الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

المدرسة العليا للأساتذة آسيا جبار - قسنطينة -

قسم العلوم الطبيعية

الرقم التسلسلي: ....../2021

مذكرة تخرج لنيل شهادة أستاذ التعليم الثانوي

في العلوم الطبيعية

العنوان

علم الجينوم والطب الدقيق

من إعداد الطالبات:
رامول شيماء
سماقجي راضية
قربوع خولة

إشراف الأستاذ:
بوحوحو مولود

السنة الجامعية: 2020 - 2021

الإهـــــداء

إلى من كانت تسقيني بالدعاء فتفك عني العناء لتفضي بي إلى بر الهناء، إلى من وجب الله ورسوله طاعتها وتحلو الحياة بوجودها، إلى نور حياتي وأملي المتجدد... أمي الغالية.

إلى قبس النور الذي أضاء طريقي وهيأ لي أسباب النجاح، إلى سندي في الحياة وفخري واعتزازي، إلى من أكن له مشاعر التقدير والاحترام والعرفان... والدي العزيز.

إلى الذين ظفرت بهم هدية من الأقدار إخوة فعرفوا معنى الأخوة، إلى من كانوا ومن سيبقون سندي وعضدي في هذه الحياة، إلى الذين أفخر بهم اليوم وغدا... إخوتي وأخواتي.

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة، إلى من صنعوا بكل اقتدار خطوات تعليمي، إلى من لهم فضل كبير عليّ، إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة... أساتذتي الأفاضل.

إلى من كانوا أسمى رموز الإخلاص والوفاء والصداقة... لكن يا رفيقات الدرب.

إلى كل من تلقيت منهم النصح والدعم ...

أهديكم ثمرة جهدي العلمي.

الطالبات: رامول شيماء، سماقجي راضية، قربوع خولة.

الـفهرس

شكر

قائمة المختصرات

قائمة المصطلحات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

مقدمة.. 01

الفصل الأول : الجينوم البشري

1. نبذة تاريخية.. 02

2. ماهية علم الجينوم... 03

1.2. تعريف الجينوم.. 03

2.2. تعريف علم الجينوم.. 03

3. علم الجينوم وعلم الوراثة... 04

1.3. الجين والجينوم..04

1.1.3. الجين...04

2.1.3. الفرق بين الجين والجينوم...06

2.3. الفرق بين علم الجينوم وعلم الوراثة...07

4. مجالات البحث الرئيسية لعلم الجينوم 08

1.4. علم الميتاجينوم..08

2.4. علم الجينوم المقارن.. 09

3.4. علم الجينوم الوظيفي...10

4.4. علم الجينوم البنيوي (الهيكلي) 10

5.4. علم الجينوم الصيدلاني 11

5. علم الجينوم والصحة البشرية...11

الفصل الثاني: مشروع الجينوم البشري

1. نبذة تاريخية...13
2. ماهية مشروع الجينوم البشري...14
1.2. الجينوم البشري...14
1.1.2 تعريف الجينوم البشري..14
2.1.2. حقائق عن الجينوم البشري...15
2.2. مشروع الجينوم البشري...16
3. مشروع الجينوم البشري... من النظري إلى التطبيق 17
1.3. مشروع الجينوم البشري من الناحية النظرية..17
2.3. تطبيقات مشروع الجينوم البشري..19
1.2.3. تشخيص الأمراض ومخاطرها...19
2.2.3. الفحص الجيني.. 20
3.2.3. العلاج بالجينات..20
4. أمثلة عن التكنولوجيات المستعملة في تطوير مشروع الجينوم البشري...........................21
1.4. التهجين الفلوري في الموقع...21
2.4. محدد تسلسل الـ DNA الآلي..22
3.4. التفاعل المتسلسل للبوليمراز..22
4.4. تقنية CRISPR-Cas9 23
5. أهداف مشروع الجينوم البشري..24
6. مشاريع الجينوم البشري في الوطن العربي...25
1.6. مشاريع الجينوم البشري الرئيسية في منطقة الخليج...25
1.1.6. برنامج جينوم قطر...25
2.1.6. مشروع الجينوم البشري السعودي...26
2.6. مشروع الجينوم البشري في مصر...27

الفصل الثالث: الطب الدقيق

1. ماهية الطب الدقيق..28

1.1. تعريف الطب الدقيق..29

2.1. أهداف الطب الدقيق..30

2. الطب الدقيق وعلم الصيدلة الجينومي..30

3. دور الطب الدقيق في علاج بعض الأمراض.....................................31

1.3. الطب الدقيق في علاج السرطان.. 32

2.3. الطب الدقيق في علاج الأمراض العصبية.....................................34

1.2.3. الطب الدقيق لعلاج السكتة الدماغية.................................... 37

2.2.3. الطب الدقيق لعلاج مرض باركنسون......................................39

3.3. الطب الدقيق ومرض السكري..40

4. التحديات التي تواجه الطب الدقيق..43

5. واقع الطب الدقيق في الوطن العربي (قطر نموذجا) 44

1.5. بناء أسس الطب الدقيق في دولة قطر.................................... 45

2.5. تحديات تطبيق الطب الدقيق في دولة قطر................................. 45

1.2.5. تحديد الواسمات البيولوجية.. 45

2.2.5 التقييم الإقتصادي للتطبيقات... 46

3.2.5. القضايا الأخلاقية والقانونية والسياسية.....................................46

3.5. أهداف تنفيذ الطب الدقيق في دولة قطر.................................... 46

خاتمة 47

الملخصات

الملخص بالعربية 48

الملخص بالإنجليزية 49

الملخص بالفرنسية 50

قائمة المراجع 51

شــكــر

مصداقا لقوله تعالى: « رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ »، نحمد الله سبحانه و تعالى الذي وفقنا لإنجاز هذا العمل المتواضع بعونه و قدرته ، ولأنه من لا يشكر النّاس لا يشكر الله نتقدم بجزيل الشكر والامتنان العظيم والتقدير العميق إلى الأستاذ المشرف الدكتور بوحوحو مولود الذي اقترح موضوع هذه المذكرة ، وتفضل بالإشراف والتوجيه لنا.

كما لا يفوتنا تقديم الشكر والعرفان لأستاذتنا .... التي تكرمت بقبول مراجعة المذكرة، وقد أخذنا بعين الاعتبار بملاحظتها الوجيهة.

كما لا يفوتنا أن نقدم جزيل الشكر لكل من ووقف على المنابر وأعطى من حصيلة فكره لينير دربنا خلال مشوارنا الجامعي، إلى جميع أساتذة قسم العلوم الطبيعية بالمدرسة العليا للأساتذة آسيا جبار بقسنطينة الذين أشرفوا بتكويننا طيلة الخمس سنوات.

وفي الأخير نتوجه بالشكر إلى كل من دعمنا في إنجاز هذا العمل المتواضع من قريب أو بعيد ولو بكلمة أو بدعوة صالحة.

قائمة المختصرات

A: Adenine.

ADCs: Antibody- Drug Conjugates.

BAC: Bacterial Artificial Chromosome.

bp: base pairs.

BRCA: Breast Cancer gene.

BRCA: Breast Cancer gene.

C: Cytosine.

CDSS: Clinical Decision Support System.

CNS: Central Nervous System.

Cpf1: CRISPR- Associated endonucleas in Prevotella an Francisella 1.

CRISPR-Cas9: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat-CRISPR Associated Protein 9.

DBS: Deep Brain Stimulation.

ddNTPs: Dideoxy nucleoside triphosphates.

DM: Diabetes Mellitus.

DMD: Duchenne Muscular Dystrophy.

DMPK: Myotonic Dystrophy 1 Protien Kinase.

DNA: Deoxyribonucleic Acid.

DOE: Department of Energy.

EMR: Electronic Medical Records.

FACS: Fluorescence Acivated Cell Sorting.

FDA: Food and Drug Administration.

FDG: Fluoro-Desoxy-Glucose.

FISH: Fluorescence In Situ Hybridation.

FYP: Five year Plan.

G: Guanine.

GCK: Glucokinase.

GWAS: Genome Wide Association Study.

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

HGP: Human Genome Project.

HNF1A: Hepatocyte Nuclear Factor -1 Alpha.

HNF1B: Hepatocyte Nuclear Factor -1 Beta.

HUGO: Human Genome Organisation.

MRI: Magnetic Resonance Imaging**.**

MD: Monogenetic Diabetes.

mRNA: messenger Ribonucleic Acid.

NGS: Next Generation Sequencing.

NHGRI: National Human Genome Research Institute.

NIH: National Institutes of Health.

ORFs: Open Reading Frames.

US PCAST: United States President's Council of Advisors on Science and Technology.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

PD: Parkinson Disease.

PIB: Pittsburgh Compound B.

PET: Positron Emission Tomography.

QGP: Qatar Genome Program.

REF, SEQ: Reference Sequence.

RNA: Ribonucleic Acid.

rRNA: ribosomal Ribonucleic Acid.

SNCA: Synuclein Alpha.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

STS: Site Tagged Sequence.

T: Thymine.

T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus.

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus.

tRNA : transfer Ribonucleic Acid.

tRNA: transfer Ribonucleic Acid.

قائمة المصطلحات

المصطلح باللغة الإنجليزية	المصطلح باللغة العربية
Allele	أليل
Allelomorph	تعدد الأليلات
American Diabetes Association	الرابطة الأميركية لمرض السكري
Annealing	التلدين (الارتباط)
Antibody- Drug Conjugates	الدواء المرتبط بالجسم المضاد
Antisense Therapy	العلاج المضاد
Automated DNA Sequencer	محدد تسلسل الـ DNA الآلي
Bacterial Artificial Chromosome	كروموسوم البكتيريا الصناعي
Bioinformatics	المعلوماتية الحيوية
Biotechnology	التكنولوجيا الحيوية
Capillary Electrophoresis	الهجرة الكهربائية الشعرية
CentralNervous System	الجهاز العصبي المركزي
Cetyl-Trimethyl ammonium Bromide	سيتيل ثلاثي ميثيل أمونيوم البروميد
Chromosomal Genes	الجينات الكروموسومية
Chromosome	كروموسوم
Chromosome Walking	السير على الصبغي
Clinical Decision Support System	نظام دعم القرار السريري
Clone-by-Clone / Clone Contig	استراتيجية التسلسل المرتبة
Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat	التكرارات العنقودية المتناوبة منتظمة التباعد
Comparative Genomics	علم الجينوم المقارن
Conting Sequences	السلسلة المتجاورة
CRISPR- Associated Endonucleas in Prevotella an Francisella 1	نوكلياز داخلي مرتبط بـ CRISPR في بريفوتيلا فرانسيسيلا
CRISPR Associated Protein 9	البروتين 9 المرتبط بكريسبر
Crohn Disease	داء كرون
Cystic Fibrosis	التليف الحويصلي
Cytomegalovirus	الفيروس المضخم للخلايا
Deep Brain Stimulation	التحفيز العميق للدماغ
Denaturation	تشويه البنية الفراغية
Department of Energy	وزارة الطاقة
Diabetes Mellitus	مرض السكري
Diabetic Kidney Disease	مرض الكلى الناتج عن السكري
Diagnostic Panel	لوحة تشخيصية
Dideoxy Nucleoside Triphosphates	نكليوزيدات ثلاثية الفوسفات
Discovery Stage	مرحلة الاكتشاف

Duchenne Muscular Dystrophy	الضمور العضلي الدوشيني
Dopaminergic Neurons	الخلايا العصبية الدوبامينية
Dystrophine	ديستروفين
Egypt Refference Project	مشروع الجينوم المصري المرجعي
Electronic Medical Records	السجلات الطبية الإلكترونية
Electrophoresis System	نظام الفصل بالهجرة الكهربائية
Emitter	الباعث
Epistasis	التفاعل بين الجينات
Exons	مناطق مرمزة (إكسونات)
Extra-Chromosomal Genes	الجينات خارج النطاق الكروموسومي
Five year Plan	خطة خمسية
Fleurescent Marker	واسم مفلور
Fluorescence Acivated Cell Sorting	جهاز فرز الخلايا المفعلة بالفلورة
Fluorescence In Situ Hybridation	التهجين الفلوري في الموقع
fluorescent	مفلور
Fluoro-Desoxy-Glucose	فلورو-غلوكوز منقوص الأكسجين
Food and Drug Administration	هيئة الغذاء والدواء الأمريكية
Functional Genomics	علم الجينوم الوظيفي
GenBank	بنك الجينات
Gene	الجين
Genea	الجيل
Genetic Factor	العامل الوراثي
Genetic Maps	الخرائط الجينية
Genetic Testing	الفحص الجيني
Genetics	علم الوراثة
Genome	الجينوم
Genome Wide Association Study	دراسات الارتباط على مستوى الجينوم
Genomic Maps	الخرائط الجينومية
Genomics	علم الجينوم
Heterosis	التغاير
Human Genome Organisation	الاتحاد الدولي لمشروع الجينوم البشري
Human Genome Project	مشروع الجينوم البشري
Human Molecular Biology	البيولوجيا الجزيئية البشرية
In Silico	من منظور الكل
In Situ	في الموقع
In Vitro	في المخبر
In Vivo	في الكائن الحي
Introns	مناطق غير مرمزة (إنترونات)
Lewy Body	أجسام ليوي
Loci	مواقع الجينات
Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي

Metabolome	نواتج الأيض الخلوي
Metagenome	الميتاجينوم (المادة الوراثية للعينة البيئية)
Metagenomics	علم الميتاجينوم
Mitochondrial Genome	الجينوم الميتوكندري
Myotonic Dystrophy 1 Protein Kinase	إنزيم الضمور العضلي 1 بروتين كيناز
National Human Genome Research Institute	المركز الوطني لأبحاث الجينوم البشري
National Institutes of Health	المعاهد الوطنية للصحة
Neanderthal	الإنسان القديم
Neutral Selection	إنتقاء محايد
Next Generation Sequencing	تقنية تسلسل الجيل التالي
Northern Blot	لطخة نورثرن
Nuclear Genome	جينوم نووي
Open Reading Frames	إطارات القراءة المفتوحة
Overlapping Clones	النسيلات المتداخلة
Pacific Biosciences Sequencer	محددة تسلسل العلوم البيولوجية
Parkinson Disease	مرض باركنسون
Personalized Medicine	الطب الشخصي
Pharmacogenetics	علم الوراثة الدوائي (الصيدلاني)
Pharmacogenomics	علم الجينوم الصيدلاني
Pharmacogenomics	علم الصيدلة الجينومي
Phenotypes	الأنماط الظاهرية
Physical Maps	الخرائط الفيزيائية
Pittsburgh Compound B	مركب بيتسبرغ ب
Pleotropy	تعدد الأشكال
Polymerase Chain Reaction	التفاعل المتسلسل للبوليميراز
Positive Selection	إنتقاء إيجابي
Positron Emission Tomography	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
Precision Medicine	الطب الدقيق
Precision Oncology	علم الأورام الدقيق
Preparation of DNA fragments	تحضير شظايا الحمض النووي
Primer Extension	استطالة البادئة
Primers	قطع بادئة
Probe	مسبار
Proteome	نواتج ترجمة الحمض النووي الريبي الرسول للجينوم
Proteomics	علم البروتيوم
Qatar Biobank	البنك الحيوي لقطر
Qatar Genome Program	برنامج جينوم قطر
Recombination	إعادة الالتحام
Reference Sequence	التعاقب المرجعي

Replication Stage	مرحلة النسخ المتماثل (التكرار)
Restriction Mapping	خرائط الحصر
Retinopathy	اعتلال الشبكية
ribosomal Ribonucleic Acid	حمض نووي ريبي ريبوزومي
Sanger method	طريقة سانجر
Single Nuleotide Polymorphism	التعدد الشكلي للنكليوتيدات الفردية
Spinal Muscular Astrophy	ضمور العضلات الشوكي
Site Tagged Sequence	المواقع ذات التسلسل المعلم
Stabilizing Selection	تثبيت الانتقاء
Structural Genomics	علم الجينوم البنيوي (الهيكلي)
Subcloning	كلونة فرعية
T7 DNA polymerase	تي 7 بوليميراز الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين
Taq DNA Polymerase	إنزيم بلمرة الحض النووي الريبي منقوص الأكسجين المستخرج من بكتيريا المستحرة المائية
Thermus aquaticus	بكتيريا المستحرة المائية
Titine	التايتن
Transcriptome	نواتج نسخ الجينوم
Translation Stage	مرحلة الترجمة
tRNA	حمض نووي ريبي ناقل
Type 1 Diabetes Mellitus	مرض السكري من النوع 1
Type 2 Diabetes Mellitus	مرض السكري من النوع 2
United States President’s Council of Advisors on Science and Technology	مجلس مستشاري رئيس الولايات المتحدة للعلوم والتكنولوجيا
US National Institutes of Health	المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة
Wearable Sensor Technology	تكنولوجيا الاستشعار القابلة للارتداء
World Health Organisation	منظمة الصحة العالمية

قائمة الأشكال

الرقم	عنوان الشكل	الصفحة
01	شكل توضيحي للعناصر المتضمنة للدراسة في علم الجينوم.	04
02	مخطط توضيحي للعناصر الوراثية (Net 03).	06
03	رسم تخطيطي لمراحل تقنية التتابع السريع (العبيدلي وآخرون، 2016).	18
04	رسم تخطيطي لعملية التهجين الفلوري في الموقع (Gunder et Martin, 2011).	21
05	طريقة تحديد التسلسل النووي بواسطة Pacific Biosciences Sequencer (Net 06).	22
06	مختلف مراحل دورة الـ PCR (Net 07).	23
07	مراحل تقنية كريسبر (Net 09).	24
08	التمثيل التخطيطي للعلاقة بين الدواء والنمط الجيني والنمط الظاهري المدروس في علم الجينوميات الدوائية.	31
09	مختلف أجزاء الدواء المرتبط بالجسم المضاد (Anish *et al.*, 2016).	33
10	آلية عمل الدواء المرتبط بالجسم المضاد (Von Hoff and Han, 2019).	34
11	دور الطب الدقيق في معالجة مرضى الأعصاب مقارنة بالطب التقليدي (Rebecca *et al.*, 2018).	35
12	العناصر الأساسية للطب الدقيق في الأمراض العصبية (Lin *et al.*, 2018).	36
13	مراحل تنفيذ الطب الدقيق في علاج السكتة الدماغية (Lin *et al.*, 2018).	38

قائمة الجداول

الرقم	عنوان الجدول	الصفحة
01	جدول توضيحي يلخص الفروقات بين الجين والجينوم.	07
02	تصنيف مرضى السكري إلى 05 مجموعات (Ahlqvist *et al.*, 2018).	41
03	بعض التدخلات الناجحة للطب الدقيق (العمادي وآخرون، 2020).	43

مقـــدمــة

تطور علم الوراثة بصورة بارزة منذ أن وضع العالم Mendel قوانين علم الوراثة في القرن التاسع عشر، قبل معرفة أي شيء عن الجينات بفترة طويلة، مرورا باكتشاف الكروموسومات الوراثية وتركيب جزيء الـ DNA في عام 1953 من قبل العالمين James Watson وFrancis Crick اللذين أخرجا للعالم موناليزا علمية فريدة عبر فك شفرة الـ DNA التي تحمل المعلومات الوراثية التي تتحكم في وظائف الجسم المختلفة والمجموع الكلي لهذه المعلومات في أي كائن حي يسمى الجينوم **(كيال وعبد العال، 2020)**. ويعد هذا الاكتشاف نقلة نوعية سمحت بظهور علم جديد انطلاقا من علم الوراثة ألا وهو علم الجينوم الذي يدرس الجينات بشكل مترابط (الجينوم) ما يسمح باكتشاف العلاقات المختلفة بينها ومقارنة جينومات مختلف الكائنات الحية من خلال مختلف مجالات بحثه وتفرعاته (علم الجينوم المقارن، علم الجينوم الوظيفي وعلم الجينوم الصيدلاني...).

