

SAC

الانيميا المنجلية



إعداد الطالبة:

فاطمة يحيى فرج المالكي

أستاذة المقرر:

نعمة أحمد محمد النباتي

الفهرس:

1 امراض الدم / الانيميا المنجلية SAC

2 تشخيص و علاج المرض

3 أسئلة شائعة

4 درجات فقر الدم المنجلي

5 كيف يورث المرض وماهي اعراضه

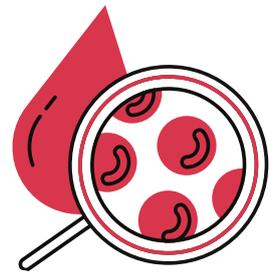
6 كيف تتم الوقاية منه

7 تطوير الاستراتيجيات العلاجية التي تستهدف الأنيميا المنجلية

11 الفرق بين خلايا الدم الطبيعية و خلايا الدم المنجلية

12 أهمية تقنية و CRISPR/CAS

أمراض الدم : الأنيميا المنجلية SAC



ينتج الجسم خلايا الدم الحمراء الطبيعية و تكون مرنة و مستديرة تتحرك بسهولة من خلال الأوعية الدموية. أما في فقر الدم المنجلي ، تصبح خلايا الدم الحمراء جامدة ولزجة وتتشكل مثل المنجل أو أقمار الهلال.

هذه الخلايا غير منتظمة الشكل يمكن ان تتعثر في الأوعية الدموية الصغيرة ، و التي يمك أن تبطئ أو تمنع تدفق الدم و الأكسجين إلى أجزاء من الجسم . تعيش خلايا الدم الحمراء لمدة 120 يوماً قبل ان يحتاج الجسم الى استبداله . لكن الخلايا المنجلية تموت عادة خلال 10 الى 20 يوماً . مما يترك نقصاً في خلايا الدم الحمراء مسبباً (فقر الدم)

فقر الدم المنجلي هو مرض ينتج فيه الجسم خلايا دم حمراء غير طبيعية الشكل مثل الهلال او المنجل ، وهو مرض وراثي وليس معدياً ، ويؤثر في الملايين في جميع أنحاء العالم. تعيش خلايا الدم الحمراء الطبيعية 120 يوماً ، لكن الخلايا المنجلية تستمر فقط 10 الى 20 يوماً ، ويمكن اكتشاف هذا المرض عن طريق تحاليل الدم وليس له علاج نهائي . لكن هناك أدوية يمكن أن تخفف الألم وتساعد على منع المشاكل المرتبطة بهذا المرض.

الأسباب :

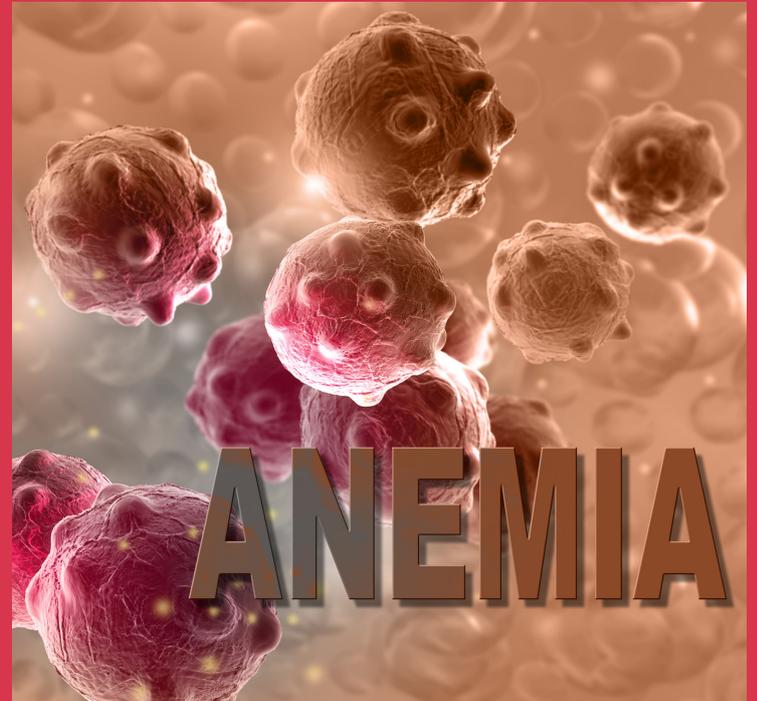
خلل في الجين. المسؤول عن تكوين الهيموجلوبين بالجسم ، مما يغير شكل خلايا الدم الحمراء لتصبح غير مرنة و لزجة.

الأعراض :

علامات و أعراض فقر الدم المنجلي. و التي تختلف من شخص لأخر وتتغير مع مرور الوقت و تشمل :

- شحوب البشرة.
- التعب و الإرهاق.
- آلام شديدة.
- مشاكل في الرؤية.
- تورم مؤلم للقدمين و اليدين.
- نوبات ألم مزمنة.
- تأخر النمو.
- تكرار الإصابة بالعدوى البكتيرية.

فقر الدم المنجلي هو نوع وراثي اي انه ينتقل عن طريق الجينات من الآباء إلى أطفالهم ، أي أنه ليس معدياً و لا يمكن للشخص التقاطه (مثل :البرد او العدوى) من شخص لأخر.



التشخيص:

يتم التشخيص من قبل الطبيب بعد دراسة الأعراض و. التاريخ المرضي للبالغين و الأطفال . وعمل تحاليل الدم لفحص الهيموجلوبين ، أما إن كان المريض مصاباً بالمرض ، فقد يقترح الطبيب اختبارات إضافية للتحقق من المضاعفات المحتملة .

عوامل الخطورة:

يكون كل من الأم و الأب حاملين .
يكون كل من الأم و الأب مصابين .
أحدهما مصاب و الآخر حامل

العلاج:

ليس هناك علاج نهائي ، لكن هناك أدوية تساعد على منع المشكلات المرتبطة بهذا المرض مثل :
أدوية تخفف الألم .
مكملات حمض الفوليك لتقوية خلايا الدم السليمة .
التطعيم و المضادات الحيوية للوقاية من العدوى .
في الحالات الشديدة قد يحتاج المريض إلى نقل الدم أو الجراحة .

المضاعفات:

فقر الدم المنجلي يمكن أن يؤدي إلى مجموعة من المضاعفات ، بما في ذلك:

- السكتة الدماغية .
- متلازمة الصدر الحادة التي تسبب ألماً في الصدر وحمى وصعوبة في التنفس .
- ارتفاع ضغط الدم في الرئتين (ارتفاع ضغط الدم الرئوي) .
- تلف الأعضاء بما في ذلك الكلى و الكبد و الطحال .
- العمى .
- قرحة الساق .
- حصى المرارة .
- العجز الجنسي .

