HGPRT) hypoxanthine-guanine-. يتم دمج كلا النوعين لينتاج عن هذه العملية ما يسمى بالخلايا الهاجينية الحاملة لصفات النوعين، أي أنها تكون خالدة/أبدية/معمرة وقدرة على إنتاج الأجسام المضادة. يتم زرع الخلايا الهاجينية مخبرياً في وسط زرع انتقائي (HAT-media) hypoxanthine- aminopterinthymidine هيوكزانتين، أمينوبوترين، تايمدين. وسط الزرع يكون حاوي على عدة أنواع من الخلايا وهي: الخلايا الهاجينية، الخلايا البائية المنتجة لمستضد محدد، خلايا الورم النقوي المندمجة، خلايا الورم النقوي غير المندمجة، والخلايا البائية المندمجة/المنصهرة. لكن نريد أن نحصل فقط على الخلايا الهاجينية لهذا نقوم بعملية تتقية للتخلص من جميع أنواع الخلايا عدا الخلايا الهاجينية. عندما تتكاثر الخلية تنقسم إلى خلتين وتطلب عملية التكاثر مضاعفة DNA والتي تحتاج إلى النكليوتيدات لتنجذب القيام بعملية التضاضع. يتم تخليق النكليوتيدات حيوياً وفقاً لمسارين:

1- التخليق من البداية/ من جديد 2- إعادة تدوير النكليوتيدات

المسار الأول يستخدم كل المكونات الموجودة في الخلية لبناء النكليوتيدات من الصفر لكن في هذه الطريقة وجود الأمينوبترین في وسط الزرع يثبط هذا المسار بسبب تشبيطه لأنزيم dihydrofolate reductase الرئيسي في المسار. ونتيجة لتوقف المسار الأول فإن العملية الوحيدة لتخليق النكليوتيدات هي المسار الثاني الذي يقوم بتوليد النكليوتيدات من النكليوتيدات المتحللة باستخدام الريبوz الفعال والقواعد ويتم ذلك بمساعدة الهيبوكزانتين والتاميدين والأنزيم HGPRT الذي يظهر في الخلايا البائية بينما يكون غير موجود لدى خلايا الورم النقوي وبالتالي تتجوّل الخلايا الحاوية على الأنزيم، بينما تموت الخلايا الغير حاوية على الأنزيم لعدم وجود أي طريقة تمكنها من تصنيع النكليوتيدات وبالتالي لن تستطيع الانقسام والتكاثر.

منه نستنتج أن وسط الزرع الانتقائي (HAT) يقضي على خلايا الورم النقوي ويبقى في الوسط فقط الخلايا البائية المنتجة لمستضد محدد، والخلايا الهجينية، والخلايا البائية المندمجة. الخلايا البائية المندمجة والخلايا البائية المنتجة لمستضد محدد هي خلايا فانية لذلك ستموت بعد أسبوع قليلة وستبقى فقط الخلايا الهجينية في الوسط.

بعد الحصول على خلايا هجينية معمرة ومنتجة للأجسام المضادة يجب أن نقوم بفحص خصوصية هذه الأجسام وذلك من خلال زرع كل مستعمرة خلوية على حدى في صفيحة من خلال هذه الصفيحة يتم فحص السوائل للكشف عن خصوصية الأجسام المضادة بواسطة الاليزا أو العديد من التقنيات الأخرى مثل اللطخة الغربية أو التألق المناعي. بعدها يتم فحص وسط الزرع للبحث عن mAbs المطلوبة.



2- أدوية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة [22] Monoclonal antibodies drugs

تم تطوير MAbs بنجاح لعلاج الأمراض الطبية، وذلك منذ أن اقترح Paul Ehrlich الحائز على جائزة نوبل مفهوم الرصاصة السحرية في عام 1906، واكتشف Kohler و Milstein تقنية الورم الهجين (Hybridoma) عام 1975، وتمكن Greg Winter من أن يكون رائداً في جعل MAbs مؤنسنة.

جرى في الآونة الأخيرة دراسات لـMAbs في كلا المجالين البحثي والطبي، ووصفها بشكل متزايد للمرضى. حيث يُعد هذا النوع من الأدوية فريد من نوعه نظراً لإمكانية هندسته ليستهدف مستقبل محدد. وقد قدمت العديد من الدراسات والمراجعات تقارير عن الاستخدام السريري والقدرة والفعالية لـMAbs في علاج مجموعة متنوعة من الأمراض التي تتراوح من أمراض المناعة الذاتية إلى السرطانات الخبيثة.

بناءً على الأساس المناعي لمرض التصلب العصبي المتعدد، تم اكتشاف بعض العلاجات والأدوية بكفاءة ومؤشرات مختلفة لمرض التصلب العصبي المتعدد والتي تُشطب في الغالب جهاز المناعة بحيث يمكن حفظ غمد الميالين. لسوء الحظ، هناك بعض الآثار الضارة (AE) المرتبطة بهذه الأدوية والتي يمكن اعتبارها خفيفة أو حتى شديدة. تُظهر التطبيقات العلاجية باستخدام mAbs آثاراً جانبية أقل من العلاجات العادبة. ويعود ذلك إلى خصوصيتها العالية.

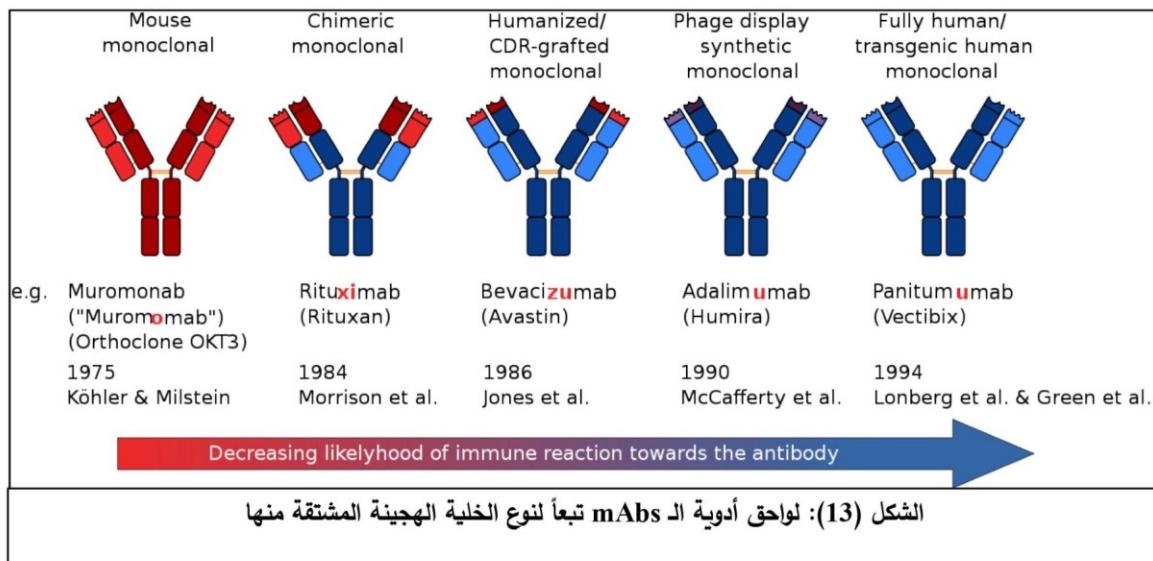
- **تصنيف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة [23]:**

صنفت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAbs) إلى خمسة أنواع بناءً على نوع الخلايا المشتقة منها. وتبعاً لنوع الخلايا المستخدمة في تصنيع mAbs تم تسمية أدوية الخاصة بها وفقاً لأربع مجموعات من اللواحق التي تدل على نوع الدواء وفعاليته.

Murine mAbs - هي الأدوية ذات اللاحقة Omab، وهي أجسام مضادة فأرية تكون في أساسها عبارة عن بروتينات تؤدي عند حقنها لدى المرضى لأغراض علاجية أو تشخيصية إلى تشكيل أجسام مضادة بشرية تعمل ضدها، مما يقلل من الفعالية العلاجية.