في النصف الثاني من القرن العشرين، تصدرت علوم الطب والبيولوجيا طليعة العلوم التجريبية، وخاصة موضوع الجينوم البشري، الذي لقي اهتماما واسعا وعريضا سواء من طرف مراكز البحث المتخصصة، أو حتى الرأي العام **(محتال، 2017)**. انطلق مشروع الجينوم البشري سنة 1990 بهدف تحديد الخريطة الوراثية للنوع البشري، وقد جمع بثبات بين التكنولوجيا والتقنيات والخبرة اللازمة للوصـــول إلى الكأس البيولوجية المقدسة (الجينوم البشري) **(مستجير، 1997)**. إن النجاحات الأخيرة لمشاريع الجينوم البشري تكفي لتشير إلى أن تكون لدراسة الأمراض على مستوى الجزيئات والخلايا فوائد بارزة للممارسة الطبية (الفحص الجيني والعلاج بالجينات) **(مستجير، 2004)**. وقد أسفر هذا التقدم عن التوسع في البحث الطبي، ومنه إستخدام الجينوم البشري في مجال العلاج أو الوقاية من الأمراض الجينية التي أضحت تهدد حياة الإنسان وأقربائه في صمت يكتنفه الكثير من الغموض **(محتال، 2017)**.

أصبحت الأدلة المتزايدة أكثر وضوحا من أي وقت مضى على أن للوراثة عمليا دورا في حدوث الأمراض جميعها، بل حتى في العملية الطبيعية للشيخوخة والهرم. وقد أصبحت هذه المعرفة بفضل الأدوات الحديثة في الدراسات الجينومية ليست مثيرة علميا فحسب، بل قابلة لأن يكون لها فوائد عملية، تتمثل في استبدال النهج الحالي للطب المعتمد على أن "الحجم الواحد يناسب الجميع" بنهج الطب الدقيق **(عبد الحافظ، 2015)**. يؤمن الطب الدقيق أن نفس المرض يمكن أن يكون له أسباب ومسارات وطرق علاج مختلفة حسب المريض، حيث يستخدم بيانات سريرية وجينومية وبيئية وأخرى ترتبط بنمط حياة كل مريض لمنع وتشخيص المرض واتخاذ القرار حول العلاج المناسب **(Twilt, 2016 ; Carter and He, 2016)**.

الفصل الأول: علم الجينوم

(Genomics)

الفصل الأول: علم الجينوم

شهدت العقود الثلاثة الماضية طفرة هائلة في مجال العلوم البيولوجية والتقنيات الحيوية وتطبيقاتها، مما يسمح لنا بالقول أن القرن الحادي والعشرين سيكون إلى درجة كبيرة هو عصر علوم الحياة والتكنولوجيا الحيوية (Biotechnology)، حيث من المتوقع لهذه التطبيقات أن يكون لها تأثيرا اقتصاديا واجتماعيا كبيرا على كافة أوجه الحياة في معظم مجتمعات العالم، وهذه الثورة في العلوم البيولوجية خطفت الأنظار عن علماء الفيزياء وحولتها إلى علماء البيولوجيا في الوقت الحالي وربما في المستقبل أيضا **(فياض، 2016).**

1. نبذة تاريخية عن علم الجينوم

على الرغم من أن علم الجينوم له ماض لعدة عقود، إلا أنه أصبح معروفا فقط في العشرين سنة الماضية حتى بالنسبة لغالبية علماء الطبيعة. إنه واحد من أكثرالمجالات العلمية النامية بسرعة، وهو يغطي بشكل أساسي مفاهيم غير معروفة **(Szalai, 2013)**. حيث بدأت الانجازات العلمية باستنسال جين واحد، إلى أن وصلت إلى تحديد تعاقب القواعد لمليون زوج منها خلال عشرين عاما، ثم تحديد تعاقب القواعد لمليار زوج منها خلال السنوات الخمس التي أعقبتها. إن تتابع الأحداث ليس خطيا لأن بعضها متداخلا بدرجة ما **(ريفن وآخرون، 2014).**

ما كان لعلم الجينوم الحديث أن يكون ممكنا دون التقدم التكنولوجي الحاصل في خمسينيات القرن الماضي كتخليق النظائر والجزيئات البيولوجية الموسومة إشعاعيا. ويمكن القول بأن أعظم اكتشاف هو وصف بنية حلزون الـ DNA المنجز من طرف كل من العالمين James D. Watson (1916-2004) و(1928) Francis Crick عام 1953. وقد تمكن العلماء من خلال وصف بنية الـ DNA من تحديد طريقة تضاعفه، التعبير الجيني وتركيب البروتين... إلخ **(Net 01).**

أول جينوم تم تحديد تسلسله هو لفيروس الـ MS2، وهو عبارة عن الـ RNA (3.569 قاعدة)، كان ذلك سنة 1976 من طرف العالم Walter Fiers (1931-2019) مستعملا تقنيات كان قد اخترعها العالم Frederick Sanger (1918-2013)، هذا الأخير الذي قام بتحديد تسلسل جينوم فيروس الـ phiX174 الذي هو عبارة عن DNA (5.386 قاعدة) سنة 1977. تواصلت المحاولات والدراسات حتى سنة 1995 حيث قام Hamilton Smith (1931) وفريقه من معهد أبحاث علم الجينوم بتحديد تسلسل جينوم أول كائن حي حر وهو البكتيريا *Haemophilus influenzae* **(Orange, 2011; Chappell, 2020)**.

بمساعدة التطورات التكنولوجية، اتسع مجال الدراسة بحيث لم يعد يقتصر على تحديد التسلسلات ولكن أيضا ليشمل تحليل التعبير ووظيفة كل من الجينات والبروتينات. وقد انتشرت مشاريع دراسة الجينوم العالمية بالفعل على نطاق واسع، حيث بلغ عددها أكثر من 100**(Domenjoud, 2004)**.

2. ماهية علم الجينوم

لقد كانت دراسة العلوم الوراثية مبنية على المظاهر الخارجية فقط، ومع تطور التقنيات والمعلوماتية، بدأ العلماء ينظرون في داخل الخلية على المستوى الجزيئي، ويتعرفون على ما يحدث من تغيرات وتفاعلات في كل مرض على حدة، وخرجوا بعلم جديد أطلقوا عليه اسم البيولوجيا الجزيئية البشرية (Molecular Biology Human)، وكانت قمة ما توج به هذا العلم رسم الخرائط الوراثية (Genetic Maps) **(سريو، 2010).**

1.2. تعريف الجينوم

يعتبر أول من صاغ مصطلح "الجينوم" (Genome) هو عالم النبات Hans Winkler (1877-1945) سنة 1920، للدلالة على المجموع الكلي للمعلومات الوراثية الكروموسومية (Chromosomal Genes) والخارجة عن النطاق الكروموسومي (Extra Chromosomal Genes) الموجودة داخل كائن حي **(Ravishankar, 2017)**. ثم تطور مصطلح الجينوم عن طريق دمج كلمة "جين" مع كلمة "كروموسوم"، حيث أشار إليه العالم Hans Winkler على أنه مجموعة أحادية الصيغة الصبغية مميزة على أساس النوع **(Brown, 2008).**

يمكن النظر للجينوم (المجموع الجيني للكائن الحي) كسجل للمعلومات مكون من أحرف وشفرات، تتتابع في تنظيم بديع قوامه حروف اللغة الجينية، والتي هي عبارة عن أربعة أحرف هي الأسس الآزوتية A-C-G-T أي الأدنين والسيتوزين والغوانين والتايمين، والتي يرتبط كل واحد منها بسكر خماسي وفوسفات لتشكل النوكليوتيد. تتوالى النوكليوتيدات في ترتيب معين لتشكيل لولب يتكون من شريطين يشكلان الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين (DNA) **(كيال وعبد العال، 2020).**

2.2. تعريف علم الجينوم

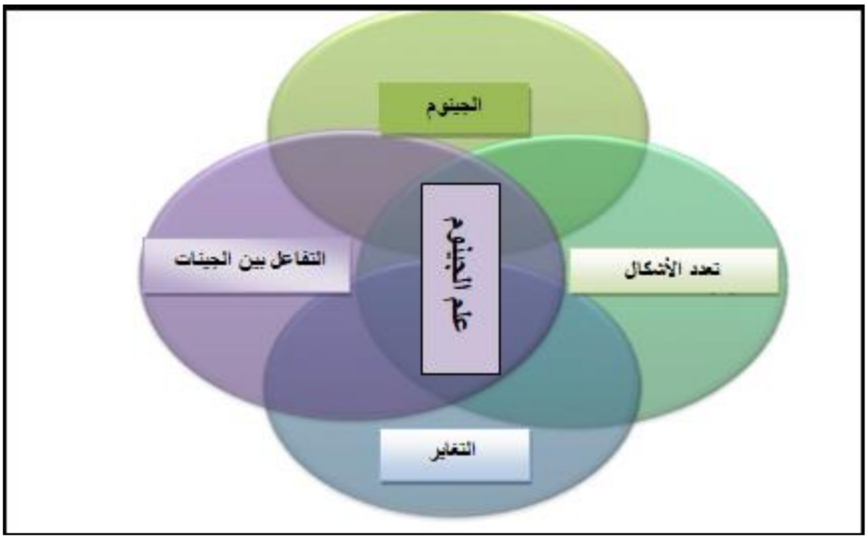
ظهر مصطلح علم الجينوم (Genomics) لأول مرة عام 1987 من قبل العالم Tom H. Roderick (1930-2013) للدلالة على رسم الخرائط وتحديد التسلسل لتحليل بنية وتنظيم جينومات الكائنات الحية **(Ravishankar, 2017).**

يعرف **Ahluwalia (2009)** علم الجينوم على أنه رسم الخرائط الجزيئية ووصف الجينوم الكامل ومنتجاته الجينية.

كما يعرف أيضا على أنه علم يهتم بدراسة تركيب الجينوم وتطوره، لكن من الناحية العملية فإن علم الجينوم يشمل كل ما يتعلق بالتعبير الجيني **(Swynghedauw et Silvestre, 2008).**

بصياغة أخرى، يعتبر علم الجينوم العلم الذي يهتم بدراسة الجينوم الكامل للكائنات الحية، وهو يشتمل على عناصر من علم الوراثة.

يستخدم علم الجينوم تركيبة من الحمض النووي معاد التركيب، وأساليب تسلسل الحمض النووي، وكذلك علم المعلوماتية الحيوية أو البيومعلوماتية (Bioinformatics). ويعرف **مستجير (2004)** البيومعلوماتية بأنها تخصص يشمل تطوير واستخدام التسهيلات الحاسوبية في تخزين وتحليل وتفسير البيانات أو المعطيات البيولوجية لتحديد تسلسل الجينوم وتجميع وتحليل بنيته ووظيفته. وعلاوة على ذلك، يركزعلم الجينوم على التفاعلات بين مواقع الجينات (loci) والأليلات داخل الجينوم والتفاعلات الأخرى مثل التفاعل بين الجينات (Epistasis)، تعدد الأشكال (Pleotropy) والتغاير (Heterosis) (الشكل 1). يستغل علم الجينوم توفر تسلسلات الحمض النووي الكاملة للكائنات الحية، وقد أصبح ذلك ممكنا بفضل العمل الرائد الذي قام به Frederick Sanger (1918-2013) وأحدث تقنيات الجيل التالي لتحديد التسلسل (NGS: Next-Generation Sequencing) **(Net 02).**



شكل 01: شكل توضيحي للعناصر المتضمنة للدراسة في علم الجينوم

3. علم الجينوم وعلم الوراثة

1.3. الجين والجينوم

1.1.3. الجين

بعد قيام الراهب Gregor Mendel (1822-1884) بتجاربه في تهجين نبات البازلاء اقترح أن كل حبة لقاح وبويضة تحتوي على جسيم الذي يحتوي على شفرة لشكل حبة البازلاء في نسلها، ولكنه لم يعرف أن هذه الجسيمات هي الجينات **(عبد المنعم، 2001).**

استعمل مندل مصطلح "العامل الوراثي" (Genetic Factor) للدلالة على العوامل المسؤولة عن نقل الصفات الوراثية، وأكد أن هذه العوامل – وليست الصفات كما اعتقد داروين– تنتقل من جيل الآباء دون تغيير، ولم يكن لدى مندل وسيلة لمعرفة كيفية انتقال هذه العوامل بين الأجيال. وجاءت تجارب MorganThomas Hunt (1866-1945) عام 1910 و(1877-1916) Boveri Sutton عام 1920 لتؤكد أن الجينات هي العوامل الوراثية التي تنبأ بها مندل **(شكارة، 2012).**

- تعريف الجين

تعتبر الجينات (Genes) تسجيلا للتاريخ البيولوجي (الحيوي)، حيث تدل خرائط ترتيب الجينات على الكثير من تطور البشر وكيفية ارتباطنا بالمخلوقات الأخرى، وكذلك كيفية بداية الحياة **(عبد المنعم، 2001).**

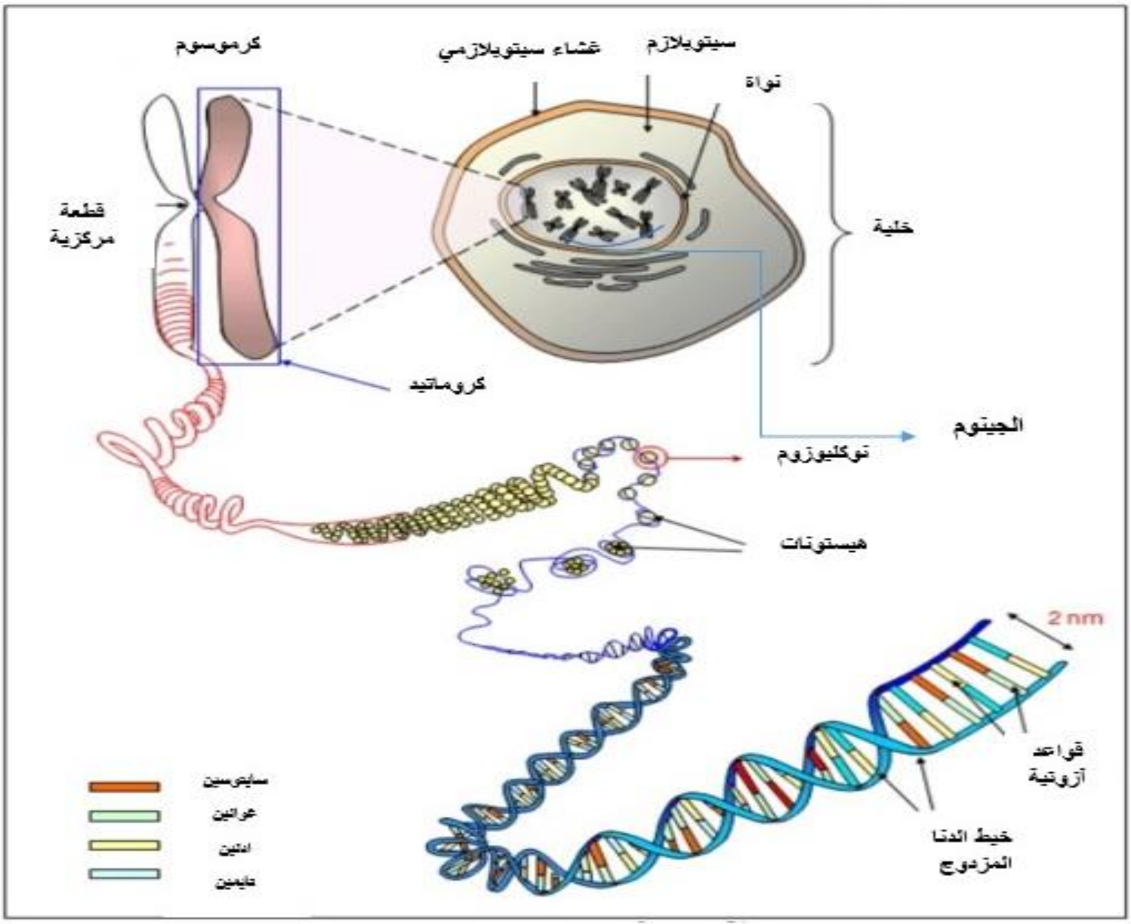
اقترح مندل "والد علم الوراثة" التمييز بين المظهر الخارجي (ما يظهره الكائن الحي) والتركيب الوراثي (ما يحمله الكائن الحي). وهكذا بدد مندل وهم الوراثة بالمزج. نشر مندل تجاربه في مجلة برنو للتاريخ الطبيعي تحت عنوان متواضع هو "تجارب في تهجين النبات"، ولم يترك ذلك انطباعا كثيرا. بعد ذلك رتب مندل بنفسه لإرسال ما يقارب الأربعين نسخة إلى العلماء الذين قد يهتمون بالأمر، لكن لم يلحظ أحد ورقته البحثية، أو يستعين بها، لأربع وثلاثين سنة تقريبا. وقد اكتشفت أعمال مندل من طرف كل من Erik von Tschermak (1871-1962) ،Hugo DE VRIES (1848-1935) و(1864-1933) Carl Correns ، ويعتبر العالم (1926-1861) William Bateson أول من أعطى العلم الناشئ اسم الوراثة "Genetics" سنة 1905، حيث صاغ هذا المصطلح من كلمة إغريقية بمعنى "يولد" أو "ينتج" (To Generate) **(بوحوحو، 2018).**

اقترح عالم الأحياء البريطاني (1861-1926) William Bateson كلمة "Allelomorph" (تعدد الأليلات) لتدعيم الفكرة المندلية عن الجينات المزدوجة، واختصرالعالم الدنماركي (1857-1927) Wilhelm Johannsen المصطلح إلى Allele ليعبر عن فرادى كل زوج من الأزواج التي تحكم مختلف الصفات المتفارقة. وكان هذا العالم هو أول من استخدم مصطلح جين (Gene) لتمييز وحدات التوارث وهو المقطع الأخير من مصطلح "Pangene" الذي اقترحه داروين من قبل **(بوحوحو، 2018).**

مع التقدم الهائل في علم الوراثة تغير تعريف الجين القديم الذي وضع عام 1902 من كونه وحدة نشاط غير مرئية تعمل من خلال الإنزيمات، إلى التعريف الحديث على أن الجين هو وحدة مسؤولة عن نقل صفة وراثية والتعبير عنها من جيل لآخر، ويحتل موقعا معينا على الكروموسوم، ويتكون تسلسل معين من الـ DNA، وتسمى الجينات المسؤولة عن حمل صفة واحدة معينة أليلات (Alleles)، وقد يكون للصفة الواحدة زوج أو أكثر من الأليلات، يكون إحداهما سائد والباقي متنحيا بدرجات متفاوتة -كما توقع مندل- **(شكارة، 2012).**

استطاع العالم (1945-1866) Thomas Hunt Morgan عام 1910 أن يعرف المورثة بأنها الوحدة المسؤولة عن تحقيق وانتقال صفة أو ميزة وراثية معينة وأنها موجودة على الكروموسوم تشغل مكانا ثابتا عليه لا يتغير، كما تعرف الجينات بأنها تتابعات معينة من النيوكلوتيدات الموجودة في جزيئة الـ DNA وهي تمثل الوحدات الوراثية في الكائنات الحية **(الربيعي، 2016).**

الجينات في حقيقيات النواة تتألف تقريبا من مناطق مرمزة ومشفرة تسمى الإكسونات (Exons) تتخللها مناطق غير مرمزة تسمى الإنترونات (Introns) **(مستجير، 2004).**



الشكل 02: مخطط توضيحي للعناصر الوراثية (Net 03)

2.1.3. الفرق بين الجين والجينوم

بالرغم من التداخل الكبير بين مصطلح "الجين" ومصطلح "الجينوم" إلا أنه توجد بينهم فروق عدة، نختصرها في الجدول الموالي:

جدول 01: جدول توضيحي يلخص الفروقات بين الجين والجينوم

أوجه المقارنة	العناصر الوراثية	
	الجين	**الجينوم**
أصل التسمية	يعتبر الدنماركي Wilhem Johannsen أول من أطلق اسم الجينات على عوامل مندل عام 1905، وقد اشتق الإسم من اللفظة اليونانية "Genea" التي تعني الجيل **(الإدريسي، 2012).**	يعود أصل كلمة "جينوم" إلى عالم تصنيف النبات الألماني Hans Winkler (1877-1945) بدمجه للمصطلحين "جين" و"كروموسوم" سنة 1920 **(Brown, 2008).**
التعريف	الجينات الوراثية هي مقاطع صغيرة من شريط الـ DNA. تحمل الجينات على الصبغيات (الكروموسومات) **(كيال وعبد العال، 2020).**	الجينوم هو الحمض النووي الكلي للكائن الحي.
التشفير	الجين يشفر تخليق البروتين حيث كل جين يشفر عديد ببتيد واحد.	يشفر الجينوم البروتينات والعناصر التنظيمية لتخليق البروتين.
الطول	طول الجين هو بضع مئات من القواعد.	طول جينوم الكائن الحي الأعلى حوالي مليار زوج أساسي.
الرقم	كائن راقي يحتوي على حوالي آلاف الجينات.	كل كائن حي يملك جينوم واحد فقط.
العلم المختص بالدراسة	يعرف العلم الذي يختص بدراسة خصائص الجينات باسم علم الوراثة (Genetics).	يعرف العلم الذي يعنى بدراسة خصائص الجينوم بعلم الجينوم (Genomics).

