أعواز المناعة الفطرية: مجموعة من الأخطاء المناعية الخلقية المؤهبة حصريا لأمراض شائعة

Innate Immunodeficiencies: A Group of Primary Immunodeficiencies Predisposing Exclusively to Common Diseases

مروة رفعت[1]، عبد الرحمن الرامي[1]، فاطمة أيلال [1,2]، إبتهال بنحساين [1,2]، جليلة الباكوري [1,3]، أحمد عزيز بوصفيحة[1,2]

1. مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية (LICIA)، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني الدار البيضاء، المغرب.
2. قسم الأمراض التعفنية والمناعة السريرية للأطفال P1، مستشفى الأم والطفل عبد الرحيم الهاروشي، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، المغرب.
3. مختبر المناعة، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

مروة رفعت

مختبر علم المناعة السريرية، العدوى وأمراض المناعة الذاتية، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء، المغرب.

ملخص

تمثّل أعواز المناعة الفطرية مجالًا بحثيًا ذا أهمية متزايدة لفهم القابلية الفردية للإصابة بالأمراض المُعدية. غالبًا ما تظهر هذه الأعواز بخصائص سريرية مميّزة تتطلّب تقييمًا دقيقًا وتدبيرًا خاصًا. تؤدي أمراض ضعف المناعة الأولي، المعروفة حاليًا باسم "الأخطاء المناعية الخِلقية"، إلى زيادة القابلية للإصابة بأنواع متعدّدة من العداوى، في حين أن أعواز المناعة الفطرية تُفضي إلى قابلية انتقائية للإصابة بمُمْرِضٍ واحد فقط. مع ذلك، فإن المرضى الذين يُعانون من هذه الأعواز يحتفظون بمناعة طبيعية ضد سائر العوامل المرضة. وغالبًا ما تكون تحاليلهم المناعية، مثل تركيزات الغلوبولينات المناعية ومجموعات الخلايا اللمفاوية، طبيعية، مما يُصعّب تشخيص هذه الفئة من أعواز المناعة الأولية. في هذا السياق، نستعرض القابلية الوراثية للإصابة بعداوى المتفطرات، المكورات الرئوية، فيروس الهربس البسيط، وداء المبيضات، بهدف تعزيز الوعي بهذه المجموعة الخاصة من الأخطاء المناعية الخِلقية. إن الفهم الدقيق للخصائص الفريدة لأعواز المناعة الفطرية أمر جوهري لتشخيص الأمراض ووضع استراتيجيات علاج فعّالة. كما أن توسيع قاعدة البحث في هذا المجال ضروري لتعزيز معارفنا وتحسين نتائج المرضى.

الكلمات المفتاحية: أعواز المناعة الفطرية، الأخطاء المناعية الخِلقية، الطفرات الجينية، العوامل المرضة، القابلية للعدوى..

Abstract

Innate immunodeficiencies represent a growing area of research that is critical to understanding individual susceptibility to infectious diseases. These deficiencies often manifest with distinctive clinical features that require thorough evaluation and tailored management. While primary immunodeficiencies (PIDs)—currently referred to as inborn errors of immunity (IEIs)—generally predispose to a wide range of infections, innate immunodeficiencies are characterized by selective susceptibility to

a single pathogen. Nevertheless, affected individuals maintain normal immunity to other infectious agents. Their immunological work-up, including immunoglobulin levels and lymphocyte subsets, is often normal, which complicates the diagnosis of this specific subgroup of primary immunodeficiencies. In this review, we highlight the genetic predisposition to infections caused by mycobacteria, pneumococci, herpes simplex virus, and Candida, aiming to raise awareness about this distinctive cluster of inborn errors of immunity. A clear understanding of the unique features of innate immunodeficiencies is essential for accurate diagnosis and the development of effective treatment strategies. Expanding research in this field is crucial to advancing our knowledge and improving patient outcomes.

Keywords: Innate immunodeficiencies, Inborn errors of immunity (IEIs), Genetic mutations, Pathogens, Infectious susceptibility.

مقدمة

تُعتبر المناعة الفطرية خط الدفاع الأول ضد الجراثيم البكتيرية والفيروسية، حيث تقوم بالكشف عن الأنماط الجزيئية المرتبطة بالمُمرضات (PAMPs) والأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (DAMPs) من خلال استخدام مستقبلات متخصصة تُعرف بمستقبلات التعرّف على الأنماط الجزيئية (PRRs). كما تحفّز إنتاج الكيموكينات والسيتوكينات كجزء من استجابتها الدفاعية [1].

تشير الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI)، المعروفة أيضًا بـأمراض ضعف المناعة الأولي (PIDs)، إلى حالات خِلقية تتميز بعيوب وراثية تؤثر على الاستجابة المناعية [2]. وتشمل هذه المجموعة الواسعة والمتباينة من الأمراض حالاتٍ موروثة ناجمة عن طفرات في الخلايا التناسلية تؤدّي إلى تعطيل أو فقدان التعبير عن بروتينات حيوية، مما يُضعف الوظيفة المناعية [3]. ويُقدَّر أن أكثر من ستة ملايين شخص حول العالم يعانون من أمراض ضعف المناعة الأولي، وأن ما بين 70% و90% من هذه الحالات لا يتم تشخيصها. كما أن التأخّر في التشخيص أو غياب العلاج المناسب يؤدي إلى ارتفاع معدلات الوفيات والمراضة، فضلًا عن ظهور مضاعفات، مثل مقاومة العلاجات وارتباط العداوى بكائنات ممرضة غير اعتيادية [4]. تُعتَبر أعواز المناعة الفطرية والمكتسبة إحدى فئات الأخطاء المناعية الخِلقية (IEI)، بما في ذلك الحالات الموضحة في الجدول 1 [5، 6]:

الجدول 1 : الأمراض المرتبطة بأعواز وراثية في المناعة الفطرية والضمنية.

المجموعات	عدد الأمراض
القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)	19
القابلية للإصابة بعدوى فيروسية حادة	12
القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الناجم عن فيروس الهربس البسيط (HSE)	10
القابلية للإصابة بالعدوى الطفيلية والفطرية	8
القابلية للإصابة بالعدوى البكتيرية الغازية	6
القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (خلل تنسج البشرة الثؤلولي - EV)	5
اضطرابات أخرى	4
المجموع	64

طُرُق

لإجراء هذه المراجعة، تم البحث في قاعدة بيانات PubMed عن المنشورات المتعلقة بالأخطاء المناعية الخِلقية وأعواز المناعة الفطرية والضمنية خلال الفترة الممتدة من عام 2019 إلى 2023. وشملت الكلمات المفتاحية المستعملة: "الأخطاء المناعية الخِلقية" (Inborn Errors of Immunity)، "ضعف المناعة الأولي" (Primary Immunodeficiency)، "الأعواز المناعية" (Immunodeficiencies)، "أعواز المناعة الفطرية" (Innate Immunodeficiencies)، و"أعواز المناعة الفطرية والضمنية" (Defects in Innate and Intrinsic Immunity). وقد تم اعتماد التصنيف الظاهري المحدَّث الصادر عن اللجنة العلمية للاتحاد الدولي لجمعيات المناعة (IUIS 2022)، والذي يستند إلى ثلاثة معايير رئيسية [5]:

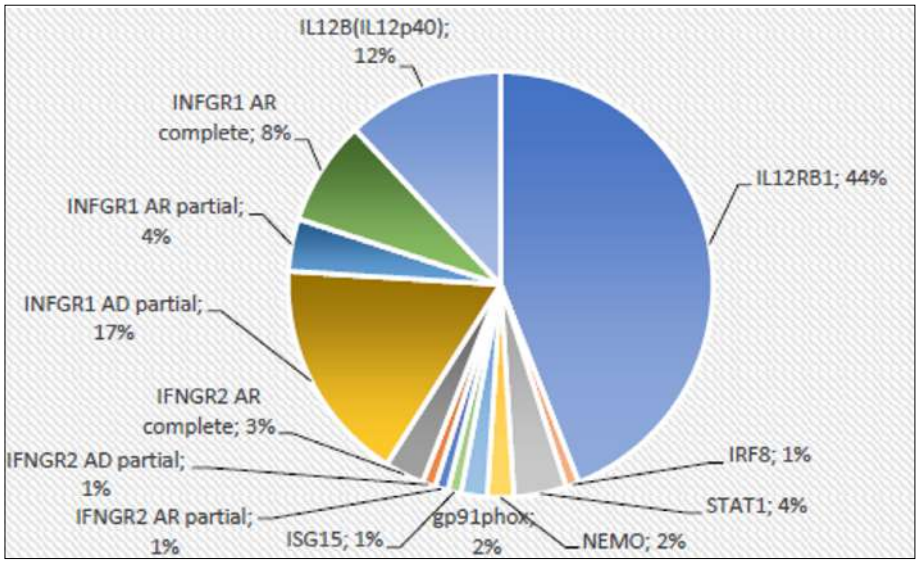
- أن يكون النمط الوراثي أحادي الجين ومُثبتًا في مرضى يُظهرون نمطًا ظاهريًا سريريًا واضحًا؛
- أن تؤكد دراسات تجريبية أن المتغيّر الجيني يؤدي إلى تعطيل أو فقدان أو تغيير في وظيفة أو تعبير الجين؛
- وأن يتم إثبات العلاقة السببية بين النمط الجيني والنمط الظاهري عبر اختبار النمط الخلوي المرضي، بما في ذلك إمكانية تصحيح الخلل الوظيفي [6].

القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)

تُعَدُّ متلازمة MSMD إحدى أبرز فئات الأعواز المناعية الوراثية، وتتميّز بقابلية انتقائية للإصابة بالعداوى السريرية التي تسبّبها المتفطرات، بما في ذلك اللقاح الحي BCG (Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guérin) والمتفطرات البيئية غير السلِّية (NTM). وقد تم تحديد ما لا يقل عن 19 جينًا و34 نمطًا ظاهريًا سريريًا مرتبطًا بهذه المتلازمة [7]. تُعرض قائمة هذه الأمراض في الجدول (2) [5]، بينما يُبيّن الشكل (1) توزيع الاضطرابات الوراثية المرتبطة بها. وقد كشفت الدراسات الجينية أن نسبةً كبيرة من المرضى المغاربة الذين يعانون من أعواز في المناعة الفطرية والضمنية يُصنَّفون ضمن MSMD، بنسبة 52%، مع تسجيل طفرات في الجينات: IL12RB1, STAT1, IFNGR1, SPPL2A, TYK2, وTBX21. وتُعدّ الطفرة ثنائية الأليلات في IL12RB1 هي الأكثر شيوعًا ضمن هؤلاء المرضى. أما من الناحية المناعية، فقد كانت تركيزات الغلوبولينات المناعية وعدد الخلايا اللمفاوية طبيعية في معظم الحالات. وتضمنت الأعراض السريرية الأكثر بروزًا تضخّم العقد اللمفاوية في المناطق الإبطية والعنقية وفوق الترقوة و/أو في البطن العميق، وغالبًا ما كانت مصحوبة أو غير مصحوبة بتكوّن ناسور [9].

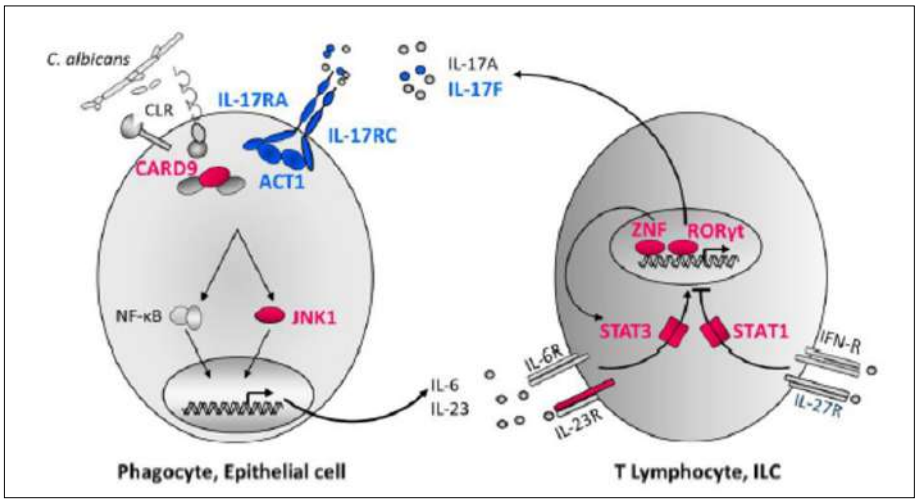
القابلية للإصابة بالعداوى الطفيلية والفطرية

تُعدّ الأمراض الفطرية الغازية نادرة الحدوث لدى الأفراد ذوي المناعة السليمة. وتشمل الحالات المرتبطة بالتعرّض المرتفع للفطريات كلاً من العدوى الفطرية الانتهازية والعميقة المزمنة [10]. تُعزى عوامل الخطورة المرتبطة بداء المبيضات المخاطي الجلدي أساسًا إلى ظروف موضعية مثل الرطوبة والتهيّج، لكنها قد ترتبط أيضًا بعوامل جهازية مثل داء السكري، الحمل، التقدّم في العمر، الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، أو استخدام الأدوية المثبّطة للمناعة. ومع ذلك، قد يظهر داء المبيضات المخاطي الجلدي في غياب هذه العوامل، في حين لا يُصاب بعض الأفراد رغم تعرّضهم لها،



الشكل 1 : التوزيع الجيني للأخطاء المناعية الخِلقية المرتبطة بمتلازمة القابلية المندلية للمتفطرات (MSMD).