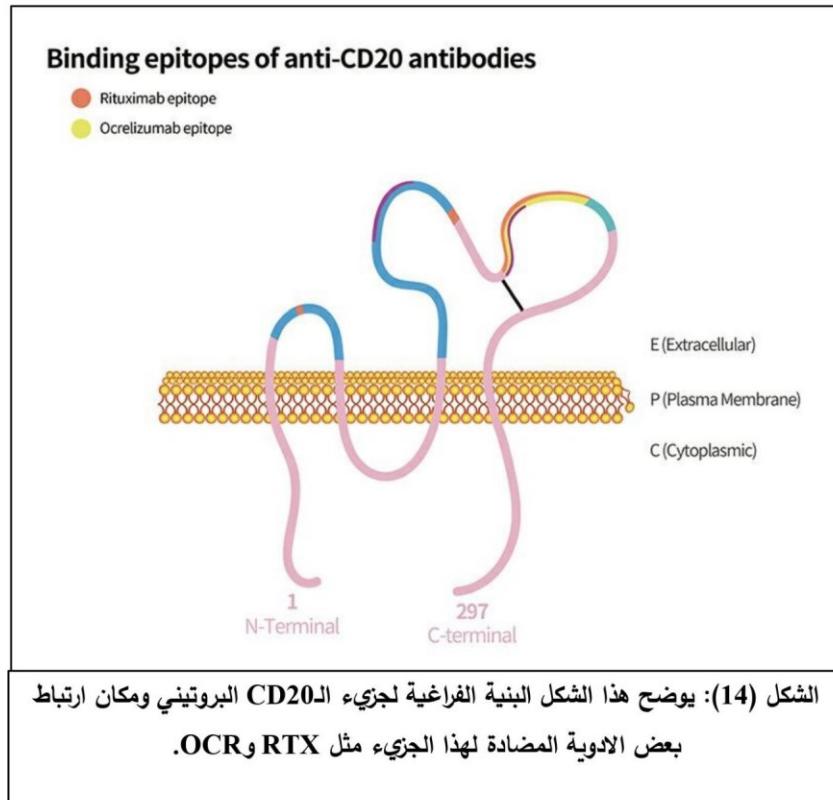
Chimeric mAbs - يشار لهذا النوع من الأدوية باللاحقة Ximab، وهي عبارة أن أجسام مضادة مشتقة من خلايا بائية بلازمية فأرية ومعدلة وراثياً حيث تم استبدال المناطق الثابتة والمتغيرة منها بأخرى بشرية.

Humanized mAbs - هي الأدوية ذات اللاحقة Zumab، وهي أجسام مضادة مشتقة من خلايا بائية بلازمية بشرية بالكامل باستثناء مناطق CDR المتغيرة تكون مأخوذة من الفئران. يشار إليها باللاحقة Mumab، وهي النمط الأكثر صعوبة في التشكيل وذات أصل بشري كامل، حيث تكون حتى المناطق المتغيرة والثابتة منها مشتقة من خلايا بشرية أيضاً.



- الاستراتيجية العلاجية للتصاب الوليحي باستخدام mAbs المؤثرة على جزيء

:[16]CD20



: [5] (Rituxan) Rituximab -1

الـRituximab (RTX) هو جسم مضاد خيمي (بشري/فأري) من النوع IgG أحادي النسيلة، يستنزف الخلايا البائية CD20. تم إنشاؤه عن طريق دمج المجالات المتغيرة من السلسلة الثقيلة والخفيفة للجسم المضاد أحادي النسيلة الفأري (murine) المضاد لـCD20 مع السلسلة الخفيفة K والثقيلة G للمنطقة الثابتة من الجسم المضاد البشري.

وهو عقار من الخط الثاني لعلاج التصلب اللويحي المتعدد، وأول دواء مضاد لـCD20 مرخص لعلاج الأورام المغافية للخلايا البائية والتهاب المفاصل الروماتيدي الحراري (RA) والجسم المضاد السيتوبلازمي المضاد للتغذى (ANCA) - التهاب الأوعية الدموية المصاحب.



- تقييم فعالية الـ Rituximab على أنواع التصلب اللويحي :efficacy of Rituximab on multiple sclerosis types [7]

في السنوات الأخيرة، أكدت العديد من الدراسات القائمة على الملاحظة، الفعالية العالية للـ RTX، وأمامه وانخفاض تكلفته وسهولة استعماله مما ساهم في جعل الـ RTX خياراً مثيراً للاهتمام لعلاج مرض التصلب اللويحي المتعدد، وجدب الانتباه المتزايد كعلاج خط أول ومتزايد الفعالية.

تم تقييم فعالية الـ RTX على التصلب اللويحي المتعدد من خلال تجربتين عشوائيتين تم فيما التحكم بالمرحلة الثانية من العلاج الوهمي، الأولى (تجربة HERMES) درست فعالية الـ RTX على التصلب اللويحي المتعدد المنعكس (RRMS). أما الثانية (تجربة OLYMPUS) قامت بدراسة سلامة وفعالية الـ RTX على البالغين المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد الأولي (PPMS). وقد أظهر الـ RTX فعاليته على كلا النوعين على التوالي.

- الآلية العلاجية لـRituximab Rituximab [5] :

تتمثل آلية عمل RTX باستزاف الخلايا الليمفاوية B + CD20 عبر الخلايا المعتمدة على السمية مؤديةً إلى الموت الخلوي المبرمج للخلايا الليمفاوية B + CD20. حيث تبدأ من خلال ارتباط وتدخل أساسية محددة (Epitope) مع حلقة CD20 خارج الخلية، حيث تساهم الأحماض الأمينية المجاورة أيضًا في الارتباط. وبالتالي، قد يختلف استقرار الرابطة.

يعتبر RTX فعالً في كل من ADCC والـCDC ويؤدي في بعض السلالات الخلوية إلى حدوث موت خلوي مبرمج عندما يكون مشابك بشكل كاف. وبينما الأهمية المتعلقة بهذه الآلية غير معروفة، استخدم Ravetch وزملاؤه فئران لديها نقص في مستقبلات الغلوبولينات المناعية في المنطقة الثابتة FcR وذلك لإظهار الدور الهام لهذه المنطقة في كلاً عمليتي التحفيز والتثبيط في توسط الفعالية العلاجية لـRTX. برهنت سلسلة من التجارب أن الفعالية العلاجية الكاملة لـRTX وما شابهه من mAbs مضادة للسرطان، تم التوصل إليها فقط لدى الفئران التي تعبّر عن النشاط المرتبط بالسلسلة Anti-ADCC مثل FcεR- α . مع ذلك، العديد من mAbs التي تكون نشطة بفعالية في ADCC مثل CD19، قد فشلت في إحداث تأثيرات في الدراسات السريرية ومن الواضح أن العديد من الآليات من المرجح أن تعمل في الجسم الحي. ومن المثير للاهتمام، أنه حتى لدى الفئران التي لديها مستقبلات غلوبولين ناقصة لسلسلة α ولا تعبّر عن مستقبلات FcR المحفزة ولا يمكن أن تتوسط ADCC فأن mAb لاتزال تظهر بعض النشاط العلاجي لدى نماذج مختلفة. ويمكن أن يكون هذا النشاط العلاجي عائدًا لتأثير جملة المتممة السميّ الذي يكون فيه RTX فعال بشدة، خاصة ضد الخلايا الورمية.

ما هي آلية ADCC ولـ CDC؟ [16]

1- ADCC

ADCC هي آلية مهمة في إزالة مسببات الأمراض والخلايا السرطانية داخل الخلايا، يتطلب مستقبلات لجزء FC من الأجسام المضادة (FcγR). بعد الارتباط بالخلايا، تقوم الأجسام المضادة بتوظيف الخلايا المناعية الفطرية التي تعبّر عن FcγRs، والتي بدورها تؤدي إلى البلعمة وتسبّب إطلاق المواد السامة للخلايا.

تم تصنيف FcRs وفقاً لوظائفها كمستقبلات منشطة أو مثبطة. وتشمل FcRs النشطة FcγRIa و FcγRIIb، ففي حين أن FcγRIIa هو المستقبل المثبط الوحيد المعروف. اقترح عدد من الدراسات أن FcγRs تلعب دوراً رئيسياً في نشاط RTX في ADCC. حيث يقلل نقص FcγRs ومنع ارتباط مستقبلات Fc من الاستجابة للعلاج بالـRTX.

2- CDC: يتم تنشيط المسار الكلاسيكي للنظام المتم عن طريق ربط الجسم المضاد. حيث يرتبط جزء Fc من IgG بمكون C1q التكميلي، والذي يطلق سلسلة محللة للبروتين لتوليد مركب هجوم الغشاء، وهو المسؤول عن القضاء على الخلايا المستهدفة. تشير الدراسات التي تقارن دور آليات القتل المختلفة بوساطة RTX باستخدام إما أنسجة الليفوفاما أو خطوط الخلايا، إلى أن مركز السيطرة على الأمراض هو الآية السائدة لعمل RTX في الجسم الحي. تدعم هذه الفكرة ملاحظتان: أولاً، الآثار الجانبية التي تظهر بعد التسريب الأول من RTX مرتبطة بالإجراء التكميلي. ثانياً، يتم استنزاف المكمل بسرعة عند العلاج باستخدام RTX. علاوة على ذلك، تدعم الدراسات التي تستخدم بروتينات تنظيمية مكملة للغشاء دوراً لـ CDC عندما تكون هذه الجزيئات موجودة في أشكال قابلة

التأثير المفید في مرض التصلب اللويحي المتعدد منذ أكثر من عقد من الزمان وتم نشر التجربة العشوائية الوحيدة ذات الشواهد (RCT) في RRMS في عام 2008.

