

الدكتور عمر علي الأجنف وبحوثه حول مرض الباركنسون

د. عمر الأجنف

2017-02-06

البروفيسور عمر الأجنف ولد في ليبيا وحاصل على درجة الدكتوراه في الكيمياء الحيوية من جامعة كوينز بلفاست في المملكة المتحدة عام 1996، أتى إلى قطر منذ عامين، وهو حالياً، أستاذ علوم الحياة بكلية العلوم والهندسة في جامعة حمد بن خليفة، عضو مؤسسة قطر للتربية والعلوم وتنمية المجتمع، والقائم بأعمال المدير التنفيذي لمعهد قطر لبحوث الطب الحيوي، التابع لجامعة حمد بن خليفة. البروفيسور عمر الأجنف هو أيضاً عضو كريم في منظمة المجتمع العلمي العربي. البروفيسور الأجنف تمكن من تشكيل فريق علمي استقطب أكثر من 3.5 مليون دولار لتمويل مشاريع بحثية من عددٍ من مراكز تمويل البحوث المرموقة عالمياً وفي هيئة تحرير ست دوريات عالمية ويشترك في العديد من المؤتمرات العلمية والطبية كمتحدث رئيسي، وتصدر أبحاثه في المجلات العلمية المرموقة في مجال علم الأعصاب.

يعتبر البروفيسور عمر الأجنف وفريقه العلمي من الرواد في أبحاث مرض باركنسون كما له اكتشافات سجلت كبراءات اختراع باسمه. وقد قدم مؤخراً بحثاً علمياً يعنى بدراسة إمكانية توظيف بروتين الفا- سنيوكلين في سوائل الجسم الحيوية كأداة تشخيص مبتكرة لقدرتها على تقديم تشخيص باكراً للمرض ورصدها الدقيق لتقدمه. ويطمح البروفيسور عمر وفريقه العلمي إلى ما هو أبعد من ذلك وهو ترجمة هذه الاكتشافات والاختراعات إلى تطبيقات معتمدة من خلال دراسات سريرية معقّمة. وفي الآونة الأخيرة تمكن البروفيسور الأجنف وفريقه البحثي من تطوير أجسام مضادة مبتكرة قادرة على التعرف بشكل نوعي على المكونات المرضية للشلل الرعاشي، حيث ان مجال تشخيص وعلاج مرض باركنسون والأمراض العصبية الأخرى تعد من أهم التحديات الطبية وخاصة مع زيادة معدل أعمار الشعوب مما يؤدي إلى زيادة مضطردة في تكلفة الرعاية الصحية في المجتمع.

"باركنسون" هو ثاني أكثر الأمراض المرتبطة بتلف الخلايا العصبية انتشاراً على مستوى العالم (7 ملايين مريض) بعد مرض الزهايمر (44 مليون مريض)، وهما

يُعدان من أصعب التحديات الطبية التي تواجه العلماء اليوم. ويصنف "باركنسون" ضمن الأمراض المرتبطة بالتقدم في السن، إذ يبلغ معدل الإصابة بالمرض لدى من تتراوح أعمارهم بين 65 و69 عاماً، ستة من كل ألف شخص سنوياً، فيما يرتفع العدد لدى من تعدوا 85 عاماً ليصل إلى 26 من كل ألف سنوياً. ولم يتم التوصل حتى الآن إلى أسباب محددة للإصابة بهذا المرض، إذ تتفاوت ما بين التعرض للتلوث البيئي وصولاً إلى الاستعداد الوراثي للإصابة به. ويعد الباركنسون مرضاً قاتلاً يقضي على وظائف المخ، وتتوقع الجمعية الدولية لمكافحة الباركنسون أن يزداد عدد المصابين بالمرض إلى 130 مليوناً مع حلول عام 2050.

