الوراثة البشرية لأمراض المتفطرات : أكثر من قرن من الأدلة

Human Genetics of Mycobacterial Diseases : Over a Century of Evidence

عبد الرحمن الرامي1، جميلة البغدادي1,3، أحمد عزيز بوصفيحة1,2

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، م.ص.ج ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب.
3. مختبر الوراثة، المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس – الرباط، المغرب.

عبد الرحمن الرامي

دكتور في علوم المناعة والوراثة والأمراض المعدية،

مختبر المناعة السريرية والعدوى والمناعة الذاتية،

كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء.

ملخص

تستند النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات إلى أكثر من قرن من الأدلة، وصولًا إلى الحقيقة الراسخة اليوم بأن الانترفيرون غاما (IFN-γ) يشكّل حجر الأساس في مناعة الإنسان ضد المتفطرات. وتتأثر هذه المناعة إما بطفرات وراثية نادرة تؤثر على إنتاج IFN-γ أو الاستجابة له، كما في متلازمة القابلية المندلية لأمراض المتفطرات (MSMD)، أو بوجود أجسام مضادة ذاتية مُحيّدة تعطل وظيفته، وهي ما يُعرف بالنسخة الظاهرية من MSMD.

في المغرب، وعلى الرغم من العبء الكبير لمرض السل، لا تزال الدراسات التي تركز على القابلية الوراثية لعداوى المتفطرات محدودة، مما قد يؤثر سلبًا على التشخيص الدقيق والعلاج المناسب. نقدم في هذا المقال تحديثًا للوضع الحالي لمتلازمة MSMD، مع مراجعة لأهم الأدلة التي تدعم النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات، وتسليط الضوء على أبرز الاكتشافات الجينية والتطبيقات العلاجية، بالإضافة إلى تقديم لمحة مختصرة عن نتائج دراسة هذه القابلية في المغرب.

الكلمات المفتاحية: القابلية الوراثية، المتفطرات، الانترفيرون غاما، متلازمة MSMD، مرض السل..

Abstract

The human genetic theory of mycobacterial diseases is supported by over a century of evidence, culminating in the established understanding that interferon-gamma (IFN-γ) is a cornerstone of protective immunity against mycobacteria. IFN-γ–mediated immunity may be compromised either by rare genetic mutations affecting its production or response, as seen in Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD), or by neutralizing autoantibodies that block its function, known as phenocopies of MSMD.

In Morocco, despite the high burden of tuberculosis, studies focusing on genetic susceptibility to mycobacterial infections remain scarce, potentially limiting diagnostic accuracy and access to targeted therapies. This article provides an updated overview of MSMD, reviews the key evidence supporting the genetic theory of mycobacterial diseases, highlights recent gene discoveries and therapeutic approaches, and presents a brief overview of findings from a Moroccan cohort.

Keywords: Genetic predisposition, Mycobacteria, Interferon-gamma, MSMD, Tuberculosis.

مقدمة

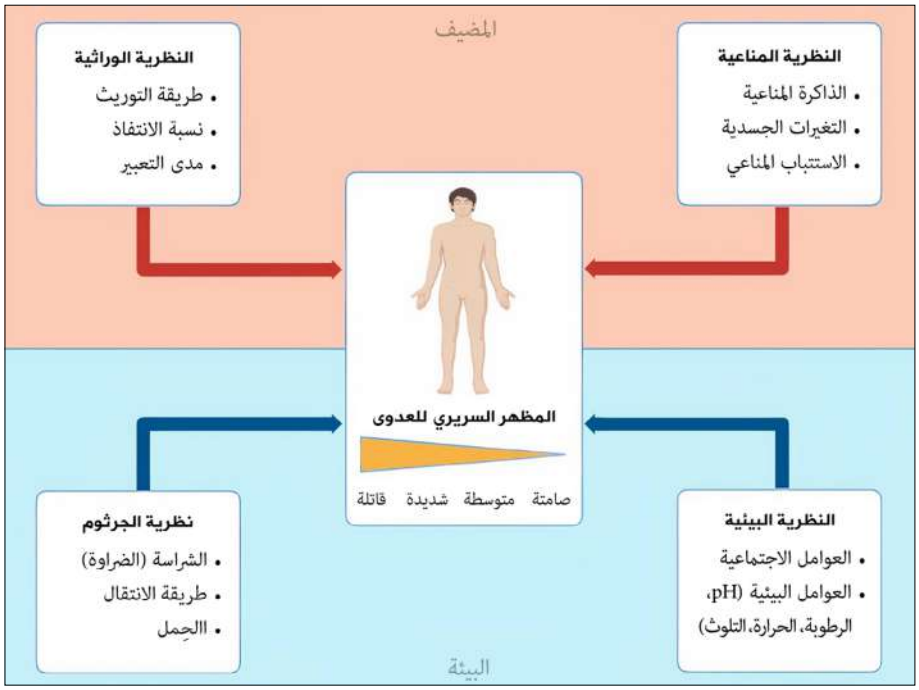
يُعد علم الوراثة البشرية للأمراض المُعدية مجالًا بحثيًا صاعدا وخصبا من حيث الاكتشاف والتطوير. وهو يهدف إلى فهم كيفية تأثير الاختلافات الجينية للأفراد على استجابتهم المناعية، وبالتالي على قابلية إصابتهم ببعض العداوى، دون غيرها [1]. وترتكز النظرية الوراثية لأمراض المتفطرات على أدلة مستمدة من أكثر من قرن من الدراسات المختلفة، بدءا بالدراسات الضخمة على مستوى السكان، مثل دراسات التكدس العائلي، ودراسات التوائم، ودراسات ربط وارتباط الجينوم الكامل [GWLS/GWAS] (2)، وصولا إلى دراسات الحالات المعزولة من الطفرات النادرة، مثل طفرات متلازمة القابلية المندلية للأمراض المتفطرات (MSMD)، والتي مكنت لأول مرة من تفسير الآلية الجزيئية للاستجابة المناعية ضد المتفطرات، وتحديد الدور المحوري للانترفيرون غاما (IFN-γ) في هذه الاستجابة [1, 3, 4].