عند اتخاذ القرار العلاجي المناسب يجب أن يتم تحديد أهداف العلاج وتقييم آثاره، كما يجب أن تغطي المتابعة جميع جوانب المرض؛ النشاط الالتهابي (يتجلى في الانكاسات و / أو آفات التصوير بالرنين المغناطيسي)، وتطور الإصابة (مظهر من مظاهر فقدان محور عصبي) والوظيفة العامة للمرضى (آليات تعويضية مركبة والتحكم في الأعراض). وبما أن الالتزام شرط مسبق واضح لتأثير العلاج، فإن التقييم المنتظم لهذه الجوانب له أهمية كبيرة.

- التجارب والدراسات السريرية لفعالية الـRituximab [26]:

أثبتت الدراسات أن متوسط عمر النصف للإعطاء الوريدي القياسي لـ RTX (1000×2 ملجم لمدة أسبوعين) وهو ما يقرب 20 يوم، لكن يمكن أن يختلف اعتماداً على الجنس، مؤشر كتلة الجسم (BMI) والتصفيحة الكلوية. وقد أظهرت دراسة أخرى أصغر في مرض التصلب اللويحي المتعدد نتائج مماثلة. كان من المفترض أن RTX يمكن أن يتداخل سلباً مع نشاط الخلايا البائية الموجودة في تجويف السحايا التي تقود إلى حدوث شلال التهابي خلف الحاجز الدماغي الدموي (BBB). ومع ذلك، فإن الجزيئات الكبيرة (على سبيل المثال، الأجسام المضادة مثل RTX) لا تتغلب بسهولة على BBB. وقد تم تأكيد ذلك من خلال دراسة قيمت ثلاثة مرضى مصابين بالتصلب اللويحي المتعدد الانكاسى (RRMS) وعولجوا بـ RTX، فأظهر التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني (PET-CT) مستويات منخفضة جدًا من RTX داخل الجهاز العصبي المركزي.

ذكرت دراسة أخرى أن التركيز الأعظمي لـ RTX في الجهاز العصبي المركزي كان أقل من 400 إلى 1000 ضعف مقارنة بتركيزات المصل حتى 4 أسابيع بعد التسريب الوريدي. وفحست بعض الدراسات أيضًا إعطاء RTX من خلال البزل القطني (1-25 ملجم) أو من خلال القسطرة داخل

البطين، مما يدل على إزالة السائل النخاعي السريع للدواء، وربما اعتماداً على تدفق الغلوبولين المناعي بوساطة مستقبلات Fc. وقد أظهرت دراسة شملت 27 مريض مصاب بالتصلب اللوحي المتعدد المتزايد الثانوي (SPMS)، أن حقن RTX داخل القراب يعطي توافراً حيوياً أعلى بمقدار 20 ضعفاً مقارنة بالتسريب الوريدي (2 مقابل 0.1 % بعد الإعطاء في الوريد).

استنتاج المؤلفون أن حقن RTX داخل القراب قد يكون فعالاً على الخلايا البائية الموجودة فيه ويمكن اعتماده لتقليل الجرعات الجهازية، وبالتالي تقليل المخاطر. ووفقاً لهذه البيانات، تم تسليط الضوء على أن إعطاء جرعة منخفضة من RTX داخل القراب أدى إلى استنزاف شديد للخلايا البائية المحيطية لمدة تصل إلى 12 شهر وبالتالي التحكم بمستويات الخلايا البائية المحيطية.

- الآثار الجانبية لاستخدام Rituximab :

أدى العدد المتزايد من العلاجات إلى ظهور تحديات جديدة في عملية اتخاذ القرار العلاجي والمتابعة السريرية. حيث يجب أن تؤخذ الاختلافات في الفعالية والسلامة، والآثار السلبية، والآثار المترتبة على الخصوبة، والجوانب العملية المتعلقة بالحقن ومراقبة السلامة في الاعتبار عند تقديم المشورة للمرضى.

على الرغم من الفعالية الكبيرة لـ RTX التي تم اثباتها من خلال الدراسات، إلا أنه تم الإبلاغ عن بعض الآثار الخفيفة والعابرة وأخرى خطيرة ولكن نادرة بين المرضى المعالجين بالـ RTX. تشمل هذه الآثار الجانبية المعتدلة الحمى والقشعريرة والصداع والشرى والتي تعتبر من الأعراض المرتبطة بالتسريب. أما المضاعفات الخطيرة النادرة تشمل انخفاض ضغط الدم والتشنج القصبي والقسوة ونقص الكريات البيض والوذمة الوعائية.

ولقد اقترح Brennan وآخرون أن يتم مراعاة الجوانب العملية المتعلقة بالتحسّس الناتج عن حقن RTX. وذلك باتباع بروتوكول لإزالة التحسّس السريع المكون من 12 خطوة لعمليات الحقن اللاحقة لدى المرضى الذين يعانون من تفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول والذين لديهم اختبار جلدي

إيجابي للـ RTX. كما يمكن أن يكون استخدامـ RTX معقداً بسبب الانخفاض في مستويات IgG أو (Hypogamma globulinemia) IgA ، وهي حالة تعرف باسم نقص غاما-غلوبولين IgM الدم. تم ملاحظتها لدى الأشخاص الذين يخوضون للعلاج بالـ RTX على المدى الطويل.

:^[20] (Ocrevus) Ocrelizumab -2

جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف بشكل انتقائي الخلايا البائية B + CD20، يثبّط بعمق نشاط الأمراض الالتهابية الحادة. ويمثل علاجاً فعالاً لغاية لمرض التصلب اللويحي المتعدد الانتكاسي (RRMS)، كما أنه أول علاج مثبت قادر على إبطاء تقدم الضرر في التصلب اللويحي المتعدد التدريجي الأولي (PPMS)، خاصةً لدى المرضى الذين تظهر عليهم علامات النشاط الإشعاعي الحاد قبل التسجيل (RIS).



- الآلية العلاجية لـ Ocrelizumab :^[20]

يعملـ OCR بآلية مشابهة لعملـ RTX حيث يقوم باستنزاف الخلايا البائية من خلال ثلاثة آليات رئيسية مختلفة: السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC)، والسمية الخلوية المعتمدة على المكمل (CDC)، والاستماتة الناتجة عن الأجسام المضادة. أما الخلايا البائية التي لا تعبر عنـ CD20، وخلايا البلازمـ الأرومـية، والأجسام المضادة المتماـزـة فلا يـحدث لها استنزاف.

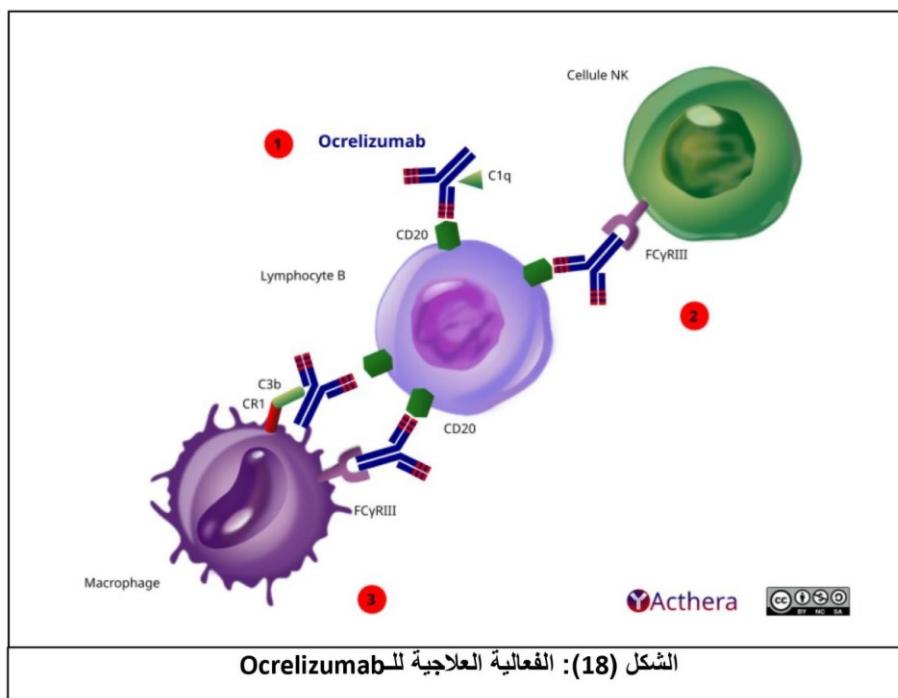
تم إثبات الفعالية على نطاق واسع من خلال التجارب السريرية العشوائية (RCTs)، وتم تأكيدها مؤخراً بإجراء تجارب الـ *Open label extension*.