2.3. الفرق بين علم الجينوم وعلم الوراثة

علم الوراثة وعلم الجينوم مجالات وثيقة الصلة في علم الأحياء، حيث أنه لا يوجد اختلاف حاد بين المصطلحين، ولكن بشكل عام، إذا تمت دراسة جين أو تباين جيني، أو تم استقصاء الوراثة في بعض الصفات، فإن هذا يسمى علم الوراثة. وإذا ما تمت دراسة العديد من الجينات أو الجينوم كنظام، فهذا يعني أن العلم هو علم الجينوم. ولأن علم الجينوم يشكل جزءا من بيولوجيا الأنظمة، فإنه يتطلب أساليبا أكثر تعقيدا وتطورا. ولكن حتى في الاستخدام العلمي، فإن علم الوراثة وعلم الجينوم غالبا ما يتبادل أحدهما الآخر **(Net 04).**

بدأ علم الوراثة الحديث عام 1900 عندما أعيد اكتشاف قوانين مندل وبحثه الذي نشر قبل ذلك بـ 35 عاما **(مستجير، 1997).**

يعرف علم الوراثة بأنه العلم الذي يسعى إلى تفسير أسباب التشابه والاختلاف بين الأفراد التي تربطها ببعضها صلة القرابة. كما قد يعرف بأنه التوارث مع التغير، حيث تكون أجيال الأبناء مشابهة للآباء في أغلب الصفات، وتختلف عنها في القليل من المظاهر، ويعتبر الإنجليزي (1861- 1926) William Bateson أول من أعطى هذا العلم الناشئ اسم الوراثة سنة 1905 **(بوحوحو، 2018).**

في حين يعرف علم الجينوم بأنه العلم الذي يختص بدراسة وظيفة الجينوم وبنيته **(Chappell *et al.*, 2020).**

على ضوء ما سبق، يكمن الفارق الرئيسي بين الجينوم وعلم الوراثة في أن علم الوراثة يدرس عمل وتكوين الجين الواحد في حين يتناول علم الجينوم كل الجينات وعلاقاتها المتبادلة من أجل تحديد تأثيرها المشترك على نموالكائن الحي وتطوره **(Net 04).**

4. مجالات البحث الرئيسية لعلم الجينوم

لقد أمكن مؤخرا تحديد ترتيب معظم القوالب الكيماوية أي القواعد التي تؤلف الـ DNA في جينومات الإنسان (تقدر بنحو ثلاثة ملايير قاعدة) وعدد آخر من الأنواع الحيوانية بجانب تشكيلية من العوامل الممرضة للإنسان والنباتات. ووفقا لموضوع الجينوم، فهناك العديد من الأنواع الفرعية للجينوم، مثلالميتاجينوم، علم الجينوم المقارن، علم الجينوم الوظيفي، علم الجينوم البنيوي، علم الجينوم الصيدلاني وعلم الجينوم البشري...إلخ **(مستجير، 2004).**

1.4.علم الميتاجينوم

يشير مصطلح "Metagenome" إلى المادة الوراثية المستخرجة مباشرة من العينات البيئية **(النعيمي، 2020).**

تلعب الميكروبات، وهي الكائنات الحية الأكثر وفرة على الأرض، دورا رئيسيا في الحفاظ على عمليات تدوير العناصر الكيميائية وتسهيل التشغيل الذاتي المستدام للمحيط الحيوي. لذلك من الضروري تكوين فهم شامل لهذه الكائنات الدقيقة الرئيسية والعمليات التي تؤدي فيها دورا رئيسيا. ومع ذلك، في الوقت الحاضر وببساطة لا نعرف مدى التنوع الوظيفي الذي تشمله الميكروبات. إن أي دراسة استقصائية فردية لدراسة هذا التنوع محدودة بسبب ضعف القدرة نسبيا لنمو معظم الكائنات الدقيقة التي توفرها حتى الموارد المتطورة المتاحة للزراعة. للتحايل على هذه المشكلة، تم تطوير مجموعة واسعة من الأساليب الموصوفة بشكل جماعي باسم "Metagenomics" لدراسة المجتمعات من خلال تحليل مادتها الجينية دون زراعة كائنات فردية. يمثل علم الميتاجينوم مفهوما استراتيجيا يشتمل على تحقيقات على ثلاثة مستويات مترابطة رئيسية (معالجة العينات،

تسلسل الحمض النووي والتحليل الوظيفي)، بهدف نهائي يتمثل في الحصول على نظرة كلية عن عمل عالم الميكروبات. إن نهج علم الميتاجينوم يشبه نهج علم الجينوم مع الاختلاف في أنه لا يتعامل مع الجينوم الواحد من مستنسخ أو ميكروبي مزروع في المختبر، بل يتعامل مع نهج المجتمع الميكروبي بأكمله الموجود في عينة بيئية، إنه الجينوم المجتمعي **(Daniel and Streit, 2010)**.

2.4. علم الجينوم المقارن

علم الجينوم المقارن (Comparative Genomics) هو دراسة علاقة بنية الجينوم ووظيفته عبر الأنواع أو السلالات البيولوجية المختلفة. فهو يبحث عن إجابات لتساؤلات مثل الجينات الخاصة بالإنسان (على سبيل المثال مقارنة جينوم الإنسان بجينوم الشمبانزي)، والجينات الضرورية للحياة (الجينات المحفوظة في جميع الكائنات الحية)، وبالنسبة للكائنات متعددة الخلايا (أحادية الخلية مقابل متعددة الخلايا)، وبالنسبة لتطور الكائنات أحادية الخلية (أحادي الخلية مقابل متعدد الخلايا)، وبالنسبة للثدييات (مثل الفأر مقارنة بالدروسوفيلا)، وما إلى ذلك **(Szalai, 2013)**.

من خلال علم الجينوم المقارن فقط يمكننا أن نبدأ في تمييز العناصر الجينية التي تحدد الطابع الفردي عن تلك العناصر التي توفر الاشتراكية الجينية بين مختلف أشكال الحياة. يمكن تطبيق علم الجينوم المقارن على العديد من المستويات، من زوج واحد من الأفراد إلى مجموعات أكبر من السكان والأنواع أو العائلات. ويستخدم علم الجينوم المقارن أيضا لمعرفة الفروق بين الأفراد الأصحاء والمرضى فضلا عن المجموعات التي تكون إما حساسة أو مقاومة للعقاقير أو مسببات الأمراض **(Brown, 2008)**.

ويستغل علم الجينوم المقارن أوجه التشابه والاختلاف في تسلسلات الجينوم لكائنات مختلفة لاستنتاج ما يفعله الانتقاء على هاته الأخيرة. فالتسلسلات المسؤولة عن أوجه التشابه بين الأنواع المختلفة يجب أن تبقى محفوظة عبر الزمن أي تثبيت الانتقاء (Stabilizing Selection)، في حين يتعين على التسلسلات المسؤولة عن الاختلافات بين الأنواع أن تكون متباعدة ومنحرفة عن أصلها أي أن الانتقاء إيجابي (Positive Selection). أما تلك التسلسلات غير المهمة لنجاح تطور الكائن الحي فلن يتم الحفاظ عليها الانتقاء محايدا (Neutral Selection). وتشير المقارنة بين جينوم الإنسان الحديث (*Homo sapiens*) وجينوم الإنسان القديم (Neanderthal) إلى أنه لا يوجد سوى 1000 إلى 2000 اختلاف في الأحماض الأمينية بين النوعين، حيث وجد الباحثون 78 تغييرا في تسلسل البروتينات، بالإضافة إلى حفنة من المناطق الجينومية الأخرى التي تظهر علامات الانتقاء الإيجابي في البشر الحديثين، وترتبط هذه المناطق بعقم الحيوانات المنوية، التئام الجرح، وظيفة الجلد، التحكم في النسخ الجيني والتطور الإدراكي **(Szalai, 2013)**.

3.4. علم الجينوم الوظيفي

يعرف علم الجينوم الوظيفي (Functional Genomics) بأنه تطوير وتنفيذ تكنولوجيات لوصف الآليات التي تعمل من خلالها الجينات ومنتجاتها وتتفاعل بعضها بعضا مع البيئة **(مستجير، 2004)**.

ويعرفه **Nair (2008)** فيقول: "هو جزء من علم الجينوم الذي يتعامل مع تحليل الجينوم والجوانب الوظيفية لكل جين، وتعبيره وتفاعله بين الجينات ومنتجاته الجينية بما في ذلك شبكة التعبير الجيني. تستخدم المعلومات المجمعة من الجينوم الهيكلي لتصميم تجارب عالمية لفهم وظيفة الجينات الفردية أو مجموعات الجينات ودورها في التعبير عن الجينات الأخرى وتفاعلها. يتمثل نطاق الجينوم الوظيفي في التوسع من دراسة جين واحد أو بروتين واحد إلى دراسة منهجية لكامل جينات الجينوم وبروتيناتها وكذلك دورها الوظيفي في الأنشطة الأيضية. ولتحقيق ذلك، تتسم تجارب الجينوم الوظيفية عادة باستخدام منهجيات تجريبية واسعة النطاق مقترنة بالتحليل بواسطة أدوات حسابية، تقنية "لطخة نورثرن" (Northern Blot) لفهم التعبير عن الجينات عن طريق رصد تكوين الـ RNA والتجارب على الحمض النووي الجزئي هي بعض الأمثلة على ذلك".

يختص هذا العلم بدراسة وظائف الجينوم وعلى وجه الخصوص تحديد وظيفة كل جين على حدة وطريقة أدائه لوظيفته وتفاعلاته في الخلية والعضوية التي تحمله. كما يهتم بدراسة وظائف نواتج التعبير الجيني: ناتج لعملية نسخ الجينوم ويطلق عليه اسم "Transcriptome"، البروتينات كنواتج لترجمة الـ mRNA ويطلق عليها مصطلح "Proteome"، نواتج الأيض الخلوي ويسمى "Metabolome" **(Orange *et al.*, 2011)**.

4.4. علم الجينوم البنيوي (الهيكلي)

علم الجينوم الهيكلي (Structural Genomics) يعني في المقام الأول التنظيم الهيكلي للجينات وترتيبها في الجينوم مع جميع التفاصيل الفيزيائية، بما في ذلك الموقع في الكروموسومات المعنية **(Nair, 2008)**.

يختص هذا الفرع بتحديد وصف دقيق للجينوم حيث يهدف إلى:

- معرفة التسلسل المتكامل للقواعد المكونة لجزيئة الـ DNA عن طريق تحليل الهيكل الجينومي بتفريق جزيئاته.
- التعرف على كامل جينات العضوية وموضعها على الجينوم لاسيما تسلسها الكامل.
- تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات.
- دراسة العلاقة بين بنية البروتينات ووظيفتها.
- يسمح هذا الفرع بإنشاء الخرائط الجينومية (Genomic Maps) **(Orange*et al.*, 2011)**.

بعد التعرف على جينات العضوية وتسلسلها يحدد هذا الفرع الجينات المشفرة لبروتينات معينة والغير مشفرة، حيث يتم التعرف على الأولى عن طريق إطارات القراءة المفتوحة (ORFs: Open Reading Frames) بعدها يتم تصنيفها في مجموعات وظيفية **(Ravishankar, 2017).**

تساعد الخرائط الجينومية في الاستدلال على المواقع حيث تبنى هذه الخرائط على مستويات مختلفة من التفاصيل وتستخدم أنواعا مختلفة من المعلومات، باختلاف المعلومات المستخدمة تنقسم الخرائط إلى نوعين هما الخرائط الجينية التي توضح المواضع النسبية للجينات على مستوى الجينوم، والخرائط الفيزيائية (Physical Maps) التي تعطي موضع الجين وبعده عن الجينات الأخرى على نفس الكروموسوم **(Passarge, 2001).**

5.4. علم الجينوم الصيدلاني

لقد كان علم الأمراض في الماضي مجرد سجل من فرضيات ونظريات وملاحظات، بعث فيها العلم الجيني الحياة، فصار كل مرض يخضع لدراسة جينية دقيقة تحدد أسباب الأمراض بدقة، مما أدى إلى تطور كبير في مجال التشخيص المخبري والصيدلة الجينية **(كيال وعبد العال، 2020).**

كما يعرف علم الصيدلة الجينومي بأنه نهج طرق الفحص الجينومي المنتظم للعلامات الجينية الحساسة لعمل الأدوية، سواء على مستوى أهداف العمل أو على مستوى الأيض أو على مستوى المسارات المرضية. يهدف علم الصيدلة الجينومي إلى تطوير علاج مثالي يأخذ في الاعتبار الحالة الوراثية لتحقيق أقصى قدر من الفعالية مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية **(Siest and Visvikis-Siest, 2016).**

غالبا ما يستخدم المصطلح "Pharmacogenomics" بالتبادل مع مصطلح علم الوراثة الدوائي (Pharmacogenetics) الذي سبقه، فعلم الوراثة الدوائية علم دراسة الخصائص الوراثية المرتبطة بعلم الأدوية، أما علم الجينوميات الدوائية فهو علم الدراسة على المستوى الجزيئي لهذه العوامل الوراثية، وتفاعلاتها المتبادلة، ونتائجها المتعددة على المستوى الماكروسكوبي منها على المستوى المكروسكوبي (جزيئي، خلوي، نسيج) **(Coulet, 2008).**

5. علم الجينوم والصحة البشرية

لقد أظهر علم الجينوم أنه يلعب دورا رئيسيا في معرفة أسباب الوفاة الأكثر شيوعا في المملكة المتحدة مثل السرطان وأمراض القلب. وكلا الحالتين ناجمة عن مجموعة من العوامل المختلفة كنمط الحياة غير الصحي، وزن الجسم، والنظام الغذائي، وغيره، ولكنه تبين أنهما متأثران بعوامل جينية. وعلى الرغم من أن المكون الجيني للبشر مطابق بنسبة 99.9%، إلا أن نسبة 0.1% المتبقية التي تجعل كل فرد فريدا هي نفسها التي تجعل الفرد أكثر عرضة لمشاكل صحية معينة. ومن بين الأهداف الرئيسية لعلم الجينوم تحديد الكيفية التي يمكن بها استخدام المعرفة بالمكون الجيني للفرد لتحسين الصحة ومنع الأمراض **(Net 01).**

وعادة يتم تقييم تأثير العوامل الجينية على خطر إصابة الفرد في ظروف معينة من خلال معرفة تاريخ الأسرة بهذه الحالة. فعلى سبيل المثال، يعتبر الشخص الذي يتمتع بتاريخ عائلي قوي متعلق بمرض السرطان معرضا أكثر لخطر الإصابة به هو الآخر عند نقطة معينة من الحياة، ولكن هذا لا يعني بالضرورة أن ذلك الشخص سوف يصاب بالسرطان بصورة مؤكدة **(Net 01)**. ويبدو من المحتمل أن تحدد هوية الجينات التي تعرض الشخص للسرطانات الشائعة عن طريق البحوث الجينومية أو المناهج المرتبطة بها، وأن تدخل هذه المعلومات إلى برامج الصحة العمومية الموجهة لوقاية من السرطان **(مستجير، 2004)**.

وقد نتجت عن تكنولوجيات الـ DNA والتطبيقات الجينومية ثورة بيولوجية أو جينومية فيها الكثير من الاحتمالات المفيدة للبشر، مثلا استخدام الخلايا الجذعية المستنسخة في إنتاج أنسجة شتى وتجديدها تصلح لعلاج الأمراض المختلفة المصحوبة بضمور الخلايا، كما في بعض الأمراض المستعصية للقلب (الانسداد التاجي) أو المخ (السكتة الدماغية والزهايمر)، وقد تستخدم هذه التكنولوجيات الجديدة أيضا في إطالة العمر مع دوام الصحة الجيدة **(فهمي، 2010)**.

كما يلعب علم الجينوم دورا مهما في الصيدلة، إذ يوجد مجال من مجالات علم الجينوم يعرف باسم علم الجينوم الدوائي، والذي يركز على دراسة التنوع الوراثي وتأثيره على استجابة المرضى للعلاجات الدوائية، بما في ذلك مقاومة العقاقير، والفعالية، والسمية، والآثار الجانبية. وبهذا، يصبح بالإمكان تطوير علاجات دوائية فعالة تكون متصلة بالنمط الوراثي للمريض وخفض خطر الآثار الجانبية في نفس الوقت **(Net 01)**.

وقد برز أيضا دور علم الجينوم كفرع جديد سريع التطور في توفير الرعاية الصحية من خلال توفير مداخل جديدة للوقاية من الكثير من الأمراض المستعصية وتدبيرها العلاجي، لذا من المهم أن يتجهز المجتمع لتعقيدات هذا الميدان الجديد، ولضمان أن توزع فوائده دون تحيز، وألا تهمل أثناء استكشاف علم الجينوم، تلك الأساليب المجربة جيدا وأكثر تقليدية للبحوث والممارسة الطبية **(مستجير، 2004)**.

