

# ما هو التحرير الجيني وكيف تعمل تقنية كريسبر-كاس9؟

د. طارق قابيل

2018-02-08

تصدرت ثورة تحرير الجينات عناوين الأخبار العلمية في جميع أنحاء العالم، وسيطرت النتائج البحثية لتقنيات التحرير الجيني وبصفة خاصة تقنية كريسبر-كاس9 على أحدث التطورات العلمية في الآونة الأخيرة. وأصبحت الأداة الثورية التي تدعى كريسبر أداة أساسية يستخدمها علماء الأحياء في أقل من ثلاث سنوات، وذلك لأنها جعلت تغيير الحمض النووي داخل الخلايا رخيصاً وسهلاً، وأتاحت للباحثين تغيير الحمض النووي لأي كائن حي بسرعة فائقة. بما في ذلك الإنسان.

وتقنيات التحرير الجيني هو مجموعة من تقنيات التعديل الجيني تعيد كتابة المادة الوراثية لأي كائن حي، وتعتبر هذه التقنية أكثر دقة بكثير من التقنيات السابقة للهندسة الوراثية، وتستهدف علاج العديد من الأمراض كالإيدز والتهاب الكبد الفيروسي والسرطان، وغيرها من الأمراض المستعصية. أحدثت هذه التقنية تحولات جوهرية في أبحاث الطب الحيوي، في السنوات الأخيرة، ويأمل الباحثون في استخدام هذه التقنية لتعديل جينات البشر، بغرض القضاء على الأمراض، وإكساب النباتات قوة تحمّل، والتخلص من مسببات الأمراض. ورغم إمكانات تقنيات التحرير الجيني الواعدة، إلا أن هناك مخاوف أخلاقية، ومخاوف تقنية من أن تؤدي إلى تعديلات جينومية شاذة أو خطيرة، وأن تتسبب الكائنات المعدلة وراثياً في إحداث اضطرابات أو انهيارات في الأنظمة البيئية.

## ما هو التحرير الجيني وكيف تعمل تقنية كريسبر-كاس9؟

### ما هو تحرير الجينات؟

يشبه العلماء تحرير الجينات بوظيفة الإيجاد والاستبدال التي تستخدم لتصحيح الأخطاء الإملائية في الوثائق الإلكترونية المكتوبة على الكمبيوتر. وبدلاً من تحرير الكلمات، تعيد تقنيات تحرير الجين كتابة الحمض النووي، وهو الشفرة البيولوجية التي تشكل كتيبات التعليمات لجميع الكائنات الحية. ولدينا الآن طريقة دقيقة لتصحيح أو استبدال أو حتى حذف الحمض النووي المعيب.

## ماذا يحمل هذا العلم للبشرية، وما هي المخاطر التي قد يحملها المستقبل؟

عن طريق استخدام تقنيات تحرير الجينات، يمكن للباحثين تعطيل الجينات المستهدفة، وتصحيح الطفرات الضارة، وتغيير نشاط جينات محددة في النباتات والحيوانات، والبشر.

## ما فائدة هذه التقنية؟

هناك الكثير من الإثارة حول موضوع تحرير الجينات، ويغذي هذه الإثارة إمكانياتها المبهرة لعلاج الأمراض البشرية والوقاية منها. هناك الآلاف من الاختلالات الوراثية التي يمكن أن تنتقل من جيل إلى آخر. العديد منها خطير ومنهك للمريض. وهذه الأمراض ليست نادرة: فواحد من بين 25 طفلا يولد بمرض وراثي. ومن بين أكثرها شيوعا التليف الكيسي وفقر الدم المنجلي والضمور العضلي. ويحمل التحرير الجيني وعدا بعلاج هذه الاختلالات الوراثية عن طريق تصحيح وإعادة كتابة الحمض النووي المعطوب في خلايا المرضى. ولكن يمكن أن يفعل أكثر من إصلاح الجينات المعيبة بكثير. وقد استخدم تحرير الجينات بالفعل لتعديل الخلايا المناعية للبشر لمكافحة السرطان أو لمقاومة الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. ويمكن أن تستخدم هذه التقنية أيضا لإصلاح الجينات المعيبة في اللجنة البشرية، وبالتالي منع الأطفال من وراثة الأمراض الخطيرة. وهذا أمر مثير للجدل لأن التغيرات الوراثية قد تؤثر على خلايا الحيوانات المنوية أو البويضات، مما يعني ان التعديلات الجينية وأي آثار جانبية سيئة أخرى يمكن أن تنتقل إلى الأجيال المقبلة.