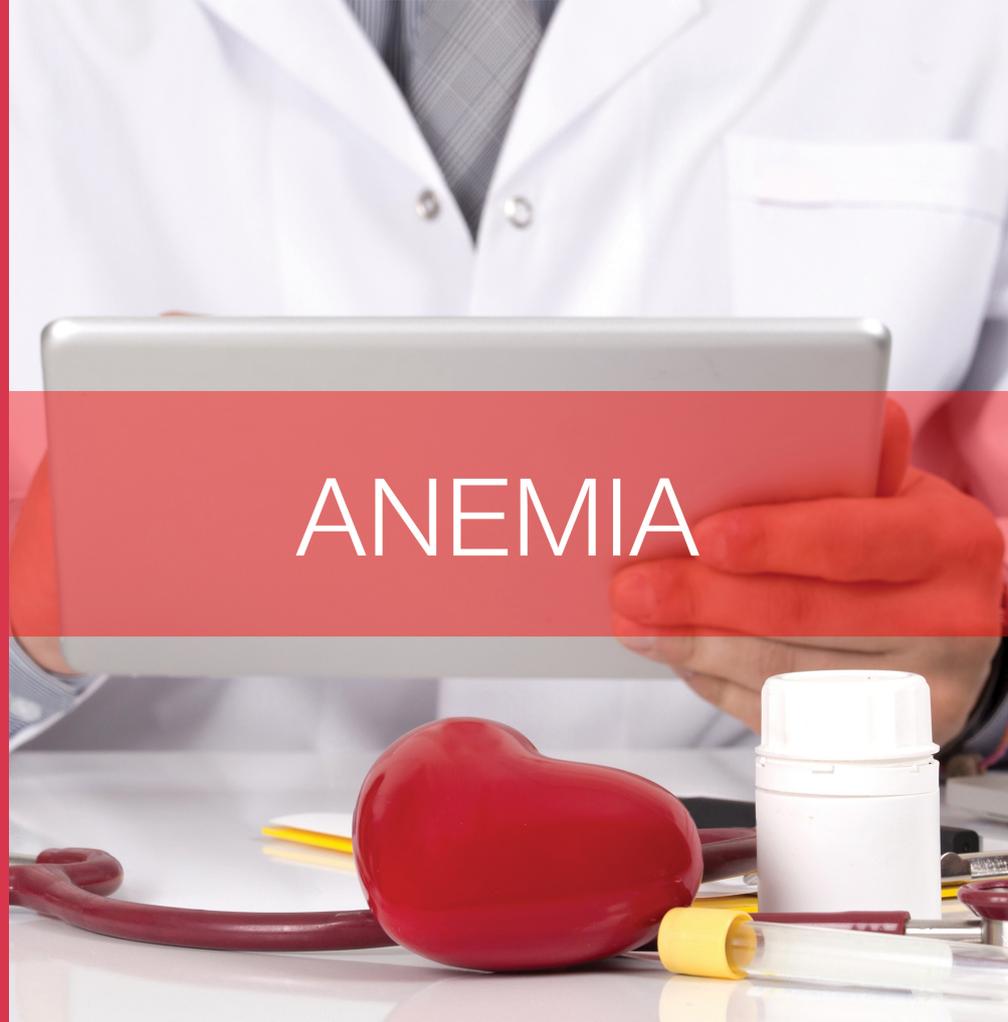
الوقاية:

الالتزام بإجراء الفحص الطبي الشامل قبل الزواج يساعد على الحد من انتقال مرض الانيميا المنجلية بين الأجيال .

إذا كانت مصاباً بالانيميا

المنجلية فيجب عليك:

- الإكثار من السوائل و اتباع حمية صحية .
- عدم التعرض للأجواء شديدة البرودة أو الحرارة .
- تجنب الأماكن المرتفعة مثل الطائرات و غيرها .
- احرص على توفير اوكسجين كافٍ أثناء الرياضة و عند تواجدك في المناطق الجبلية .



أسئلة شائعة:

ما الفرق بين الأنيميا المنجلية و أنيميا نقص الحديد(فقر الدم) ؟

الأنيميا المنجلية هي تكسر كريات الدم الحمراء ، بينما في فقر الدم تكون خلايا الدم الحمراء سليمة، لكن عددها أقل من المستوى الطبيعي.

هل هناك فرق بين حامل المرض و المصاب به ؟

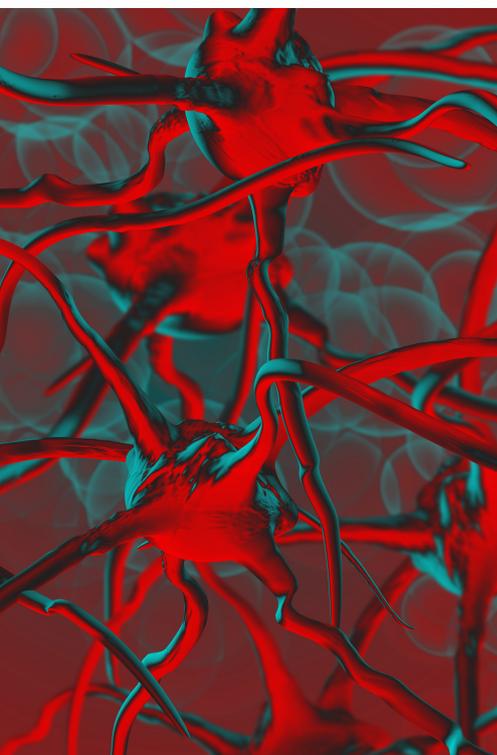
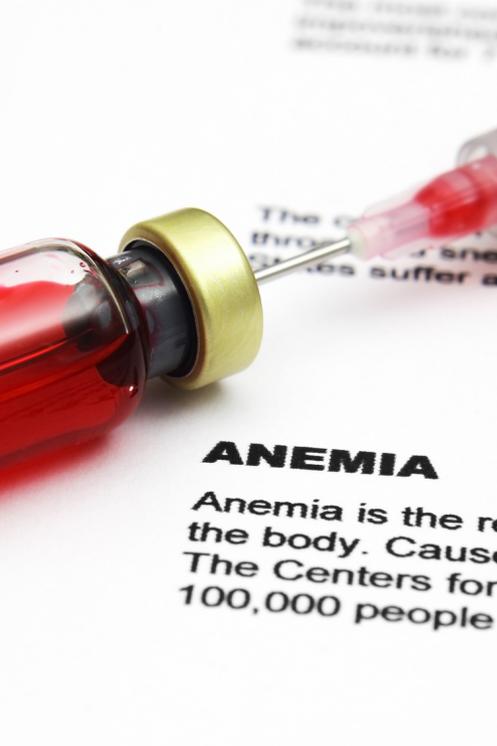
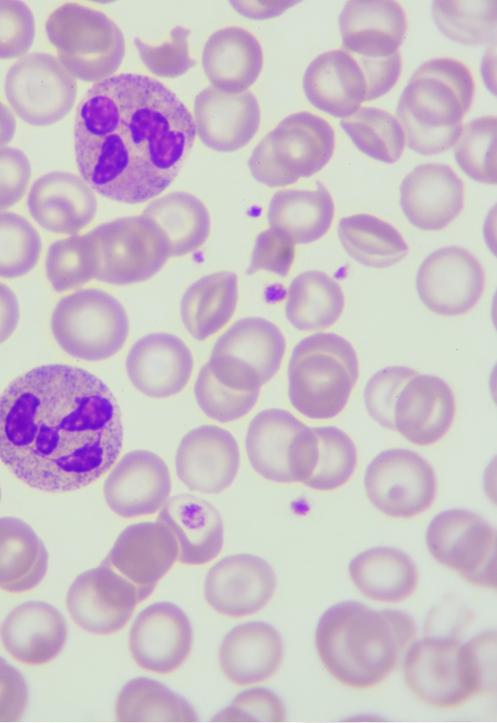
الأنيميا المنجلية هي تكسر كريات الدم الحمراء ، بينما في فقر الدم تكون خلايا الدم الحمراء سليمة، لكن عددها أقل من المستوى الطبيعي.