وعلى الرغم من التقدم الذي تم إحرازه في علم الجينوم، فإن الباحثين لا زالوا لا يفهمون بشكل كامل تأثير العوامل الجينية على صحة أي فرد ولا يستفيدون بشكل كامل من المعرفة حول ميدان علم الجينوم. ولكن الاكتشافات الجديدة تتم افتراضيا على أساس يومي تقريبا، في حين يظهر تطبيق التكنولوجيات الجينومية والمعرفة إمكانية كبيرة للرعاية الصحية في المستقبل في الوقاية والعلاج سواء للأمراض الشائعة والنادرة أيضا **(Net 01)**.

الفصل الثاني: مشروع الجينوم البشري

(Human Genome Project)

الفصل الثاني: مشروع الجينوم البشري

في العام 1953، خطا James Watson (1928) وFrancis Crick (1916- 2004) الخطوة الأولى باتجاه جعل علم الوراثة علما يهتم بدراسة جزيئات المادة الوراثية حين اكتشفا التركيب الحلزوني المزدوج لحمض الـ DNA ولا يزال العلماء منذ ذلك الوقت في سباق لاكتشاف المزيد عن المادة الوراثية. وما توصلوا إليه حتى اليوم يعد إنجازا علميا كبيرا. فقد اكتشفوا الكثير عن تركيب حمض الـ DNA من خلال مشروع الجينوم البشري، واستطاعوا قراءة الشفرة الجزيئية للجينات وتحليلها وحتى تغييرها **(العبيدلي وآخرون، 2016).**

1. نبذة تاريخية عن مشروع الجينوم البشري

يعد مشروع الجينوم البشري (HGP: Human Genome Project) أحد أعظم مآثر الاستكشاف في التاريخ، وقد كان عبارة عن رحلة استكشاف داخلية يقودها فريق دولي من الباحثين، يتطلعون إلى تسلسل ورسم خريطة لجميع الجينات البشرية. بدأ التخطيط الفعلي للمشروع في أوائل سنة 1988 بمشاركة James Wyngaarden (1924-2019) وثلة من العلماء والإداريين وخبراء السياسة العلمية في ريستون بولاية فيرجينيا. ولإنجاح هذا المشروع تم في أكتوبر من نفس السنة إنشاء مكتب أبحاث الجينوم البشري ضمن مكتب مدير المعاهد الوطنية للصحة (NIH: National Institutes of Health) وإبرام اتفاق لتنسيق الأنشطة البحثية والتقنية المتعلقة بالجينوم البشري من طرف NIH ووزارة الطاقة (DEO: Department Of Energy) **(Net 06).**

بعد سنوات من النقاش حول فائدة وكلفة هذا المشروع الذي يتكفل بكسر الشفرة الوراثية بشكل منظم، خرج مشروع الجينوم البشري إلى النور سنة 1990 متخذا من سنة 2005 موعدا لإتمامه **(العيتي، 2002).**

تم تحديد أهداف مشروع الجينوم البشري الممول من القطاع العام من خلال خطتين خمسيتين (FYP: Five Year Plan) تحت إشراف NIH وDEO، حيث كانت الأولى سنة 1990، أما الثانية فقد كانت سنة 1993 **(Bernot, 2001).**

تم تحقيق أول أهداف المشروع في سبتمبر 1994 حين تم نشر أول خريطة وراثية عالية الدقة للجينوم بأكمله، في حين تم الإعلان عن الانتهاء من المسودة الأولى لتسلسل الجينوم البشري في مؤتمر صحفي في مايو 2000، وتم نشر المسودة في فبراير 2001 **(Domenjoud, 2004).**

وفي أكتوبر 1999 أعلن عن انتهاء مشروع الجينوم البشري بنجاح من المرحلة التجريبية لتسلسل الجينوم البشري، وفي ديسمبر من نفس السنة، حقق فريق دولي من الباحثين في مركز سانجر في كامبريدجشير إنجازا علميا من خلال فك شفرة أول كروموسوم وهو الكروموسوم رقم 22 **(Desmond, 2002).**

وبحلول مارس 2000، تم فك شفرة ثلثي الـ DNA البشري بواسطة مشروع الجينوم البشري حيث أعلن الاتحاد الدولي لمشروع الجينوم البشري (HUGO: Human Genome Organisation) أن مليارين من أصل ثلاثة مليارات "حرف" تشكل كتاب التعليمات الجينية للبشر قد تم فك شفرتها وإيداعها في GenBank، ومع مطلع القرن الحادي والعشرين، وتحديدا في عام 2001، نشرت HUGO أول قراءة مسحية على مدار التاريخ الإنساني للجينوم البشري (المجموع الكلي للمحتوى الوراثي للإنسان)، والتي اضطلع بها "مشروع الجينوم البشري" بقيادة الولايات المتحدة الأميركية وبالتعاون مع عدد من دول العالم، وقد تخطت تكلفة المشروع ثلاثة مليارات دولار **(كيال وعبد العال، 2020)**.

وفي 14 أفريل 2003، أعلن HUGO بقيادة المركز الوطني لأبحاث الجينوم البشري (NHGRI: National Human Genome Research Institute) وكذا DOE في الولايات المتحدة عن الانتهاء بنجاح من مشروع الجينوم البشري قبل أكثر من عامين من الموعد المحدد، أي تحويل مسودة التسلسل إلى التسلسل النهائي للجينوم **(Desmond, 2008)**.

وفي سنة 2004، صدرت النسخة النهائية لتسلسل الجينوم البشري وتم إعطاؤها اسم التعاقب المرجعي (REF, SEQ: Reference Sequence) في قاعدة البيانات **(ريفن وآخرون، 2014)**.

2. ماهية مشروع الجينوم البشري

دأب العلماء منذ نهاية القرن العشرين على فك رموز الشفرة الوراثية ودراسة الخريطة الجينية للكائن البشري، وقد بلغت هذه الدراسة ذروتها مع انطلاق مشروع الجينوم البشري، هذا المشروع الذي يهدف في نهاية المطاف إلى معرفة كل تفاصيل جينوم الإنسان **(مستجير، 1997)**.

1.2.الجينوم البشري

1.1.2. تعريف الجينوم البشري

يضم الجينوم البشري (الطاقم الوراثي البشري) كل الجينات الموجودة في خلايا البشر. ولقد أطلق عليه Walter Gilbert (1932) اسم "الكأس المقدسة لوراثة الإنسان" وهوالمفتاح إلى ما يجعلنا بشرا وما يعين إمكانياتنا وحدودنا كأفراد من النوع *Homo sapiens* **(مستجير، 1997)**.

ويطلق على الجينوم البشري عدة تسميات منها: الخريطة الجينية للإنسان، خريطة الجينوم البشري، الحقيبة الوراثية، كتاب الحياة، الشفرة الوراثية البشرية، والخريطة الوراثية للإنسان، لأن المورثات تتوزع على الصبغيات في مواقع محددة كما تتوزع مواقع البلدان على الخرائط الجغرافية **(النجار، 2005)**.

يتكون الجينوم البشري من 23 زوجا منفصلا من الكروموسومات، رقمت 22 من هذه الكروموسومات وفق الترتيب التقريبي لحجمها، بدءا من أكبرها حجما (الكروموسوم رقم 1) وصولا إلى أصغرها

(الكروموسوم رقم 22)، في حين يتكون الزوج الأخير من الكروموسومين المحددين للجنس، وهما كروموسوم X كبير الحجم في النساء، مع كروموسوم Y صغير الحجم في الرجال. ومن حيث الحجم، يحتل الكروموسوم X ترتيبا بين الكروموسومين 7 و8، في حين يعد الكروموسوم Y الأصغر حجما **(خضر، 2012).**

ينقسم الجينوم البشري حسب موقعه إلى جينوم نووي (Nuclear Genome) وجينوم ميتوكندري (Mitochondrial Genome)، حيث نميز الأول في أنوية الخلايا محمولاً على 23 زوج كروموسومي ويقدر حجمه حوالي 3 مليار زوج قاعدي، أما النوع الثاني فنميزه في الميتوكندري، وهو ينتقل فقط من الأم ويقدر حجمه بحوالي 16569 زوج قاعدي **(Orange, 2011).**

2.1.2. حقائق عن الجينوم البشري

-إن ما يجعلنا بشرا لا شمبانزي هو مجرد اختلاف قدره 1% بـين طـاقـمـنـا الـوراثـي والـطـاقـم الـوراثـي للشمبانزي **(مستجير، 1997).**

- يحتوي الجسم البشري على حوالي ثلاثة ترليون (مليون مليون) خلية. كل خلية تحتوي على نواة، وكل نواة تحتوي على 23 زوج من الكروموسومات والتي تمثل نسختين من الجينوم (باستثناء كل من الحيوان المنوي والبويضة اللذان يحتويان على جينوم واحد، وكذلك كريات الدم الحمراء التي لا تحتوي أصلا على نواة وبالتالي لا تحتوي على جينوم) **(سريو، 2010).**

- يمكن تخيل الجينوم بأنه كتاب به 23 فصلا تسمى "كروموسومات"، كل فصل يحتوي على عدة آلاف من المقالات تسمى "جينات"، وكل مقالة مؤلفة من فقرات تسمى "إكسونات" وتتخللها فقرات إعلانية تسمى "إنترونات"، وكل فقرة تتكون من مجموعة كلمات تسمى "كودونات" وكل كلمة مكتوبة بحرف تسمى "قواعد" **(فهمي، 2001).**

- يتطابق البشر في التركيب الجيني بنسبة 99.9%، ولكن الاختلافات في 0.1% المتبقية تقدم أدلة هامة عن الصحة والمرض **(Gunder et Martin, 2011).**

- إن الغالبية العظمى من الحمض النووي في الجينوم البشري (97%) ليست لها وظيفة معروفة **(Desmond, 2002).**

- إن أكبر جين بشري معروف هو Dystrophine الذي يحتوي على 2.4 مليون زوج قاعدي **(Gunder et Martin, 2011).**

- الجين الذي يشفر لـ Titine (أضخم بروتين معروف في الطبيعة) يشفر لأكبر رسالة التي تتكون من 80780 bp **(Bernot, 2001).**

- الجينوم البشري يحمل 535 جين يشفر للحمض النووي الريبي الناقل (tRNA: transfer Ribonucleic Acid)، حوالي ربع هذه الجينات تتوضع على الكروموسوم 1 و6 (الكروموسوم 22 لا يحمل أيا منها)، أما الجينات المشفرة للحمض النووي الريبي الريبوزومي (rRNA: ribosomal Ribonucleic Acid) فعددها 200 جين وتتوضع على الكروموسوم رقم 1 **(Bernot, 2001).**

- 10% من جينوم الإنسان من أصل فيروسي **(طه، 2018)**، 45% منه يحتوي على التسلسلات المتكررة، حوالي 28% فقط منه ينسخ إلى RNA ولا يوجد سوى 1.2% فقط من الجينوم البشري يشفر للبروتين **.(Domenjoud, 2016)**

2.2. مشروع الجينوم البشري

يعد مشروع الجينوم البشري أول برنامج بيولوجي دولي يجري على النطاق الواسع، بما يجعله شبيها من حيث الحجم ببرنامج فيزياء الجزيئات أو البرامج الفضائية. والهدف المرسوم للبرنامج هو وضع الخريطة الجينية للجسم البشري، أو خريطة الأمشاج الخلقية، أي المقطع الكامل لشريط الحمض النووي الحامل للخصائص الوراثية، وكذلك الخريطة الخاصة بأحياء مجهرية ونباتات وحيوانات. وكان لا مناص من أجل ذلك من استعمال الهندسة الوراثية على مستوى صناعي، مع الاستعانة بآخر ما توصل إليه علم برمجة الإنسان الآلي والآليات الميكانيكية الدقيقة والإعلاميات. كانت الفكرة الأساسية لمشروع الجينوم البشري هي إمكانية استخلاص قدر كبير من المعلومات، وهي حقا كل معلومات الحياة، عن طريق فك شفرة البصمات الوراثية لمجموعة منتخبة متنوعة الثقافة وغير محددة **(الثقفي، 2018).**

3. مشروع الجينوم البشري...من النظري إلى التطبيق

1.3. مشروع الجينوم البشري من الناحية النظرية

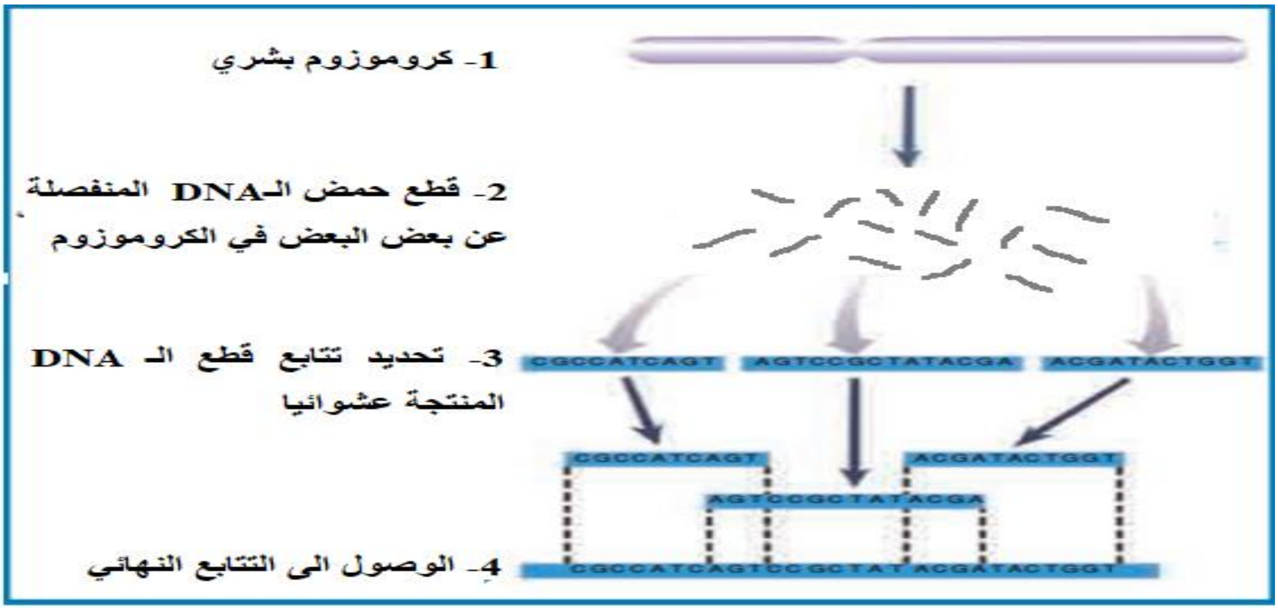
جرى البدء بمشروع تحديد تسلسل الجينوم البشري عام 1990 بواسطة اتحاد عالمي ممول. لقد اعتمدت استراتيجية هذا المشروع على السلسلة المتجاورة (Conting Sequences) للنسيلات المتداخلة (Overlapping Clones) بحيث علمت صبغيات مستقلة بواسم مفلور (Fleurescent Marker)، ثم تم فصلها بواسطة جهاز فرز الخلايا المفعلة بالفلورة (FACS: Fluorescence Acivated Cell Sorting) بعد ذلك، قطع DNA هذه الصبغيات ونقل إلى 300000 نسيلة (BAC: Bacterial Artificial Chromosome)، وتم تحديد النسيلات ذات تسلسلات الـ DNA المتداخلة بواسطة رسم خرائط الحصر (Restriction Mapping)، والسير على الصبغي (Chromosome Walking)، والمواقع ذات التسلسل المعلم (STS: Site Tagged Sequence)، كما تم ختام سلسلة الـ DNA بعد القيام بعملية كلونة فرعية (Subcloning) بكلا الاتجاهين (للتخلص من أخطاء السلسلة). وفي النهاية، عولج التسلسل بمجمله حاسوبيا باستخدام الخرائط الجينية للتوثيق والتأكيد **(الشرابي وآخرون، 2003).**

تسلسل الحمض النووي هوعملية قراءة القواعد النوكليوتيدية في جزيء الحمض النووي. وفي مشروع الجينوم البشري تم تسلسل الحمض النووي بطريقة سانجر (Sanger Method)، وكان الرجل الأول الذي تم ترتيب تسلسل جينومه هو الأمريكي Craig Venter مقابل 70 مليون دولار **(Szalai, 2013).**

في عام 2001، استغرق تسلسل جينوم بشري واحد ما لا يقل عن سنة واحدة. أصبح من الواضح أنه لا يمكن تطوير طريقة سانجر كثيرا لتصبح أرخص وأسرع بكثير. إن الطلب المتزايد على التسلسل منخفض التكلفة أدى إلى تطوير تسلسل عالي الإنتاجية أو ما يطلق عليه أيضا تقنيات تسلسل الجيل التالي (NGS) التي توازي عملية التسلسل، وتنتج آلاف أو ملايين التسلسلات دفعة واحدة، وقد كانت هذه التقنيات ناجحة جدا **(Szalai, 2013).**

ويخضع تسلسل الجينوم البشري إلى ثلاث مبادئ رئيسية، وهي:
- تحضير شظايا الحمض النووي يجب أن يكون في شكل مناسب للتسلسل.
- يجب أن تحقق التقنية المستخدمة الهدف المتمثل في تقديم كل قاعدة بدورها في شكل مناسب لتحديد الهوية.
- يجب أن تسمح طريقة الكشف بتحديد سريع ودقيق للقواعد **(Desmond, 2008).**

ينطلق تحديد تسلسل الـ DNA بتحضير شظايا الحمض النووي (Preparation of DNA Fragments). تعتمد صعوبة تحضير الشظايا للتسلسل إلى حد كبير على حجم مشروع السلسلة. فإذا كان الهدف هو تسلسل جزء من الجين الذي تم عزله وتحديده بالفعل، فإن العملية تكون مباشرة نسبيا وتتطلب عادة أن يكون الجزء بطول مناسب وفي شكل مناسب لإجراء التسلسل قيد الاستخدام. أما إذا كان الهدف هو تسلسل قطعة أكبر بكثير من الحمض النووي (مثل كروموسوم بالكامل)، فإن المشكلة أكبر بكثير. في هذه الحالة تصبح استراتيجية التسلسل مهمة ونميز طريقتين:
- الطريقة الأولى هي استراتيجية التسلسل المرتبة (تسمى غالبا طريقة "Clone-by-Clone" أو "Clone Contig"). يتم تتبع الأجزاء كجزء من الاستراتيجية، ويتم ملاحظة ترتيبها النسبي مع تقدم المشروع. يتم وضع التسلسل معا بالرجوع إلى ترتيب الإشارات الجزئية **(Desmond, 2008).**
- الطريقة الثانية هي ما يسمى بتقنية إطلاق الزناد أو التتابع السريع (Sequencing Shotgun)، وتعتمد هذه التقنية على تجزئة شريط الـ DNA الأساسي وبشكل عشوائي إلى قطع صغيرة ومن ثم يستخدم الكمبيوتر لتحديد المناطق المتداخلة بين القطع المنفصلة وترتيب هذه القطع للوصول إلى التتابع النهائي **(العبيدلي وآخرون، 2016).**



الشكل (03): مراحل تقنية التتابع السريع (العبيدلي وآخرون، 2016)