في المغرب، وعلى الرغم من أن مرض السل الذي تسببه المتفطرة السلية (Mtb) يُشكل عبئًا على الصحة العامة [5]، إلا أنه لا توجد سوى دراسات قليلة جدا ركزت على القابلية الوراثية للمتفطرات ضمن هذه الساكنة. في الواقع، الحالات المغربية القليلة المعروفة تم تقريرها ضمن دراسات دولية. ويؤثر هذا النقص في التعريف بالمرض سلبا على مآل المرض، من خلال حرمان المرضى من السبل العلاجية النوعية الجديدة المستخلصة من هذه الدراسات، فضلا عن المشورة الوراثية للعائلات المصابة.

نقدم في هذا المقال مراجعة لأهم الدراسات والأدلة التي تدعم نظرية الوراثة البشرية لعداوى المتفطرات، كما سنعرض بإيجاز نتائج دراستنا حول القابلية المندلية لأمراض المتفطرات في المغرب.

النظرية الوراثية للأمراض المُعدية

توجد أربع نظريات تحاول تفسير اختلاف قابلية الإصابة بالأمراض المُعدية بين الأفراد،



الشكل 1 : التفاعل المركب بين مختلف العوامل المتدخلة في الأمراض المعدية البشرية.

يعرض الشكل النظريات الأربع المتداخلة في تفسير الأمراض المعدية لدى الإنسان. ترتبط الإصابة بالعدوى، وتطور المرض، ومدى شدته، والذي قد يتراوح من العدوى اللاعرضية (asymptomatic) إلى العدوى القاتلة، بالتداخل المعقد بين عوامل مستمدة من النظريات الأربع. وتُسهم كلّ نظرية منها بآلية خاصة ودرجة تأثير مختلفة في تحديد مسار العدوى. تركّز النظرية الوراثية على طريقة التوريث (mode of inheritance)، ونسبة الانتفاذ (penetrance)، ومدى التعبير الجيني (gene expression). بينما تبرز النظرية المناعية أهمية الذاكرة المناعية، والتغيرات الجسدية (somatic)، والاستتباب المناعي (homeostasis). أما نظرية الجرثوم فتركز على ضراوة العامل المُمْرض (pathogen virulence)، وحمله الجرثومي (pathogen load)، وطريقة انتقاله (mode of transmission). وأخيرًا، تُسلط النظرية البيئية (environmental theory) الضوء على دور العوامل الاجتماعية (social factors)، والاقتصادية، والبيئية في تطور المرض.

وهي: نظرية الجرثوم، والنظرية البيئية، والنظرية الوراثية، والنظرية المناعية. ففي نهاية القرن التاسع عشر، أحدث اكتشاف الميكروبات ثورة في فهمنا للأمراض المعدية [6, 7]. وتُرجع نظرية الجرثوم الإصابة بالأمراض المعدية إلى العوامل المُمْرضة مثل البكتيريا والفيروسات. ومع ذلك، فإن التفاوت السريري الذي لوحظ بين الأفراد المصابين بنفس الجراثيم أثار تساؤلات أخرى [8].

ظهرت النظرية الوراثية للأمراض المعدية خلال القرن العشرين استجابةً لهذا التفاوت السريري الملحوظ [9]. ففي عام 1912، وضع علماء الوراثة السكانية الأساس لهذه النظرية [10]. ولاحقًا، في عام 1931، قدم علماء الوراثة السريرية والبيوكيميائية فكرة أن التركيبة الجينية للمضيف تلعب دورًا مهمًا في تحديد القابلية للإصابة أو مقاومة ميكروب معين [11].

ركزت النظرية المناعية على الاختلافات في الاستجابة المناعية للمضيف، والتي تتأثر بعوامل (مُحدِّدات) مثل الذاكرة المناعية، والتغيرات الجسدية، والاستتباب المناعي (homeostasis). وقد ساهمت النظريتان الجينية والمناعية، نظرًا لتكاملهما، في فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية للأمراض المعدية، مع تسليط الضوء على دور المحددات الوراثية المختلفة، مثل طريقة التوريث، والانتفاذ، ودرجة التعبير الجيني، في القابلية للإصابة بالعدوى، وشدة المرض، وكذلك استجابته للعلاج.

من جهة أخرى، أغنت النظرية البيئية هذا

الجدول 1 : ملخص بعض دراسات ربط المواضع الصبغية مع السل الرئوي [26]			
المرجع	بلد الدراسة/العينة	الموضع الصبغي	إحصائيات
Bellamy et al. (2000) [27]	136 عائلة جنوب أفريقية وغامبية (83 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، و 173 توأم شقيق	15q Xq	LOD score = 2.00, p = 0.001 LOD score = 1.77, p = 0.002
Miller et al. (2004) [28]	38 عائلة برازيلية (16 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، بما في ذلك 105 أشقاء مصابين	10q26.13 11q12.3 20p12.1	LOD score = 1.31, p = 0.007 LOD score = 1.85, p = 0.002 LOD score = 1.78, p = 0.002
El Baghdadi et al. (2006) [24]	96 عائلة مغربية (48 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، منها 227 أشقاء مصابين	8q12–q13	LOD score = 3.49, $p = 3 \times 10^{-5}$
Cooke et al. (2008) [26]	105 عائلة من مالاوي وجنوب أفريقيا، بما في ذلك 155 توأم شقيق مصاب (71 منهم من جنوب أفريقيا في مرحلة الاكتشاف)	6p21–q23 20q13.31–33	LOD score = 1.9, p = 0.002 LOD score = 3.1, $p = 10^{-4}$
Stein et al. (2008) [29]	193 عائلة أوغندية (95 عائلة في مرحلة الاكتشاف)، بما في ذلك 258 توأم و 175 شقيق	21-7p22 20q13	p = 0.0002 p = 0.002
Mahasirimongkol et al. (2009) [30]	93 أسرة تايلندية (195 شخصا مصاب)	31.3-5q23.2 17p13.3–13.1 20p13–12.3	LOD score = 2.29, p = 0.0005 LOD score = 2.57, p = 0.0187 LOD score = 3.33, p = 0.0183