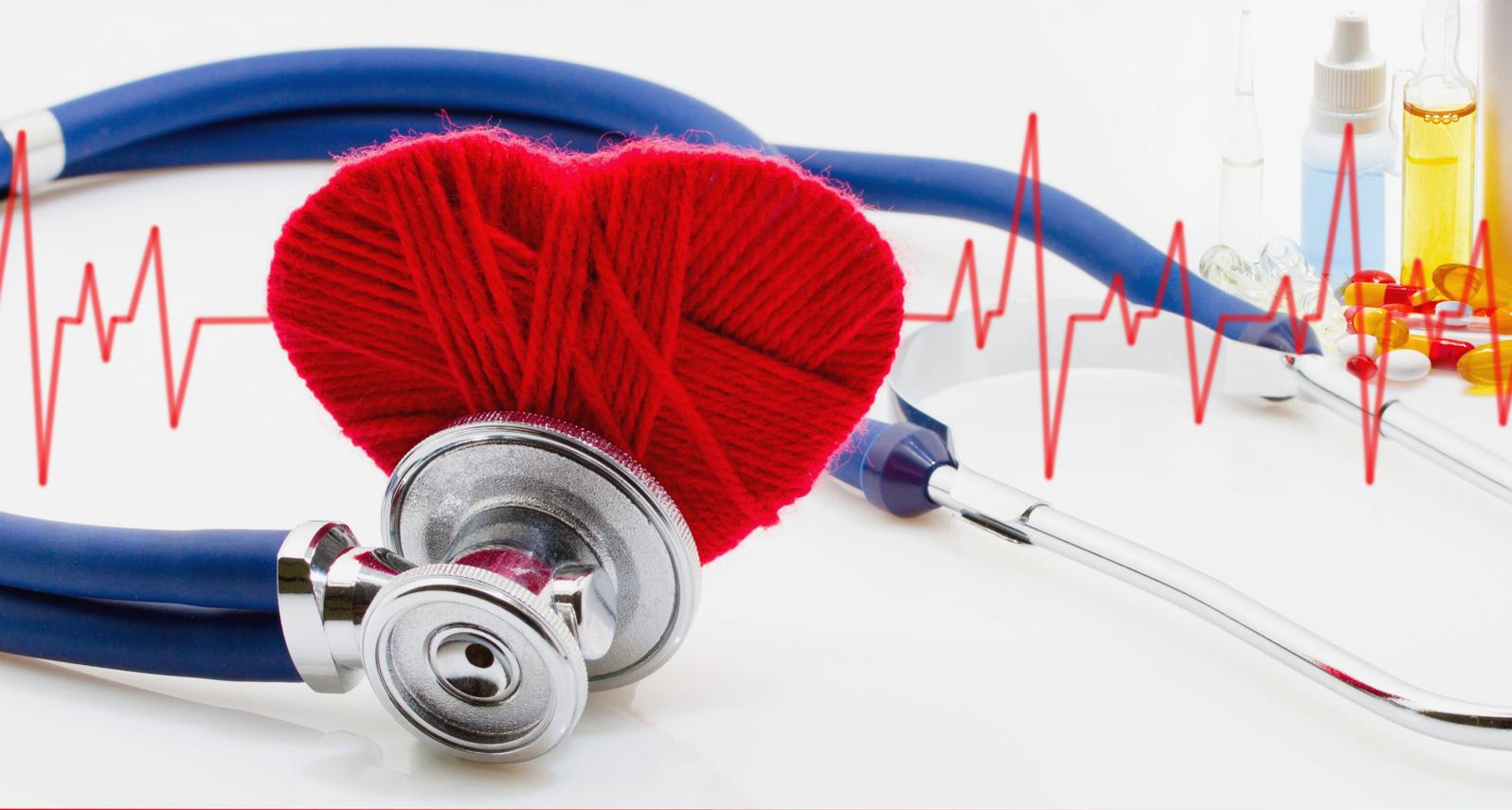
هل يمكن أن يتطور الشخص من حامل لمرض الخلايا المنجلية إلى مصاب به ؟

لا ، لا يمكن أن يتطور في الشخص من حامل للمرض إلى مصاب به ، لكن بالنسبة لحاملين مرض الخلايا المنجلية يمكنهم تمرير الجين لأطفالهم .

ما هي الاحتياطات التي يجب ان يأخذها الشخص الحامل للمرض ممارسة الرياضة؟

يجب أن يأخذوا في الاعتبار الاحتياطات نفسها التي يمكن أن تمنع الإصابات و الأمراض المرتبطة بالتمارين و تشمل مراعاة الحرارة و الرطوبة ، و شرب السوائل الكافية ، واستراحة الراحة حسب الحاجة ، وعدم تجاوز المستوى الحالي من اللياقة البدنية.





ANEMIA

درجات فقر الدم المنجلي

الهيموجلوبين SS

المعروف أيضاً بأسم فقر الدم المنجلي. عادة ما يكون أشد أنواع فقر الدم المنجلي خطورة . كما أنه أكثرها انتشاراً.

الهيموجلوبين SC

ثاني أكثر الأنواع انتشاراً . يسبب أعراضاً معتدلة عادة مقارنة بالأنواع الأولى .

الهيموجلوبين Sالثلاسيما

تشمل الأنواع النادرة: SD-SE-SO و عادة لا تسبب أعراضاً شديدة.

تختلف درجات فقر الدم المنجلي تبعاً لنوعه . إذ هناك عدة أشكال مختلفة من مرض الخلايا المنجلية . ويعتمد النوع الذي ترثيه أنت أو طفلك على عدة أشياء . أهمها نوع الهيموجلوبين غير الطبيعي لديك أو لدى طفلك . وتشمل هذه الأنواع:

سمة الخلايا المنجلية

سمة الخلية المنجلية هو مصطلح يطلق عندما يرث أحد الأشخاص الجين المتحور (الهيموجلوبين S) من أحد الوالدين . بينما يكون الجين الآخر الذي يرثه جين هيموجلوبين طبيعي . فيحمل هؤلاء الأشخاص سمة الخلايا المنجلية . فلا يصابون بفقر الدم المنجلي . ولكنهم يصبحون حاملين لجين غير طبيعي قد ينقلونه للجيل الثاني . في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة . تتطلب برامج فحص حديثي الولادة اختبار جميع الأطفال للكشف عن مرض الخلايا المنجلية بعد فترة وجيزة من الولادة .

