

الطبيب الإستشاري الأكاديمي مؤلف موسوعة المرض السكري

عبد الأمير عبدالله الأشبال

دكتوراه بالطب الباطني أستاذ وباحث وخبير بالمرض السكري

إختصاصي قلبية - باطنية - غدد صمّ ومرض سكري

العنوان: الحارثية- شارع الكندي- عمارة النور - مجاور مطعم ستي سنتر- طابق ارضي

تلفون مكتب العيادة ارضي : 5433747 ; موبايل المكتب : 07818308712 الطبيب: 07901846747

## زرع البنكرياس أو زرع خلايا بيتا أو الخلايا المنتجة للإنسولين في

### داخل جسم مرضى السكري أي إستعمال خلايا بيتا للمعالجة البديلة

على مدى 40 عاما أحرز تقدما ملحوظا في زرع الجزيرت البنكرياتية. يُقدَّر عدد المرضى الذين تجرى لهم حاليا عمليات زرع البنكرياس بالمئات وفي بلدان مختلفة من العالم. أجريت هذه التجارب لأول مرة على فأرة ومن باب الفضول التجريبي ثم إنتقلت هذه المعالجة الى الأمام حيث يمكن الآن توفير المعالجة الفائقة لمرضى السكري النمط الأول المختارين بعناية فائقة ممن عجزت باقي الطرق العلاجية السيطرة على مرضهم. ولا يمكن لهذه العملية أن تنجح بدون تظافر دولي واسع النطاق. ولحد عام 2011 تمَّ إجراء زرع الجزيرت البنكرياتية في 40 مركز طبي في العالم منذ أن أُستحدث بروتكول أدمنتون, الذي سيأتي الحديث عنه لاحقا, في عام 2000 (752 تطعيم مغاير 333 تطعيم ذاتي) حسب بيانات زرع الجزيرة التعاوني. وكانت تقاريرالنتائج بعيدة الأمد لزرع الجزيرت في ست مراكز مختارة تشير الى أن نسبة 5 سنوات من عدم الإعتماد على الإنسولين كانت تساوي أو أكثر من 50%. وقد كانت طريقة إستعمال أنسجة بنكرياتية لأكثر من متبرع قد واجهت النقد ولكن قد حصل نجاح في إستعمال أنسجة من متبرع واحد. والموجة التجديدية القادمة في تجربة التداخلات الطبية هي التعامل مع كل العوائق كالتفاعلات التي مصدرها الدم وموت الخلايا المبرمج والإلتهاب والتي ترجمت الى نجاح أكبر في إستعمال متبرع واحد. إنَّ السيطرة الفعّالة للمناعة الذاتية والمغايرة هي مفتاح وظيفة الجزيرت البنكرياتية. والتقدم في إخماد المناعة التي يولدها الجسم المستلم للأنسجة سوف يكون له تأثير كبير على سلامة معالجة مناعة الجسم. وقد انطلقت الدراسات نحو فحص إمكانية إستعمال جزيرت مشتقة من خلايا جذعية بشرية. إنَّ توليد قدرة تحمل لمضادات لجزيرت مأخوذة من المريض نفسه أو لمضادات الى أنسجة مغايرة هو أمرٌ صعب ولكنه يمكن أن يكون في متناول اليد.

### المقدمة

إنَّ نقص الإنسولين الداخلي للجسم البشري هو العامل المشترك الذي يربط كل أشكال المرض السكري. والمعالجة الجازمة أو الشفاء من المرض السكري النمط الأول والمرض السكري النمط الثاني لا يمكن أن يتحقق بدون العكس المتين لنقص الإنسولين الداخلي النسبي أو المطلق. إنَّ السيطرة

على مستويات الغلوكوز في الدم ضمن أو اقرب ما تكون إلى السوية هي ليست بالمهمة السهلة لمرضى السكري لا سيما النمط الأول وكذلك النمط الثاني ممن يحتاجون أيضا الإنسولين للسيطرة على سكر الدم. فالسيطرة على السكر في الدم تحتاج إلى الشروط التالية:

1. زرع الإنسولين عدة مرات في اليوم .
2. إختبار السكر المتكرر في اليوم.
3. تكييف أو توفيق جرعة الإنسولين.
4. إمتثال أو طاعة المريض.

إضافة إلى هذه الشروط فإن احتمال حدوث نوبات هبوط السكر وكذلك احتمال حدوث حالة عدم الإحساس بمستوى السكر في الدم, سواء في حالة الصعود أو الهبوط, من قبل المريض سوف يكونان من دواعي زرع خلايا بيتا. ويُعرف مرضى السكري النمط الأول , ممن مرّت على بدايته فترة طويلة , بمرض السكري الهشّ. والسكري الهشّ يعني تذبذب شديد في مستويات سكر الدم بين الهبوط الشديد وبين الإرتفاع الشديد . ومرض السكري الهشّ يُعتبر حالياً السبب الأول الذي يُرشح مرضى السكري لعمليات الزرع في معاهد زرع البنكرياس في العالم حالياً. وعلى هذا الأساس أصبح إيجاد طرق أدق وأضمن لتعويض المريض بالإنسولين, دون اللجوء إلى حقنه تحت الجلد من قبل المريض, أمراً ضرورياً وملحاً. وبتوفير خلايا بيتا يمكن وظيفياً القضاء على السكري ولكن ثمة تحديان رئيسيان يوجهان هذا الهدف:

1. حماية خلايا بيتا الجديدة من التمانعية الذاتية والرفض الذاتي
2. تطوير خلايا بيتا بكميات متوفرة بسهولة ويعتمد عليها وظيفياً.

تحتوي غدة البنكرياس عند البشر البالغين حوالي ثلاثة آلاف مليون (3000, 000000) خلية من خلايا بيتا وهي تتجمع في غدة البنكرياس على شكل جزيرات تُعرف بجزيرات لانجرهانز (الشكل 4-1). وفي الحالة الطبيعية تتولد خلايا بيتا جديدة باستمرار في غدة البنكرياس لغرض التعويض عن ما يُتلف منها. وفي حالة المرض السكري النمط الأول فإن معدل موت الخلايا هذه بسبب هجمة المناعة الذاتية تتغلب على القدرة على تعويضها. ويتولد المرض السكري العنفي أي الظاهر بأعراضه عندما يتم تلف 90% منها. وعليه فإن تحويل رد فعل جسم مريض السكري النمط الأول يعتبر تحدي مهم بغض النظر عن نوع الخلايا المزروعة. وبالنسبة لمرضى السكري النمط الثاني فإن مقاومة الإنسولين يبقى عامل مهم حتى بعد زرع خلايا بيتا إضافة الى عوامل أخرى تساهم في السمنة. وعليه فإن التحدي عند علاج المرض السكري النمط الأول يتمركز على المحافظة أو التعويض بعدد كافٍ من الخلايا. ومبدئياً يمكن تحقيق ذلك بواسطة ثلاث طرق:

- أ- منع موت خلايا بيتا.
- ب- إعادة توليد خلايا بيتا المريض.
- ت- زرع خلايا بيتا.