يتبع البروفيسور الأجنف منهجاً علمياً في البحث لا يقتصر على محاولة تقديم علاج يخفف من أعراض المرض فحسب، بل يذهب إلى ما هو أبعد من ذلك بكثير، حيث قال "أنا أعمل على المستوى الجزيئي للمرض لأتمكن من فهم آليته الإيمراضية على حيوانات التجارب". وأكد أن نتائج بحثه "ستفتح الطريق أمام إمكانية التوصل لعلاج معتمد وغير مكلف نسبياً، يساعد على إبطاء تطور المرض ومن ثم تحسين نوعية حياة المرضى"، وذلك بعد التأكد من فعالية هذه المركبات وعدم إحداثها لأي مضاعفات جانبية عند استخدامها على البشر. ويستخدم الدكتور الأجنف عيّنات وبيانات بيولوجية من مبادرة علامات تطور الباركنسون وهي دراسة ترعاها مؤسسة (مايكل جي فوكس) لبحوث الباركنسون، تقوم بجمع عيّنات من مرضى الباركنسون والمتطوعين للمراقبة بهدف معرفة المزيد عن مرض الباركنسون. وستستخدم دراسة جامعة حمد بن خليفة، التي أجريت في مختبر تم بناؤه خصيصاً لهذا الغرض داخل الجامعة في قطر، عيّنات من السائل الشوكي لـ 400 مشارك تقريباً في مبادرة علامات تطور الباركنسون تم تشخيص اصابتهم بمرض الباركنسون حديثاً، و(200) متطوّع للقيام بمراقبة الحالات.

وسوف يدعم تمويل المشروع، الذي مدته سنة واحدة، أنشطة بحثٍ مكثّفة ستستند إلى بحوث الدكتور عمر السابقة حول سلوك أحد البروتينات التي تُبيّن أنها تتراكم في جزء محدّد من الدماغ لدى المصابين بمرض الباركنسون. وسوف تنظر التحليلات التفصيلية للعيّنات المأخوذة من مبادرة علامات تطور الباركنسون التي تجري في جامعة حمد بن خليفة، في تواجد هذا البروتين في السائل الشوكي كمؤشر لتأكيد تشخيص المرض، وكذلك لرصد تطوّره بما يساعد في إيجاد أفضل العلاجات الناجحة للباركنسون.

ومن المفيد أن ندرج هنا ملخصات لأحدث بحوث البروفيسور عمر الأجنف حول مرض الباركنسون:

- Abstract 1:
- [Molecular Therapy, 2016 Apr;24\(4\):746-58. doi: 10.1038/mt.2015.232.](https://doi.org/10.1038/mt.2015.232)

Development of Nonviral Vectors Targeting the Brain as a Therapeutic Approach for Parkinson's Disease and Other Brain Disorders.

Parkinson's disease (PD) is a debilitating neurodegenerative disease characterized by tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability, for which there is no effective treatment available till date. Here, we report the development of nonviral vectors specific for neuronal cells that can deliver short interfering RNA (siRNA) against the α -synuclein gene (SNCA), and prevent PD-like symptoms both in vitro and in vivo. These vectors not only help siRNA duplexes cross the blood-brain barrier in mice, but also stabilize these siRNAs leading to a sustainable 60-90% knockdown of α -synuclein protein. Mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine rapidly develop PD-like symptoms which were significantly alleviated when SNCA was knocked down using our vectors. Together, our data not only confirm the central role of α -synuclein in the onset of PD, but also provide a proof of principle that these nonviral vectors can be used as novel tools to design effective strategies to combat central nervous system diseases.

باركنسون أحد الأمراض المرتبطة بتلف الخلايا العصبية ومن أبرز تظاهراته السريرية: الرعاش، تصلب العضلات وبطء الحركة. وإنه لمن المؤسف أنه إلى يومنا هذا لا يوجد علاج ناجع للمرض. في هذه الدراسة، هدفنا إلى تطوير ناقلات غير فيروسية قادرة على حمل جزيئات الحمض النووي الريبوزي المتداخلة الصغيرة تعرف اختصاراً (siRNA) لتثبيط الجين ألفا سنيوكلين في الخلايا العصبية، والحدّ بالتالي من تظاهرات باركنسون سواء على المستوى المخبري أو الحيوي. جزيئات siRNA تمكنت من اختراق الحاجز الدموي-الدماغي وتثبيط إنتاج البروتين ألفا- سنيوكلين بنسبة تصل إلى 60-90% في فئران التجربة. الفئران التي حقنت بالمادة الكيميائية MPTP أظهرت أعراضاً شبيهة بمرض باركنسون، إلا أن المعالجة بـ siRNA التي نقلت بالناقلات غير الفيروسية خففت هذه الأعراض إلى درجة ملحوظة. هذه الدراسة التي طرحناها مؤخراً أثبتت أولاً أن البروتين ألفا سنيوكلين يلعب دوراً بارزاً في مرض الباركنسون، كما أنها قدّمت ثانياً دليلاً ملموساً أن مثل هذه الناقلات غير الفيروسية يمكن أن توظّف

لتطوير علاجات ناجحة لمرض باركنسون وربما غيره من الأمراض المرتبطة بتلف الخلايا العصبية.