كيف يورث المرض ؟

إن فقر الدم المنجلي مرض وراثي أي ينتقل من الوالدين إلى الأبناء وتكون وراثته من النوع الجسدي المتنحي أي ينتقل عن طريق الكروموزومات (الصبغيات) الجسمية و لا علاقة للصبغي الجنسي بهذا المرض. و بالتالي تكون إصابة الذكور و الإناث بنفس النسبة . ولا يحدث المرض عند الطفل إلا إذا ورث صفة المرض من كلا والديه أما إذا ورث صفة المرض من كلا والديه أما إذا ورث صفة المرض من أبيه أو أمه فقط فإنه يكون حاملاً للمرض و ليس مصاباً به لكنه يستطيع أن ينقله إلى أولاده .

أهم أعراض المرض هي:

نوبة الألم

يحدث عند مرضى فقر الدم المنجلي نوبة متقطعة من الألم سببها نقص التروية عن الأعضاء و النسيج المختلفة لأن الكريات الحمراء المنجلية تتجمع وتسد الأوعية الدموية الصغيرة. غالباً ما تصاب العظام بهذه النوبة وقد تحدث أيضاً في البطن مسببة ألماً قد يقلد التهاب الزائدة.

التهاب الأصابع

يحدث تورم في أصابع اليدين و القدمين عند مريض فقر الدم المنجلي و يكون عادة العلامة الأولى الدالة على المرض حيث يحدث بين عمر 6 شهور -8 سنوات.

الالتهابات الجرثومية

يتعرض مرض فقر الدم المنجلي للالتهابات الجرثومية أكثر من غيرهم بسبب ضعف مناعتهم وتأثر وظيفة الطحال و أشيع هذه الالتهابات هي ذات الرئة (التهاب الرئة) و التهاب العظم والنقي و التهاب السحايا .

تشظي الطحال و احتقان الكبد

إن الطحال و الكبد عضوان هامان في عملية التخلص من الكريات الحمراء المنجلية . وقد تتسرع هذه العملية فجأة فيتجمع الدم في الطحال الذي يتضخم وتدعى هذه الحالة تشظي الطحال وقد تسبب فقر دم شديد (حالة صدمة) يؤدي إلى الوفاة . قد يتضخم الكبد ويحتقن بالدم . ويؤدي ضعف وظيفة الكبد إلى إصفرار العين (اليرقان) وقد تحدث حصيات المرارة و التهابها.

كيف نتر الوقاية؟

- ١- إعطاء اللقاحات للوقاية من حدوث الالتهابات حيث يعطي لقاح المكورات الرئوية ولقاح الانفلونزا ولقاح المستدميات النزلة Hib ولقاح التهاب الكبد B
- ٢- إعطاء السوائل بكميات كافية.
- ٣- عدم التعرض للبرد وتدفئته المريض جيداً خاصة في أشهر الشتاء .
- ٤- التغذية الجيدة المتوازنة .
- ٥- إعطاء حمض الفوليك.
- ٦- هناك دواء يرفع الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea يعمل على منع حدوث النوبات المؤلمة ويحث على تركيب الخضاب الجنيني F لكن الاستجابة له متنوعة وقد يكون ساماً لنقي العظم ،
- ٧- المعالجة الوقائية بالبنسلين للوقاية من الانتانات الخطيرة.
- ٨- الابتعاد عن زواج الأقارب في العائلات المصابة.

كيف يتر تشخيص المرض؟

يتم تشخيص المرض برؤية الكريات الحمراء المنجلية تحت المجهر (اللطخة الدموية). كذلك باختبار الحلوية الذي يكشف الخضاب S غير الطبيعي . أما تأكيد التشخيص فيتم برحلات الخضاب الكهربائي الذي يحدد كمية الخضاب S ونسبته كما يحدد أيضاً الخضابات الأخرى الموجودة عند المريض . يمكن التشخيص قبل الولادة عن طريق بزل السائل الأمنيوسي أو إجراء خزعة الزغابات الكوربونية حيث يتم تحليل DNA في العينة المأخوذة.