والجهود الحالية لغرض إستعادة إفراز الإنسولين الفسيولوجي (الطبيعي) تتضمن:

1. زرع خلايا بيتا أو البنكرياس.
  2. المعالجة بواسطة عملية تكاثر وتمييز خلايا خارجية أي من غير خلايا بيتا وبضمنها خلايا نخاع العظم أو الخلايا الجذعية الجنينية.
  3. إعادة توليد أو تجديد خلايا بيتا من خلايا البنكرياس الداخلية.
- وبالرغم من كون هذه الطرق، والتي سيتم شرحها تفصيلاً لاحقاً، تمثل طرق متقدمة ولكن لا يمكن إعتبارها العلاج الشافي إلا بعد أن تكون النتائج رصينة ودائمة وتمتاز بالأمان المقبول.
- يُعتبر زرع خلايا بيتا الطريقة المستقبلية الأفضل لتحقيق هدف الشفاء التام أو شبه التام لمرضى السكري النمط الأول وقسم من مرضى السكري النمط الثاني. وفي الوقت الحاضر فإن زرع خلايا بيتا يُجرى بصورة رئيسية كعلاج لمرضى السكري النمط الأول ممن يُعانون من نوبات هبوط الغلوكوز الشديدة. ولكن ثمة طريق طويل ولا يخلو من الحواجز والصعوبات للوصول إلى مثل هذا الهدف. لقد مرت التجارب الخاصة بزرع خلايا البنكرياس لحد الآن بعدة مراحل وهي ما تزال في تطور حثيث. إن معدل حالات زرع البنكرياس وجزر البنكرياس أصبح يزداد بإطراد. ولكن ثمة معوقات في طريق زرع البنكرياس ومن أهمها:

1. الحصول على أنسجة البنكرياس المتعلقة بالمرض السكري لاسيما من ناحية تطابقها النسيجي.
2. الحصول على كمية كافية من الخلايا المنتجة للإنسولين.
3. الرفض المناعي لأنسجة البنكرياس المزروعة من قبل جسم المريض المزروعة فيه.
4. التأثيرات الجانبية لاستعمال الأدوية المثبطة أو القامعة للرفض المناع.

إنَّ عملية عزل خلايا بيتا للتعويض عن خلايا بيتا المتلوفة عند مريض السكري تحتاج كمية من أنسجة البنكرياس تعزل من 2-3 من أجساد مرضى متوفين حديثاً لغرض ضمان كفايتها للسيطرة على سكر الدم.

والتقارير الحديثة تؤثر إلى أن تطور الوسائل التكنولوجية لعزل خلايا بيتا الجزيرية البنكرياسية واستحداث الأدوية الأكثر فعالية لمنع الرفض المناعي من قبل الجسم المزروعة فيه هذه الخلايا سوف يجعل زرع البنكرياس الطريقة الشافية للمرض السكري النمط الأول.

ولغرض معرفة آخر الإحصائيات عن مختلف حالات وطرق زرع غدة البنكرياس التي أُجريت لحد الآن فيمكن مراجعة تسجيل زرع البنكرياس العالمي (<http://goo.gl/Z2JB9d>). وهي عبارة عن قاعدة بيانات لجمع المعلومات عن تاريخ المريض والتركيبية السكانية وبقاء المرضى على قيد الحياة ومعلومات عن المتبرع وطريقة حفظ الأنسجة وتقنيات الجراحة والبروتوكولات المناعة ووظيفة الأنسجة المزروعة ومضاعفات الزرع والزرع المزدوج مع زرع أعضاء أخرى.

## ملخص للطرق المُتبعة حالياً لتوليد خلايا بيتا خارج الجسم للمعالجة البديلة للمرض السكري النمط الأول:

- i. إستعمال الخلايا الجذعية الجنينية (خلايا المنشأ الأصلي الجنينية) وتُعرف بخلايا المكنون العام والتي تُحوّر مختبرياً أي خارج الجسم.
  - ii. الخلايا الجذعية للبالغين أو بشيرات الخلايا أو الخلايا المُنتجة كخلايا الكبد ونخاع العظام وخلايا الدم وخلايا الحبل السرر ودم حيض المرأة.
  - iii. الخلايا الجسدية البالغة كالجلد وهنا تصنع الخلايا الجذعية الكثيرة الكون المُستحثة.
- ويتم في هذه الطرق تكاثر وتمييز خلايا بيتا خارج الجسم "مختبرياً" بواسطة الهندسة الجينية لخلايا بيتا المُنتجة للإنسولين ثم زرعها (أو إعادة زرعها) للمرضى. وفي كل الأحوال فإن حدوث مرض التمانعية الذاتية يبقى وارداً وعليه يجب أن يؤخذ هذا بنظر الإعتبار. وهكذا لا يمكن إعتبار هذه الطرق العلاج الشافي إلا بعد أن تكون النتائج رصينة ودائمة وتمتاز بالأمان المقبول.

## مراحل طرق زرع البنكرياس والجزر البنكرياسية:

- أ- زرع الأنسجة البنكرياسية داخل جسم المصاب بالمرض السكري.
- ب- زرع الخلايا الجزيرية البنكرياسية:
  1. طريقة زرع الخلايا الجزيرية البنكرياسية المُكبسلة.
  2. طريقة الري الوريدي أو الصب بالوريد للخلايا الجزيرية البنكرياسية.
- ت- زرع الخلايا الجذعية الجنينية (خلايا المنشأ الأصلي الجنينية) أو بشيرات خلايا بيتا أو خلايا المكنون العام.
- ث- زرع الخلايا الكثيرة الكون.
- ج- الهندسة الجينية لخلايا بيتا المُنتجة للإنسولين.
- ح- استنساخ خلايا تشبه خلايا بيتا المُنتجة للإنسولين.

## أ- زرع الأنسجة البنكرياسية داخل جسم المصاب بالمرض السكري

تعتبر هذه الوسيلة هي الأولى التي بُدءَ فيها حيث يتم زرع أنسجة البنكرياس كاملة مع أوعيتها الدموية في جسم مريض السكري ممن يعاني من نقص كامل في إنتاج هرمون الإنسولين بسبب تلف أو تدمير الخلايا الجزيرية البنكرياسية المنتجة لهرمون الإنسولين وكما هو الحال بالنسبة لمرضى النمط الأول وكذلك بعض مرضى النمط الثاني. وتتلخص هذه الطريقة بإجراء عملية جراحية يُستأصل فيها نصف غدة البنكرياس من الشخص المتبرع أو من جثة شخص توفي لتوه وتزرع في جسم المريض بعد التأكد من مطابقة الأنسجة. لقد أُجريت هذه الطريقة على أكثر من 15000 مريض في

أنحاء العالم مع معدل 85% من النجاح (يُعرّف النجاح بعدم الاعتماد على الإنسولين خلال السنة الأولى بعد الزرع). وقد اقتصرَت هذه العمليات تقريبا على مرضى السكري ممن تجرَى لهم في نفس الوقت عملية زرع الكلية بسبب العجز الكلوي النهائي.

إنَّ أهم معوقات هذه الطريقة إضافة إلى صعوبة وعراقيل الحصول على غدة البنكرياس، وكما هو الحال في كل عمليات الزرع الأخرى، هو الرفض المناعي لهذه الخلايا من قبل جسم المريض الذي تزرع فيه الأمر الذي يقتضي في حالة زرع هذه الخلايا استعمال الأدوية المثبطة أو القامعة للرفض من قبل جسم المريض المزروعة فيه.