يوضح الشكل (1) توزيع الاضطرابات الوراثية لدى مرضى MSMD، حيث يكشف عن تنوع أنماط الوراثة بين النمط الجسدي المتنحي (AR)، والنمط الجسدي السائد (AD)، والنمط المرتبط بالصبغي X (XR). وتشمل العيوب في الجينات الجسدية مستقبل إنترفيرون-غاما 1 (IFNGR1)، ومستقبل إنترفيرون-غاما 2 (IFNGR2)، ومحوّل الإشارة ومنشّط النسخ 1 (STAT1)، وعامل تنظيم الإنترفيرون 8 (IRF8)، والوحدة الفرعية بيتا من الإنترلوكين 12 (IL12B)، والوحدة الفرعية بيتا 1 لمستقبل الإنترلوكين 12 (IL12RB1)، والجين المحفز بالإنترفيرون 15 (ISG15). أما العيوب المرتبطة بالصبغي X فتشمل الوحدة التنظيمية لمركب كيناز IKK المعروفة أيضًا باسم NEMO أو IKBKG (IKKγ)، وسلسلة بيتا للإنزيم المؤكسد NADPH المعروفة أيضًا باسم CYBB (p91-phox).



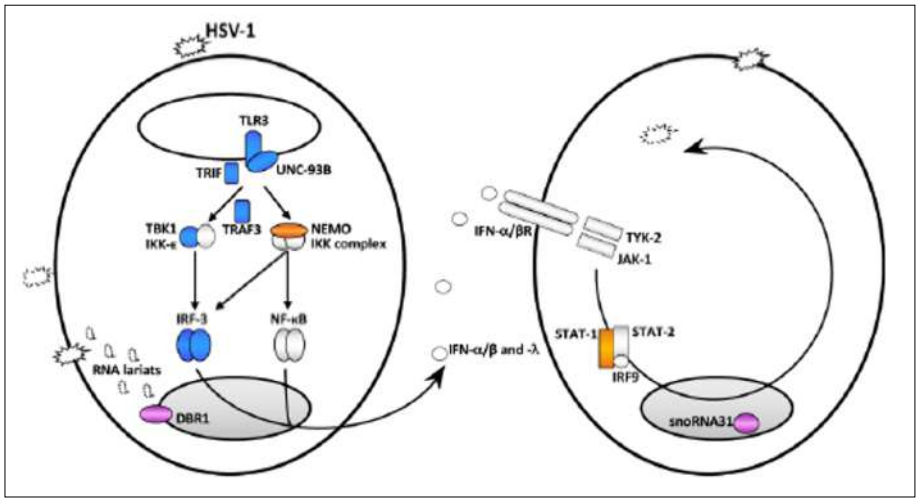
الشكل 2 : التوزيع الجيني للأعواز المرتبطة بداء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن (CMCD) المعزول والمتلازمي.

تُظهر الطفرات في IL17RC، IL17RA، IL17F، وACT1 ارتباطًا بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المعزول (CMCD)، ويُشار إليها باللون الأزرق. في المقابل، ترتبط طفرات STAT1، STAT3، ZNF341، وRORC بـ CMCD المتلازمي، وتُعرض باللون الأحمر [12].

مما يشير إلى وجود قابلية وراثية كامنة للإصابة. بفضل التطورات في أدوات التشخيص الجيني، تم التعرّف على دور الطفرات الوراثية في التسبب في داء المبيضات المخاطي الجلدي على نطاق واسع [11]. وتشمل هذه المجموعة من الأعواز الأمراض المبيّنة في الجدول (3) [5]. تلعب مناعة الإنترلوكين 17A/F (IL-17A/F) دورًا محوريًا في الحماية الموضعية المخاطية والجلدية ضد الفطريات. ويمكن أن تُضعِف استجابات IL-17A/F بسبب الطفرات أحادية الأليل لفقدان الوظيفة في IL17F وMAPK8 (الذي يرمّز للبروتين JNK1)، بالإضافة إلى الطفرات ثنائية الأليل لفقدان الوظيفة في IL17RA وIL17RC وACT1. كما يمكن أن تؤدّي الطفرات ثنائية الأليل في IL12RB1 و RORC (المُرمّز لـ RORγ/RORγt) وZNF341، بالإضافة إلى الطفرات أحادية الأليل في STAT3 وطفرات اكتساب الوظيفة في STAT1، إلى نقص إنتاج IL-17A/F. ترتبط الطفرات في IL17RA وIL17RC وIL17F وACT1 بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المعزول، في حين ترتبط الطفرات في STAT1 وSTAT3 وCARD9 و MAPK8 وIL12RB1 وZNF341 وRORC بـ داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن المُتلازِم (الشكل 2) [12].

القابلية للإصابة بالعداوى البكتيرية الغازية

تشمل العداوى البكتيرية الغازية عادةً العداوى التي تسببها مُمرِضات مثل النيسرية السحائية (Neisseria meningitidis)، العقدية الرئوية (Streptococcus pneumoniae)، المستدمية النزلية (Haemophilus influenzae)، والعقدية القاطرة من المجموعة ب (Streptococcus agalactiae – GBS). ويُعدّ التهاب السحايا الجرثومي الحاد الشكل السريري الأكثر شيوعًا لهذه العداوى الغازية [13]. وتتظاهر هذه العداوى بأعراض سريرية تشمل التهاب السحايا، الإنتان، التهاب المفاصل، التهاب العظم والنقي، وظهور خراجات غالبًا من دون ارتفاع في الحرارة. وتتضمّن هذه المجموعة الأمراض المبيّنة في الجدول 4 [5]. كان يُعتقد سابقًا أن المرضى المصابين بعوز وراثي في MyD88 أو IRAK-4 يُظهرون قابلية انتقائية للبكتيريا القيحية، إلا أن دراسات لاحقة أظهرت زيادة خطر إصابتهم بالالتهاب الرئوي الناتج عن نقص التأكسج خلال عدوى كوفيد19- [14].



الشكل 3 : المسارات الجزيئية المناعية المتأثرة في حالات التهاب الدماغ البسيط الناتج عن فيروس الهربس البسيط (HSE)