المنظور من خلال إبراز تأثير المحددات الاجتماعية والاقتصادية والبيئية على تطور العدوى، رغم أن تأثيرها يكون في الغالب ضعيفًا من الناحية الإحصائية، وأن آليات ارتباطها بالمرض لا تزال غير واضحة المعالم [12] (الشكل 1).

القابلية الوراثية لمرض السل

من بين الأشخاص الذين يتعرضون للمتفطرة السلية، لا يصاب الجميع بالبكتيريا. ومن بين الأشخاص الذين يصابون بها فإن فقط 5 إلى 10% يطورون مرض السل مباشرة أو بكمون قصير ويكونون في الغالب من الأطفال، بينما في معظم الحالات يتحكم الجهاز المناعي في العدوى، ويدخلها في مرحلة كمون تسمى عدوى السل الكامنة، والتي قد يعاد تنشيطها لاحقا في 5 إلى 10% من الحالات والذين يكونون في الغالب من البالغين [13]. ويبرز التحدي في تفسير اختلاف قابلية الإصابة بعدوى نفس المتفطرة بين الأفراد، وكذلك إختلاف التجليات السريرية للعدوى بنفس المتفطرة بين الأعمار. وقد أتاح التقدم الكبير في علم الوراثة البشرية للأمراض المتفطرات فهماً أعمق لتعقيد هذه القابلية. ويمكن تصنيف القابلية الوراثية لمرض السل إلى نوعين رئيسيين: قابلية أحادية الجين، تظهر بشكل رئيسي عند الأطفال على شكل مرض سل أولي شديد، وقابلية معقدة، لها أصل وراثي مركب، ربما تنتج عن تآزر عدة متغيرات، تظهر غالبًا لدى البالغين في شكل سل رئوي [2, 14].

الدراسات الوبائية

منذ عام 1910، كشفت الدراسات الوبائية الكلاسيكية عن وجود أساس وراثي قوي لمرض السل لدى البشر [2, 14-16]. كما تبين أن القابلية للإصابة بعد التعرّض للمتفطرة السلية ترتبط أيضًا بالأصل العرقي والجغرافي للمريض [17, 18]. وقدمت دراسات التكدّس العائلي أدلة أكثر إقناعا [19, 20]، حيث بينت أن العائلات والأفراد الذين لديهم تاريخ من الإصابة بالسل هم أكثر عرضة للإصابة بالمرض مقارنة بعامة السكان [20]. أما دراسات التوائم، فقد أظهرت أن التوافق في تطور العدوى نحو السل السريري كان أعلى بكثير لدى التوائم أحادية الزيجوت مقارنة بالتوائم ثنائية الزيجوت [20-22]. على سبيل المثال، في الدراسة التي أجراها كالمان وريزنر في نيويورك عام 1945، حين قام بدراسة 308 أزواج من التوائم، أحدهما مصاب بالسل، بلغت نسبة ظهور المرض عند الشقيق التوأم 66.7% بالنسبة للتوائم أحادية الزيجوت (78/52) و 23% عند التوائم ثنائية الزيجوت (230/53) [21]. بجانب ذلك، تم إجراء دراسات التبني التي تقارن سبب وفاة الأطفال مع وفاة آبائهم البيولوجيين، والتي قدمت هي الأخرى أدلة تدعم النظرية الوراثية [23]، لكن هذه الدراسات لم تحدد طبيعةَ هذه القابلية الوراثية بدقة. وفي وقت لاحق، حددت دراسات ربط/ارتباط الجينوم الكامل (GWLS/GWAS) عدة متغيرات جينية مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالسل.

دراسات ربط الجينوم الكامل

تعتبر دراسة ربط الجينوم الكامل (Genome-Wide Linkage Studies, GWLS) مقاربة تهدف إلى تحديد مواضع صبغية تحتوي على جينات رئيسية متدخلة في القابلية للإصابة. وتُجرى إما عبر مسح شامل للجينوم لتحديد جميع المناطق ذات الأهمية، أو بالتركيز على مناطق مرشحة سلفًا. وقد ساهم هذا النهج في كشف جينات وآليات جديدة لم تكن معروفة من قبل. وقد حددت دراسات GWLS أجريت في المغرب وغامبيا وجنوب أفريقيا وملاوي

الجدول 2 : دراسات ارتباط الجينوم الكامل مع مرض السل الرئوي لدى البالغين				
البلد/المرجع	المرضى / الشواهد	المواضع الصبغية	المتغيرات	نسبة التأثير (OR)
غانا، غامبيا [32]	3117 / 2230	18q11.2	rs4331426	1.19
إفريقيا الجنوبية [33]	91 / 797	11p13	rs2057178	0.62
تايلاند، اليابان [35]	295 / 433 934 / 188	20q12	rs6071980	1.73
إندونيسيا [36]	746 / 799	2q24.2	rs10497225	2.36
روسيا [34]	5607 / 5530	8q24	rs4733781 rs10956514	0.84
المملكة المغربية [37]	650 / 317	7p21.2 3p14.3 4q28.3 3p13	rs916943 rs358793 rs17590261 rs6786408	1.86 0.69 5.47 1.67

والبرازيل وتايلاند وأوغندا مناطق صبغية مرتبطة بقابلية الإصابة بالسل (الجدول 1). وقد شكلت هذه النتائج الأساس لدراسات أخرى. على سبيل المثال، مكن التعمق في نتائج الدراسة المغربية، عبر إجراء رسم دقيق للخرائط الجينومية عند مرضى مصابين بمرض السل الرئوي من المغرب، وأيضا عبر تكرار الدراسة عند عينة مشابهة من مدغشقر، من تحديد متغيرين اثنين موجودين بالقرب من الطرف 3' للجين TOX واللذان كانا مرتبطين بقوة بالسل الرئوي المبكر [24, 25]. ومع ذلك، لم تكن معظم النتائج دراسات GWLS قابلة للتكرار في عينات من بلدان أخرى.