## ب- زرع الخلايا الجُزيريّة البنكرياسية

إنَّ زرع خلايا بيتا، سواء تلك من الجنس البشري أو من غير الجنس البشري قد بقيت مقيدة بديمومة الزرع أو لا وتوفر المتبرع إضافة إلى مضاعفات التدخل الجراحي والرفض التمانعي. وبالرغم من ذلك فقد حصلت تطورات لحل هذه المواضيع.

في عام 2000 أمكن لأول مرة تحقيق حالة عدم الإعتماد على الإنسولين بصورة جيدة وبدون الإعتماد على هرمونات الستيرويد كمضادات للرفض التمانعي بواسطة زرع خلايا بيتا. تعتمد هذه الطريقة على مبدأ عزل خلايا بيتا المُنتجة للإنسولين من أنسجة البنكرياس والتي تُؤخذ من أجسام أناس واهبين أو مُعطين توفوا تَوّاً ثم زرعها بواسطة الحقن إلى داخل جسم المرضى المصابين بالمرض السكري النمط الأول وممن تمَّ إنتقاؤهم وفق مواصفات محددة. إنَّ زرع خلايا بيتا معزولة، خلافاً مع زرع البنكرياس كلها لا يحتاج إلى تدخل جراحي كبير. ومن الشروط المُهمّة لنجاح عملية عزل خلايا بيتا هي أن تتم بسرعة وهو ما يُسمى بتقنية العزل السريع لغرض منع أو تخفيف الموت الإسترخائي لهذه الخلايا والمحافظة على أكبر كمية كافية للزرع مع إستعمال الأجسام المضادة من نوع معين من الإنترلوكين لغرض كبح أو منع ردّ الفعل التمانعي للجسم ضد هذه الخلايا.

كما يمكن إجراء هذه العمليات، كما في حالة زرع البنكرياس، على مرضى السكري ممن تجرَى لهم في نفس الوقت عملية زرع الكلية بعد العجز الكلوي النهائي.

وفي واقع الحال فإنَّ الدراسات الأولية على الفئران لم تتمكن الخلايا الجذعية من تحقيق تميّز نهائي إلى خلايا بيتا وكانت تحتوي على كمية قليلة من الإنسولين وضعيفة الإستجابة لغلوكوز الدم. فالنجاح في تنمية عناقيد شبيهة بخلايا بيتا قد تمَّ تحقيقه ولكن بالرغم من إنتاج الإنسولين فقد فشلت في شفاء الفئران من المرض السكري.

## الطرق المُتبعة حالياً لزرع خلايا بيتا داخل الجسم:

### 1. طريقة زرع الخلايا الجُزيرية (خلايا بيتا) البنكرياسية المُكبَّسلة

والهدف من استعمال هذه الطريقة هو التقليل من احتمالات رفض هذه الخلايا من قبل الجسم المزروعة فيه وتسمى أيضاً بطريقة العزل المناعي. حيث تحاط خلايا بيتا المراد زرعها بكبسولة مصنوعة من غشاء نصف مسامي يسمح بدخول وخروج السوائل وبضمنها هرمون الإنسولين والغلوكوز نفسه والمواد الغذائية الأخرى ولكنه لا يسمح بدخول الأجسام المضادة المناعية وخلايا

الجهاز المناعي للجسم المزروعة فيه الأمر الذي يمنع، أو على الأقل يُقلل، من احتمالات الرفض المناعي لخلايا بيتا المزروعة. وتصنع حالياً هذه الكبسولة من مركبات تعرف بالهايروجيل. تربط هذه الكبسولة بمصدر لتغذيتها بدم المريض عند تثبيتها في الجسم بواسطة تدخل جراحي. وثمة جهود علمية حديثة تتركز على:

أ- استحداث أفضل الطرق العلمية الفعالة لتحفيز نمو أوعية دموية جديدة تُجهّز هذه الخلايا بالدم الكافي لغرض بقائها داخل الجسم حالها حال أنسجة الجسم المزروعة فيه الخلايا.

ب- إيجاد طرق لغرض تعزيز ديمومة حياة الخلايا المزروعة بواسطة تجهيزها بالتغذية الكافية وعوامل النمو.

والنجاح في التوصل إلى هذين الإنجازين يمكن أن يضمن حل مقبول للشفاء من المرض السكري النمط الأول. في كل الأحوال ولحد عام 2007 كانت نسبة عمليات زرع خلايا بيتا الناجحة تقل عن 8% وحسب تقرير المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة الأمريكية.

## 2. طريقة الري الوريدي أو الصب بالوريد للخلايا الجزيرية (أي خلايا بيتا) البنكرياسية

وكبديل للتدخل الجراحي الذي يجري في حالة زرع البنكرياس أو الكبسولة الحاوية على خلايا بيتا أُستحدثت طريقة الري الوريدي أو الصب بالوريد للخلايا الجزيرية البنكرياسية حيث يتم حقنها عن طريق الوريد لتستقر في الكبد أو في تجويف البطن وبالذات في الثرب "البريتون". وتُعتبر طريقة الزرع في البريتون هي الطريقة المفضلة لأنها تسمح لجسم المريض بالمحافظة على ردود الفعل في حالة هبوط الغلوكوز في الدم وعلى العكس مما في حالة زرع خلايا بيتا في الكبد حيث تكون حالات هبوط الغلوكوز أكثر حدوثاً وحتى أشد درجة.

## 3. العضو المُنتج للإنسولين من غير البنكرياس

وبفضل التطور في التقنية البيولوجية فقد أمكن توليد ما يُسمى بالعضو المُنتج للإنسولين من غير البنكرياس حيث تُزرع خلايا بيتا المُصنعة للإنسولين في أعضاء مثل الكبد وجيب الثرب "البريتون" أو داخل العضلات. وفعلاً فقد تمّ زرع خلايا بيتا المُصنعة للإنسولين في عضلة الساعد لمريض مصاب بتلف البنكرياس بسبب الإلتهاب المتكرر فيها.

## 4. زرع الخلايا الجزيرية (خلايا بيتا) البنكرياسية حسب نظام أو طريقة آدمونتون

لقد استحدثت برامج عديدة لزرع خلايا بيتا المُنتجة للإنسولين وأشهرها طريقة نظام آدمونتون. تعتمد هذه الطريقة، التي بدئ بتطويرها في كندا، على زرع خلايا بيتا في أجسام مرضى السكري النمط الأول أي مرض سكري الأحداث أو المرض السكري المُعتمد على الإنسولين.

وتتبع في هذا النظام طريقة تثبيط "إخماد" المناعة من دون هرمونات الستيرويد. حيث تُستعمل هنا أدوية تعمل على منع تفعيل جهاز المناعة بواسطة منع تفعيل خلايا T ومنع تجنيد مادة الإنترلوكين-2 وكذلك منع نمو وتوسع الإشارة الثالثة في جهاز المناعة.

وتعتمد هذه الطريقة على الخطوات التالية:

1. البدء أولاً بزرق مادة داكلي زو ماب وهي عبارة عن مادة مثبطة لمتقبلات (أو مُتلقيات) الإنترلوكين-2 والتي تقلل إلى حد بعيد رفض وبالتالي منع موت الخلايا المزروعة من خلال فعلها المثبّط للرفض المناعي لها من قبل جسم المريض المزروعة فيه.
2. ومن ثمّ المداومة على استعمال جرعة واطنة من مادة سيروليموس ومادة تاكروليموس وهما أيضاً من مثبّطات الرفض المناعي.
3. تجنّب استعمال مركبات هرمونات الكورتكوستيرويد والمعروفة أصلاً بتأثيرها السيئ على حالة المرض السكري ذاته.