أبرز نجاح علاجات استنزاف الخلايا البائية في مرض التصلب اللويحي المتعدد الدور الهام الذي تقوم به الخلايا الليمفاوية البائية في التسبب في المرض. وكانت هذه الخلايا هي خلايا ذاكرة بائية B إلى حد كبير، ويمكن أن تنشط خلايا تائية T CD4+ ذاتية التفعيل التي تتعرف على المستضدات المعبر عنها في الخلايا البائية وفي آفات الدماغ. أدى القضاء على الخلايا البائية عبر العلاجات المضادة لـ CD20 إلى منع تنشيط الخلايا التائية وانتشارها، مما يوفر دليلاً إضافياً على أن تشوش الإشارات المتبادلة بين الخلايا التائية والخلايا البائية يمكن أن يكون مرتبط سريرياً.

لقد تبيّن أن المضادة للـ CD20 mAbs تستنزف أيضاً مجموعة فرعية من الخلايا التائية التي تعبّر عن المضادة لـ CD20 بمستوى منخفض. على الرغم من أن CD20+ تمثل الخلايا الليمفاوية التائية بنسبة صغيرة من إجمالي الخلايا التائية في الدورة الدموية (حوالي 6%) فهي تتمتع بدرجة عالية من التأييد للنشاط الالتهابي والحركية السريرية لدى مرضى التصلب اللويحي المتعدد، مما يشير إلى آليات محتملة أخرى للعلاجات المستنزفة لـ CD20. يمكن أن تفسّر هذه النتائج سبب فعالية العوامل المستنزفة للخلايا البائية B في السيطرة على الانتكاسات السريرية والالتهابات البوئية في التصلب اللويحي المتعدد الناكس (RRMS)، لكن الآليات الكامنة وراء الفوائد على التصلب اللويحي المتعدد المتزايد الأولى (PPMS) أقل وضوحاً.

- الفعالية السريرية لـ Ocrelizumab [20] -

Ocrelizumab (Ocrevus®) هو غликوزيد من النمط IgG1 يُحقن وريدياً، وهو عبارة عن mAbs مضاد للـ CD20 مؤشب ومؤنسن يستهدف حاتمة الماء CD20 على الحلة الخارجية للخلايا البابية. وهو موقع مختلف ولكنه متداخل مع موقع الماء RTX. ونظراً إلى أن الماء OCR هو من أصل بشري فهو يكون غالباً مستعملاً بشكل أقل مقارنة مع الماء RTX ويحفز عدداً أقل من الأدوية المضادة للأجسام المضادة، بالإضافة إلى ردود فعل تسريب أقل اعتماداً. وفي تجربة لـ RTX من المرحلة الثانية، تم العثور على نسبة أعلى من الأجسام المضادة للعقاقير مقارنة بتجربة OCR مما يشير إلى استمناع أكبر لـ RTX.



يتم إعطاء الجرعة الأولية من الماء OCR في دفتين منفصلتين كل منها 300 ملجم كل أسبوعين؛ ثم يتم إعطاء الجرعات اللاحقة على شكل تسريب واحد بمعدل 600 ملجم كل 24 أسبوع. ويبلغ عمر النصف 26 يوم، وتكون معلمات الحرائك الدوائية نموذجية للجسم مضاد أحادي النسيلة IgG1.

نظرًا لوجود تداخل كبير بين تعبير CD19 و CD20 من الخلايا الليمفاوية قبل البائية (pre-B) إلى البائية الذاكرة، يتم استخدام تعداد خلايا CD19 لتقدير استنزاف الخلايا البائية وإعادة تكوينها. اقترح التحليل اللاحق للحركة الدوائية للـOCR في المرحلة الثانية والثالثة من التجارب السريرية أن التعرض العالى للـOCR يرتبط بزيادة استنزاف الخلايا البائية المناعية في الدم وانخفاض خطر الإصابة، كما لم يتم الإبلاغ عن أي زيادة في الآثار الجانبية الضارة.

- التجارب والدراسات السريرية لفعاليةـ Ocrelizumab [20]:

ساعد تحليل النمط الظاهري لمجموعات فرعية من الخلايا البائية المنتشرة في الدورة الدموية بعد استنزافها عبر المضادة للـCD20 mAbs على فهم حركة استنزاف وإعادة تكوين الخلايا البائية. تكون نسبة الخلايا الليمفاوية B المنتشرة في الدورة الدموية (2% من مجموع السكان) مستنذفة تماماً تقريباً من التعرض للأجسام المضادة لـCD20 حيث تستقر في نخاع العظام وفي مختلف الأعضاء المفاوية الثانوية.

في نماذج التصلب اللويحي المتعدد لدى الفئران يتم استنزاف الأجزاء الغنية بالخلايا البائية، مثل نخاع العظام والطحال والعقد الليمفاوية، بدرجات متقاربة على الرغم من أن خلايا CD20 التي تعبر عن علامة النضج CD27 تظل قابلة للاكتشاف في الطحال.

استمرت خلايا الذاكرة المتباعدة (CD27 + IgD-) في خزعات الغدد الليمفاوية بعد العلاج بالـRTX لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتيدي، مما يشير إلى أن الخلايا الذاكرة البائية B يمكن أن تقلل من الاستنزاف في الأعضاء المحيطة أكثر من الدم.

- الآثار الجانبية لاستخدام الـ Ocrelizumab [20] :

تحدث ردود الفعل المرتبطة بالتسريب (IRRs) بشكل شائع مع ocrelizumab أثناء أو بعد ساعات قليلة من الحقن، وقد تتأخر لمدة تصل إلى 24 ساعة. وتكون ناتجة عن رد فعل فرط الحساسية من النوع الثاني يستمر بإفراز السيتوكين ويتم تقليله باستخدام الأدوية المسقبقة.

بيّنت التجارب العملية، أن ردود الفعل المرتبطة بالتسريب IRRs هي الآثار الجانبية الضارة الأكثر شيوعاً (AEs)، حيث وظهرت لدى 34.3% و 39.9% من المرضى المعالجين بالـOCR في التحليل المجمع لتجارب OPERA و ORATORIO، على التوالي.

كانت العدوى الأكثر شيوعاً التي لوحظت في مجموعة OCR هي التهاب البلعوم الأنفي، والجهاز التنفسـي العلـوي، والتهابـات المسـالك البولـية. حتى الآن، لم تـظهـر أي تـدـابـير أـمـان جـديـدة خـاصـة فيما يـتعلـق بالـعدـوى. على الرـغم من أنه بـالمـقارـنة مع IFN β والـعـلاـج الوـهـمي، فإنـ العـلاـج بالـOCR يـرـتـبـط بـزيـادة طـفـيفـة في خـطـر الإـصـابـة بالـعـدـوى إـلا أنـها عـادـة ما تـكـون خـفـيفـة إـلى مـعـتدـلة. في الواقع، يـظـلـ مـعـدـل الإـصـابـة الخطـيرـة منـخـفـضاً على مـدـار 7 سـنـوـات منـ العـلاـج وـيـتـماـشـى معـ مـعـدـل حـالـات دـخـولـ المستـشـفـى المرـتـبـطة بالـعـدـوى المـبـلـغـ عنها في مـجمـوعـات مـرضـ التـصـلـبـ الـلوـيـحيـ المتـعـدـدـ.

في حين لا يتم التعبير عن مستضد CD20، فإن تعداد خلايا البلازمـا يـعتمد على تـطـورـ الخـلـاـيا الـليمـفاـوية Bـ فيـ المـراكـزـ الـانـبـاتـيةـ وـيمـكـنـ أنـ تـؤـديـ دورـاتـ العـلاـجـ المـتـكـرـرةـ إـلىـ انـخـفـاضـ إـنـتـاجـ خـلـاـياـ الـبـلـازـمـاـ،ـ مماـ قدـ يـؤـديـ إـلىـ انـخـفـاضـ مـسـتـوـيـاتـ الـغـلـوبـولـينـ الـمنـاعـيـ.