دراسات ارتباط الجينوم الكامل

نشأت دراسات ارتباط الجينوم الكامل (GWAS: Genome-Wide Association Studies) كبديل أو مكمل لدراسات ربط الجينوم (GWLS)، بهدف تحديد الجينات المرتبطة بالقابلية للأمراض المعقدة، مثل السل الرئوي [31]. فعلى سبيل المثال، حددت دراسة أُجريت في غانا وغامبيا، إلى جانب دراسة أخرى في جنوب أفريقيا، متغيرين اثنين فقط على الموضعين 18q11.2 و 11p13، أظهرا ارتباطًا بقابلية الإصابة، لكن بنسب تأثير متواضعة نسبيًا (OR = 0.77 - 1.19)، كما هو الحال بالنسبة لغالبية الارتباطات [32, 33]. وقد تم تكرار نتائج الموضع 11p13 في عدة دراسات، من بينها دراسات في إندونيسيا وروسيا وجنوب أفريقيا والمغرب، بينما لم تُكلَّل محاولات تكرار نتائج الموضع 18q11.2 بالنجاح بشكل مقنع. وبالرغم من أن عدة دراسات GWLS حول العالم حددت مجموعة من المتغيرات الجينية الأخرى المرتبطة بقابلية الإصابة بالسل (الجدول 2)، إلا أن الدور المحدد لهذه المتغيرات في قابلية الإصابة بعدوى المتفطرة السلية و/أو في تطور السل الرئوي السريري لم يحدد بعد [34]. علاوة على ذلك، فإن نسب التأثير التي أُبلغ عنها في أغلب الدراسات كانت ضعيفة، كما أن النتائج لم تكن قابلة للتكرار في عينات أو بلدان أخرى [2, 13].

القابلية المندلية لأمراض المتفطرات

لقد جاءت أولى الأدلة الجزيئية الواضحة على الآليات السببية للقابلية الوراثية لعداوى المتفطرات من دراسة متلازمة القابلية المندلية لأمراض المتفطرات (MSMD). تتصف هذه المتلازمة بقابلية انتقائية للإصابة بالمتفطرات الضعيفة، بما في ذلك عصيات لقاح BCG والمتفطرات البيئية، لدى مرضى غالبيتهم من الأطفال ولا يعانون من خلل مناعي واضح في الفحوصات الروتينية [15, 38]. قد تصاب نسبة قليلة من هؤلاء المرضى أيضًا بأشكال حادة من مرض السل الأولي. بالإضافة إلى ذلك، يصاب حوالي نصف المرضى بالسالمونيلا غير التيفية. وفي بعض المسببات الوراثية، يعاني المرضى أيضًا من داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن (CMC)، بينما في حالات أخرى، يصاب المرضى بالعداوى الفيروسية، وخاصة فيروس الهربس [4, 38-40]. باختصار، تم تعريف شكلين من التجليات السريرية لهذه المتلازمة: MSMD المعزول، حيث يكون المرضى عرضة للإصابة بعداوى المتفطرات فقط، و MSMD المتلازمي، وفيه يعاني المرضى من عدوى المتفطرات في سياق مرض أو أمراض أخرى عدوائية أو غير عدوائية مرافقة (الجدول 3) [4, 38]. يمكن أن تُسبب الأشكال الشديدة من MSMD عداوى خطيرة ومنتشرة في سن مبكرة قد تُهدد الحياة، بينما تظهر الأشكال الأقل شدة في وقت لاحق من الحياة أو تبقى صامتة سريريًا [38].

جينات متلازمة MSMD

منذ عام 1996، تم تحديد طفرات مسببة لـ MSMD في 22 جينًا ((IFNGR1، IFNGR2، IFNG، IL12RB1، IL12RB2، IL23R، IL12B، ISG15، USP18، ZNFX1، TBX21، STAT1، TYK2، IRF8، IRF1، MCTS1، CYBB، JAK1، RORC، NEMO، SPPL2A، CCR2)، مما أتاح وصف وتعريف 38 عوزا وراثيًا مختلفًا بناءً على طبيعة الطفرات (فقدان أو إنقاص الوظيفة)، ونمط التوريث (جسدي