## ما هي الجينات؟

الجينات هي القوالب البيولوجية التي يستخدمها الجسم لصنع البروتينات والإنزيمات البنوية اللازمة لبناء والحفاظ على الأنسجة والأعضاء. وتتألف الشفرة الوراثية من سلاسل من الحروف الوراثية الممثلة في قواعد نيتروجينية يشار إليها بالرموز: G و C و T و A. ولدي البشر حوالي 20 ألف جين مجمعة في 23 زوجا من الكروموسومات ملفوفة في نواة كل خلية في الجسم تقريبا. هناك حوالي 1.5% فقط من شفرتنا الوراثية، أو الجينوم، تتكون من الجينات. وهناك 10% أخرى تنظم الجينات، لضمان أن الجينات تعمل أو لا تعمل في الخلايا الصحيحة في الوقت المناسب. ويبدو أن ما تبقي من الحمض النووي غير مجدي. ويقول جيرتون لولتر، وهو من علماء الوراثة في جامعة أكسفورد: «إن معظم جينومنا لا يفعل شيئا»... "انه ببساطه مجرد بقايا تطورية".

وتشير حروف الشفرة الوراثية إلى جزيئات جوانين G ، والسيتوزين C ، والثيمين T ، والأدينين A. في الحمض النووي، تقترن هذه الجزيئات ببعضها البعض: G مع C و T مع A. تكون "أزواج القواعد" درجات الحلزون المزدوج المألوفة المكونة للحمض النووي. ويحتاج الجين للعديد من أزواج القواعد هذه. يحتوي الجين

المتضرر في التليف الكيسي على حوالي 300 ألف زوج قاعدة، في حين أن الجين الطافر في ضمور العضلات 2.5 مليون زوج قاعدة مما يجعله أكبر جين في جسم الإنسان. يرث كل واحد منا حوالي 60 طفرة جديدة من والديه، والغالبية تأتي من الأب.

### كيف تعمل تقنية كريسبر-كاس9 (Crispr-Cas9)

هناك العديد من الطرق لتحرير الجينات، ولكن الاختراق وراء أعظم الإنجازات في السنوات الأخيرة هو أداة جزيئية تسمى كريسبر-كاس9 (Crispr-Cas9). تُستخدم هذه الأداة الجزيئية جزيئاً دليلاً للعثور على منطقة محددة في الشفرة الوراثية للكائن الحي - جين طافر، على سبيل المثال - وهو الذي يتم قطعه بعد ذلك بواسطة إنزيم كاس9. عندما تحاول الخلية إصلاح الضرر، فإنها غالباً ما تحاول أن تخفي هذا الجين، وتعطله بشكل فعال. وهذا في حد ذاته مفيد لإيقاف الجينات الضارة. ولكن هناك أنواع أخرى من الإصلاحات ممكنة. على سبيل المثال، لإصلاح الجينات المعيبة، يمكن قطع الحمض النووي الطافر واستبداله بحمض نووي صحيح يتم حقه جنباً إلى جنب مع جزيئات كريسبر-كاس9. ويمكن استخدام إنزيمات مختلفة بدلا من كاس9، مثل Cpf1، والتي قد تساعد على تحرير الحمض النووي بشكل أكثر فعالية.