### الدراسات التي أُجريت على زرع الخلايا الجزيرية (خلايا بيتا) البنكرياسية

إنّ زرع خلايا بيتا هو أسهل بكثير من زرع أنسجة البنكرياس كاملة. وقد كانت نتائج الزرع بطريقة آدمونتون جيدة وناجحة مقارنة بالطرق القديمة. فالتطور الجديد الذي أحدثته هذه الطريقة في هذا المجال هو ما جاء في نتائج الدراسة التي بيّنت إمكانية جعل خلايا بيتا المزروعة تحافظ على إنتاج بيتايد س مع نجاح في عدم الإعتماد على الإنسولين عند مرضى السكري النمط الأول.

فحتى عام 1999 كان معدل النجاح بعدم الإعتماد على الإنسولين بعد سنة واحدة يساوي 10% في أفضل الأحوال ولكن تحسّنت النتائج في عام 2002 فأصبح معدل النجاح يساوي أكثر من 80%. وتؤكد الإحصائيات لسنة 2003 كانون أول، على سبيل المثال، أنّ 84% من المرضى الذين زرعت في أجسامهم خلايا بيتا قد استغنوا عن زرع الإنسولين بعد سنة من عملية الزرع. وبعد ثلاث سنوات بقيت الخلايا تصنع الإنسولين عند 89% من هؤلاء المرضى.

وفي دراسة دولية حديثة أُجريت في مراكز متعددة حول زوال الإعتماد على الإنسولين عند 36 مريضاً مصاباً بالمرض السكري المعتمد على الإنسولين بعد إجراء عملية زرع خلايا بيتا البنكرياسية حسب نظام أو طريقة آدمونتون، بيّنت نتائجها، وبعد سنة من الزرع، أنّ 44% من هؤلاء المرضى قد بقي غير معتمد على الإنسولين وأنّ 28% منهم بقي لديه مقدار جزئي من وظيفة ما زرع له من خلايا بيتا وأنّ 28% منهم قد فقدت الخلايا كلياً وأنّ 31% ممن أصبحوا غير معتمدين على الإنسولين خلال السنة الأولى بقوا كذلك بعد مرور سنتين على عملية الزرع.

وفي الحقيقة تحتاج عملية الزرع إلى عدد كبير من جزيرات خلايا بيتا لغرض تلافي الموت الواسع لخلايا بيتا في الفترة المزامنة للزرع والعجز في وظيفتها بسبب أسباب معروفة وغير معروفة وأحدها تواجد الخلايا المزروعة في محيط غير طبيعي يتمثل بدرجة أساسية في ارتفاع الغلوكوز في الدم خلال هذه الفترة.

لقد بيّنت الدراسات المخبرية أنّ الخلل الأكثر وضوحاً والذي تعاني منه خلايا بيتا المزروعة هو فقدان الإنتقائي لإفراز الإنسولين المحقّر بالغلوكوز بينما تتأثر ردود فعل خلايا بيتا على إفراز الإنسولين على المحفّزات الأخرى من غير الغلوكوز بدرجة أقل شدة. وبمرور الزمن تفقد خلايا بيتا وظيفتها مرة ثانية إلى درجة أنّ أغلب المرضى يعودون إلى استعمال الإنسولين الخارجي خلال سنتين. وحتى فقدان ضئيل في كتلة خلايا بيتا المزروعة عند المرضى الذين يتوقفوا عن زرع الإنسولين وعند

الآخرين ممن بقي لديهم 20-40% من كتلة خلايا بيتا سوف يؤدي بهم الى الإحتياج لزرق الإنسولين ولو بجرع قليلة. وقد يكون سبب ذلك إستعمال مُثبطات الرفض المناعي أو حتى التعرض المزمّن للغلوكوز أو والدهون أو ما يُعرف بالتسمم بالغلوكوز أو والدهون كسبب إضافي لفقدان خلايا بيتا.

وفي كل الأحوال فقد أمكن حماية المرضى الذين أُجري لهم الزرع من نوبات هبوط الغلوكوز ولمدة تقارب الخمس سنوات بعد الزرع وأنَّ أغلب هؤلاء المرضى عادوا الى زرق الإنسولين ولكن بجرع أقل من السابقة.

كما لوحظ أنَّ قدرة هؤلاء المرضى على فرز الإنسولين لا تساوي إلا حوالي 20-40% من قدرة الإنسان السوي أي الطبيعي ومن الجدير ذكره أنَّ البيانات الحديثة تُشير الى أنَّ عملية الزرع كانت ناجحة جداً عند أكثر من 85% من المرضى الذين أُجري لهم الزرع.

ومن المضاعفات المحتملة لعملية الزرع هي حدوث النزف الكبدي بمعدل 10% من حالات الزرع وتخرثر الوريد المحيطي الكبدي بمعدل 4%. وتعتبر هذه من المضاعفات الرئيسية لعملية زرع خلايا بيتا في الكبد. أما المضاعفات على المدى البعيد فهي تُعزى الى مُثبطات الرفض المناعي كفرط الدهون في الدم وارتفاع ضغط الدم وتقرح الفم.

### **أصناف أدوية مانعات أو مثبطات الرفض المناعي مع أهم تأثيراتها الجانبية:**

1. مركبات الكورتيزون. وتُعرف هذه بمفعولها الذي يساعد على ارتفاع الغلوكوز في الدم إضافة إلى تأثيرات جانبية مهمة أخرى.
2. مانعات أو مثبطات أو كابحات الرفض المناعي للجسم. ولهذه الأدوية تأثيرات جانبية مهمة وحتى تأثيرات سميّة وقد تزيد من احتمال الإصابة بالسرطان. ومن هذه الأدوية الأزوثايوبرين والسايكلوبورين.
3. مانعات أو مثبطات أو كابحات الرفض المناعي المُحسّنة. وهي عبارة عن أدوية جديدة من مانعات أو مثبطات الرفض المناعي والتي بإستعمالها يمكن الاستغناء عن استعمال كابحات الرفض المناعي القديمة. وتُشتق هذه الأدوية من هرمونات أخرى تسمى سايتوكينات أو إنترلوكينات وهي تُصنّع أصلاً في جسم الإنسان ومثال ذلك دوائي السيروليمس والتاكروليمس. وهي تُعرف أيضاً بمضادات التكاثر الخلوي. وهذه الهرمونات, كجزء من جهاز المناعة, لها دور مهم في رفض خلايا بيتا عند زرعها في جسم الإنسان. وتعمل هذه الأدوية على مبدأ إيجاد أجسام مضادة يمكنها أن تبطل أو تمنع فعل مستقبلات أي مستقبلات (مُتقبّلات) الانترلوكين لغرض التقليل من احتمال رفض الجسم لخلايا بيتا المزروعة فيه. وتأتي خاصية هذه الأدوية ككابحات للمناعة من كونها أكثر إختيارية بمفعولها أي أنها تستهدف تكاثر الخلايا اللمفية المسؤولة عن إحداث عملية المناعة وما يتبع ذلك من رفض الجسم للأنسجة المزروعة فيه. ومن التأثيرات الجانبية التي



يمكن أن تُسببها هذه الأدوية وبالإتجاه المعاكس لفعالها المنشود هو ما بيّنته نتائج دراسة حديثة من أنّ دواء السيرولمس له مفعول مُحَقَّض لعدد الخلايا المساليّة في المزروع أي المُستنبت وأنّه يُغَيِّر إفراز الإنسولين المُحَقَّز بالغلوكوز في الجسم الحيّ وأنّ إعطاء هذا الدواء للجزر المزروعة في المريض المُستلم قد يُضعف وظيفة مادة الترقيع بسبب تخفيض عملية التكون المُستجد السالي أي تجديد خلايا قناة البنكرياس وتحريض مقاومة الإنسولين.