تطوير الإستراتيجيات العلاجية التي تستهدف الأنيميا المنجلية SAC

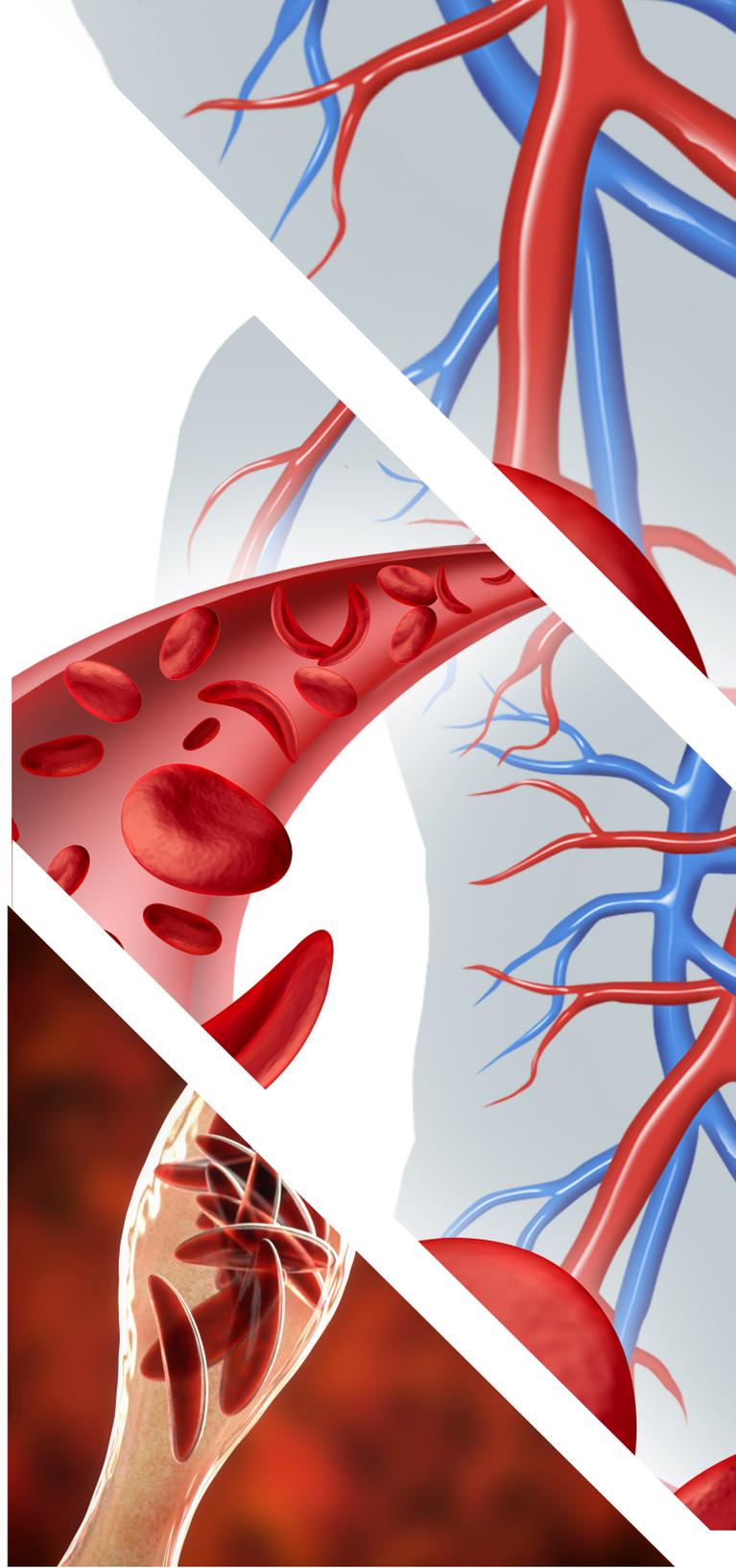
العلاج بهيدروكسي يوريا HYDROXYUREA

في عام 1998 م وافقت ادارة الأغذية و العقاقير FDA على إستخدام هيدروكسي يوريا في علاج البالغين المصابين بالأنيميا المنجلية ومع ذلك كان لا يزال العلاج به مثيراً للجدل بسبب سميته في بعض الحالات المبلغ عنها. بعض العقاقير اثبتت أن بلمرة Hb يبدأ بسبب زيادة نفاذية غشاء كريات الدم الحمراء الذي يسمح بدخول ايونات الكالسيوم وفقدان أيونات البوتاسيوم و الماء مما يؤدي إلى جفاف شديد وصلابة في كريات الدم الحمراء ويعتبر هيدروكسي يوريا الذي يعمل على الحد من عدد خلايا الدم البيضاء من خلال العمل كمتبرع لأكسد النيتريك في خلايا الدم . و إحدى العوائق الأساسية لإستخدام هيدروكسي يوريا هي سمية الخلايا فعندما يتم زيادة التأثير العلاجي وتزيد السمية وتلاحظ هذه الآثار السلبية عند الاستخدام المطول للدواء . و تم إجراء بعض التجارب ذات شواهد خاصة لمريض بعمر 18 سنة لتقييم الفوائد و مخاطر العلاج بين البالغين ووفقاً لهذه الدراسة ثبت أن العلاج الذي بدأ بعد سن الاربعين يرتبط بمخاطر أقل مع إظهار إنخفاض كبير في المرضى البالغين . و كانت الأدلة المبكرة تدعم إستخدام الاطفال للعلاج غير كافية . ولم توجد تحاليل نتائج مرضيه متقدمة لإستخدامه بين الاطفال.

نقل الدم

BLOOD TRANSFUSION

يرتبط مرض الانيميا المنجلية SCA بتعقيدات سريرية تتراوح بين نوبات متكررة من الأزمات الحادة الوعائية و تحت شدة هذه الالام غالباً ما يكون نقل الدم منقذ لحياة مرضى الأنيميا المنجلية SAC. لقد كان نقل الدم وسيلة تقليدية لإدارة هذا المرض من عقود يُجرى نقل الدم في البالغين و الاطفال باستثناء الحوامل و المرضى من الأنيميا المنجلية SAC و أثبت ان نقل الدم المتكرر قد يخفف أعياء المرض و المضاعفات المرتبطة بمرض الانيميا المنجلية مثل السكتات الدماغية في كلاً من البالغين و الأطفال المرضى و يُجرى نقل الدم للمريض عندما تصبح حالته شديدة وذلك من أجل تخفيض مستوى الهيموجلوبين الغير سوي ولتعزيز الهيموجلوبين الطبيعي في الدم .



الخلايا الجذعية STEM CELL

تعرف الخلايا الجذعية بكونها خلايا غير ناضجة قادرة على التحول إلى أي نوع آخر في الجسم و لها القدرة على الإنقسام و التكاثر . و يعتقد خبراء البحث الطبي انها قادرة على علاج كثير من الامراض المزمنة. و يوجد نوعين من الخلايا الجذعية فالنوع الأول هو الخلايا الجذعية الجنينية و هي التي تتكون في المراحل الاولى من تكوين الخلايا و تتميز بقدرتها على بناء كل الانسجة في اجسامنا يتم الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية من الأجنة . فقد اثبتت أسئلة و قضايا متعددة بشأن اخلاقيات ابحاث الخلايا الجذعية الجنينية ومدى مشروعيتها . اما النوع الثاني من الخلايا الجذعية هي الخلايا البالغة و هي تمتلك القدرة على تعويض الجسم بما فقده من خلايا متخصصة.

العلاج بنخاع العظم BMT

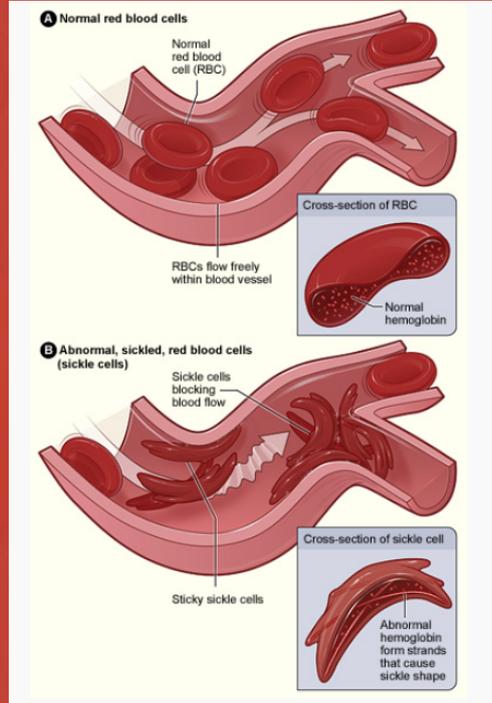
على الرغم من تحسن فهمنا الفيزيولوجي لمرض الأنيميا المنجلية ونتائج العلاج بشكل كبير ، فإن نسبة عالية من المرضى ما زالوا يعانون من مرض مزمن و انخفاض معدل العمر المتوقع. حتى مع استخدام سبل العلاج المتوفرة مثل نقل الدم الذي يمكن ان يتطور معه الاعتلال الوعائي الدماغى و التدهور العصبي حتى لو اجريت عمليات نقل منتظمة و على الرغم من أن العلاجات الجديدة المستندة الى الادوية و علاجات التصحيح (إضافة الجينات) فإن زرع الخلايا الجذعية اليمماتوجينية لا يزال هو العلاج الوحيد الذي يقدم علاجاً دائماً للمرضى المصابين بالانيميا المنجلية ويمكن أن يؤدي إلى استقرار أو تحسين وظيفة الجهاز وزيادة جودة الحياة .