بعد تحديد تسلسل الحمض النووي يتم إنشاء الخريطة الوراثية. تعتمد الخرائط الوراثية على ملاحظات كيفية ارتباط خصائص الأنماط الظاهرية خلال التكاثر الجنسي، إذ يحدث التوريث المشترك لشكلين ظاهريين مشفر لهما بجينات بعيدة عن بعضها البعض. وبالتالي، يقود إعادة الالتحام (Recombination) للأنماط الظاهرية المقترنة إلى خريطة وراثية فعلية يعبر عن أبعاد الجينات فيها نسبة إعادة الالتحام. هذه الطريقة التقليدية، تتم في يومنا هذا بالعديد من طرائق الوراثة الجزيئية، حيث يمكن تحديد البصمة الوراثية للعديد من شظايا الـ DNA المقاربة من حيث العلاقة ومقارنتها بواسطة إعداد خرائط الحصر (Restriction Maps)، ومن ثم يمكن استخدام البادئات المعلمة بواسمات مفلورة (Fleurescent Marker) لتحديد مواقع الجينات ضمن شظايا كبيرة من الـ DNA أو الصبغيات عن طريق التهجين الفلوري في الموقع **(الشرابي وآخرون، 2003).**

يتدخل بعدها علم المعلوماتية الحيوية أو البيومعلوماتية كعنصر هام، حيث يدعم قسم التكنولوجيا الحيوية من خلال برنامجه في وراثة الإنسان وتحليل الجينوم أنشطة البحوث والتطوير كبحوث الوراثيات السريرية والخدمات الوراثية ودراسات تنوع الجينوم البشري وبحوث العلاج بالجينات، وكذلك برنامج الجينوميات الوظيفية **(مستجير، 2004).**

سيكون علم البروتيوم (Proteomics) من بين المشروعات الرئيسية في عصر علم الجينوم الوظيفي، ونعني به التحليل الواسع النطاق لمنتجات الجينات من البروتينات. والهدف الأخير هو محاولة تحديد الهيئة البروتينية الكاملة للخلايا، أي البروتيوم، وكيف تتفاعل البروتينات مع بعضها البعض. وعلم البروتيوم يكمل علم

الجينوم لأنه يركز اهتمامه على منتجات الجين ومن ثم فإن له إمكانات هائلة للتطبيقات الطبية **(مستجير، 2004).**

2.3. تطبيقات مشروع الجينوم البشري

لا تزال هناك مخاوف كبرى في الكثير من المجالات المحتملة للتطبيق السريري (الإكلينيكي) لمشروع الجينوم البشري حول الوضع الحالي للتكنولوجيا المطلوبة، وحول ما إذا كان من الممكن تحقيق البعض على الأقل من الإدعاءات، أما الشكوك في هذا الميدان فليست حول ما إذا كان لهذه التكنولوجيا القدرة على تحسين صحة الإنسان، ذلك أن بعض التطويرات التكنولوجية قد أثبتت بالفعل قيمته وأنه يستحق التطبيق الآن **(مستجير، 2004).**

هناك إجماع في الرأي على أن معرفة التتابعات في الجينوم وجينوم العديد من الكائنات الحية سوف يؤدي إلى تحسن كبير في صحة البشر. وتطبيقات ذلك يمكن أن تتضمن ما يلي:

1.2.3. تشخيص الأمراض وتحديد مخاطرها

يمكن أن يكشف تتابع الـ DNA عن غياب جين معين، أو طفرة. يؤدي تعريف تتابعات الجين المصاحب لمرض ما إلى سرعة ودقة تشخيص الحالة المرضية، حيث غالبا ما تكون العلاقة بين طبيعة الجين ومخاطر المرض من الصعوبة تحديدها. تعتمد بعض الأمراض مثل الحساسية على تداخلات بين جينات عديدة بالإضافة الى عوامل بيئية، وفي حالات أخرى يكون الجين موجودا وسليما إلا أن حدوث طفرة في مكان ما قد يغير من تعبير ذلك الجين وتوزيعه بين الأنسجة. مثل تلك الأشياء غير السوية يجب اكتشافها بواسطة قياس نشاط البروتين. كما أن قياس أنماط تعبير البروتين تعتبر وسيلة هامة لقياس مدى الاستجابة للعلاج **(عاشور، 2002).**

2.2.3. الفحص الجيني

الاختبار الجيني أو الفحص الجيني (Genetic Testing) هو استخدام اختبار مختبري للبحث عن الاختلافات الجينية المرتبطة بالمرض. ويمكن استخدام نتائج الاختبار الجيني لتأكيد أو استبعاد مرض جيني مشتبه به أو لتحديد احتمال انتقال الطفرة من شخص ما إلى ذريته. ويمكن إجراء الفحص الجيني قبل الولادة أو بعدها، كما أن الشخص الذي يخضع لاختبار وراثي سوف يناقش معنى الاختبار ونتائجه مع مستشار وراثي **(Net 05).**

يسمح الفحص الجيني قبل الولادة بالتأكد من احتمال إنجاب أطفال مصابين بأمراض جينية. فمثلا، الجين المسؤول عن مرض التليف الحويصلي (Cystic Fibrosis) له تتابعات معينة للقواعد المكونة لحمض الـ DNA تختلف بدرجة طفيفة عن تتابعات الجين السليم. وقد سمح تطور التقنيات الحديثة للاختبارات الوراثية بالتوصل إلى معرفة هذه الاختلافات بين الجينات السليمة وتلك غير السليمة. وأحيانا ما تستخدم مسبارات الـ DNA المشعة للكشف عن تتابعات معينة موجودة في الجين المسبب للأمراض. بعض الاختبارات الأخرى

تستعمل تقنيات شاملة لكشف التغيرات في المواقع المقطوعة بإنزيم القطع والاختلافات في أطوال الجينات السليمة وغير السليم (**العبيدلي وآخرون، 2016**).

3.2.3. العلاج بالجينات

العلاج الجيني هو إمكانية استبدال جين محل جين غائب أو مصاب بخلل. كما يتضمن العلاج بالجينات العمل على خفض النشاط الزائد لجين ما. وهناك بعض الحالات المرضية في الإنسان والتي أظهرت نتائج مشجعة بالعلاج الجيني. ومن التوجهات التي تستخدم لإيقاف تعبير الجين هو ما يطلق عليه العلاج المضاد (Antisense Therapy). وهو عبارة عن إنتاج شريط قصير من الـ DNA أو الـ RNA والذي يرتبط بأسلوب تتابع متخصص بمنطقة بالجين، ويتداخل هذا الارتباط على التوالي مع عمليات النسخ والانتقال. لقد أظهر هذا النوع من العلاج كفاءة ضد بعض الأمراض مثل الفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus) وداء كرون (Crohn Disease). كما أنه ذهب مباشرة من تتابع المستهدف إلى اختصار مراحل عديدة من عمليات تصميم الدواء (**عاشور، 2002**).

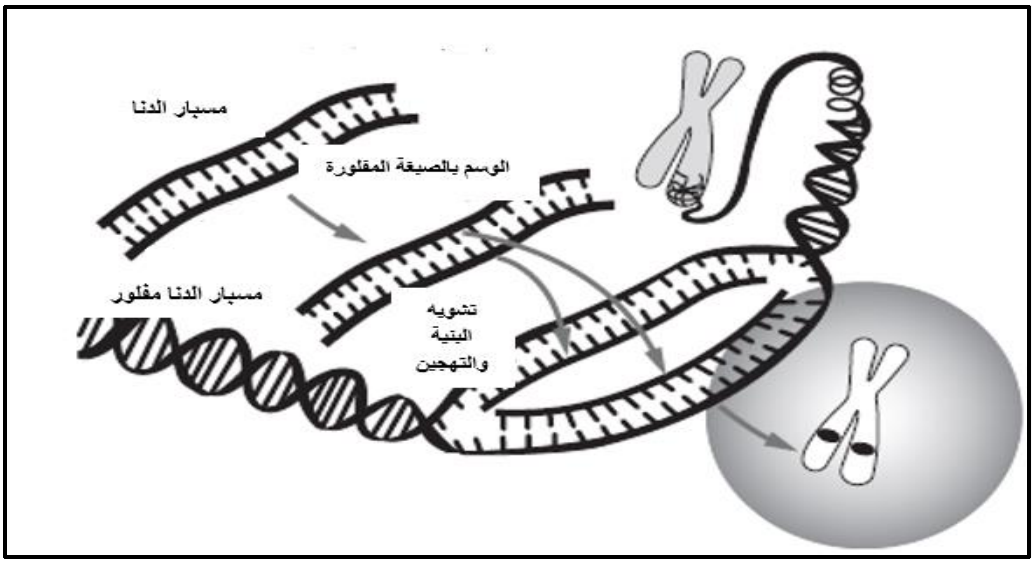
يعتمد العلاج الجيني على إضافة جين سليم أو إزالة الجين المعطوب أو تعديله وذلك لعلاج الأمراض ذات المنشأ الوراثي بشكل كامل. ويعتبر العلاج الجيني مبشرا في علاج عدد كبير من الأمراض خاصة الأمراض أحادية المنشأ الجيني (أي أن جين واحد فقط مسؤول عن الإصابة بها) وفي مقدمتها داء التليف الكيسي والناعور وبعض الأمراض السرطانية (**كيال وعبد العال، 2020**).

يقول William French Anderson (1936) وهو أول عالم يقود تجربة العلاج الجيني سنة 1990: "سيؤدي العلاج الجيني والطب المؤسس على الجينات على إحداث ثورة في الطب عبر ما يلي من عشرة الى عشرين عاما " (**فهمي، 2010**).

4. أمثلة عن التكنولوجيات المستعملة في تطوير مشروع الجينوم البشري

1.4. التهجين الفلوري في الموقع

التهجين الفلوري في الموقع (FISH: FluorescenceInSituHybridation) هو تقنية مخبرية لتحديد موقع شظايا الحمض النووي بواسطة التهجين، وتخطيط الموقع الكروموسومي للتسلسل عن طريق تحليل العلامات الفلورية المستخدمة (**Desmond, 2008**). تعتمد هذه التقنية على تعريض الكروموسومات لسلاسل صغيرة من الـ DNA تسمى المسبار(Probe) الذي يحتوي على جزيء مفلور ملتصق به. يرتبط تسلسل المسبار المفلور مع تسلسله المقابل على الكروموسوم (**Net 05**).



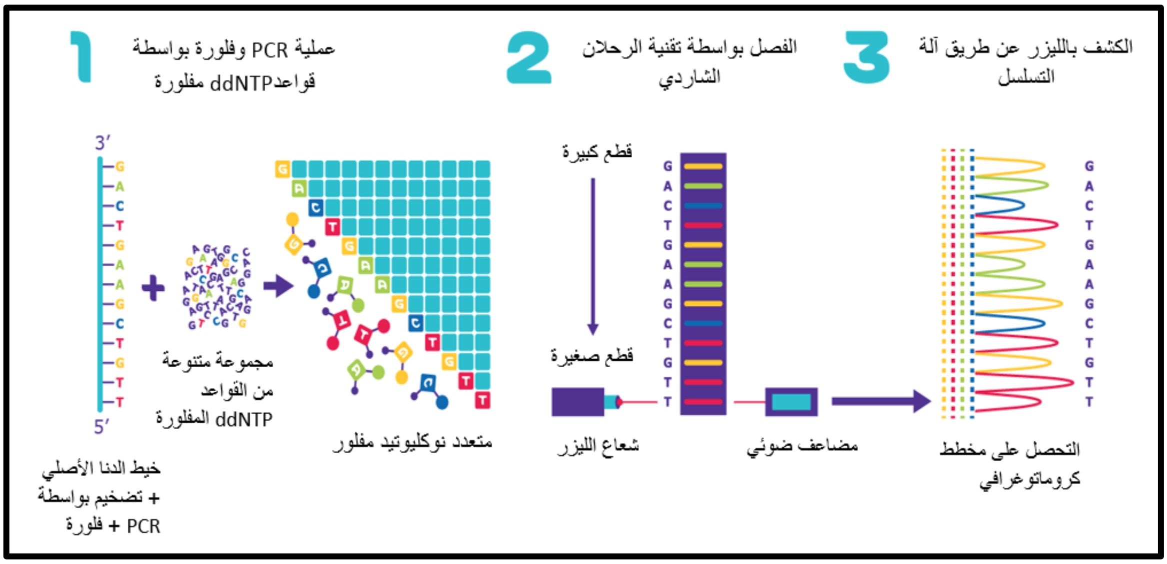
الشكل (04): عملية التهجين الفلوري في الموقع (Gunder et Martin, 2011)

ولقد أدى تطوير التهجين الفلوري في الموقع إلى تيسير تصور ورسم خرائط لحالات الشذوذ الكروموسومية (الجينية). و تعني كلمة "مفلور" (Fluorescent) انبعاث الضوء الذي يأتي من تفاعل داخل الباعث (Emitter) أما كلمة " في الموقع" (In Situ) فهي تشير إلى حقيقة أن هذه التقنية تتم مع الكروموسومات أو الخلايا أو الأنسجة الموجودة في الموقع على شريحة مجهرية **(Gunder et Martin, 2011)**.

في هذا النهج، يتم ربط صبغة مفلورة بقطعة منقاة من الـ DNA (مسبار)، ومن ثم يتم احتضان هذه القطعة المفلورة مع المجموعة الكاملة من الكروموسومات من الجينوم المنشأ التي تم ربطها بشريحة المجهر الزجاجية. بعدها تجد قطعة الـ DNA الموسومة بالصبغة المفلورة القطعة المطابقة لها على أحد الكروموسومات أين تلتصق. ومن خلال النظر إلى الكروموسومات تحت المجهر، يمكن للباحث أن يجد المنطقة التي ارتبطت فيها قطعة الحمض النووي بسبب الصبغ الفلوري الواسم لها. وهكذا تكشف هذه المعلومات عن موقع تلك القطعة من الحمض النووي في الجينوم المصدر **(Net 05)**.

2.4. محدد تسلسل الـ DNA الآلي

لقد كان من بين أوجه التقدم الرئيسية في التكنولوجيا التي مكنت التسلسل من الانتقال من النظم القائمة على تحديد تسلسل الـ DNA واحد إلى السلسلة على نطاق واسع هو التشغيل الآلي للعديد من أجزاء عملية تسلسل الحمض النووي (Automated DNA Sequencer) **(Desmond, 2008)**. وقد استمر توجيه الكثير من البحوث والتطوير نحو تحسين الكيمياء وأجهزة وأوتوماتيكية تحديد تسلسل الـ DNA. ومن الأمثلة على ذلك محددة تسلسل العلوم البيولوجية (Pacific Biosciences Sequencer) التي يمكن أن تسلسل مناطق طويلة من الـ DNA انطلاقا من شريط واحد منه **(Shimasaki, 2014)**. وقد تمكنت تقنيات الرحلان الشاردي (Capillary Electrophoresis) من خلال هذه التقنية من توسيع نطاق مرحلة تحديد تسلسل الجينوم **(Desmond, 2008)**.

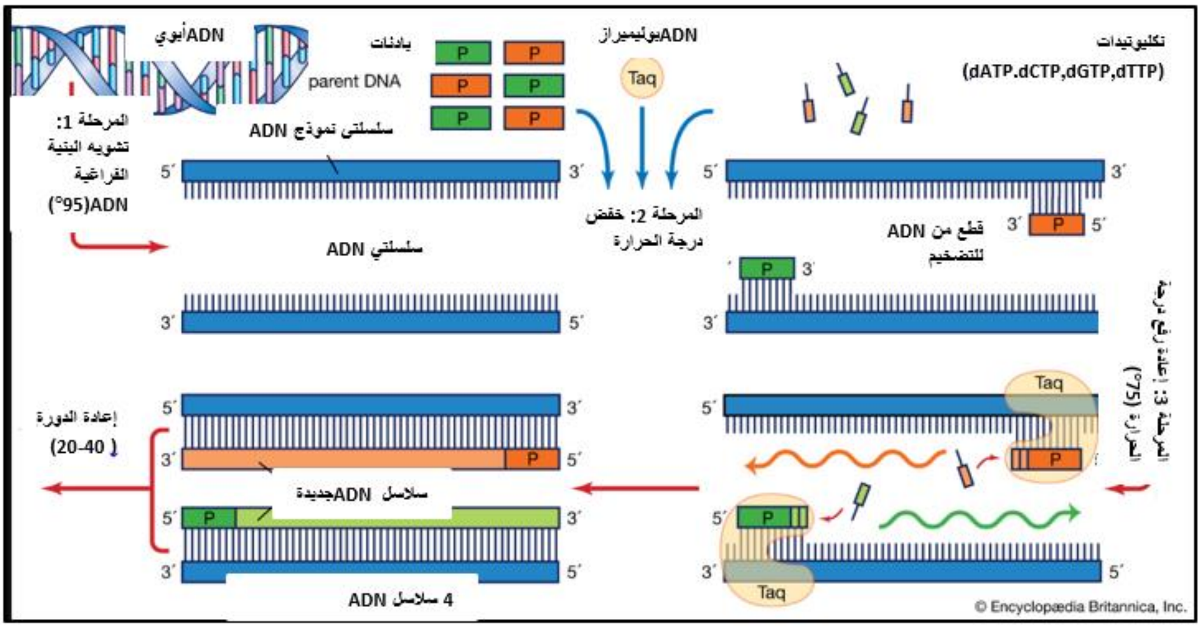


الشكل (05): طريقة تحديد التسلسل النووي بواسطة Pacific Biosciences Sequencer (Net 06)

3.4. التفاعل المتسلسل للبوليميراز

يعرف التفاعل المتسلسل للبوليميراز (PCR: Polymerase Chain Reaction) على أنه عملية تضخيم أو نسخ قطعة من الحمض النووي مرارا وتكرارا لتنتج كمية كبيرة من القطع النووية تسمح بملاحظة وجودها بصريا. وتتمثل المكونات اللازمة لتحقيق تفاعل الـ PCR في الـ DNA القالب، نكليوزيدات ثلاثية الفوسفات (ddNTPs)، قطع بادئة (Primers) وإنزيم Taq DNA Polymerase المستخرج من بكتيريا الينابيع الحارة *Thermus aquaticus*. تتكون دورة الـ PCR لتضخيم القطع النووية من ثلاث خطوات رئيسية هي تشويه البنية الفراغية (Denaturation)، خفض درجة الحرارة للسماح ببادئات الـ DNA من الارتباط بالقالب (Annealing)، إعادة رفع الحرارة لإطالة البادئات (Primer Extension) وتركيب خيط الـ DNA جديد بوساطة إنزيم Taq Polymerase **(Nair, 2008)**.

ويعتبر تفاعل الـ PCR تفاعل تسلسلي لأن القطع الجديدة التي صنعت تخدم كمرصاف لقطع جديدة أخرى، وهكذا دواليك حتى 25- 35 دورة تالية. تعتبر طريقة الـ PCR طريقة حساسة وسريعة لاستنسال قطع الـ DNA (لا خلويا)، حيث تتضاعف كمية الـ DNA في كل مرة (تصاعديا) بحيث نحصل في النهاية على ما لا يقل عن 100 ألف نسخة من القطع البدئية **(سريو، 2010)**.