• آلية تأثير mAbs على الـCD20:

أظهرت الدراسـاتـ الـوظـيفـيةـ لمـجمـوعـةـ مـتـوـعـةـ منـ الخـلـاـياـ الـبـائـيةـ آـثـارـ التعـديـلـ عـلـىـ نـشـاطـ الخـلـاـياـ الـبـائـيةـ،ـ تـكـاثـرـهاـ،ـ تـماـيزـهاـ،ـ وـتـشـيـطـ بـروـتـينـاتـ الـتـيـرـوزـينـ كـيـنـازـ.ـ وـبـرـاهـينـ قـلـيلـةـ فـقـطـ تـشـيرـ إـلىـ وـظـيـفـةـ الـCD20ـ كـوـحـدةـ فـرـعـيـةـ لـقـنـاةـ الـكـالـسيـوـمـ.ـ مـاـ يـتـاسـبـ معـ النـتـائـجـ الـتـيـ تـوـصـلتـ إـلىـ أنـ الـCD20ـ يـوجـدـ عـلـىـ سـطـحـ

الخلية على هيئة أوليغومير متجانس، ينظم تقدم دورة الخلية من خلال الحفاظ على مستويات الكالسيوم وبالتالي تثبيط التقدم من المرحلة G1 إلى المرحلة S. أشارت البيانات الحديثة بأن ارتباط المAbs مع CD20 يؤدي مباشرةً إلى حدوث الموت الخلوي المبرمج وذلك باتباع نفس المسارات الخلوية الداخلية التي يتم تفعيلها بواسطة مستقبل الخلايا البائية. وقد تم وصف ذلك بشكل واضح من خلال الارتباط الوثيق بين حساسية سلالات مختلفة من الخلايا البائية لمضادات CD20 ومضادات BCR (مستقبلات الخلايا البائية) التي تتوسط الموت الخلوي المبرمج وهي مشابهة لبروتينات pro-apoptotic كال-Bax التي تظهر تنظيم أعلى للموت الخلوي. اتضح أن هناك مجموعة متنوعة من الجزيئات ترتبط مع CD20 على غشاء الخلية. كمعدن CD20، معقد التوافق النسيجي من النمط الأول والثاني، وبروتينات TM4SF الغشائية. وأظهرت دراسات أخرى أيضاً وجود تمركز مشترك مع عائلة Src لبروتين الكيناز.

- آليات تفعيل الموت الخلوي المبرمج بواسطة المAbs [1]:

تتضمن الإشارات داخل الخلايا التي يتم تفعيلها بواسطة ربط RTX في جزء منها تثبيط مسارات إشارات البقاء المختلفة، مثل إشارات AKT / PI3K و NF-κB و MAPK / P38 و ERK1 / 2. المسار الأول:

على الرغم من أنه أصبح من الواضح أن RTX يقلل من تنظيم بروتينات Bcl-2 المضادة للخلايا، إلا أن الإشارات النهائية الدقيقة التي تتبع هذا المسار ليست مفهومة تماماً. وإن توضيح هذه الآليات يعد أمر بالغ الأهمية لهم ككيفية خضوع الخلايا البائية الخبيثة لموت الخلايا المبرمج عند تفعيل مسار الميتاكوندريا. حيث تُعرف بروتينات Bcl-2 بأنها منظمات مهمة لمسار موت الخلايا المبرمج الداخلي للميتاكوندريا، لذا فإن تنظيمها بواسطة RTX يمكن أن يفعل هذا المسار.

المسار الثاني:

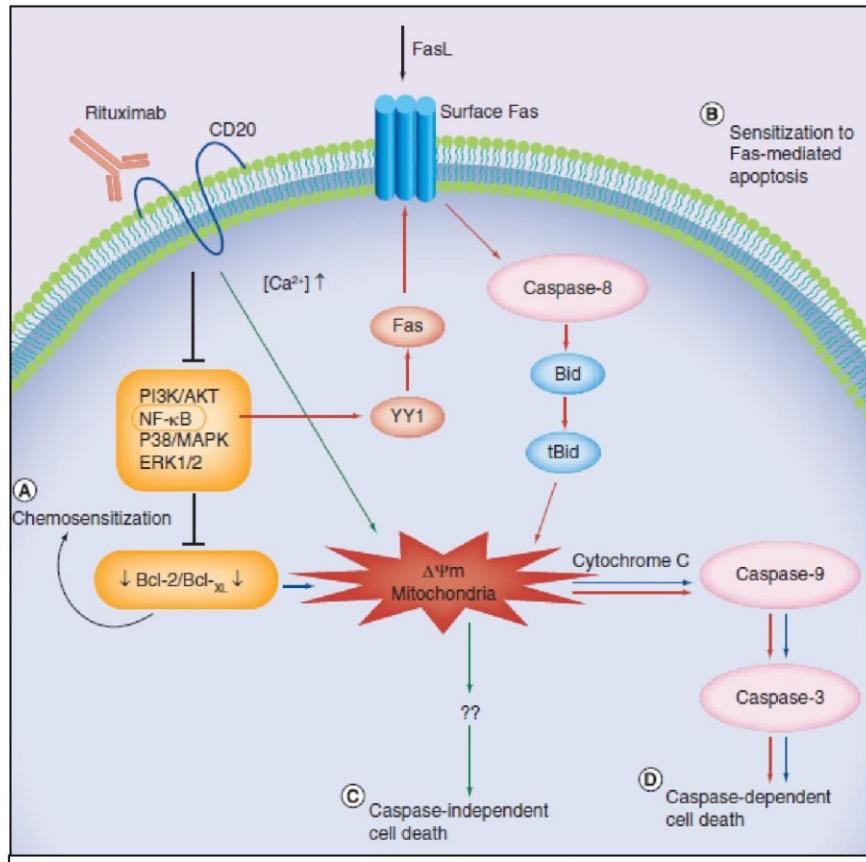
بيت الأبحاث وجود مسارين لتفعيل Fas للموت الخلوي المبرمج: يعتمد المسار الأول على تشغيل الإشارات الخارجية، أما المسار الثاني يعتمد على تفعيل المسار الموجه للميتابوندريا. حيث في النوع الثاني تقوم تراكيز قليلة من caspase8 بتفعيل Bid الذي يفعل بدوره البروتينات المؤدية إلى الاستماتة.

المسار الثالث:

تبين أن الإفراط في التعبير عن Bcl-2 ليس له أي تأثير على تحريض الموت الخلوي المبرمج، بالرغم من أنه يثبط نفاذية غشاء الميتابوندريا. حيث أثبتت أن caspase هي المفعول الرئيسي للموت الخلوي المبرمج بواسطة RTX من خلال المسارات الداخلية والخارجية. يعتمد هذا المسار على حالتين، الأولى تفعيل RTX للموت الخلوي المبرمج بالاعتماد على وجود caspases، بينما في الحالة الثانية يتم التفعيل حتى في غياب caspases.

يؤدي وجود RTX في عينات المرضى إلى تدفق الكالسيوم من خارج الخلية إلى داخلها مما يرفع تركيز الكالسيوم داخل الخلايا $[Ca^{+2}]_i$. في حال غياب caspase فإن زيادة الـ $[Ca^{+2}]_i$ تؤدي إلى زيادة إنتاج أنواع الأكسجين النساعية التي تعد ضرورية لـ RTX لتحفيز موت الخلايا دون الحاجة إلى caspase. أما في حال وجود caspase يؤدي إلى تكثيف الكروماتين وتفتيت الحمض النووي منتهياً بموت الخلية.

بالإضافة إلى أنه يمكن تنشيط أنزيمات معتمدة على زيادة الـ $[Ca^{+2}]$ مثل السيستين البروتياز والمكالبين، التي تتعاون مع caspase للحث على موت الخلايا المبرمج. علاوة على ذلك، يمكن أن تعمل هذه الإنزيمات من تقاء نفسها لتحفيز موت الخلايا الشبيه بالاستماتة.



الشكل (19): الشكل يوضح الآليات المعروفة والمفترضة للموت الخلوي المباشر الناجم عن mAb. (1) التحسس الكيميائي للخلايا المقاومة لموت الخلايا المبرمج عن طريق تقليل تنظيم بروتينات BCL-2 المضادة للاستماتة. (2) تنشيط مسار الموت الخلوي بوساطة Fas من خلال mAb. (3) موت الخلايا المبرمج المعتمد على caspase. (4) يمكن له تجاوز مسار موت الخلايا المبرمج الكلاسيكي والبحث على موت الخلايا في حالة عدم وجود caspase.