ويستخدم لزراعة HSCT طريقتان الأولى باستخدام الجهات المانحة الشقيقة المتطابقة. MSD وتعني اخذ الخلايا المراد زراعتها في دم المريض من أقرباء المريض . اما الطريقة الثانية تكون باستخدام جهات مانحة من غير اقرباء المريض ومن المرجح ارتفاع معدل GVHD مرض رفض الجزء المزروع في هذا النوع من الزراعة حيث يعزى ذلك الى نوع التكييف المستخدم في الزرع و لا يعني ان زراعة MUD في حد ذاتها غير مناسبة لمرضى الأنيميا المنجلية ويمكن تمديد تجمع المانحة للمرضى الذين يعانون ويستخدم السايكلوفوسفاميد بعد الزرع بجرعات عالية عند زرع النخاع العظمي من متبرعين غير متشابهين لكي يؤدي إلى انخفاض معدلات GVHD العادة و المزمنة.

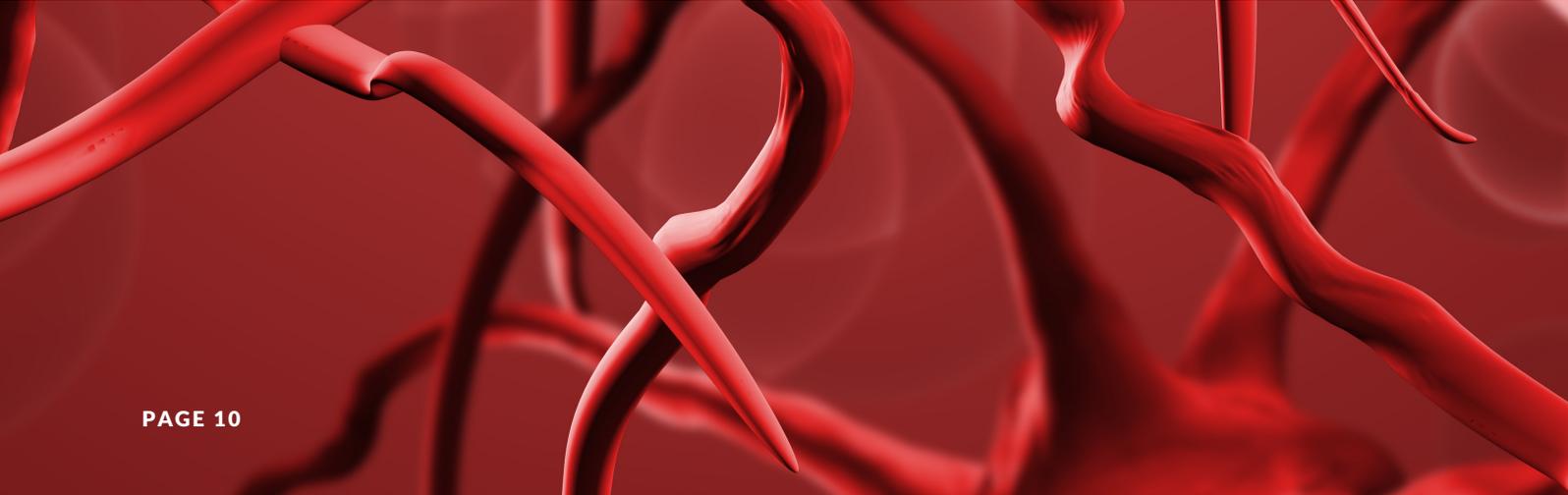
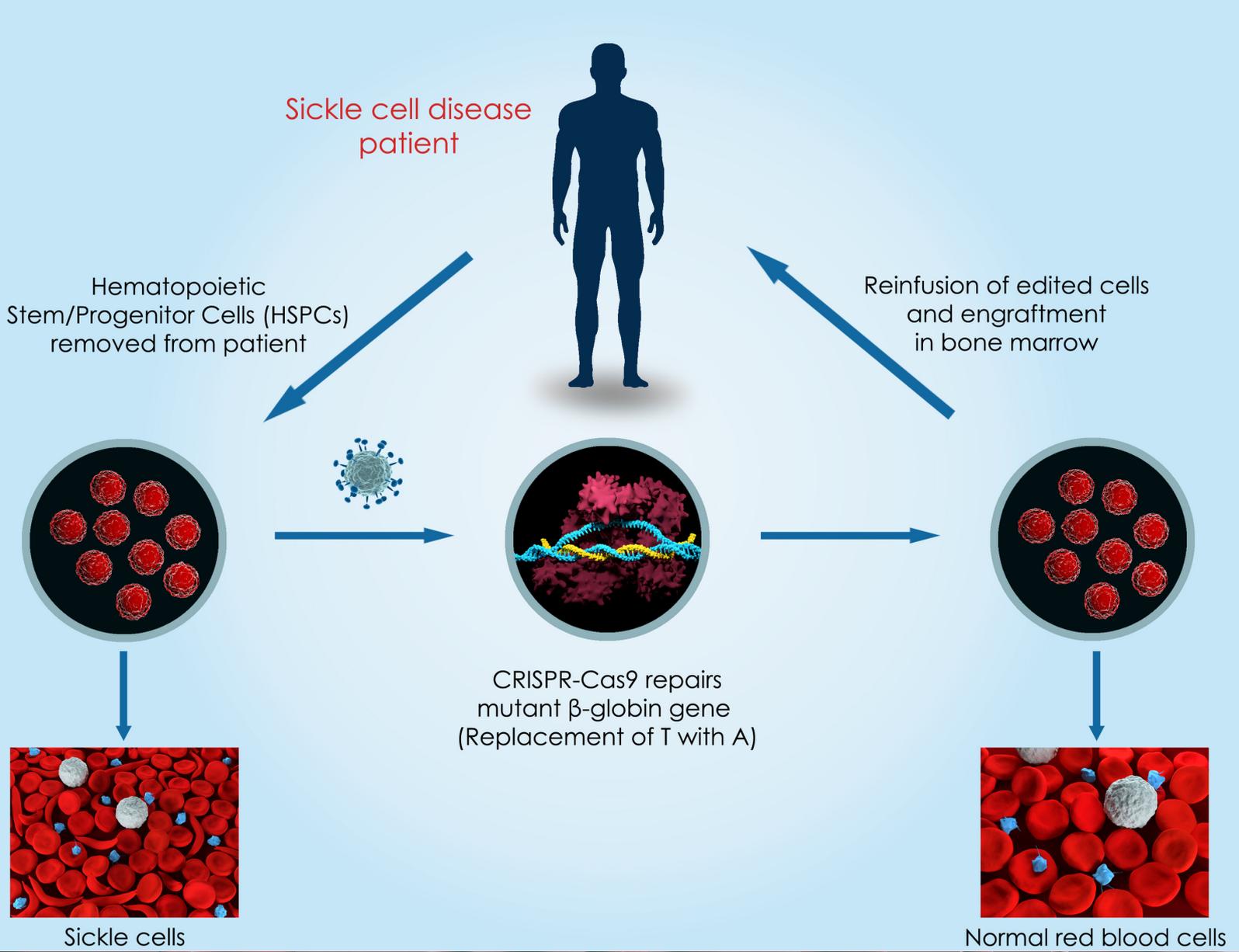
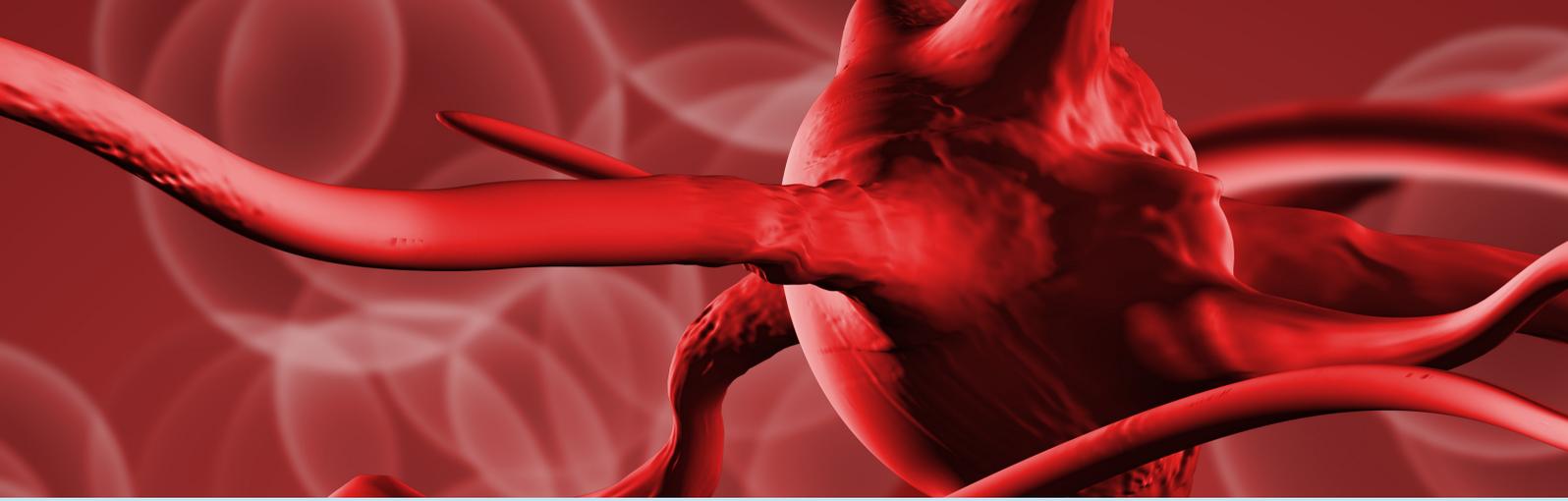
إمكانية علاج الأنيميا المنجلية بتقنية CRISPR/CAS9