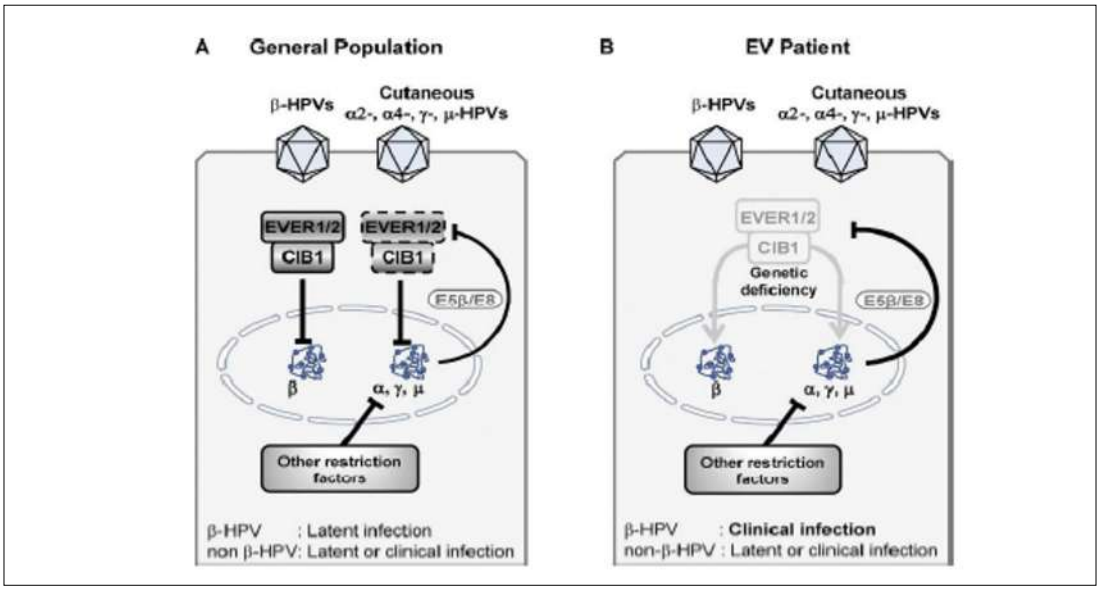
يُظهر هذا الشكل كيف تساهم اضطرابات المناعة الوراثية في زيادة القابلية للإصابة بـ HSE لدى الأطفال. يتم تنشيط مسار الإشارات الخاص بـ TLR3 بعد التعرّف على الحمض النووي الريبي ثنائي السلسلة (dsRNA)، ما يؤدي إلى تحفيز عوامل النسخ IRF3 وNF-ΚB عبر TRIF، وإنتاج الإنترفيرونات من النوع الأول (IFN-α/β) والنوع الثالث (IFN-λ). وقد كُشف عن طفرات في الجينات المرتبطة بهذا المسار، مثل TLR3، UNC93B1، TBK1، TRAF3، TRIF، وIRF3، لدى مرضى HSE (مظللة باللون الأزرق). كما تم تحديد طفرات في جيني NEMO وSTAT1 لدى مرضى مصابين بـ HSE وعداوى المتفطرات (مظللة باللون البرتقالي)، ما يشير إلى تقاطع في المسارات المناعية. بالإضافة إلى ذلك، تُضعف الطفرات في snoRNA31 وDBR1 الاستجابة المناعية العصبية ضد HSV-1، رغم سلامة استجابات TLR3 أو IFN-α/β، وقد تم تمييزها باللون البنفسجي. يعكس هذا الشكل تعقيد الآليات المناعية الفطرية التي تقي من HSE، ويُبرز أهمية الجينات التنظيمية في الخلايا العصبية والخلايا الدبقية قليلة التغصن [16].

القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الناتج عن فيروس الهربس البسيط (HSE)

قدّرت هيئات الصحة العامة أن معدل حدوث HSE يبلغ حالة واحدة تقريبًا لكل 250,000 إلى 500,000 شخص سنويًا [15]. وقد أظهرت الدراسات الجينية البشرية أن مسار الإشارات عبر مستقبل TLR3 (Toll-like 3) يلعب دورًا محوريًا في المناعة الفطرية للخلايا ضد فيروس الهربس البسيط من النمط 1 (HSV-1). (انظر الشكل 3) [16]. وتشمل هذه المجموعة الأمراض الواردة في الجدول 5 [5].

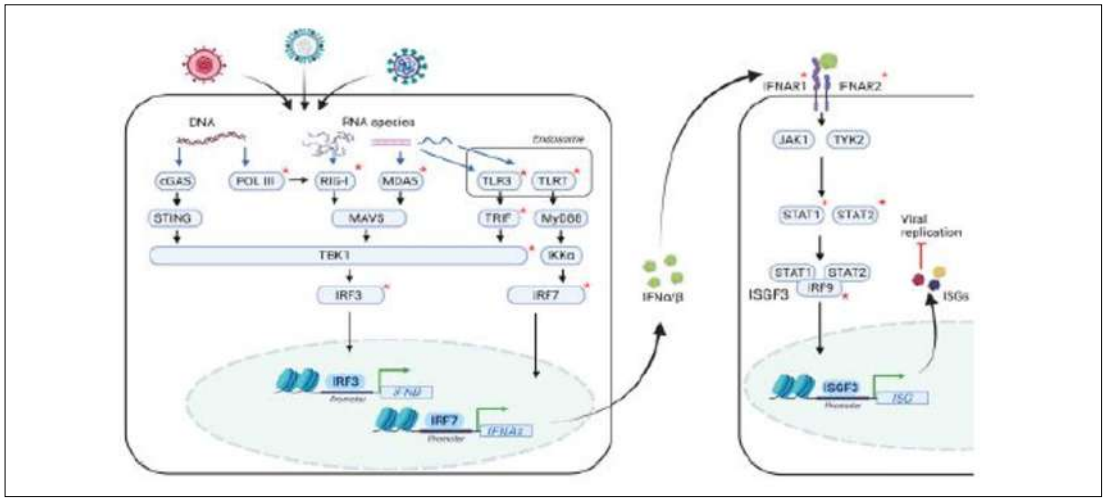
القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري: خلل تنسج البشرة الثؤلولي Epidermodysplasia (Verruciformis)

يُعد خلل تنسج البشرة الثؤلولي (EV) اضطرابًا جلديًا وراثيًا متنحيًا نادر الحدوث، تم الإبلاغ عن أقل من 250 حالة منه على مستوى العالم. تظهر الأعراض عادةً في سن مبكرة، حيث وُجد أن 7.5% من الحالات تبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة، و61.5% في الطفولة المتأخرة، و22% في فترة المراهقة [17]. وتتمثل القابلية الأساسية في هذا الاضطراب في الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، ما يؤدي إلى ظهور آفات مسطّحة شبيهة بالثآليل، وبقع، وتغيرات تشبه التقرن الدهني. وتتركز هذه الآفات غالبًا في المناطق المعرضة لأشعة الشمس مثل الوجه، الرقبة، الجذع، والأطراف [18]. في بعض الحالات،



الشكل 4 : الآليات الجزيئية المرتبطة بخلل تنسج البشرة الثؤلولي (Epidermodysplasia Verruciformis - EV)

في الحالة الطبيعية (أ)، يمنع مركّب CIB1–EVER1–EVER2 (حيث تُرمز EVER1 وEVER2 إلى الجينين TMC6 وTMC8 على التوالي) نسخ جينات فيروس الورم الحليمي البشري من النوع β-HPV (β)، مما يَحول دون تطوّر الأعراض الجلدية السريرية. ومع ذلك، فإن بعض بروتينات فيروس HPV الجلدي مثل E5 وE8، والتي تُعبّر عنها أنماط فيروسية غير β (مثل α2 وα4 وγ وμ)، قد تعاكس تأثير هذا المركّب، ما يُسهّل العدوى. أما عند مرضى EV (ب)، فإن غياب هذا المركّب الجزيئي (CIB1–EVER1–EVER2) يؤدي إلى رفع التثبيط عن β-HPV، وبالتالي السماح بظهور الآفات الجلدية النموذجية للمرض. وتجدر الإشارة إلى أن السيطرة المناعية على الأنماط الأخرى من فيروس HPV قد ترجع إلى وجود آليات تقييد إضافية لدى غالبية الأفراد، تُساهم في منع تطور العدوى السريرية، حتى في غياب مركّب CIB1–EVER1–EVER2 [20].