الجدول 3: قائمة الجينات الـ 22 المرتبط بـ MSMD وأعوازها الـ 38 المسببة لـ MSMD

MSMD المعزول				MSMD المتلازمي			
الجينات	التوريث	العوز	البروتين	الجين	التوريث	العوز	البروتين
IL12RB1	AR	C	−E	TYK2	AR	C	−E
	AR	C	+E	JAK1	AR	P	−E
IL12B	AR	C	−E	ISG15	AR	C	−E
IL23R	AR	C	+E		AR	P	+E
IL12RB2	AR	C	−E	IRF8	AR	C	+E أوE-
IRF1	AR	C	−E	STAT1	AR	C	−E
IRF8	AD	P	+E		AR	P	+E
TYK2 P1104A	AR	P	+E	ZNFX1	AR	C	+E أوE-
				USP18	AR	P	+E
IFNG	AR	C	-E	TBX21	AR	C	+E
MCTS1	XR	C	-E	RORC	AR	C	−E
SPPL2A	AR	C	+E أوE-	CCR2	AR	C	−E
IFNGR1	AR	C	+E	JAK1 أو TYK2: العداوى الفيروسية			
	AR	C	−E	ISG15: اعتلالات الانترفيرون من النوع الأول			
	AD	P	+++E	ZNFX1: كثرة الوحيدات			
	AR	P	E+ of mut	TBX21: فرط تفاعلية المسالك التنفسية			
	AR	P	+E	CCR2: الداء البروتيني السنخي الرئوي (PAP)			
IFNGR2	AR	C	+E	RORC: داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن			
	AR	C	−E				
	AR	P	E+ of mut				
	AR	P	E+ of WT				
	AD	P	+E				
STAT1	AD	P	−E+P				
	AD	P	−E+B				
	AD	P	−E+P−B				
NEMO	XR	P	+E				
CYBB	XR	P	+E				

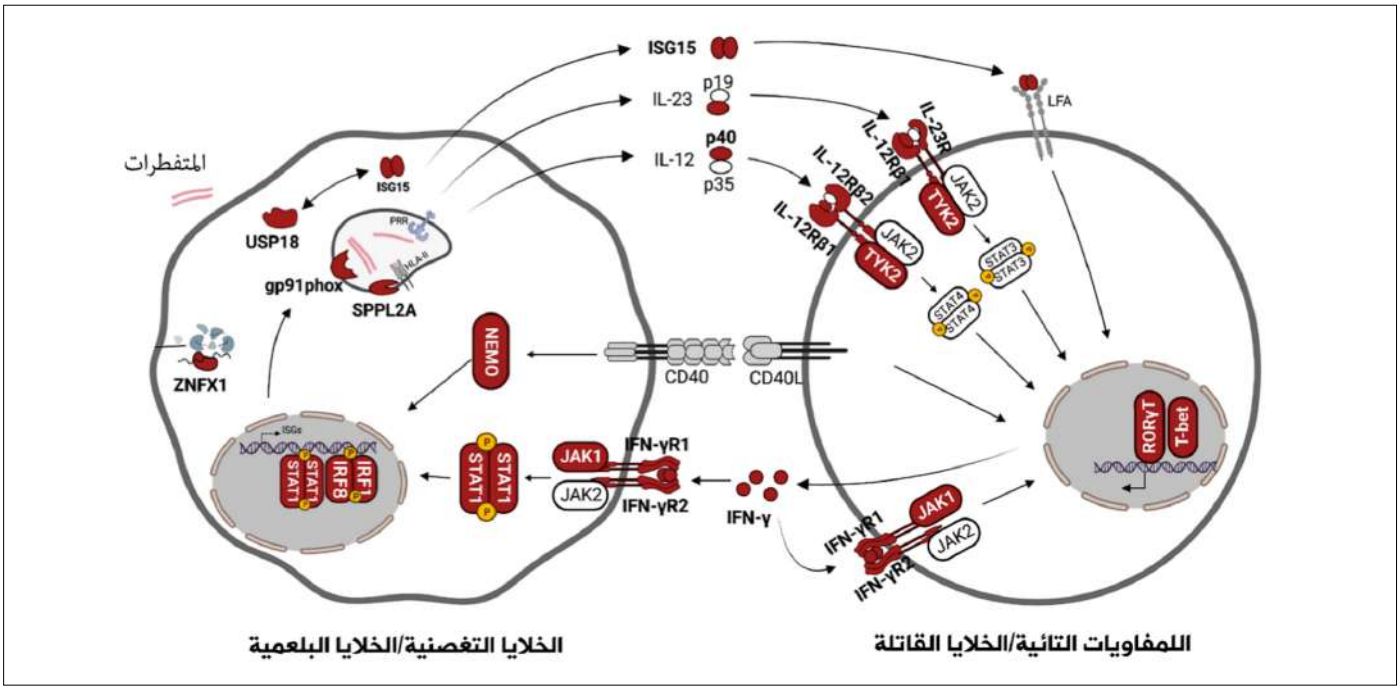
(AD) جسدي سائد، (AR) جسدي متنحي، (XR) متنحي مرتبط بالصبغي X، (m) البروتين الطافر، (+E) يتم تعبيره، (−E) لا يتم تعبيره، أو (+++E) زيادة تعبيره، (-P) غير قابل للفسفرة أو (-B) غير قادر على الارتباط بالحمض النووي، (wt) البروتين الطبيعي.

سائد، جسدي متنحٍ، أو مرتبط بالصبغي X)، ودرجة تعبير البروتين (طبيعي، ناقص، أو غائب)، ونوع الوظيفة المتأثرة (مثل الفسفرة أو الارتباط بالحمض النووي)، كما هو موضح في الجدول 3 [3, 4, 38-42].

تُؤدي جميع هذه الأعواز إلى إضعاف إنتاج الانترفيرون غاما (IFN-γ) أو الاستجابة له، وهو سيتوكين يُعد الآن عاملًا أساسيًا في تنشيط الخلايا البلعميّة ويلعب دورًا محوريا في المناعة المضادة للمتفطرات. فبعد قيام الخلايا البلعمية ببلعمة المتفطرات، تقوم بإنتاج وتحرير السيتوكينات IL-12 و IL-23 و ISG15، وهي محفزات قوية لإنتاج IFN-γ من قبل الخلايا اللمفاوية. بدوره، يعمل الإنترفيرون غاما المُفرز على تنشيط الخلايا البلعمية، مما يُعزّز قدرتها على إفراز المزيد من السيتوكينات، ويُقوّي فعاليتها في القضاء على المتفطرات داخلها (الشكل 2). ويُعد مستوى IFN-γ البشري سمة كمية (quantitative trait) تحدد مآل عدوى المتفطرات؛ حيث يرتبط كلٌّ من انتفاذ متلازمة MSMD نحو المرض ومدى شدته السريرية ارتباطًا عكسيًا بمستويات IFN-γ المتبقية [38, 43].