الشكل (06): مختلف مراحل دورة الـ PCR (Net 07)

من الفعاليات الهامة لتقنية الـ PCR نجد إمكانية الكشف بسهولة عن الأساس الجيني للأمراض، فالطفرات الجينية المسؤولة عن بعض الأمراض الوراثية والسرطانات يمكن الكشف عنها في وقت مبكر جدا كما أنه يمكن التنبؤ باحتمالية حدوث الأمراض وحتى علاجها أو أخذ الاحتياطات قبل ظهور وانتشار المرض. ويمكن أيضا استشعار وجود الأمراض الوراثية في الحالة الجنينية أو في الخلايا الجنسية (البويضات والنطاف) **(Nair, 2008).**

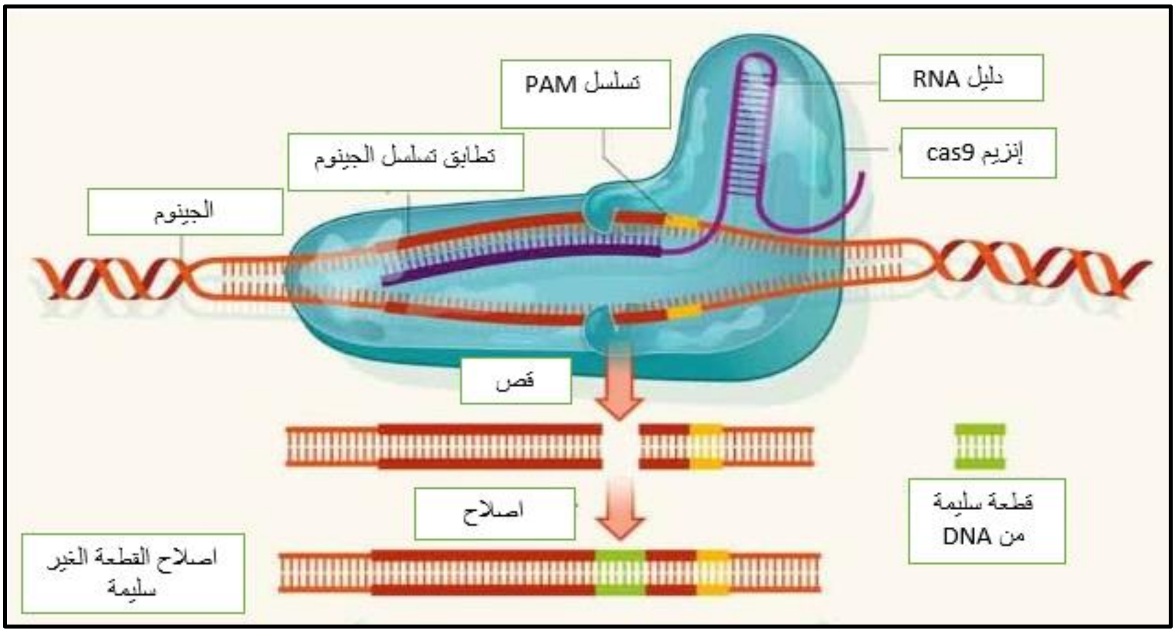
4.4. تقنية CRISPR-Cas9

يعني مصطلح تحرير الجينات إعادة كتابة الحمض النووي إما عن طريق التصحيح أو الاستبدال وأحيانا حذف الحمض النووي المعيب. وهناك العديد من الطرق والأدوات في هذه العملية، منها تقنية CRISPR-Cas9 (CRISPR-Cas 9: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat-CRISPR associated Protein 9) **(قابيل، 2018).**

وتعرف بأنها أداة جزيئية تستخدم للعثور على منطقة محددة في الشفرة الوراثية للكائن الحي وهو الذي يتم قطعه بعد ذلك بواسطة إنزيم يسمى Cas 9، ويمكن استخدام إنزيمات مختلفة بدلا من كاس 9 مثل Cpf1 (Cpf1:CRISPR- Associated endonucleas in Prevotella and Francisella 1)، والتي قد تساعد على تحريرالحمض النووي بشكل أكثر فعالية **(قابيل، 2018).**

تعتمد ألية عمل تقنية كريسبر- كاس 9 على دليل الـ RNA الذي يصنع من طرف الباحثين، والذي يشكل معقدا مع إنزيم Cas 9 ويقطع سلسلة الحمض النووي في المكان المقابل للتسلسل المكمل لقطاع الحمض النووي

الريبي، مثل المقص الجزيئي. يمكننا بعد ذلك حذف تسلسل (على سبيل المثال لمنع التعبير عن الجين)، أو استبداله بقطعة أخرى من الحمض النووي، أو إدخال تسلسل إضافي، حتى أن بعض التقنيات تسمح بإجراء آلاف التغييرات على الخلية في وقت واحد. ومع ذلك، يمكن لـ CRISPR-Cas9 إحداث طفرات غير مقصودة في الجينوم. ومن مميزات تقنية كريسبر- كاس 9 أنها غير مكلفة وسهلة الاستخدام. وقد غزا نظام CRISPR العديد من المختبرات حول العالم في غضون سنوات قليلة فقط وله العديد من التطبيقات في مجالات الكيمياء أو الأحياء أو التحرير الجيني للنبات أو الطب الدقيق كالتحسين الجينومي للنباتات (مقاومة الماء، الخصائص الغذائية ...) والعلاج الجيني (السرطان، الأمراض الوراثية، فيروس نقص المناعة البشرية ...) ودراسة وظائف الجينات... إلخ **(Net 08)**.



الشكل (07): مراحل تقنية كريسبر (Net 09)

5. أهداف مشروع الجينوم البشري

وكانت أهداف مشروع الجينوم البشري تتمثل في تحديد التسلسل الكامل للوحدات الفرعية للحمض النووي (قواعد) التي يبلغ عددها 3 مليارات وحدة، وتحديد كل الجينات البشرية، وجعل هذه المعلومات في متناول اليد لإجراء المزيد من الدراسات البيولوجية **(Desmond, 2008)**.

تأتي الأهداف القبلية لمشروع الجينوم البشري مثلما جاء ذكرها في مقالة Nature ضمن هدفين رئيسيين، أولهما هو تحديد تسلسل جينوم الخميرة والديدان الأصغر حجما كاختبار لتسلسل الجينوم البشري الأكبر والأكثر تعقيدا، أما الثاني فيتمثل في بناء خرائط جينية وفيزيائية لجينوم الإنسان والفأر **(IHGSC *et al.*, 2001)**.

وعموما، تتمثل الأهداف القابعة وراء انجاز مشروع الجينوم البشري فيما يلي:

- تحديد عدد، موقع ووظيفة كل الجينات في الجينوم البشري بدقة.
- تحديد المسافات بين الجينات في الجينوم.
- تحديد العلاقات المتبادلة بين مختلف الجينات في الجينوم.
- تحديد درجات التعبير الجيني المختلفة لكل جين.
- تحديد المؤثرات المختلفة، الممكن والمحتمل تأثيرها على الجين وكيفية حدوث هذا التأثير وطريقة حدوثه **(الجمل، 2007).**

6. مشاريع الجينوم البشري في الوطن العربي

1.6. مشاريع الجينوم البشري الرئيسية في منطقة الخليج

مع بدايات العقد الثاني من القرن العشرين، وتحديدا في ديسمبر 2013، أعلنت دولة قطر والمملكة العربية السعودية انطلاق مشروع جينوم وطني خاص بكل منهم، وقد تم رصد مخصصات مالية ضخمة لكلا المشروعين، وبعد الدور الريادي لهاتين الدولتين، جرى الحديث عن مشروعات مماثلة أو أقل حجما في دول خليجية أخرى مثل البحرين والإمارات العربية المتحدة. تأتي مبادرتا دولة قطر والمملكة العربية السعودية في طليعة المبادرات الرامية إلى التحاق منطقة الخليج العربي بركب الثورة في علم الجينوم. إن إحدى العوامل الرئيسية التي تساعد على الإسراع في تبني مشاريع الجينوم في دول الخليج هي شبكة الرعاية الصحية (المجانية) القادرة على تغطية جميع السكان عمليا. ومع الاستثمار الكبير مؤخرا في البنية التحتية البحثية، ثمة إمكانية كبيرة لبناء مشاريع جينوم على المستوى الوطني **(غالي وآخرون، 2016).**

1.1.6. برنامج جينوم قطر

برنامج جينوم قطر (QGP: Qatar Genome Program) هو مبادرة تستخدم عينات من السكان لرسم الخريطة الجينية للمواطنين، ويستخدم قطر جينوم والذي تديره اللجنة الوطنية لمشروع الجينوم، العينات والبيانات الخاصة بمشاركة قطر بيوبنك (Qatar Biobank) للتعرف على الروابط بين الأنماط الجينية (الوراثية) والأنماط الظاهرية الخاصة بسكان دولة قطر، مما يوفر رؤية شاملة تخول تطوير منظومة الطب الشخصي في قطر **(Net 10).**

تم الإعلان عن برنامج جينوم قطر من قبل صاحبة السمو الشيخة موزا بنت ناصر، رئيس مجلس إدارة مؤسسة قطر للتربية والعلوم وتنمية المجتمع خلال مؤتمر القمة العالمي للابتكار في الرعاية الصحية لعام 2013. ويحتضن البرنامج حاليا قطر بيوبنك، ويستفيد من الشراكة الاستراتيجية مع مركز السدرة للطب والبحوث، وقد انطلق البرنامج برؤية تسعى إلى وضع دولة قطر في مكانة رائدة في تطبيقات الطب الدقيق والرعاية الصحية الشخصية المتطورة **(غالي وآخرون، 2016).**

وقد انطلقت المرحلة التجريبية لبرنامج قطر جينوم في سبتمبر 2015، وكانت أحد الأهداف الرئيسية المخطط لها في هذه المرحلة هو وضع خريطة مرجعية لجينوم قطرعبر تحليل تسلسل 3000 جينوم كامل (أي ما يقارب 1% من سكان قطر) بحلول جوان 2016. ويتمتع قطر جينوم في مرحلته التجريبية بميزات ينفرد بها عن مشاريع البحوث الأخرى التي تستهدف دراسة الأمراض في المنطقة، فهو مبادرة قائمة على السكان وتستخدم فيها عينات الحمض النووي التي جمعها قطر بيوبنك من الأفراد الأصحاء الذين تم دراسة الأنماط الظاهرية لهم بشكل معمق **(Net 10).**

يساعد وضع هذه الخريطة المرجعية على تحديد المتغيرات الوراثية المميزة للسكان المحليين، وبخاصة تلك المرتبطة بالأمراض الجينية الموروثة، كما تستعمل في دمج البيانات الجينومية في نظام الرعاية الصحية بغية تشخيص العديد من الأمراض ومعالجتها والوقاية منها بصورة أفضل .ولقد تم بناء نظام وطني لإدخال بيانات الجينوم في سجلات الرعاية الصحية في المشافي والمراكز الطبية الرئيسية في قطر، وسوف يكون ذلك أحد الأهداف الرئيسية للمرحلة القادمة من مشروع الجينوم، وسيخضع لمناقشة ومراجعة تفصيلية في نهاية المرحلة التجريبية. وقد شهدت السنوات القليلة الماضية تقدما هائلا باتجاه تحقيق أهداف برنامج قطر جينوم القائمة على المرتكزات السبعة للخطة الوطنية، والتي ترمي إلى خلق أرضية صلبة وخصبة للطب الدقيق في نظام الرعاية الصحية في قطر **(غالي وآخرون، 2016).**

2.1.6. مشروع الجينوم البشري السعودي

بدأ العمل في مشروع الجينوم البشري السعودي منذ أواخر عام 2013 في مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية، وتم تدشين معامله ومختبراته الحديثة في عام 2018، ويمثل اليوم أهم معالم التقدم العلمي في المجال الطبي والتقني في المملكة العربية السعودية، ويجعل منها واحدة من عدد قليل من الدول التي انضمت إلى نادي تحليل تسلسل الجينوم البشري لشعبها. حيث يسعى هذا المشروع إلى فحص 100 ألف مواطن ومواطنة في مختلف مناطق المملكة للتعرف على التسلسل القاعدي للمجتمع السعودي وتوثيق أول خريطة وراثية له، فضلا عن تطوير منظومة معلوماتية تفاعلية متكاملة تسهم في الحد من انتشار الأمراض الوراثية الشائعة **(Net 11).** حيث تعاني المملكة العربية السعودية من عبء ثقيل من الأمراض الوراثية، سواء أكانت على شكل أمراض موروثة حادة تظهر في بداية العمر (تصيب 8% من المواليد في المملكة)، أو على شكل أمراض وراثية عامة تظهر في مراحل متأخرة من العمر (كداء السكري، الذي يصيب أكثر من 20% من السكان). تترك هذه الأمراض أثرا كبيرا على نوعية حياة المصابين بها، وتلقي بعبء ثقيل على كاهل نظام الرعاية الصحية الوطنية من حيث التكلفة التي تلتهم جزءا كبيرا من الإنفاق السنوي على الرعاية الصحية للمملكة البالغ 100 مليار ريال سعودي **(غالي وآخرون، 2016).**

ويشكل التخلص من هذه الأعباء أحد أهداف مشروع الجينوم البشري السعودي، من خلال التوصل إلى الجينات والطفرات الجينية التي تسبب الأمراض الوراثية، حتى يصبح بالإمكان تحديد الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بالأمراض الجينية وتقديم استشارات وقائية ملائمة لهم، ومن ثم يمكن وضع علاجات تعتمد على أسباب المرض، وهي ما تشكل جميعها العناصر الأساسية التي يقوم عليها الطب الشخصي والطب الموجه **(Net 11)**.

2.6. مشروع الجينوم البشري في مصر

يعتبر برنامج الجينوم المرجعي المصري أكبر برنامج بحثي تتبناه جمهورية مصر في تاريخها، حيث يتميز عن غيره من المشروعات المماثلة على مستوى العالم برغبته في تحديد التتابع الجيني لقدماء المصريين، ومن المتوقع منه أن يكون حجر الأساس للطب الشخصي والدقيق ومحور الأبحاث الطبية خلال العقد المقبل. وتتلخص أهداف البرنامج في ثلاث محاور رئيسية، الأول تحديد الجينوم المرجعي المصري، والمحور الثاني دراسة جينوم قدماء المصريين، والمحور الثالث دراسة الجينوم الوظيفي والذي يتناول ارتباط التغييرات الجينية بانتشار الأمراض بين أفراد الشعب المصري، ومن المتوقع دراسة جينوم 100 ألف مصري في هذا المشروع الذي يشمل وضع خريطة جينية للأمراض في مصر بمشاركة 15 جهة علمية وبحثية. ولقد قدم الباحثون مجموعة بيانات مرجعية وراثية شاملة لشمال إفريقيا فيما يعرف باسم "مرجع الجينوم المصري" كخطوة أولية وأساسية نحو الطب الدقيق القائم على الجينوميات الشخصية في هذه المنطقة **(Net 12)**.

من أهم ملامح مشروع الجينوم المصرى المرجعى (Egypt Refference Project) أنه تمت الدراسة على 110 من المصريين من مختلف المناطق الجغرافية بمصر ليعكس طبيعة المجتمع المصرى ككل. ومن أهم مميزات ومخرجات الدراسة أن الباحثين وجدوا أغلب المصريين متشابهين جينيا بشكل كبير أكثر من المتوقع، ويحملون شفرة وراثية خاصة تختلف عن الشعوب الأخرى **(Wohlers *et al.*, 2020)**.

الفصل الثالث: الطب الدقيق

(Precision Medicine)

الفصل الثالث: الطب الدقيق

بعدما أعلن مشروع الجينوم البشري العالمي عام 2003 عن محاولته الأولى الناجحة لتحليل تسلسل الجينوم البشري، هناك اليوم المئات من المشاريع النشطة لتحليل تسلسل الجينوم في جميع أنحاء العالم. وقد أصبح بمقدورنا أيضا ربط هذا التسلسل بمجموعة من العوامل البيئية لفهم الاستعداد المسبق لدى الفرد للإصابة بأمراض محددة في المستقبل. كما مهد تدفق المعلومات والتكنولوجيا المتطورة بوتيرة متسارعة الطريق أمام إحداث تحول قد يكون الأكثر تأثيرا في تاريخ الرعاية الصحية **(دزاو وآخرون، 2016).**

كان تشخيص المرض وفقا لطريقة التفكير القديمة، يعتمد على ظهور أعراض معينة مدعمة بفحوص مخبرية متعددة وكان العلاج يعتمد على دراسات شملت مئات أو آلاف الأشخاص الذين كان لهم التشخيص نفسه، أما النهج الحديث فهو مختلف تماما **(عبد الحافظ، 2015).** بفضل التحسينات التي طرأت على فهمنا لآيات المرض ووظائف الجينات، يمكننا اليوم استخدام معلومات الحمض النووي للمرضى لإجراء الاختبارات التشخيصية، وتوجيه الاستراتيجيات العلاجية، وتصميم التداخلات التي تناسب احتياجات الأفراد **(دزاو وآخرون، 2016).**

1. ماهية الطب الدقيق

مع تطور العلوم الطبية، وخصوصا خلال العقود القليلة الماضية، تطور النموذج الطبي الكلاسيكي، وبالتحديد في الجزء الخاص باختيار أسلوب العلاج المناسب، وفي تقدير احتمالات الشفاء، وربما حتى التنبؤ باحتمالات الإصابة بالمرض، فيما أصبح يعرف بالطب الشخصي (Personalized Medicine) أو الطب الدقيق (Precision Medicine) **(Net 12).**

يعود أول ذكر لمصطلح الطب الشخصي إلى سنة 1971، فيما ظهر مصطلح الطب الدقيق مؤخرا فقط في عام 2012، ذلك لأنه يستخدم علم الجينوم والمعلوماتية الحيوية والذكاء الاصطناعي. هذه التطورات هي التي جعلت من الممكن فهم الآليات الجزيئية للأمراض بشكل أفضل وتطوير العلاجات المستهدفة، طرق التشخيص الدقيقة والخوارزميات للمساعدة في اتخاذ القرار الرشيد **(Echinard, 2017).**

تكمن الفكرة الرئيسية وراء الطب الدقيق في استخدام معلومات مفصلة عن المريض (خاصة المعلومات الوراثية) وتحديد العلاجات الأكثر فعالية **(Pape-Haugaard *et al.*, 2020).** حيث يستخدم الطب الدقيق، المعروف أيضا بمصطلح الطب الشخصي، المعلومات الفردية للمريض جنبا إلى جنب مع المعلومات السريرية المحددة للغاية حول تركيبة الأمراض، لتصميم أسلوب الوقاية والعلاج وفق احتياجات المريض **(دزاو وآخرون، 2016).**

1.1. تعريف الطب الدقيق

في السنوات الأخيرة، أصبح الطب الشخصي كلمة كثيرة التداول في النقاش الأكاديمي وكذلك العام حول الرعاية الصحية، ووعد بجعل الرعاية الصحية أكثر فعالية وكفاءة من خلال التدخلات الطبية المخصصة، فقد أصبح أحد المجالات الأساسية لتمويل البحوث العامة والاستثمار في البحوث الصيدلانية. ومع ذلك، يفتقر الطب الشخصي إلى تعريف واضح وهو مفتوح للتفسير. وبالتالي، توجد سلسلة متصلة كاملة من فهم الطب الشخصي، حيث يمكن تحديد ثلاثة مواقف رئيسية: الطب الشخصي ليس مفهوما جديدا لأن الطب كان دائما فرديا، تركز الرعاية الصحية على احتياجات المريض الفردية، ويتم تتبع العلاج في مجموعات فرعية طبقية **(Vollman *et al.*, 2016).**

يعرف الطب الدقيق بأنه إعطاء العلاج المناسب للمريض المناسب في الوقت المناسب، حيث يقوم بوصف العلاج إلى المرضى وفقا لاحتياجاتهم الخاصة من الناحية الفسيولوجية والجينية والبيوكيميائية (**اليونيسكو، 2018**). كما يعرف أيضا على أنه نموذج طبي يعتمد على تخصيص الرعاية الصحية، حيث يتم تفصيل القرارات والممارسات أو المنتجات الطبية خصيصا لتلائم المريض **(Net 12).**