الشكل 5 : مسارات استشعار الأحماض النووية الفيروسية وتحفيز الاستجابة المناعية الفطرية عبر إنتاج الإنترفيرون من النوع الأول.

بعد الإصابة الفيروسية، تُفعَّل المسارات الفطرية داخل الخلايا من خلال التعرّف على الأحماض النووية الفيروسية بواسطة مستقبلات التعرّف على الأنماط الجزيئية (PRRs). تُعد مستقبلات Toll-like (TLRs) 3 و7 و9 مسؤولة عن استشعار الحمض النووي الريبي ثنائي السلسلة (dsRNA)، والحمض النووي الريبي أحادي السلسلة (ssRNA)، والحمض النووي ثنائي السلسلة (dsDNA) داخل الحويصلات الخلوية، على التوالي. وفي المقابل، تقوم المستشعرات السيتوبلازمية مثل cGAS وRNA polymerase III باستشعار dsDNA، بينما تكتشف RIG-I وMDA5 أنواع RNA ذات الفسفرة الثلاثية عند الطرف 5'. تُطلق هذه المستقبلات إشارات تؤدي إلى تنشيط مسارات نسخ مركزية تشمل عوامل NF-κB ومنظمات الإنترفيرون، مما يحفّز إنتاج السيتوكينات الالتهابية والإنترفيرونات من النوع الأول (IFN-α/β). تتفاعل الإنترفيرونات المنتَجة بشكل تلقائي وغير تلقائي مع مستقبلاتها (IFNAR1/IFNAR2)، محفزةً مسار JAK/STAT، والذي ينشط بدوره تعبير الجينات المحفزة بالإنترفيرون (ISGs) المسؤولة عن الاستجابة المضادة للفيروسات. وتجدر الإشارة إلى أن الطفرات الوراثية في عدد من الجينات المحورية ضمن هذه المسارات – المشار إليها بالنجوم الحمراء – تؤدي إلى خلل وظيفي في هذه الآليات، مما يُكسب الأفراد قابليةً للإصابة بعداوى فيروسية شديدة [21].

الجدول 2 : القابلية المندلية للإصابة بأمراض المتفطرات (MSMD)			
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في		الأمراض
القابلية للمتفطرات، الليستيريا، عدوى BCG المنتشرة، السالمونيلا، الفيروسات.	IFNγR1(AR)	قص كامل لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1	النمط الظاهري المتطرف
	IFNγR2 (AR)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 2	
التعرض لالتهاب العظم والنقي بالبكتيريا المتفطرة.	IFNγR1(AD)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 1	النمط الظاهري المتوازن
التعرض للسالمونيلا والبكتيريا المتفطرة.	IL12RB1(AR)	عوز سلسلة بيتا لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1 و12 و23	
	IL12B(AR)	عوز IL-12p40 (IL-12 و23).	
	IL12RB2 (AR)	عوز مستقبلات بيتا 2 لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1.	
	IL23R (AR)	عوز مستقبلات إنترفيرون-جاما 2.	
	STAT1 (AD)	عوز STAT1.	
	IFNγR1(AR)	عوز جزئي لمستقبلات إنترفيرون-جاما 1.	
	IFNγR2 (AR)	عوز جزئي لمستقبلات إنترفيرون-جاما 2.	
	SPPL2A (AR)	عوز SPPL2a.	
الفيروسات، ارتفاع مستوى IgE، وعيوب إشارات السيتوكينات المتعددة.	Tyk2 (AR)	عوز Tyk2.	
التعرض لمرض MSMD أو السل.	Tyk2 (AR)	تماثل الزيجوت P1104ATYK2.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة والسالمونيلا.	x linked CYBB	عوز gp91phox في الخلايا البلعمية.	
	IRF8 (AD)(AR)	عوز IRF8.	
التعرض لتكلس المخ وخلل إنتاج IFNγ.	ISG15 (AR)	عوز ISG15.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة بالإضافة إلى العديد من العوامل المعدية الأخرى.	IRF8 (AR)	عوز IRF8.	
التعرض لخلل إنتاج IFN في المبيضات، والغياب التام للخلايا التائية المنتجة لـ IL-17A/F.	RORC (AR)	عوز RORγt.	
التعرض للبكتيريا المتفطرة والفيروسات وسرطان الخلايا الظهارية البولية وانخفاض إنتاج IFN.	JAK1 (AR)	عوز JAK1.	
التعرض لالتهاب مجرى الهواء العلوي.	TBX21 (AR)	عوز T-bet.	

الجدول 3 : القابلية الجينية للإصابة بالعداوى الطفيلية والفطرية				
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الأمراض		
عرضة للإصابة بالعديد من أنواع العدوى الفطرية والبكتيرية والفيروسية (بما في ذلك فيروس الهربس البسيط)، وأمراض المناعة الذاتية (مثل التهاب الغدة الدرقية والسكري وقلة الكريات الدموية)، واعتلال الأمعاء، وسرطان الخلايا الحرشفية، وتمدد الأوعية الدموية الدماغية..	STAT1 (AD)	STAT1 (GOF)	القابلية للإصابة بداء المبيضات المخاطي الجلدي (CMC) "بدون خلل تنسج الأديم الظاهر"	فطريّات
الميل إلى التهاب بصيلات الشعر، والتهابات الجلد المخاطية والجلدية، والالتهابات البكتيرية المزمنة، وإلغاء استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A و IL-17F.	IL17RA (AR)	عوز IL-17RA		
تظهر الخلايا الليفية استجابات ملغاة لـ IL-17A و IL-17F.	L17RC (AR)	عوز IL-17RC		
التعرض لالتهاب بصيلات الشعر.	L17RF (AD)	عوز IL-17RF		
عرضة لالتهاب الجفن والتهاب الجريبات وتضخم اللسان، وإلغاء استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A وIL-17F	ACT1 (AR)	عوز ACT1		
التعرض لاضطراب النسيج الضام (مثل متلازمة إهلرز دانلوس) ويقلل من خلايا Th17 خارج الجسم الحي، وفي المختبر، مما يقلل من استجابات الخلايا الليفية لـ IL-17A.	MAPK8 (AD)	عوز JNK1		
التعرض لعدوى داء المبيضات الغازية، والتهاب الجلد الفطري العميق، والالتهابات الفطرية الأخرى.	CARD9 (AR)	عوز CARD9		
التعرض لداء المثقبيات	APOL1 (AD)	داء المثقبيات		طفيليات