الأجسام المضادة الذاتية المُحيِّدة لـ IFN-γ : النسخة الظاهرية من MSMD

يؤدي إنتاج أجسام مضادة ذاتية مُحيِّدة (neutralizing autoantibodies) للـ IFN-γ إلى عوز مناعي يظهر بنسبة أكبر عند البالغين، مع اختلاف معدلات الوقوع حسب المجموعات العِرقية. ويُسبب هذا الخلل قابلية مرتفعة للإصابة بعداوى المتفطرات، في نمط سريري يُشبه متلازمة MSMD ذات الأصل الوراثي، ولذلك يُطلق عليه "النسخة الظاهرية" (phenocopy). وقد تم تحديد أكثر من 520 مريضًا ينتجون الأجسام المضادة الذاتية المحيِّدة لهذا السيتوكين. [45]، وهو ما مكّن من تفسير 1 إلى 5% من حالات MSMD حول العالم [1]. ومن بين هؤلاء المرضى، كان اثنان فقط من الأطفال أو المراهقين، وخمسة فقط من خارج مناطق جنوب أو شرق أو جنوب شرق آسيا. كما تم أيضًا الكشف عن أجسام مضادة ذاتية أخرى لدى بعض المرضى، مثل تلك التي تستهدف GM-CSF أو IL-10 أو IFN-a1، على الرغم من أن علاقتها بعداوى المتفطرات لا تزال بحاجة إلى توضيح [45]. فيما يتعلق بالعوامل الوراثية المحتملة المرتبطة بهذه الأجسام المضادة الذاتية، فقد ارتبطت بعض أنماط مستضدات التوافق النسيجي HLA الشائعة في آسيا، مثل النمط DRB115:02/ DQB105:01 والنمط DRB116:02/ DQB105:02، بشكل قوي بإنتاج الأجسام المضادة الذاتية المحيِّدة للانترفيرون غاما [45].



الشكل 2 : آلية التعاون بين الخلايا التغصنية/الخلايا البلعمية واللمفاويات T/NK أثناء عدوى المتفطرات [3, 44]

* تمت الإشارة إلى البروتينات المرتبطة بـ MSMD باللون الأحمر. بعد بلعمة المتفطرات، تنشَط مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) مما يحفز إنتاج وتحرير IL-12 وIL-23 وISG15. ترتبط هذه السيتوكينات بمستقبلاتها (IL-12R وIL-23R وLFA-1) الموجودة على الخلايا التائية المساعدة والخلايا القاتلة الطبيعية، مما يحفز إنتاجها وتحريرها لـ IFN-γ من خلال مسارات معتمدة على TYK2/JAK2، تستعمل مركب البروتينين STAT4 وSTAT3، بالإضافة إلى عوامل النسخ RORC وT-bet. بدوره، يرتبط IFN-γ المفرز بمستقبله (IFNγR) على سطح الخلايا البلعمية والخلايا التغصنية، مما ينشط المسار المعتمد على JAK1/JAK2 والذي يتضمن عوامل النسخ STAT1 وIRF8 وIRF1، مما يعزز إنتاج IL-12 وIL-23 وISG15 وتعبير الجينات المُحفَّزة بالإنترفيرون (ISGs). يقوم USP18 بتحرير البروتين ISG15 من البروتينات المرتبطة به، كما يحمي ISG15 البروتين USP18 من الهدم. بالإضافة إلى ذلك، يُحفّز ارتباط CD40L بمستقبله تنشيط العامل NEMO، ومن ثم تفعيل عوامل النسخ NF-ΚB، مما يُعزز قدرة الخلايا البلعمية على القضاء على المتفطرات الموجودة داخلها.

ومع ذلك، لا يزال من غير المؤكد ما إذا كانت هذه الأنماط الفردية لـ HLA تلعب دورًا سببيًا مباشِرًا في توليد هذه الأجسام المضادة الذاتية وتأثيرها على المناعة المضادة للمتفطرات.

التجربة المغربية

شمل بحثنا الاستكشاف السريري والمناعي والجيني لـ 22 مريضًا مصابًا بـ MSMD، من 15 عائلة من مختلف مناطق المغرب. وقد وُثِّق زواج القرابة في 73% من العائلات. كان متوسط أعمار المرضى 4 سنوات، ومتوسط عمر ظهور الأعراض ستة أشهر، في حين بقي 3 مرضى (13%) دون أعراض. ومن بين المرضى العرضيين، أُصيب 63% بعداوى BCG متفاوتة الخطورة خلال الأشهر الأولى من حياتهم، وهي نسبة تقع ضمن المعدلات المبلَّغ عنها لدى مرضى MSMD (4%–80%) حول العالم، والتي تختلف باختلاف البلدان. أما المرضى الذين لم يُظهروا مضاعفات من لقاح BCG، فقد أصيبوا لاحقًا بـ مرض السل الوخيم، بنسبة 21% في عينتنا، مقارنة بنسبة 1–5% فقط في التقارير العالمية، مما يُؤكد تأثير توطُّن السل على تجلي MSMD في المغرب [46]. في المقابل، كانت نسبة الإصابة بعداوى السالمونيلا 15.7%، وهي أقل من النِّسب العالمية المبلَّغ عنها (30%–50%)، بينما كانت العدوى الفيروسية ضمن المعدلات المعلَنة.