### كيف يمكننا الوصول إلى الخلايا الصحيحة؟

هذا هو التحدي الكبير. معظم الأدوية عبارة عن جزيئات صغيرة يمكن نقلها داخل الجسم في مجرى الدم وتسليمها للأعضاء والأنسجة. وعلى الرغم من أن جزيئات تحرير الجينات ضخمة نسبياً، وتدخل الخلايا بصعوبة شديدة لكن يمكننا أن ندخلها إلى الخلايا في النهاية. وإحدى هذه الطرق هو نقلها عن طريق الفيروسات غير الضارة التي تصيب أنواع معينة من الخلايا. ثم يتم حقن الملايين من هذه الفيروسات في مجرى الدم أو مباشرة إلى الأنسجة المتضررة. وعندما تدخل إلى الجسم تغزو الفيروسات الخلايا المستهدفة وتحرر جزيئات تحرير الجينات للقيام بعملها.

في عام 2017، استخدم العلماء في تكساس هذا النهج العلاجي لعلاج الحثل العضلي الدوشيني في الفئران. وهذا المرض المعروف اختصاراً بـ DMD هو مرض وراثي يصيب جميع أنواع العضلات في الجسم، ويتميز بالضعف في العضلات التي تبدأ من عضلات الحوض، ثم يتطور بسرعة ليصيب جميع عضلات الجسم، وهو ما يؤدي إلى الإعاقة الحركية مبكراً ومن ثم الوفاة في منتصف العمر. ويبلغ معدل الإصابة واحد من 3500 ولادة من الذكور تقريباً، ونادراً ما يصيب الإناث. والخطوة التالية هي تجربة إكلينيكية في البشر. ولكن الفيروسات ليست الطريقة الوحيدة للقيام بذلك. وقد استخدم الباحثون الجسيمات النانوية الدهنية لنقل جزيئات كريسبر-كاس9 إلى الكبد، واستخدموا نبضات صغيرة من

الكهرباء لفتح المسام في الأجنة التي يمكن من خلالها إدخال جينات تحرير الجينات. ثم يتم حقن الملايين من هذه الفيروسات في مجرى الدم أو مباشرة إلى الأنسجة المتضررة. وعندما تدخل إلى الجسم تغزو الفيروسات الخلايا المستهدفة وتحرر جزيئات تحرير الجينات للقيام بعملها.

### هل يجب ان يتم ذلك في داخل الجسم؟

لا. في بعض التجارب الاولى لتحرير الجينات، جمع العلماء خلايا من دم المرضى، وقاموا بإجراء التعديلات الوراثية الضرورية، ثم غرسوا الخلايا المعدلة مره أخرى في المرضى. وهو نهج يبدو واعدا كعلاج للأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. عندما يدخل الفيروس الجسم، فإنه يصيب ويقتل الخلايا المناعية. ولكن لأصابه الخلايا في المقام الأول، يجب ان يحط الفيروس أولاً على بروتينات محددة على سطح الخلايا المناعية. وقد جمع العلماء الخلايا المناعية من دم المرضى واستخدموا تحرير الجينات لقطع الحمض النووي الذي تحتاجه الخلايا من أجل تصنيع هذه البروتينات السطحية. وبدون البروتينات، لم يعد بإمكان فيروس نقص المناعة البشرية الدخول إلى الخلايا.

ويمكن استخدام نهج مماثل لمكافحة أنواع معينة من السرطان: يتم جمع الخلايا المناعية من دم المرضى وتحريرها جينياً بحيث تنتج البروتينات السطحية التي ترتبط بالخلايا السرطانية وتقتلها. بعد تحرير الخلايا لجعلها قاتلة للخلايا السرطانية، ينمي العلماء كميات كبيرة منها في المختبر، ويعيدوا حقنها مرة أخرى إلى المريض. ويؤدي تعديل الخلايا خارج الجسم إلى إمكانية التحقق من التعديل لضمان نجاح عملية التحرير الجيني للخلايا قبل حقنها مرة أخرى داخل الجسم.