الجدول 4 : القابلية للإصابة بالعداوى البكتيرية الغازية		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الأمراض
تشمل مسببات الأمراض السائدة العقدية الرئوية والمكورات العنقودية الذهبية والزائفة الزنجارية. تميل الالتهابات البكتيرية غير الغازية، مثل تلك التي تصيب الجلد والجهاز التنفسي العلوي، إلى التحسن مع تقدم العمر. التقييمات المناعية طبيعية، والعلامات البيولوجية للالتهاب غائبة.	IRAK4 (AR)	نقص IRAK4.
	MYD88 (AR)	نقص MYD88.
القابلية للإصابة ببكتيريا الدم (البكتيريا المغلفة).	RPSA(AD)	عدم الطحال الخلقي المعزول (ICA).
عرضة لانحلال الدم والتهاب الكلى والالتهاب.	HMOX (AR)	
تتميز هذه الحالة بالاستعداد للإصابة بالعدوى البكتيرية وتعزى إلى متلازمة نقص MECP2 المرتبطة بالكروموسوم X، الناتجة عن حذف كروموسومي Xq28 كبير.	IRAK-1 (XL)	نقص IRAK-1.
عرضة للإصابة بمرض المكورات العنقودية أثناء الطفولة.	TLRAP (AR)	نقص TLRAP.

الجدول 5 : القابلية للإصابة بالتهاب الدماغ الهربسي البسيط (HSE)			
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض	
فيروس الهربس البسيط من النوع 1 (HSV1).	UNC93B1(AR)	عوز UNC93B1.	بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1 "يعتبر HSE نمطًا سريريًا سائدًا للإصابة الأولية بفيروس الهربس البسيط من النوع HSV1 1. وتجد الاختبارات المحددة التي تفحص مسارات TLR3 انخفاضًا ملحوظًا في قدرة الخلايا الليفية لدى المريض على إنتاج INFα وβ استجابةً للإصابة بفيروس الهربس البسيط من النوع 1." بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1 "يعتبر HSE نمطًا سريريًا سائدًا للإصابة الأولية بفيروس الهربس البسيط من النوع HSV1 1. وتجد الاختبارات المحددة التي تفحص مسارات TLR3 انخفاضًا ملحوظًا في قدرة الخلايا الليفية لدى المريض على إنتاج INFα وβ استجابةً للإصابة بفيروس الهربس البسيط من النوع 1. "
	TRAF3(AD)	عوز TRAF3.	
	TICAM1(TRIF) (AR, AD)	عوز TICAM1 (TRIF).	
	TBK1(AD)	عوز TBK1.	
	IRF3(AD)	عوز IRF3.	
	SNORA31(AD)	عوز SNORA31.	
الأنفلونزا الرئوية الشديدة، وفيروس الهربس النطاقي، وكوفيد-19.	TLR3(AD, AR)	عوز TLR3.	
المرتبطة بعدوى فيروسية أخرى في جذع الدماغ.	DBR1(AR)	عوز DBR1.	
التهاب السحايا المولاريت، وهو التهاب السحايا الليمفاوي المتكرر، يسببه فيروس الهربس البسيط من النوع 2.	ATG4A (AD)	عوز ATG4A.	بسبب فيروس الهربس البسيط من النوع 1
	MAP1LC3B2 (AD)	عوز MAP1LC3B2.	

الجدول 6 : القابلية للإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري Epidermodysplasia verruciformis		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) (المجموعة B1) وسرطان الجلد (EV نموذجي).	TMC6 (AR)	عوز EVER1.
	TMC8 (AR)	عوز EVER2.
	CIB1 (AR)	عوز CIB1.
القابلية للإصابة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري، والورم الخبيث المُعدي، وحبيبات الرئة، والورم الليمفاوي، وقلة الخلايا التائية الساذجة، وذخيرة محدودة، وضعف انتشار CD3.	RHOH (AR)	عوز RHOH.
تتميز بالقابلية للإصابة بعدوى الثآليل (HPV)، وانخفاض عدد الخلايا البائية، وقلة العدلات، ونقص غاما غلوبولين الدم.	CXCR4 (AD) (GOF)	متلازمة WHIM "الثآليل، نقص غاما غلوبولين الدم، العدوى، خلل تنسج النخاع العظمي"

الجدول 7 : القابلية للإصابة بعداوى فيروسية شديدة		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
مع ميل إلى الإصابة بعدوى فيروسية شديدة، وعدوى بكتيرية.	STAT1 (AR) (LOF)	عوز STAT1.
عرضة للإصابة بعدوى فيروسية شديدة، بما في ذلك سلالة لقاح الحصبة المنتشرة.	STAT2 (AR)	عوز STAT2.
قابلية للإصابة بفيروس الراينوفيروس وغيره من فيروسات الحمض النووي الريبي.	IFIH1(AR)	عوز MDA5.
قابلية للإصابة بأمراض شديدة ناجمة عن لقاحات الحمى الصفراء والحصبة.	IFNAR1 (AR)	عوز IFNAR1.
عرضة لعدوى فيروسية شديدة، تشمل سلالة لقاح الحصبة وفيروس HHV-6، دون استجابة للإنترفيرون ألفا.	IFNAR2 (AR)	عوز IFNAR2.
عرضة للإصابة بعدوى شديدة بفيروس الحماق النطاقي.	POLR3C (AD)	عوز بوليميراز الحمض النووي الريبي الثالث.
مرض الأنفلونزا الشديد.	IRF7 (AR)	عوز IRF7.
مرض الأنفلونزا الشديد.	IRF9 (AR)	عوز IRF9.
قابلية للإصابة بمرض الأنفلونزا الشديد والتهاب الكبد الفيروسي الخاطف.	IL-18BP (AR)	عوز IL-18BP.
قابلية للإصابة بعدوى شديدة ناجمة عن فيروسات الحمض النووي الريبوزي والحمض النووي، وكذلك البكتيريا الفطرية. قد يعانون من التهاب حاد مبكر يصيب أعضاء مختلفة بما في ذلك الكبد والدماغ والكلى والرئتين. بالإضافة إلى ذلك، قد يعانون من نوبات التهابية ناجمة عن فيروسات، وتضخم الكبد والطحال، وتضخم الغدد اللمفاوية.	ZNFX1 (AR)	عوز ZNFX1.
TLR7 (XL), TLR3 (AD), UNC93B1 (AD), TICAM1 (AD), TBK1(AD), IRF3 (AD), IRF7 (AR) (AD), IFNAR1 (AR) (AD) and IFNAR2 (AD).		كوفيد-19 الشديد.
معرضون للإصابة بعدوى فيروس الهربس الشديدة، وخاصة تلك التي يسببها فيروس الحماق النطاقي، وفيروس إبشتاين بار (EBV)، وفيروس الورم الحليمي البشري (HPV).	FCGR3A (AR)	عوز CD16.
قابلية شديدة للإصابة بأمراض ناجمة عن فيروس تضخم الخلايا، بما في ذلك النتائج المميتة. بالإضافة إلى ذلك، قد يصابون بالتهاب رئوي ناتج عن المتكيسة الرئوية كحالة ثانوية لعدوى فيروس تضخم الخلايا. وعلى الرغم من هذه القابلية، تظل استجاباتهم للعدوى التي تسببها فيروسات الهربس الأخرى مثل فيروس إبشتاين بار، وفيروس الحماق النطاقي، وفيروس الهربس البسيط سليمة.	NOS2 (AR)	عوز NOS2.
قابلية لعدوى HPV، نقص خلايا Tc، NK، B، وIgM/G/A في المصل.	CD28 (AR)	عوز CD28.