فيما يخص الاستكشاف المناعي، أجرينا اختبارا وظيفيا للمحور IL-12/IFN-γ عند 13 مريضا عرضيا، فوجدنا لدى 6 مرضى عوزًا كليًا في إنتاج IFN-γ استجابةً للتحفيز، ولدى 5 مرضى عوزٌ جزئيٌ في الاستجابة له، بينما أظهر مريضان إنتاجا واستجابة لـ IFN-γ دون المستوى الطبيعي. أما الفحوصات المناعية الكلاسيكية، مثل اختبارات NBT و/أو DHR وتعداد الخلايا اللمفاوية وعيار الغلوبولينات المناعية، فقد كانت نتائجها طبيعية عند غالبية المرضى، باستثناء انخفاض تعداد الخلايا CD4 عند مريضين وارتفاع تعداد الخلايا اللمفاوية عند مريضين اخرين وأيضا ارتفاع عيارات الغلوبولينات المناعية IgG و IgM عند 9 مرضى عرضيين، والراجع غالبا إلى العداوى الجارية.

أما بخصوص النتائج الجينية فقد حددنا 11 طفرةً مختلفةً في ستةِ جينات عند 22 مريض. وهي الجينات IL12RB1 عند 8 مرضى و STAT1 عند سبعة مرضى و TYK2، IFNGR1 و SPPL2A عند مريضين، بينما تم تحديد طفرة TBX21 عند مريض واحد. وقد كان نمط توريث هذه الطفرات جسديا متنحيا عند 73% من العائلات بينما كان جسديا سائدا

عند 27% من العائلات في دراستنا، مما أتاح تعريف ستة أعواز مختلفة، معظمها (5 من 6) أعواز كلية متنحية، باستثناء العوز الجزئي السائد في STAT1.

وقد توافقت نسب توزيع الأعواز في عينتنا مع النسب المعلنة عند إجمالي مرضى MSMD حول العالم، مع غلبة عوز IL12RB1 الجسدي المتنحي الكلي عند ما يقارب نصف المرضى. في هذا العوز، حددنا ثلاث طفرات مختلفة وكان لدى 75% من المرضى نفس الطفرة، p.K305*، في الحالة متماثلة الزيجوت. وقد تم من قبل الإبلاغ عن هذه الطفرة عند مريضين مصابين بعداوى السالمونيلا المتكررة [47]. والمثير للاهتمام أن هذين المريضين كانا أيضا من المغرب، مما أثار احتمال وجود تأثير مؤسس لهذه الطفرة في المغرب، بيد أن ملاحظة حديثة وسعت هذا النطاق، حيث تم مؤخرا الإبلاغ عن هذه الطفرة عند مريضين من عائلة سودانية [48]، مما يرجح أنها قد تكون طفرة خاصة بمنطقة شمال أفريقيا. أما بخصوص الطفرة الأخرى والتي حددناها لدى مريض مصاب بعداوى السالمونيلا المتكررة ومظاهر المناعة الذاتية، فقد تم من قبل الإبلاغ عنها عند مريض من تركيا مصاب بنفس الأعراض [49]. أما الطفرة الثالثة فلم يتم الإبلاغ عنها من قبل في أي من قواعد البيانات الجينية المتاحة.

خلاصة

يمكن تصنيف القابلية الوراثية لأمراض المتفطرات إلى نوعين: قابلية أحادية الجين، ذات تأثير قوي وتظهر غالبًا في مرحلة الطفولة، وقابلية معقدة، تتطلب تداخل عدة محددات ذات تأثيرات متفاوتة، وتظهر غالبًا في مراحل متأخرة من العمر. وقد ساهمت دراسات الوراثة البشرية للأمراض المعدية في فهم الآليات الجزيئية لهذه الأمراض، وفي تطوير علاجات أكثر فعالية، لا سيما عبر اكتشاف أهداف علاجية محتملة. مثلا، فعلى سبيل المثال، يمكن علاج المرضى المصابين بخلل في إنتاج IFN-γ بواسطة حقن IFN-γ البشري المؤتلف، بينما تبقى زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) الخيار المتاح للمرضى المصابين بأعواز كلية في الاستجابة لـ IFN-γ. كما يشكل العلاج الجيني تدخلًا علاجيًا واعدًا لهذه الأعواز بعد تجريبه بنجاح.

وقد أكدت دراستنا وجود قابلية وراثية لأمراض المتفطرات ضمن الساكنة المغربية وبرهنت على أن زواج القرابة المرتفع وتوطن السل والتلقيح المنهجي بلقاح BCG عوامل تزيد من تجلي هذه القابلية في المغرب، مما يجعل الإجراء المنهجي للدراسات الوراثية والاختبارات الوظيفية أمرا ضروريا لتعزيز فهم المرض وتوجيه الممارسة الطبية. ويُعد عوز IL12RB1 أكثر مسببات MSMD في المغرب، وقد لوحظ في جميع الحالات غياب تعبير البروتين على سطح الخلايا، مما يفتح المجال لاعتماد التدفق الخلوي (flow cytometry) كأداة تشخيصية لهذا العوز. كما وجدنا لدى 75% من المرضى الحاملين لهذا العوز نفس الطفرة (p.K305*)، والتي نفترض أنها خاصة بمنطقة المغرب أو شمال إفريقيا، مما يفتح الباب أمام استهدافها في التشخيص الوراثي والبحث العلمي. وأخيرًا، تم اكتشاف جينات جديدة، مثل SPPL2A و TBX21، وذلك لأول مرة على مستوى العالم، عند مرضانا المصابين بعداوى BCG.