### ما الخطأ الذي يمكن أن يحدث؟

على الرغم من أن تقنية تحرير الجينات الحديثة هي تقنية دقيقة جداً فإنها ليست مثالية دائماً. وقد تعمل هذه التقنية في بعض الخلايا ولكن لا تعمل في البعض الآخر. حتى عندما يصل كريسبر إلى المكان المناسب، يمكن أن تختلف التعديلات من خلية إلى خلية، على سبيل المثال يمكنه إصلاح نسختين من الجين الطافر في إحدى الخلايا، وفي المقابل لا يستطيع إصلاح سوي نسخة واحدة في خلية أخرى. بالنسبة لبعض الأمراض الوراثية قد لا يكون هذا مهماً، ولكن قد يكون في غاية الأهمية إذا كان المرض الوراثي ينتج من وجود نسخة واحدة من الجين الطافر. هناك مشكلة شائعة أخرى تحدث عندما تتم التعديلات أو التحرير الجيني في المكان الخطأ في الجينوم. يمكن أن يكون هناك المئات من هذه التعديلات "خارج الهدف" التي يمكن أن تكون خطيرة إذا كانت تعطل جينات صحية أو حمض نووي تنظيمي حاسم.

### ما هي التطبيقات الأخرى؟

استخدم العلماء التطبيقات الزراعية القائمة على تقنية تحرير الجينات لعدة أسباب: هذه التقنية أسرع وأرخص وأكثر دقة من التعديل الوراثي التقليدي، وتستفيد أيضا من السماح للمنتجين بتحسين المحاصيل دون إضافة جينات غريبة من كائنات أخرى، وهو ما غذى رد فعل عنيف ضد المحاصيل المعدلة وراثيا في بعض المناطق في السابق. عن طريق تحرير الجينات، نجح الباحثون في إنتاج طماطم بلا بذور وقمح خالي من الجلوتين وفطر عيش الغراب لا يتحول للون البني. كما اغتنمت فروع أخرى من الطب الفرصة أيضا لاستغلال إمكانيات هذه التقنية. وقد طورت الشركات العاملة على الجيل التالي من المضادات الحيوية فيروسات غير ضارة من شأنها أن تجد وتهاجم سلالات معينة من البكتيريا التي تسبب العدوى الخطيرة. وفي الوقت نفسه، يستخدم الباحثون تحرير الجينات لجعل أعضاء الخنازير آمنة لزراعتها في البشر. وقد طور تحرير الجينات البحوث الأساسية أيضا، مما يسمح للعلماء ان يفهموا بدقه كيف تعمل جينات محددة.

هل ستؤدي هذه التقنية لإنتاج أطفال حسب الطلب؟

يهدف الجهد الهائل والدراسات الحديثة في مجال الطب إلى إصلاح الجينات المعيبة لدي الأطفال والبالغين عن طريق استخدام تقنيات التحرير الجيني. ولكن قد أظهرت حفنة من الدراسات أنه ينبغي إصلاح الطفرات الخطيرة في الأجنة أيضا. وفي 2017، أيد العلماء الذين دعتهم الأكاديمية الوطنية الأمريكية للعلوم والأكاديمية الوطنية للطب لعقد اجتماع بهذا الخصوص بحذر تحرير الجينات في اللجنة البشرية للوقاية من الأمراض الأكثر خطورة، ولكن فقط عندما يتأكد العلماء أن هذه التقنية آمنة. أي تعديلات في الأجنة سوف تؤثر على جميع الخلايا في الفرد، وسيتم تمريرها إلى أطفاله. لذلك فمن الأهمية بمكان تجنب الأخطاء الضارة والآثار الجانبية. تثير هندسة الأجنة البشرية أيضا احتمال أن يقوم الباحثون بتصميم الأطفال حسب الطلب، حيث يتم تغيير الأجنة لأسباب اجتماعية وليست طبية؛ لجعل الشخص أكثر طولا، أو أكثر ذكاء، على سبيل المثال. ويمكن ان تشمل هذه الصفات آلاف الجينات، ومعظمها غير معروف. حتى في الوقت الحاضر، فإن الحصول على أطفال مصممين هو احتمال بعيد.