النهج المثالي هو إصلاح الطفرة التي تؤدي الى ظهور المرض و إن إصلاح أو استبدال جين β -globin ليس فكرة جديدة . لكن الباحثين وجدوا وعداً جديداً في السهولة النسبية لتقنية CRISPR وتحقيق النجاح المبكر في نماذج الفئران .

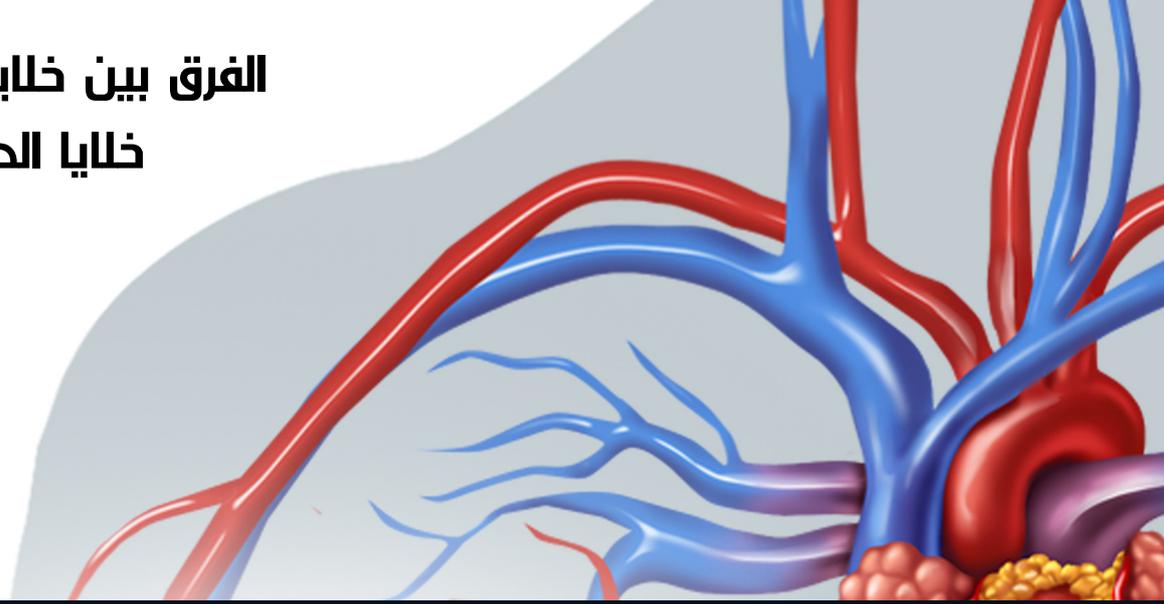
المواد اللازمة ل CRISPR يمكن الوصول اليها بسهولة ويحتاج الباحثون فقط الى انزيم يقطع ال DNA مثل نازع النواة الداخلي cas9 وجزيء دليل RNA الذي يوجه الإنزيم لخفض الجين المثير للإهتمام فبدلاً من ترك الخلية لإجراء إصلاحات خاصة بها عرضة للخطأ بالنسبة الى تخفيضات CRISPR/cas9 المستتعة . يقدم الباحثون مزيداً من التوجيه عن طريق توصيل سلسلة من الحمض النووي تحتوي على القصاصات المصححة لتسلسل اليموجلوبين -وهو نوع من التكرار يسمى هذا الاسلوب إصلاح اليموجلوبين موجه. يقول بورتبوس إن جزءاً من التحدي هو إدخال الحمض النووي المساعد في الخلية إذا تم تسليمها كجزيء عار. عن طريق الانطلاق للخلية بحقل كهربائي يفتح مؤقتاً غشاء الخلية ، فلن يستمر طويلاً . وتشعر الخلية بأنها غزت وتكسر الحمض النووي "الأجنبي" ولمواجهة ذلك أخذت مجموعة ابحاث بورتبوس مستوحاة من العلاج الجيني . فهي تستخدم فيروساً لتوصيل دليل الإصلاح على شكل دائرة من ال DNA تسمى البلازميد



خلايا الدم الحمراء الطبيعية التي تتدفق بحرية من خلال الأوردة. يظهر الشكل قطاع عريض من خلايا الدم الحمراء الطبيعية مع الهيموغلوبين الطبيعي تظهر خلايا الدم الحمراء المنجلية غير الطبيعية، تلتصق وتتجمع عند نقطة التفرع في الوريد. وتظهر الصورة قطاع عريض من خلية المنجل مع خيوط طويلة مبلعمة تمتد وتشوه شكل الخلية