وقد تم تحديد مفهوم الطب الشخصي من طرف مجلس مستشاري رئيس الولايات المتحدة للعلوم والتكنولوجيا (PCAST: United States President’s Council of Advisors on Science and Technology) على أنه تصميم طبي بما يتناسب مع الخصائص الفردية لكل مريض... لتصنيف الأفراد إلى مجموعات فرعية استنادا إلى درجة قابلية كل مجموعة للإصابة بمرض معين أو الاستجابة لعلاجات محددة، مما يسمح بتركيز التدخلات الوقائية أو العلاجية على أولئك الذين سيستفيدون وتجنيب الأفراد المرجح عدم استفادتهم منها النفقات والآثار الجانبية **(National Research Council *et al.*, 2012).**

وتعرفه المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة (US National Institutes of Health) على أنه نهج ناشئ لتسهيل الوقاية والعلاج يأخذ في الاعتبارالتباين الفردي في الجينات والبيئة ونمط الحياة لكل شخص **(Nakanishi, 2018).**

يقول الدكتور سعيد إسماعيل، مدير برنامج قطر جينوم، عضو مؤسسة قطر: "إن الطب الدقيق هو باختصار توفير الرعاية الطبية للفرد بناء على المكون الوراثي، حيث يتم تقديم برامج رعاية صحية سواء على المستوى الوقائي العلاجي أو التشخيصي للأفراد حسب مكونهم الوراثي، ليصبح بذلك العلاج الواحد للجميع من الماضي، ويعطى كل فرد تشخيصا محددا من أجل وقاية أكثر فعالية بناء على فهمنا المعمق للمكون الوراثي" **(Net 13).**

2.1. أهداف الطب الدقيق

تكمن قوة الطب الدقيق في قدرته على توجيه قرارات الرعاية الصحية نحو توفير الوقاية الأكثر فعالية من الأمراض أو العلاج لأحد المرضى، وتحسين نوعية الرعاية الصحية، وتقليص الحاجة للاختبارات والعلاجات التشخيصية غير اللازمة. وعند تطبيقه على مستوى المجموعات السكانية، يعد الطب الدقيق بتحقيق الكثير فيما يتعلق بالصحة العامة، وتحديدا من حيث الوقاية من الأمراض وتقييم المخاطر المتصلة بها **(دزاو وآخرون، 2016).**

يهدف الطب الدقيق الذي يشار إليه أيضا باسم الطب الشخصي أو الطب الفردي إلى تكييف العلاج المحدد للشخص المناسب في الوقت المناسب. لتحقيق ذلك، تستخدم أدوات التشخيص لتحديد مؤشرات حيوية معينة، غالبا ما تكون وراثية، للمساعدة في تقييم العلاجات الطبية الأفضل لكل مريض. من خلال الجمع بين البيانات من هذه الاختبارات والتاريخ الطبي للمريض والعوامل الهامة التي تؤثر على الحالة الصحية، مما يجعل له دور جوهري في تطوير خطط العلاج والوقاية المستهدفة في المستقبل **(Schneider et Alcalay, 2020).** ويتمثل الهدف النهائي للطب الدقيق في مطابقة كل تدخل علاجي تماما مع ملف التعريف الطبي للمريض **(Cecchin and Stocco, 2021).**

هناك العديد من الأهداف للطب الدقيق والتي نلخصها في النقاط التالية:

- الكشف عن بداية المرض في أقرب وقت وبالتالي تحويل التركيز في الطب من رد الفعل إلى الوقاية.
- تحديد العلاجات المثلى والأدوية والجرعات المستهدفة بدقة.
- شخيص المرض بدقة أكبر.
- تحويل التركيز في الطب من رد الفعل إلى الوقاية.
- زيادة السلامة وتقليل التفاعلات الدوائية الضارة.
- زيادة كفاءة النظام الصحي من خلال تحسين الجودة **(Schneider et Alcalay, 2020).**

2. الطب الدقيق وعلم الصيدلة الجينومي

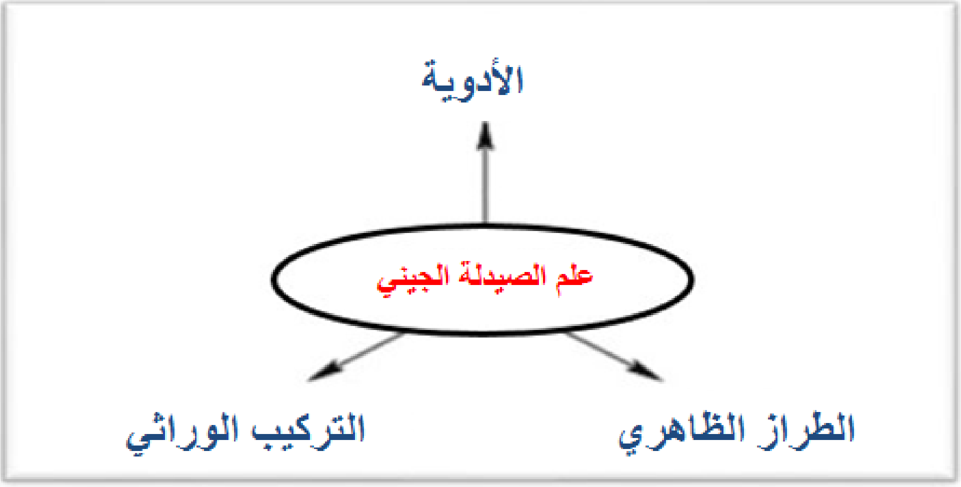
على مدار العشرين عاما الماضية، تم دعم دراسة الجينات البشرية من خلال تقنيات التسلسل المتطورة التي أدت إلى فهم أعمق للعلاقة بين التباين الجيني وصحة الإنسان، تم تطبيق دراسة علم الوراثة على نطاق واسع في الطب الدقيق. وأحد التطبيقات الناشئة للطب الدقيق هو العلاج الدوائي المستنير بعلم الجينوميات وتصميم اختيار الأدوية وتحديد الجرعات وفقا للميزة الجينية للمريض، إنه علم الصيدلة الجينومي **(Cecchin and Stocco, 2021).**

تختلف الاستجابة لدواء معين من مريض لآخر، فنفس الدواء بنفس الجرعة يمكن أن يسبب تحسن حالة مريض، وفي المقابل قد لا يحقق نفس القدر من الفائدة لمريض آخر مصاب بنفس المرض واستعمل نفس الدواء وبنفس

الجرعة، بل وقد يصاب هذا المريض بأعراض جانبية جراء استخدامه، وهذا راجع إلى الاستجابة الجينية للدواء، حيث تتحكم عوامل عدة في اختلاف الاستجابة للدواء من شخص لآخر، منها العمر ونوع الغذاء ونمط الحياة، لكن هناك عوامل أخرى لا تقل أهمية تتعلق بالتركيبة الجينية الشخصية والتي يفسرها ما يسمى التعدد الشكلي للنكليوتيد المفرد (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)، وهو الأداة الرئيسية التي يقوم عليها تمييز الفروقات الجينية في استجابة الأفراد للدواء **(كيال وعبد العال، 2020).**

يعد فحص الجينوم الشخصي تطورا علميا حديث العهد إلى حد ما في عالم العلاج بالدواء، ولكنه يشهد توسعا سريعا. واستنادا للأبحاث في مجال الصيدلة الجينية، بدأت هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) بوضع معلومات دوائية جينية حول ما يزيد عن 200 مستحضر دوائي، مما يساعد الأطباء بشأن تحديد الجرعة وتقدير الآثار الجانبية المحتملة واختلاف الاستجابة الدوائية للأشخاص الذين لديهم متغيرات جينية، حيث ترد في نشرات أكثر من 200 دواء معلومات مرتبطة بالمؤشرات الحيوية الدوائية، وهي بعض المعلومات الجينية القابلة للقياس والتعريف التي يمكن استخدامها لتحديد الدواء الفعال لكل فرد **(كيال وعبد العال، 2020).**

يمكن تمثيل علم الصيدلة الجيني بشكل تخطيطي على أنه دراسة العلاقات الثلاثية بين العلاج الدوائي والنمط الجيني والنمط الظاهري (الشكل08)، ويميز النمط الظاهري بشكل عام ثلاث فئات تتوافق مع ثلاثة أنواع من الاستجابات للدواء وهي استجابة متوقعة، استجابة سلبية وغياب الاستجابة **(Coulet, 2008)**.



الشكل (08): التمثيل التخطيطي للعلاقة بين الدواء والنمط الجيني والنمط الظاهري المدروس في علم الجينوميات الدوائية

3. دور الطب الدقيق في علاج بعض الأمراض

ترشد المعلومات المستسقاة من تحليل الحمض النووي للمريض إلى خيارات وقائية وعلاجية للأمراض المختلفة مثل السكري والسرطان. وقد جرى تطويرها خصيصا لتلك الخصائص الجزيئية المحددة للمريض، ما يعد باستجابات أكثر إيجابية من قبل المرضى. ويمنحنا اليوم هذا التقدم الكبير في معرفة علم البيولوجيا والأمراض

البشرية، مقرونا بالبيانات التي نملكها حول نمط الحياة الشخصية والبيانات السريرية للمريض فرصة لتعزيز نتائج المريض بطريقة إيجابية وفعلية عبر النموذج الطبي المعروف باسم الطب الدقيق **(دزاو وآخرون، 2016).**

1.3. الطب الدقيق في علاج السرطان

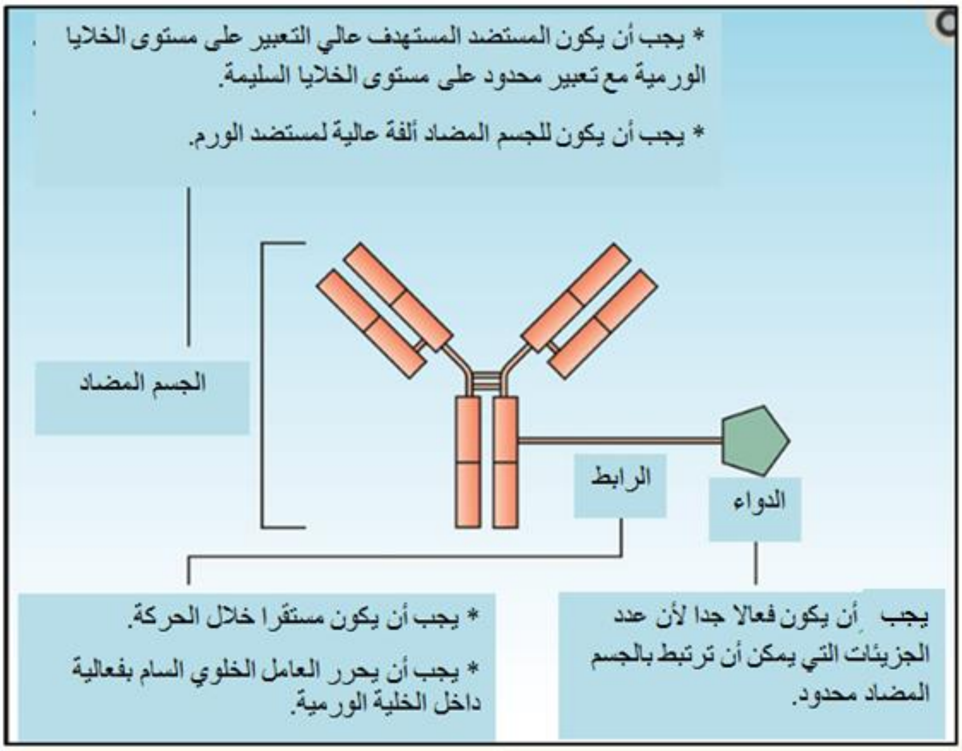
تنشأ السرطانات من خلية واحدة خضعت لطفرة. بعض الطفرات في الجينات تعطي الخلية مزايا نمو متزايدة مقارنة بغيرها وتسمح لها بالإفلات من الضوابط العادية على الانتشار. تتسبب الطفرة التي تحدث لأول مرة في انقسام الخلايا لإنتاج مستنسخ متجانس وراثيا، وبدورها تحدث طفرات إضافية تزيد من تعزيز إمكانات نمو الخلايا. وتؤدي هذه الطفرات إلى ظهور أنواع فرعية من المستنسخات داخل الورم لكل منها خصائص مختلفة بحيث تكون معظم الأورام متباينة **(Macdonald *et al.*, 2005).**

كشفت التطورات الحديثة في التكنولوجيا النقاب عن عدم تجانس كبير في اختلال الآليات الوظيفية للسرطان. لقد فتح هذا الاكتساب المعرفي حقبة جديدة في علم الأورام، والتي تعتمد على مفهوم أن كل ورم مختلف ويجب معالجته بطريقة معينة اعتمادا على الخلل الوظيفي المميز. لقد تضافرت الإنجازات الأساسية في بيولوجيا السرطان إلى جانب التحسن غير المسبوق في نمذجة المرض من منظور الكل (In Silico) ومخبريا (In Vitro) وحيويا (In Vivo)، لتقديم فرصة مقنعة في الوقت الحاضر لتصميم مناهج علاجية مصممة خصيصا للمريض الفردي، وبالتحديد الطب الدقيق **(Re *et al.*, 2019).**

الهدف من علم الأورام الدقيق (Precision Oncology) هو فهم الآليات الجزيئية لتشكل السرطان والخصائص الفريدة للفرد من أجل تحسين الاستجابة العلاجية وتقليل الآثار الجانبية للعلاج. يمكن تحقيق ذلك من خلال اكتشاف المسارات المسببة للأورام في ورم الفرد، مع مجموعة من معطيات التعبير الجيني والبروتيني، ثم توجيه عامل سرطان محدد ضد هذه المسارات لزيادة الاستجابة العلاجية إلى أقصى حد في علاج السرطان، كان جهد التطوير الأولي على الاكتشاف التجريبي لعلاجات السرطان من خلال البحث عن العوامل السامة ضد خطوط الخلايا السرطانية **(Aydogan and Radosevich, 2020).**

اعتاد مرضى السرطان في الغالب على الخضوع لعملية جراحية، يليها العلاج الكيميائي و / أو الإشعاعي على أمل التخلص من المرض وتقليل فرص انتشارالمرض. اليوم، يتم جمع المزيد من المعلومات حول بيولوجيا السرطان حتى يمكن استخدام الأدوية الموجهة لعلاج هؤلاء المرضى. يساعد تعبير الواسم على اتخاذ القرارات السريرية بحيث يمكن استهداف العناصر الجزيئية المحددة لكل ورم. بهذه الطريقة يتم علاج المريض فقط بالأدوية التي يمكن أن تساعده مما يؤدي إلى تقليل السمية من الأدوية التي لن تفيده **(Aydogan and Radosevich, 2020).**

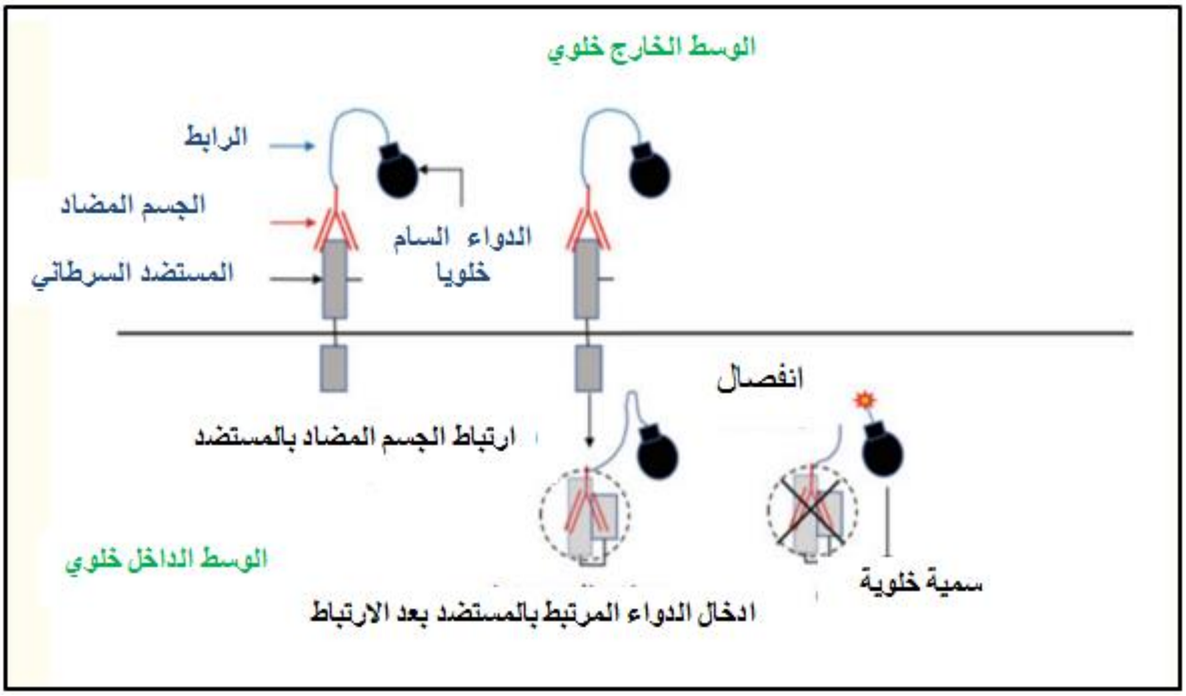
يعتبر الدواء المرتبط بالجسم المضاد (ADCs : Antibody- Drug Conjugates) أداة ممتازة للطب الدقيق في علاج السرطان (**Von Hoff and Han, 2019**)، حيث تستفيد الـ ADCs من الأجسام المضادة الخاصة ببروتينات سطح الخلية السرطانية والتي لها خصائص الورم وفاعليتها التي لا يمكن تحقيقها باستخدام الأدوية التقليدية على الرغم من أن فكرة ربط الأدوية بالأجسام المضادة المستهدفة للورم كانت واضحة، إلا أن تطوير الـ ADCs يحتاج إلى العديد من التطورات التكنولوجية (**Anish *et al.*, 2016**) .