قد تنجم العدوى الجلدية غير النمطية بفيروس HPV عن أعواز في المناعة الجوهرية للجلد كما هو الحال في النوع الكلاسيكي من EV أو في سياق متلازمة WHIM، أو عن التهابات جلدية عميقة. وفي حالات نادرة، قد يؤدي فيروس HPV المُسرطن إلى تطور خلل تنسج داخل الظهارة الجلدية، والذي قد يتحول لاحقًا إلى سرطان غازي. هذا النوع من التحوّل السرطاني نادر، ولكنه قد يحدث عند وجود نقص مناعي أولي عميق أو خلل في التنظيم المناعي [19]. تشمل هذه المجموعة من الاضطرابات الجينية ما هو موضح في الجدول (6) [5]. لدى الأفراد السليمين، يقوم المركب البروتيني CIB1–EVER1–EVER2 بتثبيط نسخ الجينات الفيروسية للأنواع الصغيرة من β-HPV، مما يمنع ظهور الأعراض السريرية. في المقابل، تعمل البروتينات الفيروسية E5 وE8، التي تُعبّر عنها أنماط جلدية متنوعة من HPV (α2 وα4 وγ و μ)، على تعطيل هذا التثبيط. أما في حالات EV، فإن غياب مركب CIB1–EVER1–EVER2 يسمح بنسخ جينات β-HPV، مما يؤدي إلى ظهور الآفات الجلدية المميّزة (الشكل 4) [20].

القابلية للإصابة بالعداوى الفيروسية حادة

تُعد مسارات التأشير للمناعة الفطرية، المسؤولة عن الاستجابات المناعية ضد الفيروسات، معقّدة للغاية، إذ تنتهي بتحفيز المناعة التكيفية الخلوية والخلطية. ورغم تعقيدها، غالبًا ما تُظهِر هذه المسارات تداخلًا كبيرًا وتعتمد على مبادئ تنظيمية مشتركة (الشكل 5) [21]. وتشمل هذه المجموعة من الأعواز الوراثية الأمراض المبينة في الجدول 7 [5]. وقد أثبتت دراسات عالمية واسعة النطاق وجود علاقة وثيقة بين المتغيرات الجينية البشرية وحدّة الإصابة بعدوى كوفيد19-. وتُشير الأدلة إلى أن الأخطاء المناعية الخِلقية التي تؤثر على مسارات الإنترفيرون من النوع الأول (IFN-I) تُساهم بما لا يقل عن 3 إلى 5٪ من حالات الالتهاب الرئوي المهدّد للحياة الناتج عن فيروس SARS-CoV-2 [22، 23]. وقد أُثبت كذلك أن أعواز IFN-α/β تسهم في القابلية الشديدة للإصابة بأمراض فيروسية أخرى، من ضمنها الالتهاب الرئوي الحاد الناجم عن الإنفلونزا، والتفاعلات السلبية الشديدة للقاحات الحمى الصفراء، والتهاب الدماغ الهربسي [24]. فضلًا عن ذلك، تم كشف الأجسام المضادة الذاتية ضد الإنترفيرونات من النوع الأول لدى فئات متعددة من المرضى، منها: المرضى المصابون بالالتهاب الرئوي الشديد الناتج عن كوفيد19- بنسبة تتراوح بين 10 و 20٪ [26، 27]، والمصابون بمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية بنسبة 20٪،

الجدول 8 : اضطرابات أخرى.		
الخصائص والمظاهر	الطفرة الجينية في	الامراض
مرض فيرنويل/التهاب الغدد العرقية القيحي.	PSENEN(AD)	التهاب الغدد العرقية القيحي.
يصاحب التهاب الغدد العرقية القيحي، المعروف أيضًا باسم مرض فيرنويل، ظهور حب الشباب.	NCSTN(AD)	
يظهر مرض فيرنويل، المعروف أيضًا باسم التهاب الغدد العرقية القيحي، مع فرط تصبغ الجلد.	PSEN(AD)	
فشل الكبد الحاد	NBAS (AR)	عوز NBAS.
يحدث اعتلال الدماغ الحاد بسبب الحمى، مما يحدد خصائصه.	RANPB2(AD)	اعتلال الدماغ النخري الحاد.
مرض ويبل.	IRF4(AD)	عوز IRF4.

وأولئك الذين أظهروا ردود فعل سلبية للقاحات الحيّة الموهنة بنسبة 30٪ [28]، والمرضى الذين يعانون من الإنفلونزا الشديدة بنسبة 5٪ [29]، بالإضافة إلى 40٪ من حالات التهاب الدماغ المرتبط بفيروس غرب النيل (WNV) [30].

اضطرابات إضافية

توجد اضطرابات أخرى موضّحة في الجدول (8) [5]، لم تُصنّف ضمن الفئات السابقة، لكنها ترتبط بأعواز في المناعة الفطرية والضمنية.

الخاتمة

يوضح هذا الاستعراض أن أعواز المناعة الفطرية الـ 64، وعلى عكس أشكال ضعف المناعة الأولي الأخرى، تعزّز القابلية الوراثية الانتقائية للإصابة بنوع واحد أو عدد محدود من العوامل الممرضة. وعليه، فقد عرضنا نظرة عامة على القابلية الوراثية للإصابة بالمتفطرات، والمكورات الرئوية، وفيروسات الهربس، وغيرها من الممرضات. وتتميّز أعواز المناعة الفطرية بثلاث خصائص رئيسية: أولًا، أن المرضى يُظهرون قابلية نوعية لمُمْرِضٍ واحد؛ ثانيًا، أن الفحوصات المناعية التقليدية، بما في ذلك تركيزات الغلوبولينات المناعية ومجموعات الخلايا اللمفاوية، غالبًا ما تكون طبيعية؛ وثالثًا، أن التدبير العلاجي قد يتطلب علاجًا موجّهًا للمُمْرِض المحدّد، وقد يستلزم في بعض الحالات زراعة الخلايا الجذعية. ومن ثَمّ، ينبغي على الأطباء أن يأخذوا في الاعتبار هذه الأعواز لدى المرضى الذين يعانون من عداوى متكررة أو غير اعتيادية، سواء من حيث التكرار أو الموضع.