- التحديات التي واجهت استخدام المAbs المضاد للـCD20:

كان الـCD20 واحد من الواسمات الخاصة بالخلايا البائية، التي تم تحديدها من خلال الأبحاث الأولية للنمط الظاهري لسطح الخلية مع المAbs. وعلى الرغم من أن الجزيئات الفاربة المضادة للـCD20 كانت متاحة لبعض الوقت إلا أن تطبيقاتها السريرية كانت تقتصر على تقنية نخاع العظم في المختبر للزرع ثم القيام بعملية الاقتران الاشعاعي لاحقاً. ومن القيود الرئيسية التي حدثت من استخدام هذه الجزيئات في الجسم الحي، عمر النصف القصير (أقل من 20 ساعة عادة) وإمكانية تحفيزه للأجسام البشرية المضادة للجزيئات الفاربة (HAMA)، التي تؤدي إلى تشكيل معقدات مناعية غير فعالة علاجياً ويمكن أن تسبب أضراراً شديدة. وقد تم التغلب على هذه المشكلة عبر التقنيات الجزيئية التي سمحت بتوليد أجسام مضادة وحيدة النسيلة خميرية وذلك باستبدال المجالات الثابتة للأجسام المضادة الفاربة بأخرى بشرية مما أدى إلى تمديد عمر النصف إلى عدة أيام ولم يتم عرقلة العلاجات التسلسلية بواسطة تفاعلات HAMA.

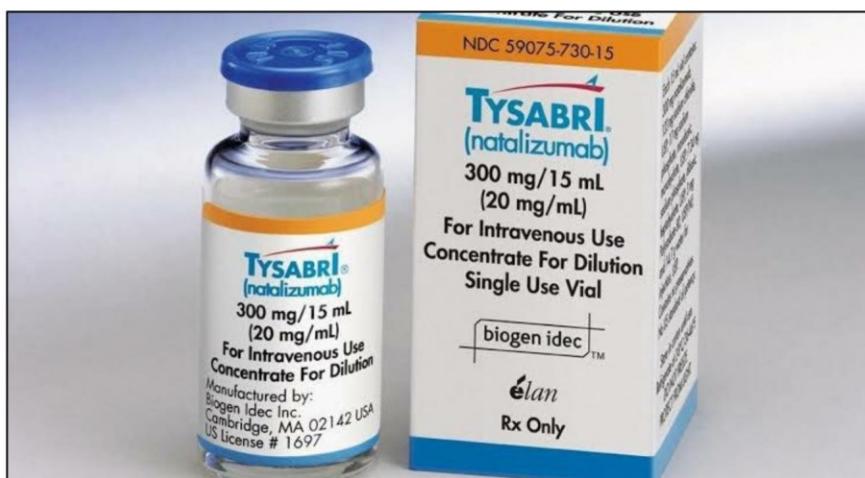
- الاستراتيجية العلاجية للتصلب اللويحي باستخدام المAbs المؤثرة على α4-β1:

: integrins

: (Tysabri) Natalizumab -1

هو جسم مضاد بشري كامل مؤشب من عائلة IgG4 الفرعية، مكون من أجسام مضادة أحادية النسيلة فاربة. يرتبط مع الوحدة الفرعية 4 من α4β1 (والذي يُعرف بالمستضدات المتأخرة-α4β1) أو [VLA-4] أو α4β7 (CD49d-CD29) ومن α4β7 أنتغرين. يتم التعبير عن الوحدات الفرعية-α4 integrins على جميع الكريات البيض، باستثناء العدلات والسلائف المكونة للدم. وتتوسط العديد من وظائف التوجيه والاتصال، وذلك من خلال ربط α4-integrins بمستقبل التصاق الخلايا الوعائية-VCAM-1 (MadCam-1) المعبر عنه على البطانة.

يرتبط $\alpha 4\beta 1$ -integrin ارتباطاً خاصاً بالـ MadCam-1 على سطح الخلايا المفاوية التائية والوحيدات (monocytes) الموجودة في الأمعاء. بالإضافة إلى ذلك يتضمن ارتباط $\alpha 4$ - integrin التعبير عن $\alpha 4$ - integrin و osteopontin (CS-1) داخل الحشوة خارج الخلية. كما يرتبط $\alpha 4\beta 1$ -integrin ارتباطاً ضعيفاً بمستقبلات Fc γ مما يؤدي إلى نقص فعالية الجملة المتممة في المختبر.



الشكل (20): الشكل الصيدلاني لدواء الـ Tysabri® المكون من الجسم المضاد أحدى التسليلة **Natalizumab**

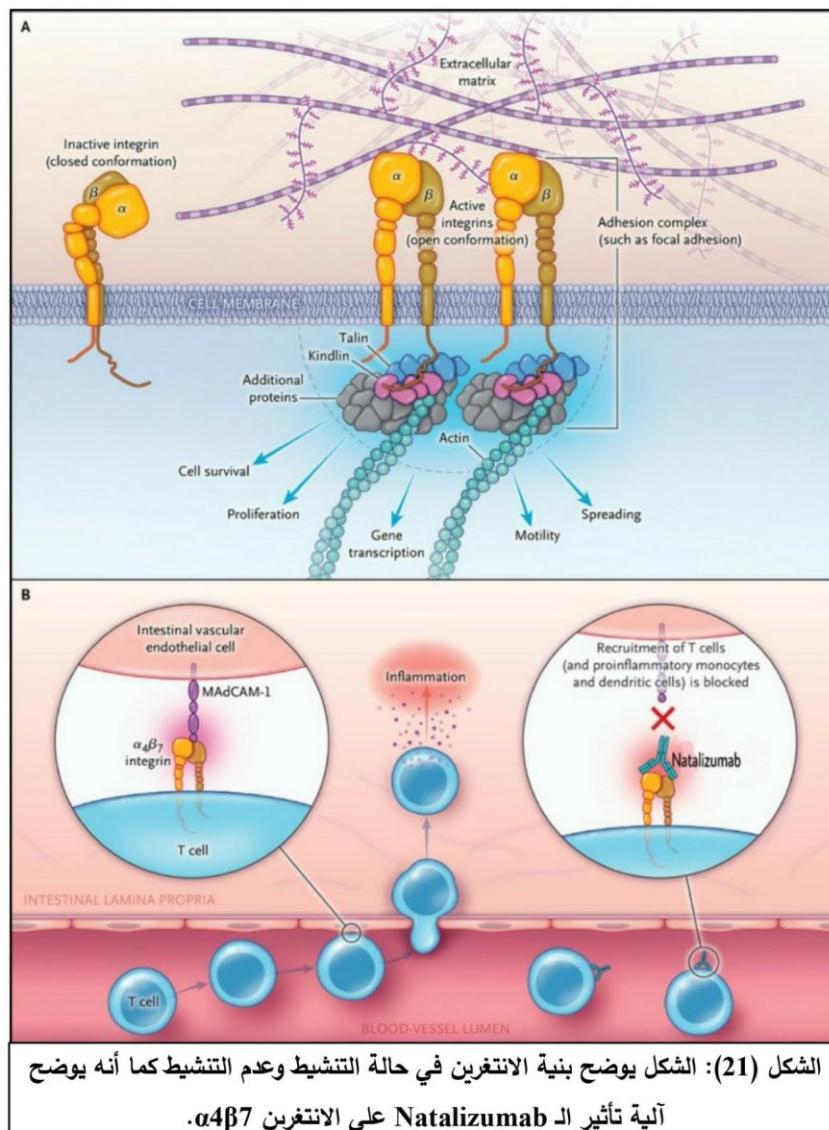
- فعالية الـ **Natalizumab** على أنواع التصلب اللويحي المتعدد:

تم تطوير الـ **Natalizumab** من قبل شركة Biogen و Elan Pharmaceuticals (Tysabri). كما تحدثنا سابقاً، تحدث الآفات نتيجة لعبور العلاج التصلب اللويحي المتعدد الناكس (RRMS). يتضمن عبور الكريات البيض الخلايا الليمفافية التائية المُنَسَّطة الحاجز الدماغي الدموي (BBB). يتضمن عبور الكريات البيض عبر BBB حدوث التفاعل بين الـ $\alpha 4\beta 1$ -integrin و VCAM-1 ، بمجرد الوصول إلى الأنسجة يحدث تفاعل كبير بين الـ $\alpha 4\beta 1$ -integrin و osteopontin (CS-1) داخل الحشوة خارج الخلية. والنتيجة هي زيادة تضخم الشلل الالتهابي وإزالة الميالين في نهاية الأمر بسبب إصابة الكريات البيض في غمد

الميالين. وتسلسل هذه التفاعلات هو ما جعل الـ Natalizumab، فهو يحد من تفاقم التواتر السريري.