4. نيكوتيناميد. إنّ استعمال نيكوتيناميد للمحافظة على المتبقي من خلايا بيتا عند مرضى السكري النمط الثاني لا يزال تحت الدراسة. وفي كل الأحوال فإنّ أي تأثير مفيد لإستعماله لم يحسم بوضوح.

### وسائل جديدة لتحسين عمل خلايا بيتا وتحفيز تكاثرها

لقد أظهرت نتائج البحوث أنّ 80% من المرضى الذين أجريت لهم عملية زرع خلايا بيتا باستعمال طريقة أدمونتون قد تحرروا من حقن الإنسولين. ولكن يبقى استعمال هذه الطريقة محدوداً بسبب صعوبة الحصول على الكمية الكافية من هذه الخلايا وكذلك احتمال الرفض المناعي لها من قبل الجسم. علماً بأنّ مصدر خلايا بيتا هو من 2 الى 4 أشخاص مُعطين (واهبين) وفي بعض الدراسات يصل عدد الأشخاص المُعطين الى 8 أو 12.

وهنا يصبح من المهم إستحداث وسائل فعّالة لتحفيز تكاثر خلايا بيتا. لقد ركّزت الجهود العلمية الحديثة على التعرف وتحديد هرمونات جديدة موجودة في جسم الإنسان وعلى تصنيع شبيهاتها والتي تمتاز بقدرتها على تحفيز خلايا بيتا سواء الأصلية أو المزروعة في جسم الإنسان على فرز هرمون الإنسولين وبنفس الوقت لها القدرة على تحسين نمو هذه الخلايا. ويمكن استعمال هذه الهرمونات لزيادة معدلات نجاح زرع هذه الخلايا ولزيادة كفاءتها على تصنيع الإنسولين داخل الجسم المزروعة فيه. ومن هذه الهرمونات البروتين شبيه الجلوكاجون-1 وهو أحد الهرمونات المعوية المعروفة بالإنكريتينات. يُنتج هذا الهرمون في الأصل طبيعياً من قبل خلايا خاصة في الأمعاء عند البشر. ومن ميزات مفعول هذا الهرمون المتمثل بتحفيزه إنتاج هرمون الإنسولين من قبل غدة البنكرياس أنه لا يسبب هبوطاً شديداً في مستويات الغلوكوز في الدم. كما أنّه معروف بمفعوله المضاد لموت خلايا بيتا والمُحَقَّز لتكاثرها. وفي دراسة حديثة بيّنت نتائجها أنّ العلاج بدورة قصيرة من دواء إكزنتين-4، وهو من أدوية شبيهات أو مماثلات البروتين شبيه الجلوكاجون-1، قبل زرع خلايا بيتا عند نوع من الفئران المصابات بالمرض السكري، قد حسّن من السيطرة السكرية عندها وأنّ هذا التأثير المفيد قد إستمر إلى ما بعد إنتهاء دورة العلاج.

وفي دراسة حديثة أظهرت نتائجها أنّ السيطرة على مسلك أثناء زرع الخلايا الجُزيرية للبنكرياس لغرض منع فقدانها بواسطة إضافة مُثبّط معين بالمحيط الحاوي لهذه الخلايا هو أمر في غاية الأهمية لغرض منع فشل عملية الزرع.

## نتائج خمس سنوات من المتابعة لأحد مراكز زرع البنكرياس وزرع خلايا بيتا

بيّنت نتائج أحد المراكز السويسرية لزرع البنكرياس، وبعد خمس سنوات من المتابعة، إمكانية تحقيق إنتاج إنسولين داخلي المنشأ، مع معالجة مقبولة بزرع الإنسولين، بواسطة طريقة زرع خلايا بيتا مع زرع كلية في ذات الوقت.

وأنّ هذه الطريقة كانت كافية للمحافظة على مستويات جيدة لسكر الدم. ومن ناحية السيطرة على سكر الدم فإنّ زرع خلايا بيتا قد أثمر عن نتائج متشابهة مع تلك التي أمكن تحقيقها بواسطة زرع كل البنكرياس وزرع الكلية سوية. وبالرغم من أنّ نتائج الزرع المركب للبنكرياس والكلية قد أثمرت مُعدلاً أعلى من حالات عدم الإعتماد على الإنسولين ( بعد سنة واحدة 95% مقابل 31% عند مجموعة مرضى زرع خلايا بيتا فقط) ولكن هذا كان على حساب مضاعفات جراحية أكثر الى جانب شحة الحصول على البنكرياس والكلية للزرع. وقد حقّزت هذه النتائج الإختصاصيين في هذا المجال على إعتماد منهج جديد لزرع خلايا بيتا حيث أصبح الهدف الأولي ليس تحقيق حالة عدم الإعتماد على الإنسولين وإنما السيطرة الغلوكوزية الجيدة وتجنب هبوط الغلوكوز الشديد.

## ت- زرع الخلايا الجذعية الجنينية (خلايا المنشأ الأصلي الجنينية) أو بشيرات خلايا بيتا

قبل الخوض في مثل هذا الموضوع يجب التأكيد على أنّ ما يتمخض من كل التطورات العلمية التي تمّ إنجازها لحد الآن وتلك التي يُتوقع إنجازها مُستقبلاً يبقى تطبيقها على أرض الواقع رهن عوامل أخلاقية وإنسانية وقبل كل شيء دينية ترتبط بالمجتمع الذي ينتمي إليه المريض. وفي هذا الصدد يُحاول العلماء إيجاد طرق جديدة لا يستعملون فيها الخلايا الجنينية وإنما خلايا أخرى تُعزل من الحبل السّرر أو من دم حيض المرأة أو من جلد المريض نفسه وغيرها. وقد توصل مؤخرًا علماء يابانيون من تحويل خلايا جلد الفئران إلى خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية ويمكن أن تقوم مقامها.

أما بالنسبة لطريقة إستعمال الخلايا الجذرية الجنينية الكثيرة الكون فتهدف إلى توليد أنسجة بشرية خارج الجسم أي في المختبر بهدف زرعها للمريض الذي يُعاني من حالات مرضية بسبب تنكّس أو تلف خلايا (على سبيل المثال خلايا بيتا البنكرياتية المُنتجة للإنسولين بالنسبة لمرضى السكري) أو أنسجة أو أعضاء. ويُقصد بالخلايا الجذعية أو خلايا المنشأ الجذعية بأنّها خلايا الجنين المُستقر في رحم الأم والتي لها القابلية على النمو (التجدد) والتحول إلى أنواع متعددة من خلايا ذات وظائف مختلفة يحتاجها الجنين بالضرورة لغرض تكامل نموه. ويتم عزل هذه الخلايا من جنين يُحصّل عليه بعد حالة إسقاط لإمرأة حامل.