المراجع

1. Casanova, J.L. and L. Abel, From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. Cell, 2022. 185(17): p. 3086-3103.
2. Abel, L., et al., Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. Lancet Infect Dis, 2018. 18(3): p. e64-e75.
3. Errami, A., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: an overview. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2023. 24(1): p. 7.
4. Bustamante, J., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 993-1000.
5. Ministère de la santé et de la protection sociale maroc. Bulletin d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2022; Available from: https://www.sante.gov.ma/Publications/Bullten_pidmiologique-/BESP%2080%20-%20DELM%20.pdf.
6. Koch, R., Die aetiologie der tuberkulose. Mitt-beilungen aus dem Kaiserlichen Gesundbeisamte, 1884. 2: p. 1-88.
7. Pasteur, L. and P. Vallery-Radot, Oeuvres de Pasteur. (No Title), 1922.
8. Nicolle, C., Les infections inapparentes. IIe Partie. 1933.
9. Casanova, J.L. and L. Abel, Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. Annu Rev Pathol, 2021. 16: p. 23-50.
10. Pearson, K., Social Problems: Their Treatment, Past, Present, and Future: A Lecture Delivered at the Galton Laboratory for National Eugenics, March 19, 1912. 1912: Dulau & Company, Limited.
11. Garrod, A., The inborn factors in disease, 1931. Clarendon Press, Oxford.
12. Casanova, J.L. and L. Abel, The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2013. 14: p. 215-43.
13. Abel, L., et al., Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014. 369(1645): p. 20130428.
14. Abel, L. and J.L. Casanova, Genetic predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance. Am J Hum Genet, 2000. 67(2): p. 274-7.
15. Casanova, J.L. and L. Abel, Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol, 2002. 20: p. 581-620.
16. Alcais, A., et al., Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. J Exp Med, 2005. 202(12): p. 1617-21.
17. Stead, W.W., Genetics and resistance to tuberculosis. Could resistance be enhanced by genetic engineering? Ann Intern Med, 1992. 116(11): p. 937-41.
18. Stead, W.W., et al., Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med, 1990. 322(7): p. 422-7.
19. Dubos RJ, D.J., The white plague; tuberculosis, man and society. Boston, MA: Little Brown, 1952. 1st edn: p. p. 277
20. Puffer, R., Familial susceptibility to tuberculosis; its importance as a public health problem. Cambridge, MA: Harvard University Press., 1944: p. p. 106.
21. KALLMANN, F.J.R., D., Twin Studies on the Significance of Genetic Factors in Tuberculosis. American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, 1943. Vol.47 (No.6): p. pp.549-71
22. Comstock, G.W., Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. American Review of Respiratory Disease, 1978. 117(4): p. 621-624.
23. Sorensen, T.I., et al., Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med, 1988. 318(12): p. 727-32.
24. Baghdadi, J.E., et al., An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. J Exp Med, 2006. 203(7):

puzzle. in Qatar Medical Journal. 2023. HBKU Press Qatar.

43. Dupuis, S., et al., Human interferon-gamma-mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. Immunol Rev, 2000. 178: p. 129-37.
44. Errami, A. and A.A. Bousfiha, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: State of the puzzle. Qatar Medical Journal, 2023. 2023(2 - Second Qatar Allergy Conference).
45. Boisson-Dupuis, S. and J. Bustamante, Mycobacterial diseases in patients with inborn errors of immunity. Curr Opin Immunol, 2021. 72: p. 262-271.
46. Errami, A., et al., Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds. J Clin Immunol, 2023.
47. de Beaucoudrey, L., et al., Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. Medicine (Baltimore), 2010. 89(6): p. 381-402.
48. Abdelmajeed, O., et al., Autosomal recessive IL12RB1 mutation: A case report of a Sudanese child and his father. Front Immunol, 2023. 14: p. 1135824.
49. Gokturk, B., et al., Infectious diseases, autoimmunity and midline defect in a patient with a novel bi-allelic mutation in IL12RB1 gene. Turk J Pediatr, 2016. 58(3): p. 331-336.

African Coloured population. Hum Mol Genet, 2014. 23(3): p. 796-809.
34. Curtis, J., et al., Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the ASAP1 gene encoding a regulator of dendritic cell migration. Nature genetics, 2015. 47(5): p. 523-527.
35. Mahasirimongkol, S., et al., Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. J Hum Genet, 2012. 57(6): p. 363-7.
36. Png, E., et al., A genome wide association study of pulmonary tuberculosis susceptibility in Indonesians. BMC medical genetics, 2012. 13(1): p. 1-9.
37. Grant, A., et al., A genome-wide association study of pulmonary tuberculosis in Morocco. Human genetics, 2016. 135(3): p. 299-307.
38. Bustamante, J., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. Semin Immunol, 2014. 26(6): p. 454-70.
39. Rosain, J., et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. Immunol Cell Biol, 2019. 97(4): p. 360-367.
40. Boisson-Dupuis, S., The monogenic basis of human tuberculosis. Hum Genet, 2020. 139(6-7): p. 1001-1009.
41. Neehus, A.L., et al., Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease. Cell, 2024. 187(2): p. 390-408.e23.
42. Errami, A. and A.A. Bousfiha. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: State of the p. 1679-84.
25. Grant, A.V., et al., Age-dependent association between pulmonary tuberculosis and common TOX variants in the 8q12-13 linkage region. Am J Hum Genet, 2013. 92(3): p. 407-14.
26. Cooke, G.S., et al., Mapping of a novel susceptibility locus suggests a role for MC3R and CTSZ in human tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(2): p. 203-7.
27. Bellamy, R., et al., Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. 97(14): p. 8005-8009.
28. Miller, E.N., et al., Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. Genes Immun, 2004. 5(1): p. 63-7.
29. Stein, C.M., et al., Genome scan of M. tuberculosis infection and disease in Ugandans. PLoS One, 2008. 3(12): p. e4094.
30. Mahasirimongkol, S., et al., Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais. Genes Immun, 2009. 10(1): p. 77-83.
31. Marquet, S. and E. Schurr, Genetics of susceptibility to infectious diseases: tuberculosis and leprosy as examples. Drug metabolism and disposition, 2001. 29(4): p. 479-483.
32. Thye, T., et al., Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. Nat Genet, 2010. 42(9): p. 739-741.
33. Chimusa, E.R., et al., Genome-wide association study of ancestry-specific TB risk in the South