- الآلية العلاجية للـ Natalizumab :

يُثبِّط الـ Natalizumab بفعالية تفاعل integrin $\alpha 4 - \beta 1$ مع مستقبلاتها، تعطيل هذه الآلية يمنع هجرة الكريات البيض وحيدة النواة عبر البطانة إلى الأنسجة الالتهابية. كما يقوم الـ Natalizumab بإيقاف التفاعلات الالتهابية المستمرة في الأنسجة المصابة عن طريق تثبيط ارتباط الكريات البيض المعبرة عن $\alpha 4$ بروابطها داخل الحشوة خارج الخلية.



- الفعالية السريرية لـNatalizumab:

تم إجراء دراستين للتحري عن الحرائك الدوائية لـNatalizumab المُعطى وريدياً. تتضمن الدراسة الأولى، ثلاث تجارب حقن وريدي لـNatalizumab بجرعة واحدة على مجموعة من المتطوعين الأصحاء. أما الدراسة الثانية تتضمن 9 تجارب سريرية على مجموعة من مرضى التصلب اللويحي المتعدد، وكانت موزعة على 4 دراسات حقن جرعة واحدة و5 دراسات تسريب وريدي متكرر.

بعد إجراء دراسات على الحرائك الدوائية لـNatalizumab، تم فحص تشبّع integrin $\alpha 4-\beta 1$ على الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي (PBMC) والعدد الكلي للخلايا المفاوية لتقدير الفعالية الديناميكية للدواء. وكانت النتائج تدل على زيادة تشبّع integrin $\alpha 4-\beta 1$ مباشرةً بعد جرعة واحدة حتى 90% ثم انخفض بشكل أسرع بعد 4 أسابيع. أما بالنسبة لجرعات المتكررة/الشهرية فقد كان تشبّع integrin $\alpha 4-\beta 1$ ثابتاً بين 70%-80%， تراوح متوسط تركيز المصل المرتبط بمستوى التشبّع من 15.3 إلى 25.9 μg/ml. لاحظوا عبر الدراسات أن تعداد الخلايا المفاوية كان ضمن النطاق الطبيعي ومستقر نسبياً. لم ينخفض مستوى تشبّع integrin $\alpha 4-\beta 1$ في أيٍ من الحالات إلى أقل من 70% وهي نسبة كافية لمنح النشاط.

تم الكشف عن حدث Natalizumab للاستجابة المناعية عن طريق تحليل عينات الدم للتحري عن وجود أجسام مضادة لـNatalizumab (Anti-Natalizumab)، وقد تم تحليل جميع العينات الموجبة لدراسة التأثير المثبت/المحايد وقد كانت النتائج موجبة في جميع العينات الإيجابية لكلا الاختبارين. وكانت ناتج الكشف عن HAHA على الشكل التالي، لدى الأشخاص المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد وخضعوا لجرعة واحدة من Natalizumab بالتسريب الوريدي كانت نسبة HAHA 21%， بينما لدى المتطوعين الأصحاء الذين خضعوا لنفس الإجراء كانت نسبة HAHA لديهم أقل (12%-16%) وذلك في غضون خمس أسابيع.

أما في حالات الحقن المتكرر للـ Natalizumab انخفض معدل الـ HAHA لدى مرضى التصلب اللويحي المتعدد إلى حوالي 12% ثم انخفض إلى 10% في المرحلة الثالثة من الدراسات. ولوحظ من خلال تجارب سريرية على مرضى التصلب اللويحي المتعدد لمدة عامين أن الـ HAHA تطورت لدى 6% من المرضى. ونظراً لارتباط الأجسام المضادة بانخفاض كبير في فعالية الـ Natalizumab وزيدة حدوث تفاعلات فرط الحساسية، تم وصف إرشادات لقياس الأجسام المضادة المضادة لمعرفة كيفية الاستمرار بالعلاج بشكل إيجابي.

- التجارب والدراسات السريرية لفعالية الـ Natalizumab:

أدى العلاج بالـ Natalizumab بتركيز 300mg إلى انخفاض بنسبة 42% في خطر تطور الإصابة، كما تم دراسة التغيير في قياسات EDSS مقارنة بالعلاج الوهمي على مدار عامين. تم تأكيد هذه النتائج من خلال نظام التسجيل البديل، المركب الوظيفي للتصلب اللويحي المتعدد (MSFC). في تقييم فعالية علاج التصلب اللويحي المتزايد الأولى بالـ Natalizumab بعد عامين، تبيّن أن جرعة 300mg منه قامت بخفض الانكماش بنسبة 68%. أما بالنسبة لباقي المجموعات الفرعية للتصلب اللويحي المتعدد كان التأثير ثابت بغض النظر عن العمر والجنس والعرق والوزن ونشاط المرض الأساسي وتاريخه. أظهرت البيانات أن المجموعة الفرعية التي كان تأثير العلاج فيها غير واضح، هي مجموعات تضم أقل من 9 آفات شديدة الخطورة من النوع T2. مما يشير إلى أن المرضى ذوي النشاط المرضي المنخفض يكون تأثير علاج الـ Natalizumab عليهم قليل بشكل ملحوظ. أما فيما يتعلق بالمرضى ذوي الإصابة الشديدة، بينت المقارنات التي أجريت لمدة عامين بين تأثير العلاج بالـ Natalizumab والعلاج الوهمي على الآفات من النوع T2 الجديدة أو المتضخمة حديثاً، أنه لدى مجموعة المصابين المعالجين بالـ Natalizumab 57% من الأشخاص لم يصابوا بأي آفات، و17% منهم كان لديهم آفات T2 مفرطة الشدة جديدة أو متضخمة. أما لدى مجموعة الأفراد المعالجين بالدواء الوهمي 15% من الأشخاص لم تظهر عليهم آفات و10% لديهم آفات T2

مفرطة الشدة جديدة أو متضخمة. وأظهرت نتائج MRI بعد عام واحد، أن 96% من الأشخاص من مجموعة Natalizumab كانوا خاليين من الآفات المعززة لـ Gd. بينما بعد عامين ارتفعت هذه النسبة إلى 97%. كما تم تقليل تطور آفات T1 التي تتوافق مع الآفات الالتهابية المعززة لـ Gd بنسبة 76%， حيث أنها تؤدي إلى ظهور ثقوب سوداء في مناطق فقدان المحور العصبي.

- الآثار الجانبية لاستخدام Natalizumab :

كانت الآثار الجانبية لدى علاج مرضى التصلب اللويحي المتعدد بالـ Natalizumab هي الصداع وانتكاس التصلب المتعدد والتهاب البلعوم الأنفي والتعب والآلام الظاهر وألم المفاصل وألم الأطراف والاكتئاب وعدوى الجهاز التنفسى العلوي وعدوى المسالك البولية وفرط الحساسية. حيث تبلغ الآثار الجانبية للعلاج بالـ Natalizumab ذروتها مع أول ثلاثة دفعات ثم تنخفض بمرور الوقت. ولوحظ أن الدوخة، الحكة، الشرى وفرط الحساسية هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى الأشخاص الذين عولجوا بالـ Natalizumab. كما أن علاج مرضى التصلب اللويحي المتعدد بالـ Natalizumab من الممكن أن يؤدي إلى تقليل مراقبة الخلايا التائية للجهاز العصبي المركزي وبالتالي إعادة تشخيص غير متحكم به لبعض مسببات الأمراض التي قد تكون موجودة سابقاً في جسم المريض مثل فيروس اعتلال الدماغ الرثياني المزمن (PML).

الاستنتاجات والمناقشة:

نستنتج مما سبق تزايد الاهتمام بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة كطرق علاجية موجهة عاماً بعد عام. حيث أدت خصوصيتها العالية واستهدافها المحدد للمستضدات الخاصة بأمراض المناعة المختلفة إلى تطوير العديد من الأدوية الحيوية، بالإضافة إلى ازدياد نسب مبيعاتها، فمن المتوقع أن تتحقق إيرادات تصل إلى أكثر من 380 مليون دولار بحلول عام 2025. كما أن الأبحاث المستمرة لاكتشاف مستضدات مستهدفة جديدة هي وسيلة لتطوير المزيد من الأدوية القائمة على الأجسام المضادة.

وكما لاحظنا، من المعوقات التي واجهت استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة كأساليب علاجية؛ عمر النصف القصير في وسط الزرع والذي تم التغلب عليه بالتهجين. بالإضافة إلى أنها قد تتعذر الأجسام المضادة HAMA التي قد تؤدي إلى تشكيل معقدات مناعية غير فعالة علاجياً. ومع ذلك فإن الأجسام المضادة وحيدة النسيلة حققت نتائج علاجية هامة وقد حصل 64 نوع منها على موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2018، أما في عام 2022 فقد بلغ عدد علاجات الأجسام المضادة المعتمدة 164 علاج يستهدف مجموعة واسعة من الأمراض.