وقد بدأت التجارب لتطوير الخلايا الجذعية الجنينية الكثيرة الكون في عام 1981 بعد عزلها من الكتلة الداخلية من أجنة الفئران في المراحل الأولية لنموها. وبعد مرور 17 عام بدأ فريق من العلماء بإستعمال الأجنة البشرية وذلك بإستعمال خلايا كيس الجرثومة البشرية.

لقد أثبتت نتائج البحوث الحديثة أنّ المرض السكري هو المرشح الأول في مجال تطبيق طريقة العلاج الجيني أو العلاج المُستند على الخلايا الجذعية.

إنّ عملية عزل هذه الخلايا الجذعية أو خلايا المنشأ الأصلي عن أنسجة الجنين وإجراء تحويلات جينية عليها ثم تحفيزها على التكاثر مُختبرياً بكميات كافية يعني إمكانية تحويلها إلى خلايا شبيهة، من حيث قابليتها على صنع هرمون الإنسولين، بخلايا بيتا في غدة البنكرياس الأصلية لغرض زرعها في جسم المصاب بالمرض السكري النمط الأول (أي المُعتمد على الإنسولين) أو جسم المصاب من مرضى السكري النمط الثاني ممن وصلت حالة المرض عندهم إلى مرحلة الإعتماد الكلي على الإنسولين.

وتُعطى الكتل الخلوية النامية هذه عادة عن طريق صبها بالوريد كما في حالة الخلايا الجذعية الجنينية الكثيرة الكنون مُكوّنة الدم أو عن طريق زرقها تحت الجلد في حالة الخلايا الجذعية العصبية الجنينية. وكلاهما عمليتان لا تُسببان أي ألم وليس لهما أي تأثيرات جانبية.

أما فيما يتعلق بخلايا بيتا فقد بيّنت نتائج إحدى البحوث الحديثة أنّ الخلايا التي تصنع من الخلايا الجذعية لا يمكن إعتبارها متكاملة كخلايا مُصنّعة للإنسولين في هذه المرحلة وأنّ الحالة تحتاج إلى المزيد من البحوث في هذا المجال. وأولى بوادر هذه البحوث هو ما توصل إليه فريق من الباحثين إلى إيجاد طريقة لتوجيه نمو الخلايا الجذعية الجنينية البشرية بإتجاه توليد خلايا بنكرياتية مُصنّعة للإنسولين وقادرة على أداء هذه الوظيفة في محيط جسم الإنسان المصاب بالمرض السكري. وقد فتحت هذه النتائج الباب أمام البحث العلمي لتنقية مولدات خلايا بيتا المُشتقة من خلايا جذعية جينية بشرية.

ويمكن كذلك الحصول على خلايا يمكن تطويرها جينياً، لكي تصنع الإنسولين، من خلايا قناة البنكرياس لأجنة يُحصل عليها بعد حالة إسقاط لإمرأة حامل. فقد بيّنت بحوث أخرى على فئران بالغة أنّ لخلايا قناة البنكرياس القدرة أيضاً على توليد خلايا بيتا المُنتجة للإنسولين.

لقد بيّنت الدراسات أنه لا تزال ثمة تحديات يجب معالجتها قبل أن نستطيع إستعمال الخلايا الجذعية التي تتكاثر في جسد المريض ولا يزال الجدل قائماً حول التعرف على خلية جذعية بنكرياتية. ففي الوقت الحاضر من الصعب التأكد من نوع الخلية التي تمتلك القدرة العليا لمعالجة السكري. إضافة الى ذلك فإنّ تحويل استجابة الجهاز المناعي عند مرضى السكري النمط الأول لا يزال هو الآخر يشكل تحدي مهم بغض النظر عن نوع الخلايا المزروعة. وسيصبح أيضاً من المهم معالجة موضوع مقاومة الإنسولين عند مرضى السكري النمط الثاني وكذلك العوامل التي تساهم في تطور البدانة.

## طرق حديثة لإستعمال الخلايا الجذعية (الجذعية) (خلايا المنشأ الأصلي)

في حمى البحوث المختبرية حول هذا الموضوع الحيوي فقد أحدثت التطورات حول توليد الخلايا المنتجة للإنسولين من الخلايا الجذعية (الجذعية) الجنينية أسئلة لم تجد لها أجوبة بعد ولا يزال أمام علاج المرض السكري بالخلايا الجذعية الجنينية (خلايا المنشأ الأصلي الجنينية) طريقاً طويلاً وليس سهلاً. فبالرغم من أن توليد خلايا منتجة للإنسولين بعد إجراء عملية تحويل " تمييز " لخلايا جذعية جنينية قد تم وصفه قبل عدة سنين إلا أن الدراسات اللاحقة لم تستطع تكرار مثل هذه النتائج بسبب عدم فعالية هذه الطرق لإنتاج خلايا بنكرياتية فاعلة. ولكن ثمة بوادر بحثية تُشير إلى إمكانية إنتاج خلايا بنكرياتية لها نفس خصائص خلايا بيتا للجنين المتكامل والتي تُعرف بالخلايا الموجبة للبيتايد - س أو ما يُطلق عليها بخلايا الطبقة البرانية المنتجة للإنسولين والتي تستطيع إنتاج الإنسولين وإفرازه كرد فعل لتأثير إرتفاع تركيز الغلوكوز في المحيط المتواجدة فيه. والبيتايد - س هو البروتين الذي يُنتج من قبل خلايا بيتا مترافقاً مع إنتاج هرمون الإنسولين ويُعتبر وجوده في الدم مؤشراً إلى إمكانية الخلايا على صنع الإنسولين في هذه التجارب. وقد تبين بعد التمهيص الدقيق أن هذه الطرق التي أُتبعَت قد أنتجت مجموعتين من عناقيد تجمعات الخلايا. إحداها تجمعات شبيهة بالجزر البنكرياسية وهي موجبة للبيتايد - س أي مصنعة للإنسولين ومصدرها الطبقة البرانية في أنسجة الجنين والأخرى خلايا عصبية مُتولدة من الخلايا الأصلية المُسماة بالأدمة الباطنة وهذه الخلايا العصبية طبعاً غير مُصنعة للإنسولين. والعقبة الأخرى التي واجهها الباحثون هي أنه بالرغم من أن الخلايا الموجبة للبيتايد - س تستطيع إنتاج الإنسولين وإفرازه كرد فعل لتأثير إرتفاع تركيز الغلوكوز ولكن هذا الإنسولين كان يتصرف كعامل نمو ولا يصلح لتنظيم الإستقرار الأيضي للمواد الغذائية وبضمنها التعامل أو السيطرة على سكر الدم.