المراجع

1. Fischer S, Deindl E. State of the Art of Innate Immunity—An Overview. Cells. 2022;11(17);2705.
2. Rey-Jurado E, Poli M C. Functional genetics in inborn errors of Immunity. Future Rare Diseases. 2021; 2399-5262.
3. Jung S, Gies V, Korganow A-S and Guffroy A. Primary Immunodeficiencies with Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations. Frontiers in Immunology. 2020; 11:1065.
4. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, Bezrodnik L, Ali A, Adeli M, Drabwell J. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. Frontiers in Immunology. 2021; 11:625753.
5. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal Clinical Immunology. 2022;42(7):1508-1520.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal Clinical Immunology. 2022; 42(7):1473-1507.
7. Xia L, Liu X-H, Yuan Y, Lowrie DB, Fan X-Y, Li T, Hu Z-D, and Lu S-H. An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and Treatment Approaches in China. Frontiers in Immunology. 2022; 13:926781.
8. Yamamoto K, & Mukae H. Mycobacterial Infection: TB and NTM—What Are the Roles of Genetic Factors in the Pathogenesis of Mycobacterial Infection? Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Diseases. 2018; 169–191.
9. Errami A, Baghdadi JE, Ailal F, Benhsaien I, Bakkouri JE, Jeddane L, Rada N, Benajiba N, Mokhantar K, Ouazahrou K, Zaidi S, Abel L, Casanova JL, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Bousfiha AA. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds. Journal of Clinical Immunology. 2023; 43(4):728-740.
10. Casadevall A. Immunity to Invasive Fungal Diseases. Annual Review of Immunology.2022; 40:121-141.
11. Baghad B, Bousfiha AA, Chiheb S, Ailal F. Prédisposition génétique aux infections fongiques cutanéomuqueuses [Genetic predisposition to mucocutaneous fungal infections]. Rev Med Interne. 2021; 42(8):566-570. French.
12. Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. Human Genetics.2020.
13. Deghmane AE, Taha MK. Invasive Bacterial Infections in Subjects with Genetic and Acquired Susceptibility and Impacts on Recommendations for Vaccination: A Narrative Review. Microorganisms.2021; 9(3):467.
14. García-García A, Pérez de Diego R, Flores C, Rinchai D, Solé-Violán J, Deyà-Martínez À, García-Solis B, Lorenzo-Salazar JM, Hernández-Brito E, Lanz AL, Moens L, Bucciol G, Almuqamam M, Domachowske JB, Colino E, Santos-Perez JL, Marco FM, Pignata C, Bousfiha A, Turvey SE, Bauer S, Haerynck F, Ocejo-Vinyals JG, Lendinez F, Prader S, Naumann-Bartsch N, Pachlopnik Schmid J, Biggs CM, Hildebrand K, Dreesman A, Cárdenes MÁ, Ailal F, Benhsaien I, Giardino G, Molina-Fuentes A, Fortuny C, Madhavarapu S, Conway DH, Prando C, Schidlowski L, Martínez de Saavedra Álvarez MT, Alfaro R, Rodríguez de Castro F; ESID Registry Working Party; COVID Human Genetic Effort; Meyts I, Hauck F, Puel A, Bastard P, Boisson B, Jouanguy E, Abel L, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL, Alsina L, Rodríguez-Gallego C. Humans with inherited MyD88 and IRAK-4 deficiencies are predisposed to hypox-

VID-19. Science. 2020;370(6515): eabd4585.

27. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. J Exp Med. 2021; 218(7): e20210554.
28. Bastard P, Michailidis E, Hoffmann HH, Chbihi M, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Seeleuthner Y, Gervais A, Materna M, de Oliveira PMN, Maia MLS, Dinis Ano Bom AP, Azamor T, Araújo da Conceição D, Goudouris E, Homma A, Slesak G, Schäfer J, Pulendran B, Miller JD, Huits R, Yang R, Rosen LB, Bizien L, Lorenzo L, Chrabieh M, Erazo LV, Rozenberg F, Jeljeli MM, Béziat V, Holland SM, Cobat A, Notarangelo LD, Su HC, Ahmed R, Puel A, Zhang SY, Abel L, Seligman SJ, Zhang Q, MacDonald MR, Jouanguy E, Rice CM, Casanova JL. Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. J Exp Med. 2021 Apr 5;218(4):e20202486.
29. Zhang Q, Pizzorno A, Miorin L, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. J Exp Med. 2022 ;219(11): e20220514.
30. Gervais A, Rovida F, Avanzini MA, Croce S, Marchal A, Lin SC, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in ⅓40% of patients. J Exp Med. 2023;220(9): e20230661.

Abel L, Fuchs E, Uitto J, Franco JL, Burger B, Orth G, Jouanguy E, Casanova JL. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to ⅓-papillomaviruses. Journal of Experimental Medicine. 2018; 215(9):2289-2310.
21. Mogensen T.H. Genetic susceptibility to viral disease in humans. Clinical Microbiology and Infection. 2022; 28(11):1411-1416.
22. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020 ; 370(6515): eabd4570.
23. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, Materna M, Modaresi M, Du L, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. J Clin Immunol. 2022 ; 42(3):471 83.
24. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. J Exp Med. 2019;216(9):2057 70.
25. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: from cells to organisms. Curr Opin Immunol. 2022 Feb;74:172-182.
26. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 pneumonia. J Exp Med. 2023; 220(5): e20220170.
15. Gnann JW, & Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. Current Infectious Disease Reports.2017; 19(3).
16. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. Human Genetics. 2020; 139(6-7):911-918.
17. El Kettani A, Ailal F, El Bakkouri J, Zerouali K, Béziat V, Jouanguy E, Casanova JL, and Bousfiha AA. "HPV-Related Skin Phenotypes in Patients with Inborn Errors of Immunity" Pathogens.2022; 11, no. 8: 857.
18. Alshammari R, Al-Issa A, Ghobara YA. Epidermodysplasia Verruciformis: A Rare Case Report. Cureus. 2020; 12(7).
19. El Kettani A, Ailal F, Elfatoiki FZ, Mernissi F, El Bakkouri J, Jouanguy E, Zerouali K, Chiheb S, Bousfiha AA.Prédisposition génétique aux infections aux HPV cutanés. Rev Mar Mal Enf. 2023 ; 54 : 4-9.
20. de Jong SJ, Créquer A, Matos I, Hum D, Gunasekharan V, Lorenzo L, Jabot-Hanin F, Imahorn E, Arias AA, Vahidnezhad H, Youssefian L., Markle J.G., Patin E., D'Amico A., Wang C.Q.F., Full F., Ensser A, Leisner TM, Parise LV, Bouaziz M, Maya NP, Cadena X.R, Saka B, Saeidian A.H, Aghazadeh N, Zeinali S, Itin P, Krueger JG, Laimins L,