وتأتي أهمية الأجسام المضادة من كونها أدوية حيوية تستهدف مستضدات خاصة بأمراض معقدة ولا تؤثر سلباً على القيم الطبيعية الخاصة بالجسم، كتعداد الصفيحات ومستويات الأنزيمات الكبدية. على عكس الأدوية الكيميائية التي كان لها تأثيرات كبيرة على هذه القيم مما أدى لاستبدالها بطرق حيوية.

وقد تبيّن من خلال دراستنا وجود اختلافات في الجرعات وتركيب الجسم المضاد (فأي، بشرى، خميري) تبعاً لنوع CD المستهدف. حيث يمكن أن يكون لذات المرض أكثر من جسم مضاد وحيد النسيلة موجّه مما يعطي خصوصية وفعالية أعلى وأفضل.

المقترحات والتوصيات:

من خلال زيارتنا لمستشفى زاهي أزرق وتحدثنا مع بعض مرضى التصلب اللويحي بإشراف الدكتور محمد بسام الحاييك وبمساعدة الممرضتين دة مصطفى وفاطمة بكور لاحظنا العديد من الصعوبات التي تواجه العلاج باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

تم إعطاء المرضى خلال فترات العلاج الأولى أدوية كيميائية كالزافiron والميتوكزانترن. ولكنها أدوية كيميائية تبيّن من خلال التحاليل أنها تؤثر على العديد من أنزيمات الجسم، وقد تم اللجوء إلى استخدام (Rituximab) MabThera نتيجة لهذه التأثيرات. وعلى الرغم من فعاليته الإيجابية المعروفة من خلال الدراسات لم نتمكن من دراسة تراجع لوحيات التصلب اللويحي المتعدد لدى المرضى بعد المعالجة بالـMabThera (Rituximab) وذلك لعدم وجود صور رنين مغناطيسي (MRI) بعدأخذ جرعات MabThera لمتابعة تراجع اللويحات وفعالية العلاج الحيوي.

لذا نوصي بمتابعة علاج المرضى بطلب إجراء تصوير رنين مغناطيسي بعدأخذ جرعات الجسم المضاد بحوالي 3 أشهر لمعرفة مدى تراجع اللويحات العصبية التي تؤثر على مراكز عديدة وتسبب أعراض مختلفة لدى المرضى مما يجعلهم عاجزين عن القيام بأدوارهم الحياتية. كما أنه على الرغم من كون الأدوية الحيوية فعالة إلا أنها يمكن أن تسبب آثار جانبية كنقص الغاما غلوبولين الذي لوحظ لدى المرضى المعالجين باستخدام MabThera.

وبناءً على وجود عدّة أدوية معتمدة على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة نوصي بإجراء تحليل تدفق خلوي (FlowCytometry)، لتحديد نوع CDR المستهدف الذي من خلاله يتم تحديد نوع الجسم المضاد المناسب لتحقيق أفضل فعالية وأعلى إلقة بينه وبين المستضد.

Abstract:

Autoimmune diseases were considered a difficult puzzle that faced many doctors and researchers, due to the lack of clear mechanisms of infection, which made it difficult to also reach effective treatments that reduce the mortality rate and increase the recovery rate. And since they are based on attacking the body's own antibodies to its organs and cells, researchers thought of looking for targeted treatments that target these selfantibodies to inhibit or reduce their effectiveness to treat or reduce the severity of the disease. They began producing monoclonal antibodies that proved their effectiveness in specificity and high sensitivity. The first successful techniques for producing them were the Hybridoma technique. Through which several types of monoclonal antibodies were produced according to the source of their constant and variable parts, whether they were human or mouse. And they attributed each type of these types to target different CDR receptors depending on the type of autoimmune disease to be treated and reduce its symptoms. One of the most complex diseases that puzzled doctors and researchers to understand its mechanism and how to reduce its frequency of infection is multiple sclerosis. Which generally depends on environmental and genetic factors that stimulate the individual's own antibodies to attack myelin cells surrounding the nerves of the central nervous system, causing a continuous increase and decrease in symptoms resulting in several types of multiple sclerosis. In this study, we will discuss the types of monoclonal antibodies used, which were manufactured and directed against anti-myelin antibodies. In addition to discussing their clinical effectiveness and highlighting their side effects and studies that have been done on them.

1. Abulayha, A., Bredan, A., Enshasy, H. E., & Daniels, I. (2014). Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. Future Oncology, 10(15), 2481-2492.
2. Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. Pharmacology research & perspectives, 7(6), e00535.
3. Chaffey, N. (2003). Alberts, B., Johnson, A. , Lewis, J., Raff, M. , Roberts, K. and Walter, P. Molecular biology of the cell. 4th edn.
4. Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. Journal of allergy and clinical immunology, 125(2), S3-S23.
5. Chisari, C. G., Sgarlata, E., Arena, S. , Toscano, S., Luca, M., & Patti, F. (2021). Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. Journal of neurology, 1-25.
6. Coles, A. (2008). Alastair Compston, Alasdair Coles. Lancet, 372, 1502-17.
7. Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune diseases. New England Journal of Medicine, 345(5), 340-350.
8. de Flon, P. (2018). Treatment with the monoclonal antibody rituximab in Multiple Sclerosis: a study based on an academic clinical trial (Doctoral dissertation, Umeå universitet).
9. De Silvestri, A., Capittini, C., Mallucci, G., Bergamaschi, R., Rebuffi, C., Pasi, A., ... & Tinelli, C. (2019). The involvement of HLA class 11 alleles in multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. Disease Markers, 2019.
10. Dighriri, I. M., Aidalbahi, A. A., Albejadi, F., Tahiri, A. A., Kinani, E. M., Almohsen, R. A., ... & Altowairqi, F. (2023). An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. Cureus, 15(1).
11. Guerri, C. , & Pascual, M. (2016). Alcohol and Its Impact on Myelin. In Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse (pp. 420-432). Academic Press.
12. Hafeez, U., Gan, H. K., & Scott, A. M. (2018). Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. Current opinion in pharmacology, 41, 114-121.
13. Hafeez, U., Gan, H. K., & Scott, A. M. (2018). Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. Current opinion in pharmacology, 41, 114-121.
14. Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., ... & Yang, S. H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-a) in

- autoimmune disease and current TNF-a inhibitors in therapeutics. International journal of molecular sciences, 22(5), 2719.
- 15.Jeon, C., Sekhon, S., Yan, D., Aflfi, L., Nakamura, M., & Bhutani, T. (2017). Monoclonal antibodies inhibiting IL-12,-23, and-17 for the treatment of psoriasis. Human vaccines & immunotherapeutics, 13(10), 2247-2259.
 - 16.Johnson, P. W. M., & Glennie, M. J. (2001). Rituximab: mechanisms and applications. British journal of cancer, 85(11), 1619-1623.
 - 17.Korn, T. (2008). Pathophysiology of multiple sclerosis. Journal of neurology, 255, 2-6.
 - 18.Liu, J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development—progress, remaining challenges and future innovations. Annals of medicine and surgery, 3(4), 113-116.
 - 19.Lo Sasso, B., Agnello, L., Bivona, G., Bellia, C., & Ciaccio, M. (2019). Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis diagnosis: an update. Medicina, 55(6), 245.
 - 20.Mancinelli, C. R., Rossi, N. D., & Capra, R. (2021). Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: safety, efficacy, and pharmacology. Therapeutics and Clinical Risk Management, 765-776.
 - 21.Marrack, P. , Kappler, J., & Kotzin, B. L. (2001). Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature medicine, 7(8), 899-905.
 - 22.Puthenpurail, A., Rathi, H., Nauli, S. M., & Ally, A. (2021). A brief synopsis of monoclonal antibody for the treatment of various groups of diseases. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 10(11), 14.
 - 23.Reichert, J. M., Rosensweig, C. J., Faden, L. B., & Dewitz, M. C. (2005). Monoclonal antibody successes in the clinic. Nature biotechnology, 23(9), 1073-1078.
 - 24.Russell, B. (2002). The pathogenesis of multiple sclerosis revisited. JR Coll Physicians Edinb, 32, 244-265.
 - 25.Taylor, P. , & Brown, J. H. (1999). Synthesis, storage and release of acetylcholine. In Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Lippincott-Raven.
 - 26.Voge, N. V., & Alvarez, E. (2019). Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: present and future. Biomedicines, 7(1), 20.
 - 27.Wofsy, D. (1985). Strategies for treating autoimmune disease with monoclonal antibodies. Western Journal of Medicine, 143(6), 804.

PAIN IS REAL



SCAN ME

SO IS HOPE