إضافة الى ذلك فقد أمكن كذلك عزل خلايا جذعية من الخلايا الجذعية للطبقة المتوسطة لنخاع عظم البالغين أو من الأنسجة الدهنية أو من غيرها من الأنسجة الجنينية. فمن مصادر الخلايا الجذعية والتي تمّ إعتماؤها في أحد المراكز الطبية لعلاج مرضى السكري النمط الثاني والمرض السكري النمط الأول والجلطة الدماغية في مدينة كولون بألمانيا هو نخاع عظم المريض البالغ نفسه. فبعد التعامل مع هذه الخلايا مختبرياً بهدف نموها وتكاثرها الى كمية كافية من الخلايا المُصنعة للإنسولين يتم حقنها مرة أخرى الى داخل جسم المريض وبالذات غدة البنكرياس بهدف السيطرة على فرط سكر الدم والتقليل من الإعتما على الإنسولين. وفي عام 2007 بدأ المركز فعلياً بإستعمال الخلايا الجذعية من الخلايا الجذعية المكونة للدم "الدمية" في نخاع العظم لمعالجة مرضى السكري بنمطيه الأول والثاني. وفي دراسة حديثة في مرحلة 211 تمّ فيها تطعيم الخلايا الجذعية المكونة للدم "الدمية" لمرضى السكري النمط الأول بواسطة إستعمال خلايا خاصة من نخاع العظم. وقد أصبح أغلب المرضى المشمولين بالدراسة ( 23 مريض ومن أعمار تتراوح بين 31 - 13 سنة) لا يعتمدون على الإنسولين مع مستويات طبيعية للهيموجلوبين أ1س خلال معدل 18.8 شهراً من المتابعة. وبعد معدل 29.8 شهراً بقي منهم 12 مريضاً لا يعتمد على الإنسولين ولمدة معدل 30 شهراً. عشرون منهم كانوا بدون

حالات التحمض الكتائي ولم يحتاجوا الى إستعمال هرمونات الكورتيزون. كما أنّ إثنين منهم ممن أصبحوا جزئياً غير مُعتمدين على الإنسولين تحسّنت حالتهم وإستغنوا عن إستعماله. ومن الأعراض الجانبية لهذا التطعيم هي ذات الرئة المتعلقة بالرقود في المستشفى عند إثنين منهم وخلل وظيفي في الغدد الصماء عند ثلاثة منهم وشحة الأجسام المنوية عند تسعة.

إضافة الى ذلك فقد تمّ حديثاً الإعلان عن نجاح فريق من الباحثين البريطانيين في عزل خلايا المنشأ الأصلي من دم حبل السرر الذي يربط مشيمة الجنين بدم الأم الحامل وتنميتها إلى أنسجة متخصصة في جسم أطفال كالنسيج العضلي للقلب. ويمكن أن تستعمل نفس الطريقة في تنمية خلايا المنشأ الأصلية إلى خلايا بيتا المُنتجة للإنسولين في جسم الأطفال المصابين بالمرض السكري النمط الأول. ومن الطرق الحديثة لتوليد خلايا مُصنعة وفارزة للإنسولين هي طريقة خلية نوفو. وتعتمد هذه الطريقة على إستعمال الخلايا البطانية المُشتقة من الأنسجة الجذعية الجنينية بعد تعريض الأخيرة لبرنامج متعدد المراحل من خلال زرعها في جسم الفئران لغرض تحويلها الى خلايا مصنعة وفارزة للإنسولين ثمّ يتم إتلاف خلايا بيتا الخاصة بالفأرة. إنّ التقنية الجديدة، وحسب ما تعرضه الشركة المُصنعة، تُستعمل لتوفير كمية كبيرة ونقيّة ونظيفة من الخلايا المُصنعة للإنسولين لغرض علاج مرضى السكري. كما يمكن تحضير كمية غير محدودة لغرض إعداد مخزون إحتياطي يُستعمل عند الطلب.

أما بالنسبة لأهم معوقات العلاج المُستند على الخلايا الجذعية أو الخلايا التي تؤدي إلى خلايا بيتا فهي تتلخص بصعوبة تأمين كمية كافية من خلايا المنشأ الأصلية وكذلك رفض الأنسجة المزروعة من قبل جسم المريض الذي تزرع فيه. الأمر الذي يقتضي في حالة زرع هذه الخلايا استعمال الأدوية المثبطة للرفض من قبل المريض المزروعة فيه. أما فيما يتعلق برفض الجسم لخلايا بيتا المزروعة فإنّ إمكانية إكتشافه في المراحل الأولى له لا تزال غير كافية حيث لا توجد مؤشرات يُعتمد عليها كلياً في هذا الصدد.

### ث - زرع الخلايا الكثيرة الكنون أو المتعددة القدرات

ولغرض الاستعاضة عن استخدام الأجنة البشرية تهدف الكثير من البحوث الجارية حالياً إلى استخدام خلايا أخرى من جسم الإنسان مباشرة وتسمى هذه الخلايا بالخلايا الجذرية المتعددة القدرات البالغة ولهذه الخلايا أيضاً القدرة على التكاثر والتحول إلى أنواع مختلفة من الخلايا. حيث يمكن أيضاً أن تُستَخدم لغرض توليد خلايا شبيهة، من حيث قابليتها على صنع هرمون الإنسولين، بخلايا بيتا الأصلية في غدة البنكرياس بعد إجراء التحويلات الجينية عليها. وفي هذا المجال فقد تمكن في الربع الأخير من عام 2007 فريق ياباني من إستخلاص خلايا مشابهة للخلايا الجذعية وتُعرف بالخلايا الجذعية المُتعددة الوظائف المُستَحثة. وقد أُستخلصت هذه الخلايا من خلايا مولدات الفايبر في جلد الفئران أي أنّها جسمية المنشأ وليست جنينية. ويؤمل أن تمهّد هذه الطريقة إلى آفاق واسعة في زرع خلايا لأنسجة مختلفة يمكن بإستعمالها معالجة عدد من الأمراض الوراثية والجينية وغيرها من الأمراض التي تنتج من تلف أنسجة معينة في الجسم كالمرض السكري. وفي عام 2008 تمكّن هذا

الفريق من توليد عناقيد خلوية مُصنَّعة للإنسولين شبيهه بجزيرات خلايا بيتا بعد تحويلها في المختبر بواسطة برمجة مصير الخلية بإستعمال عوامل خلوية محددة. وإعادة البرمجة الخلوية تعني توجيه الخلايا الناضجة الى خلايا بدائية من ناحية التعبير الجيني.

### ج- زرع خلايا بيتا المنتجة للإنسولين بواسطة الهندسة الجينية

ويقصد بهذه الطريقة أي المعالجة بالجين هو التدخل الطبي المُستند على تحويل المادة الجينية لخلايا حية. إن عدد من المختبرات قد بدأ باستعمال وسائل علم البيولوجي الجزيئي لغرض تطوير خطوط من خلايا تمتاز بوظيفة صنع الإنسولين والتي يمكن زرعها في جسم المريض بعد إنتاج كتل خلوية كافية منها. وتُعطي هذه الكتل الخلوية النامية عادة عن طريق صبها بالوريد. وبهذه الطريقة فقد أصبح بالإمكان تحويل خلايا لها القدرة على صنع المستوى الأساسي للإنسولين ولكن لكي تستطيع ضمان الحالة السوية للسكر فهذا أمر لا تزال الجهود العلمية منسوبة لتحقيقه. وكمثال على ذلك تحويل الخلايا الكبدية لتصبح خلايا مصنعة للإنسولين.