متى تكون هذه التقنية جاهزة للمرضى؟

السباق الآن هو على أشده لإيصال علاجات التحرير الجيني إلى العيادات والمستشفيات. وهناك عشرات من التجارب على كريسبر-كاس9 جارية أو مخطط لها، ومعظمها بقيادة الباحثين الصينيين لمكافحة مختلف اشكال السرطان. انطلقت أول تجربة من هذه التجارب في عام 2016، عندما اعطي الأطباء في مقاطعه سيتشوان الخلايا المناعية المحررة وراثيا لمريض بسرطان

الرثة المتقدم. ومن المتوقع اجراء المزيد من التجارب الأمريكية والأوروبية في السنوات القليلة المقبلة.

## ماهي الثورات العلمية القادمة في هذا المجال؟

### 1. تحرير القواعد النيروجينية

تحرير القواعد النيروجينية من ألطف أشكال تحرير الجينات، وهي لا تتضمن قطع الحمض النووي إلى قطع صغيرة، ولكن بدلا من ذلك تستخدم التفاعلات الكيميائية لتغيير حروف الشفرة الوراثية. إنها تبدو جيدة حتى الآن. في عام 2017، استخدم الباحثون الصينيون تقنية تحرير القاعدة لإصلاح الطفرات التي تسبب اضطرابا خطيرا في الدم يسمى "بيتا ثلاسيميا" في الأجنة البشرية.

### 2. الدفع الجيني

"الدفع الجيني" لديه القدرة على دفع جينات معينة من خلال مجموعة كاملة من الكائنات الحية. وتحقق تقنية الدفع الجيني تغييرات سريعة في الجماعات التي تتكاثر جنسياً، لأنها تعتمد على الجينات القادرة على الانتشار التفضيلي، من خلال تعاقب الأجيال. لقد استخدم العلماء تقنية "كريسبر" بالفعل في التعديل الوراثي للناموس وذبابة الفاكهة، وعلى سبيل المثال، يمكن استخدامها لجعل البعوض عقيما وبالتالي تقليل عبء المرض الذي ينشره البعوض. كما استطاع العلماء - من خلال الجمع بين تقنيتي كريسبر والدفع الجيني زيادة كفاءة نقل هذه التعديلات إلى النسل بشكل كبير. وبمجرد إجراء هذه التغييرات الجينية؛ فهي تنتشر بذاتها، وإذا خرجت من المعمل؛ فسينتشر تأثيرها في كل جيل جديد؛ وستخرج بسرعة عن حيز السيطرة.

وقد استخدم العلماء بجامعة كاليفورنيا في سان دييجو هذه الطريقة المجدعة، التي يُطلق عليها اسم "التفاعل المتسلسل المطفر وراثياً" لتعديل ذبابة الفاكهة وراثياً وأثار هذا البحث تخوفاً كبيراً وخطيراً بخصوص السلامة الحيوية، فعلى الرغم من أن هذا العمل أُجريت في معمل، إلا أنه في حالة هروب أيّ حشرة من الحشرات المعدلة وراثياً؛ سينتشر هذا التعديل على نطاق واسع؛ وتتناسل الحشرات في الجماعات البرية، على خلاف الناموس الذي يعتمد على مكامن بيئية معينة. ولهذا فإن هذه التقنية مثيرة للجدل إلى حد كبير وقد تكون لها عواقب بيئية هائلة غير مقصودة، وتؤدي إلى المخاطرة بحدوث إخلال في النظام البيئي على نطاق أوسع، وتتطلب مزيداً من النمذجة الرياضية؛ لتوقعها وحسابها.

### 3. تحرير الجينوم الفوقي

في بعض الأحيان لا ترغب في إزالة أو استبدال الجينات، ولكن ببساطة تثبط نشاطها. ولهذا فالعلماء يطورون الآن أدوات كريسبر للقيام بذلك، مما يتيح لهم المزيد من السيطرة على تقنيات التحرير الجيني أكثر من أي وقت مضى.

البريد الإلكتروني للكاتب: [tkapiel@sci.cu.edu.eg](mailto:tkapiel@sci.cu.edu.eg)

الموقع الإلكتروني للكاتب: <http://scholar.cu.edu.eg/tkapiel>

أستاذ التقنية الحيوية المساعد بكلية العلوم والآداب - جامعة الباحة، المملكة العربية السعودية، والعلوم، جامعة القاهرة، مصر.