الفرق بين خلايا الدم الطبيعية و خلايا الدم المنجلية

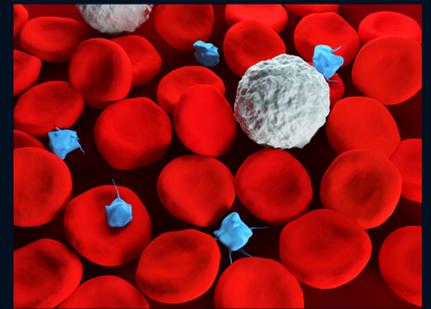
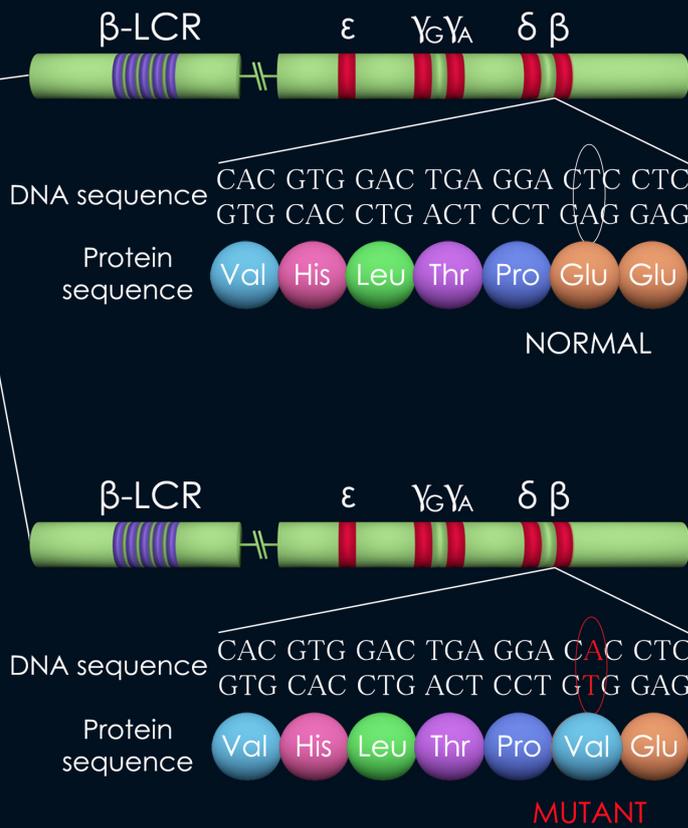


Sickle cell disease (SCD)

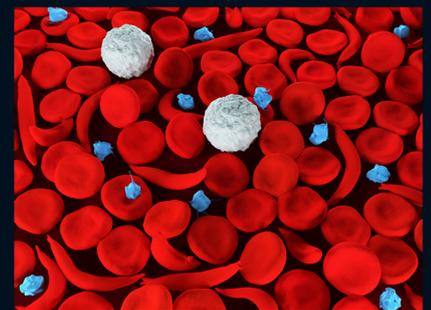
β -globin gene cluster (11p15.4)



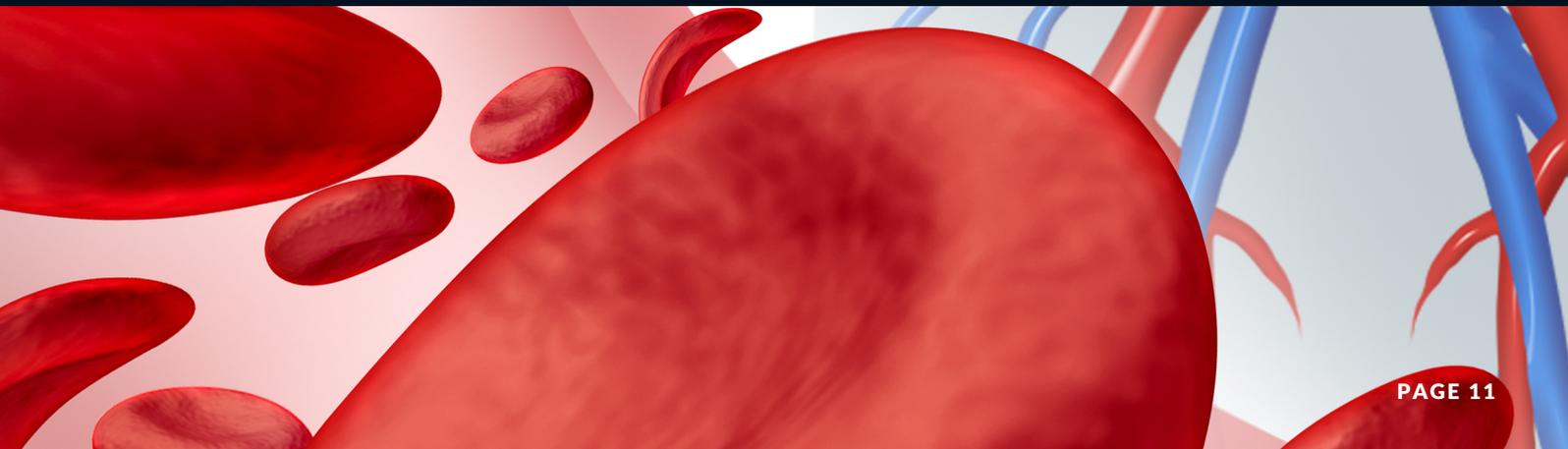
Chromosome 11



Normal red blood cells



Sickled red blood cells



أهمية تقنية CRISPR/CAS9 في المعالجة الجينية للأمراض الوراثية

تقنيات التحرير الجيني هي مجموعة من التقنيات التي تمنح العلماء القدرة على إضافة أو إزالة أو إستبدال جين واحد أو أكثر من جينوم في الكائن الحي وخلال العشرين سنة الماضية تم تطوير العديد من تقنيات التعديل الجيني لدراسة الجينات البشرية و معالجة الامراض الوراثية وقد اتاح التقدم في تقنيات تحرير الجيني لدراسة الجينات البشرية و معالجة الامراض الوراثية و قد اتاح التقدم في تقنيات تحرير الجينوم مثل نيوكليز اصابع الزنك و نيوكليز المستجيبات الناشطة للعلماء أن يستهدفوا بدقة اي جينات مهمة ، ومع ذلك فإن هذه المنهجيات مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً . لأنها تنطوي على خطوات معقدة تتطلب وقتاً لهندسة البروتين و على عكس تقنيات التحرير الجيني السابقة فإن تقنية CRISPR/cas9 تتضمن اساليب تصميم واستنساخ بسيطة تسمح بالتعديل بدقة او كفاءه اعلى من التقنيات الاخرى ، بالإضافة الى قدرتها على استهداف مواقع متعددة في نفس الوق و في نفس الخلية مما يسمح بتحرير جينات متعددة في آن واحد بخلاف تقنيات التحرير الجيني الاخرى

SSCA