ومن جملة التطورات في هذا المجال هي عملية نقل الجينات الأساسية لعمل خلايا بيتا ومنها الجين جلوت-2 المسؤول عن التعرف على السكر. وكذلك الأنزيم الناقل للسكر والأنزيم الجلوكوكاينيز الذي يتعامل أيضاً مع السكر. ومن جملة الإستعمالات الجديدة للعلاج الجيني للمرض السكري النمط الأول والتي تمّ تقييمها عند الفئران المصابة بالمرض السكري النمط الأول هو إستعمال أحد أنواع الفيروسات كواسطة ناقلة للجينات لغرض إدخال الجينات الخاصة بالإنسولين وأنزيم الجلوكوكاينيز في خلايا العضلات بهدف إعادة حساسية هذه الخلايا لفعل الإنسولين وبالتالي إستعادة الحالة السوية للسيطرة على مستويات السكر.

### ح- إستنساخ خلايا شبيهة بخلايا بيتا المنتجة للإنسولين

تعني كلمة نسخة مجموعة من الخلايا أو المخلوقات الحية المتطابقة جينياً (أي أن مادتها الوراثية متطابقة) والتي تُنتج من خلية واحدة أو مخلوق واحد عن طريق التكاثر اللاجنسي. ومن هذا يمكن تعريف الإستنساخ بأنه عملية إنتاج نسخ مطابقة وراثياً للخلية أو المخلوق الأصلي. وفي مجال التقنية البيولوجية يستعمل هذا المصطلح ليدل على عدة عمليات يقوم بها البيولوجيون في المختبر منها إستنساخ الجينات حيث يتم إنتاج جين معين في صورة نقيّة وبكميات كبيرة. أما إستنساخ الخلايا فيتم بإنتاج خلايا كثيرة مطابقة للخلية الأصلية، وأخيراً إستنساخ المخلوق الكامل، وفي هذه الحالة يتم إنتاج نسخ مطابقة للمخلوق الأصلي. والخلاصة هي أن الإستنساخ هو مضاعفة عدد الجينات أو الخلايا أو المخلوقات الحية من كينونة أصلية واحدة.

وهكذا ففي مجال علاج المرض السكري يمكن الإعتماد على نفس مبادئ الاستنساخ ولكن الخلايا هنا تكون محددة ومقصورة على توليد الخلايا الشبيهة بخلايا بيتا المنتجة للإنسولين حيث يمكن بعد توليد كمية كافية منها حقنها أي زرعها في جسم المريض الذي يحتاجها. إن تطوير هذه الطريقة وتعميمها يمكن أن يجعلها العلاج الشافي لمرضى السكري حيث لا يحتاج المريض في هذه الحالة إلى استعمال

الأدوية المثبطة للرفض من قبل المريض المزروعة فيه لأنَّ الخلايا المُستنسخة هي أصلاً مأخوذة من جسم المريض.

## التسجيل الدولي لزراع البنكرياس

يقع هذا المركز في جامعة أريزونا الأمريكية ويقوم بجمع البيانات المعلوماتية عن ما يزيد على 200 معهد يقوم بزراع البنكرياس في عموم العالم. وحالياً يحتوي على معلومات عن ما قبل الزرع وما بعد الزرع عن أكثر من 30,000 مريض. ويعتقد أنه يحتوي على ما يقارب كل حالات زراع البنكرياس في العالم منذ عام 1966.

وهدف المركز هو تطوير المعرفة بزراع البنكرياس والطرق المتبعة بواسطة جمع وتحليل البيانات في عموم العالم وتنظيم الإتصال بين أعضاء المعاهد المتخصصة في العالم والمؤسسات الصحية وأفراد المجتمع الدولي من خلال الدراسات التي ينشرها والمؤتمرات التي يجريها دورياً. ويمكن تلخيص المعلومات التي بحوزته الى الأصناف التالية:

- تاريخ مرضى السكري المرشحين للزرع والتركيبية السكانية التي ينتمون لها
- الفترة المتوقعة لبقاء المرضى المرشحين للزرع على قيد الحياة
- معلومات عن المصادر المانحة لخلايا الزرع
- أنظمة حفظ الخلايا للزرع
- التقنيات الجراحية
- البروتوكولات المضادة للتمانعية ورفض الخلايا المزروعة
- وظيفة الخلايا المستعملة للزرع
- مضاعفات الزرع
- الزرع المختلط مع زرع أنسجة أو أعضاء أخرى

## مثال عن التقارير الحديثة المنشورة عن برامج زراع الجزر البنكرياتية

نُشر في عام 2013 تقرير لباحثين أستراليين عن النتائج السريرية الأولية لبرنامج زراع الجزر البنكرياتية لمرضى السكري بين عام 2005 وعام 2011. خمسة عشر مريض يعانون من مرض السكري النمط الأول الغير المستقر أو الهش أجريت لهم عمليات زراع الجزر البنكرياتية. وبين التقرير أنَّ 82% منهم قد حققوا مستويات أقل من 7% من الهيموجلوبين أ1س مع عدم حدوث نوبات هبوط شديدة. 53% منهم بقوا لمدة 7-39 شهر غير معتمدين على زرق الإنسولين بينما بقي 35% منهم لحد نشر التقرير لا يحتاجون لزرق الإنسولين.

## الخاتمة:

إنَّ الدراسات التمهيدية حول الخلايا الجذعية البشرية هي بصورة عامة مُشجعة ونحن الآن لا نزال بعيدين عن تطوير خلايا بيتا بشريةً بدرجة عالية من الدقة وبكمية كافية للشفاء من المرض السكري النمط الأول. وكما هو الحال مع الطرق الحالية لزراعة خلايا بيتا فإنَّ الجسم سوف يتعرف أيضاً على الخلايا المنتجة للإنسولين والمشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية باعتبارها أجسام غريبة عن الجسم. وعليه فإنَّ معظم مرضى السكري ممن تُجرى لهم عملية زرع خلايا جذعية جنينية بشرية يحتاجون كذلك إلى المعالجة بالأدوية المثبطة لتكون المناعة لهذه الخلايا وطول فترة حياتهم. إضافة إلى ذلك فإنَّ أحد المخاوف الكبيرة بشأن المرضى الذين تزرع لهم خلايا جذعية جنينية بشرية هو احتمال تطور هذه الخلايا إلى أورام سرطانية. ولكن يعتقد قسم من الباحثين أنَّ هذه الخلايا قد يكون تطورها بشكل لا يسمح لها بالتكاثر لاحقاً بعد زرعها في جسم المريض. وهذا أمر جيد إذا ما ثبت ولكن متابعة المرضى لفترة طويلة هي ضرورة لبيان سلامة هذه الخلايا على المدى الطويل. وفي كل الأحوال فإنَّ هذا الإنجاز العلمي وبدون أدنى شك قد فتح الأبواب مفتوحة للبحث في مجال السكري وخلق الأمل لكل مرضى السكري المحتاجين لزراعة الإنسولين.

ويمكن تلخيص ما سبق هو أنَّ استعمال الخلايا الجذعية يتطلب منا التغلب على كل من العقبات التقنية وعقبات الأمان من المضاعفات الجانبية للزرع وأنَّ الإبداع والإبتكار لمعالجة المرض السكري النمط الأول يجب أن يكونا أكثر فعاليةً من المعالجة المُركزة بالإنسولين و حتى تحمل مخاطر أقل لكل المرضى.