- Abstract 2:
- [Movement Disorders. 2016 Oct;31\(10\):1535-1542. doi: 10.1002/mds.26754.](#)
- Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression.
- Parkinson's disease (PD) diagnosis is mainly based on clinical criteria, with a high risk of misdiagnosis. The identification of reliable biomarkers for disease diagnosis and progression has a key role for developing disease-modifying therapies.
- In this article, we investigated the longitudinal changes of CSF α -synuclein species in early PD patients and explored the potential use of these species as surrogate biomarkers for PD progression. We used our newly developed enzyme-linked immunosorbent assay systems for measuring different forms of α -synuclein, such as oligomeric- α -synuclein, phosphorylated- α -synuclein at serine 129, or total- α -synuclein in CSF from the longitudinal Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy for Parkinsonism study cohort (n = 121). CSF Alzheimer's disease biomarkers (total-tau, phosphorylated-tau, A β 40 , and A β 42) were also measured for this cohort.
- Interestingly, total- α -synuclein and oligomeric- α -synuclein levels significantly increased during the 2-year Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy for Parkinsonism study follow-up period, whereas phosphorylated- α -synuclein at serine 129 levels showed a longitudinal decrease. We have also noted an association between a change of the oligomeric- α -synuclein/total- α -synuclein ratio and a worsening of motor signs, in particular in the postural-instability and gait-difficulty dominant PD group. A strong positive correlation between the changes in CSF total- α -synuclein and oligomeric- α -synuclein during the 2-year Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy for Parkinsonism study was also noted (r = 0.84, P < .001). Our data show that CSF α -synuclein species have a dynamic pattern along the course of the disease, supporting their possible role as progression biomarkers for PD and their link with PD clinical phenotypes.

التغيرات الطولية في البروتين ألفا سنيوكلين ترصد تطور مرض باركنسون

لا زال تشخيص مرض باركنسون إلى يومنا هذا يعتمد على التظاهرات السريرية للمريض، الأمر الذي يؤدي إلى ارتفاع معدّل التشخيص الخاطئ. إنّ تطوير أدوات تشخيصية مبتكرة قادرة على تقديم تشخيص باكر للمرض والرّصد الدقيق لتقدمه تعدّ على درجة عالية من الأهميّة. ركّزنا في هذه الدراسة على رصد تغيّرات البروتين ألفا سنيوكيلين عند مرضى باركنسون في مراحل المبكرة لاكتشاف الدور الذي يمكن أن يلعبه البروتين كأداة تشخيصية لرصد تطورات المرض. كنّا قد طوّرنا مؤخرًا مجموعة من اختبارات "الإليزا" أو المُقايِسَةُ الافتِصَاصِيَّةُ المَناعِيَّةُ لِلإِنزِيمِ المُرْتَبِطِ، لقياس تركيز بروتين ألفا سنيوكيلين ومجموعة واسعة من الأشكال المعدّلة من البروتين مثل الشكل الأوليفمري والشكل المفسفر في سوائل الجسم الحيوية. تضمّنت الدراسة عينات السائل الدماغي الشوكي من 121 مريض باركنسون من الدراسة السريرية الطولية التي عرفت اختصارًا باسم DATATOP، حيث ركّزنا هنا على عينات المرضى من السنتين الأوليتين فقط من المتابعة. الجدير بالذكر أنّنا وجدنا زيادة طولية في التركيز الكلي للبروتين ألفا سنيوكيلين والشكل الأوليفمري منه على مدى العامين الأوليين، بينما لاحظنا تراجعًا في تركيز الشكل المفسفر من البروتين. لاحظنا أيضًا أن نسبة تركيز الشكل الأوليفمري إلى التركيز الكلي للبروتين قد ارتبطت بتدهور الأعراض الحركية عند المرضى، في حين ارتبطت التغيرات في تركيز الشكل الأوليفمري مع التغيرات في التركيز الكلي للبروتين على مدى العامين. تشير النتائج التي توصلنا إليها في هذه الدراسة إلى أن البروتين ألفا سنيوكيلين وأشكاله المعدّلة تظهر نمطًا ديناميكيًا عبر تقدّم المرض، الأمر الذي يدعم إمكانية توظيفها كأدوات تشخيص وتحرّي لسير مرض باركنسون بمختلف أشكاله السريرية.

بريد الكاتب الإلكتروني: aelagnaf@hbku.edu.qa