الشكل (09): مختلف أجزاء الدواء المرتبط بالجسم المضاد (Anish *et al.*, 2016)

يستخدم في علاج السرطان بواسطة الـ ADCs أجساما مضادة خاصة ببروتينات سطح الخلايا السرطانية، وبالتالي، فإن خصائص الورم وفاعليتها لا يمكن تحقيقها باستخدام الأدوية التقليدية. يتطلب تصميم اتحادات الأدوية والأجسام المضادة الفعالة لعلاج السرطان اختيار هدف مناسب، وجسم مضاد وحيد النسيلة ضد الهدف، وجزيئات فاعلية سامة للخلايا، واقتران الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بالعوامل السامة للخلايا. تتركز الجهود الجارية على تحديد أهداف أفضل، وحمولات سامة للخلايا أكثر فاعلية، والمزيد من التحسينات في تقنية رابط الأدوية بالأجسام المضادة، وقد تم تحسين الفاعلية العلاجية باستخدام عقاقير كانت أكثر فعالية 100- 1000 مرة. أدى الاختيار الدقيق للهدف والأجسام المضادة إلى تحسين الانتقائية وكفاءة الاستيعاب الداخلي (**Anish *et al.*, 2016**). فمثلا، في حالة الـ ADCs التي تستهدف الخلايا الورمية لسرطان الثدي التي تعبر عن البروتين HER2 (HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). يرتبط الجسم المضاد بالبروتين السابق ذكره، وبحدوث التكامل البنيوي يتم إدخال المعقد ADC-HER2 من الوسط الخارج

خلوي إلى الوسط الداخل خلوي، ليتحرر العامل الخلوي السام بعد انفصاله عن الـ ADC وذلك بانقطاع الرابط ليعمل على إقصاء الخلية السرطانية **(Von Hoff and Han, 2019).**

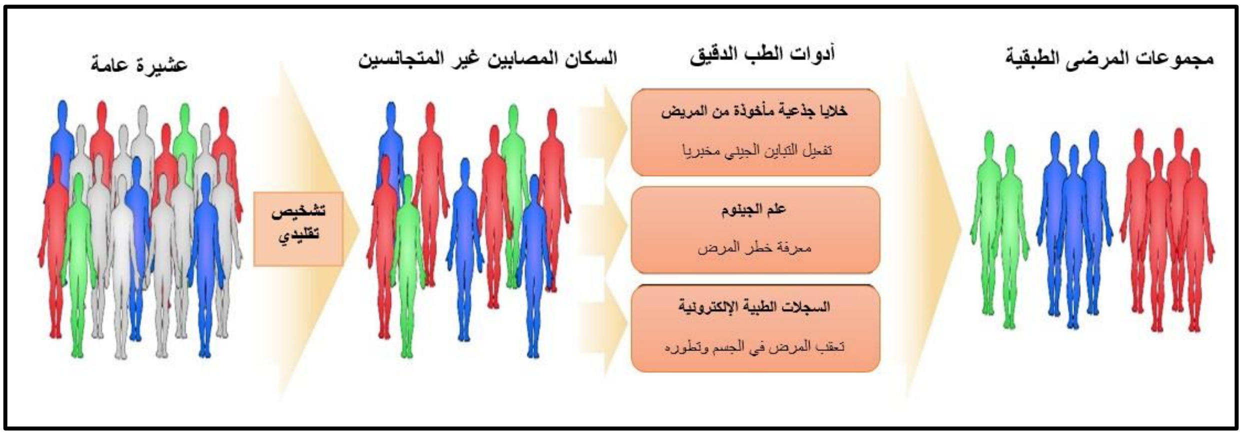


الشكل (10): آلية عمل الدواء المرتبط بالجسم المضاد (Von Hoff and Han, 2019)

2.3. الطب الدقيق في علاج الأمراض العصبية

تعد الأمراض العصبية نماذج مناسبة بشكل واعد للطب الدقيق بسبب التوسع السريع في قاعدة المعرفة الجينية، والتصنيف الظاهري، وتطوير المؤشرات الحيوية، والعلاجات المعدلة المحتملة للمضي قدما، حيث يمكن أن توفر هذه المنصات البحثية المتكاملة تحليلا دقيقا لتحليل الجينوم الشخصي واكتشاف الجينات والأدوية. وهنا يبرز دور الطب الدقيق في توضيح التعقيد السريري والبيولوجي للأمراض العصبية **(Lin *et al.*,2016).**

إن تسلسل الجينوم يلعب دورا كبيرا في تفكيك البنية الوراثية لأمراض الجهاز العصبي المركزي (CNS: Central Nervous System) ، ولكن فهم كيفية ترجمة التغيرات الحادثة في العوامل الجينية إلى أمراض عصبية يتطلب أكثر من بيانات الجينوم وحدها. ونعتقد أن النهج المتكامل الذي يجمع بين بيانات المرضى الجينومية، والسجلات الطبية الإلكترونية (EMR: Electronic Medical Records)، والنمط الفيزيائي الجزيئي للنماذج المستخلصة من الخلايا الجذعية للمرضى من شأنه أن يساعد في تحديد الآليات المسببة للأمراض الصحيحة من الناحية العلاجية والتي تشترك فيها مجموعات محددة من المرضى **(Rebbeca *et al.*, 2018).**



الشكل (11): دور الطب الدقيق في معالجة مرضى الأعصاب مقارنة بالطب التقليدي (Rebecca *et al.*, 2018)

وعلى غرار السرطان، تنتج اضطرابات الجهاز العصبي المركزي عن تفاعل معقد بين الجينات والبيئة، ومن المحتمل أن تمثل تصنيفا واسعا للعديد من الأمراض الجزيئية المختلفة التي تؤدي إلى عروض سريرية موحدة، ومع ذلك، فإن نهج الطب الدقيق الذي نجح في علاج الأورام قد يكون أكثر صعوبة لتحقيقه في علاج اضطرابات الجهاز العصبي المركزي للأسباب التالية:

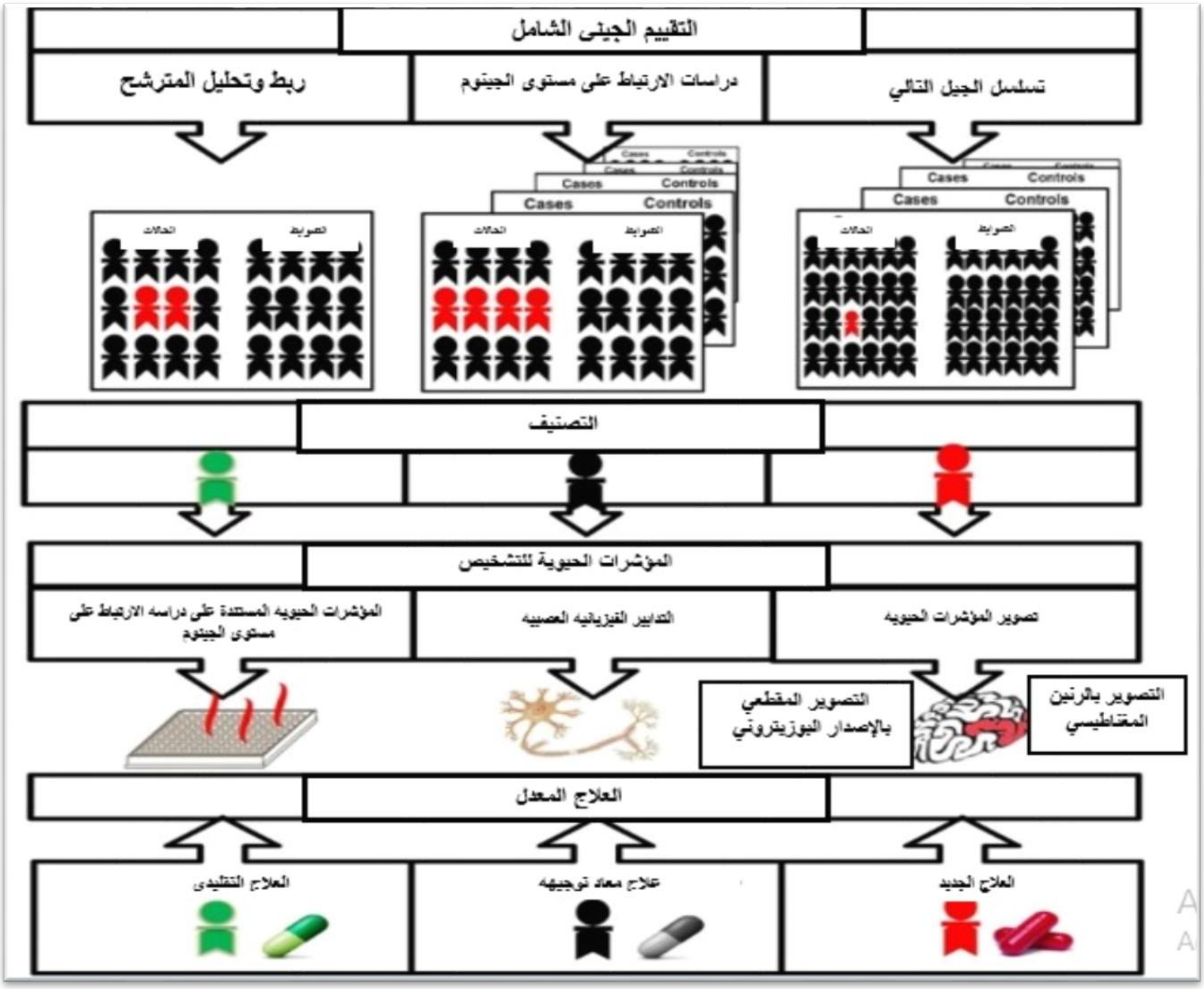
-لا يمكن أخذ خزعة من الأنسجة العصبية لتحديد مسارات جزيئية معينة تلعب دورا.

- تظهر اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مع أنماط ظاهرية شديدة التغير، على الرغم من أن التشخيص السريري وطرق التصوير مفيدة، إلا أن هذه الأساليب لا توفر دقة كافية لتمييز كل نوع فرعي من أمراض الجهاز العصبي المركزي على المستوى الجزيئي.

- يمكن تحديد الطفرات الجينية الكامنة وراء السرطان غالبا عن طريق المقارنة بالأنسجة المجاورة غير المصابة **(Rebecca *et al.*, 2018).**

لتحقيق إمكانات الطب الدقيق في الأمراض العصبية، يجب أن تتعاون العديد من المجالات المتميزة للبحوث الأساسية والمتعددة. ويتم تحديد استراتيجية للتقدم في برنامج متكامل للطب الدقيق في الأمراض العصبية، بما في ذلك دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS: Genome Wide Association Study)، وتطوير المؤشرات الحيوية التشخيصية في قواعد البيانات البيولوجية واسعة النطاق أو التجارب السريرية، والعلاج المحتمل للأمراض العصبية. يقوم الطب الدقيق في علاج الأمراض العصبية على أربعة عناصر أساسية: التقييم الجيني الشامل، التصنيف، العلامات الحيوية للتشخيص والعلاجات المعدلة المحددة للدوافع الجزيئية للفرد (الشكل 12)، حيث يعتمد تصوير المؤشرات الحيوية على التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI : Magnetic Resonance Imaging) والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET: Positron Emission Tomography) الذي نميز منه نوعين على حسب الواسم المستعمل:

- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستعمال المركب بيتسبرغ ب (Pittsburgh Compound B) واختصارا يسمى PIB وتسمى التقنية اختصارا PIB-PET.
- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستعمال الواسم فلوروديوكسي غلوكوز (Fluoro-Desoxy-Glucose) واختصارا FDG وتسمى التقنية اختصارا FDG-PET **(Lin *et al.*, 2018).**



الشكل (12): العناصر الأساسية للطب الدقيق في الأمراض العصبية (Lin *et al.*, 2016)

كان مجال علم الأعصاب من أوائل المجالات التي استفادت من اكتشاف جين الضمور العضلي الحاد (الدوشيني) (DMD: Duchenne Muscular Dystrophy) الذي يعبر عن بروتين يسمى Dystrophine. وجاء هذا الاكتشاف من خلال تحديد موقع الجين على كروموسوم X ومكان تسلسل للطفرات المسببة للمرض. الـ DMD عبارة عن جين كبير عرضة لطفرات الحذف، وهو مسؤول عن 70% من الأمراض المسببة لضمور دوشين العضلي. وحدث الاكتشاف الثاني من خلال تحديد جين إنزيم الضمور العضلي (DMPK: Myotonic Dystrophy 1 Protien Kinase) والطفرة المسببة له، والأكثر تعقيدا

في فئة الطفرات هو ضمور العضلات الشوكي (Spinal Muscular Astrophy). وقد أضاف اكتشاف الجين الخاص باضطراب حديثي الولادة الوخيم والقاتل بشكل كبير إلى التشخيص والعلاج في طب الأعصاب لدى الأطفال. كانت هذه التطورات المبكرة في علم الأعصاب أدت إلى الحماس تجاه الطب الدقيق **(Pascual et Rosenberg, 2020).**

1.2.3. الطب الدقيق لعلاج السكتة الدماغية

السكتة الدماغية هي مصطلح يشمل تاريخيا العديد من الاضطرابات المتميزة التي تغير الجهاز العصبي بشكل حاد. تشمل الأنماط الظاهرية للسكتة مناطق متباينة على نطاق واسع من التشريح العصبي. يطرح مثل هذا التباين الظاهري العديد من التحديات لتطبيق طب السكتة الدماغية الدقيق ذلك لأن تطبيقه على مرض متنوع من حيث النمط الظاهري مثل السكتة الدماغية سيكون أكثر تعقيدا بكثير من التحديد الجيني البسيط نسبيا للطفرة المسببة للمرض لدى مريض مصاب بالسرطان. الأهم من ذلك، أن الطب الدقيق في السكتة الدماغية لن يتحقق إلا بمجرد أن تبدأ الجهود المبذولة لجمع وتقييم البيانات التي تم جمعها في التجارب السريرية والرعاية الروتينية، يتطلب علاج السكتات الدماغية الذي يعتمد على استراتيجيات علاجية مصممة بناءا على بيانات تشخيصية محددة خبرة في الأوعية الدموية الدماغية ومناهج البيانات الضخمة للنماذج ذات الصلة سريريا **(Hinman *et al.*, 2016).**

في الممارسة السريرية، يلعب التصوير دورا حيويا في تقييم السكتة الدماغية وتشخيصها وتحديد مسبباتها وإدارتها وعلاجها والوقاية منها، وبذلك أصبح تصوير الدماغ يوفر معلومات شاملة عن الفيزيولوجيا المرضية الأساسية، وهو أمر ضروري عند اختيار المرضى المؤهلين للعلاجات الجديدة وكذلك للتنبؤ بنتائج المرضى. وبالتالي، أتيحت فرصة كبيرة لإنشاء نهج فردي لإدارة السكتة الدماغية، شرط أن يشمل الاستفادة من البيانات الضخمة الموجودة في دراسات التصوير **(Lin *et al.*, 2018).**

يوفر الطب الدقيق استراتيجية جديدة للمتخصصين لوضع خطة علاجية لمريض واحد تختلف عن مريض آخر بهدف تحسين صحة السكان. يجب أن يكون التنفيذ الكامل للطب الدقيق في السكتة الدماغية مكونا من ثلاث مراحل، تتمثل فيما يلي:

- المرحلة الأولى هي مرحلة الاكتشاف (Discovery Stage). في هذه المرحلة، يتم توثيق الارتباطات بين المؤشرات الحيوية الجديدة المحتملة والتصوير والنمط الظاهري للكائنات الحيوية المصابة بالسكتة الدماغية في مراقبة الحالة أو في الدراسات الجماعية.
- المرحلة الثانية هي مرحلة النسخ المتماثل أو التكرار (Replication Stage)، حيث يجب تكرار المؤشرات الحيوية التي تم تحديدها في المرحلة الأولى في تجربة عشوائية ذات شواهد مصممة خصيصا للعلامات الحيوية.

- أخيرا، تعمل مرحلة الترجمة (Translation Stage) على ترجمة هذه الممارسات إلى ممارسة سريرية (إكلينيكية) باستخدام أساليب اختبار نقاط الرعاية أو الأجهزة الطبية المتنقلة.

حتى سنة 2018، كانت معظم الدراسات الخاصة بالطب الدقيق في السكتة الدماغية في المرحلة الأولى **(Lin *et al.*, 2018)**.

الشكل (13): مراحل تنفيذ الطب الدقيق في علاج السكتة الدماغية (Lin *et al.*, 2018)

أدى التطور الحاصل في جمع البيانات وعلم الجينوم والحوسبة والعديد من التطورات في أبحاث السكتة الدماغية إلى تحقيق الطب الدقيق في السكتة الدماغية. ومع ذلك، فإن تطبيق هذا المفهوم في الممارسة يتطلب جهدا متعدد التخصصات لجمع الخبراء في التخصصات المتباينة تقليديا في مجال السكتة الدماغية. تتطلب متابعة الأسس الجينية المعقدة للسكتة الدماغية عبر مجموعة من التطبيقات السريرية في الطب الدقيق (مثل التشخيص والعلاج والوقاية) دراسات واسعة النطاق وعالية الإنتاجية تستند إلى التأكد الشامل من النمط الظاهري والمنهجية المتطورة. بالإضافة إلى ذلك، هناك حاجة ملحة إلى وضع استراتيجيات منهجية لترجمة الجينات إلى تطبيقات ذات صلة سريريا. وإذا تم إدماجها بالكامل، فإن النهج الشخصي في السكتة الدماغية الذي يدمج علم الوراثة وعلم الجينوم قد يؤدي إلى تحسين التشخيص الدقيق، وتبسيط خيارات العلاج الآمنة والفعالة، وتعزيز القدرة التنبؤية لنماذج المخاطر والنتائج في السكتة الدماغية **(Hinman *et al.*, 2016)**.

رغم أن الطب الدقيق في السكتة الدماغية لا يزال في مهده، إلا أنه توجد بالفعل تغييرات في الرعاية السريرية من نموذج مقاس واحد يناسب الجميع إلى نهج فردي أكثر دقة. ومع ذلك، هناك حاجة ماسة إلى دراسات أكثر لسد الفجوات بين الدراسات السريرية والممارسة السريرية الدقيقة **(Lin *et al.*, 2018)**.

2.2.3. الطب الدقيق لعلاج مرض باركنسون

يعدمرض باركنسون (PD: Parkinson Disease) أحد الأمراض التنكسية العصبية الأكثر شيوعا. كما يعد أيضا مرضا مزمنا لازما مدى الحياة مع تعقيد سريري وفسيولوجي مرضي، وهو حاليا قابل للعلاج ولكن لا يمكن الوقاية منه. يتميز هذا المرض بوجود أجسام ليوي (Lewy Body) في الدماغ المتوسط وفقدان نشاط الخلايا العصبية الدوبامينية (Dopaminergic Neurons). أول من وصفه سريريا العالم James Parkinson (1755-1824) في عام 1817، ويظهرالمرض أعراضا تشمل رعاش العضلات وصلابتها لهذا يسمى كذلك بـ "مرض الشلل الرعاشي" **(Ciga *et al.*, 2020)**.

توفر التطورات في الأساليب الحسابية فرصة لإنشاء بيانات المرض الشخصية للمريض على المستويات متعددة الأبعاد، والتي تلبي أخيرا الحاجة إلى المفهوم الحالي للطب الدقيق من خلال تحقيق الحد الأدنى من الآثار الجانبية والفوائد القصوى بشكل فردي. من المتوقع أن يدمج الطب الدقيق في مرض باركنسون أفضل المعارف القائمة على الأدلة لإضفاء الطابع الفردي على الإدارة المثلى في الرعاية الصحية المستقبلية لأولئك الذين يعانون من هذا المرض **(Bu *et al.*, 2016)**.

في عام 1997، تم إحراز تقدم هائل في فهم جينوميات مرض باركنسون، حيث أبلغ عن أول انحراف جيني محدد مرتبط بمرض باركنسون في عائلة إيطالية كبيرة، وفي بعض الحالات العائلية اليونانية، حيث تم تحديد الطفرة المسببة للمرض على مستوى الجين Synuclein Alpha (SNCA Gene) المشفر للبروتين α- Synuclein. ينتمي هذا البروتين إلى عائلة البروتينات Synuclein، يتم التعبير عن α- Synuclein بكثرة في الجهاز العصبي، حيث يشتمل على 1% من إجمالي بروتين العصارة الخلوية. هذا الاكتشاف دفع الباحثين إلى تطوير الاجسام المضادة المناسبة ضد α- Synuclein واستخدامها في أقسام التشريح مرضى باركنسون **(Stefanis, 2012)**.

التحفيز العميق للدماغ (DBS: Deep Brain Stimulation) هو إجراء جراحي فعال لعلاج مرضى شلل الرعاش المتقدم. تتمثل الآلية المحتملة لهذا الإجراء في منع الإشارات العصبية غير الطبيعية التي تؤدي إلى أعراض سريرية لمرض الشلل الرعاشي عن طريق إرسال نبضات كهربائية إلى مناطق معينة في الدماغ. كإجراء متخصص ودقيق للغاية، تم التأكيد على أن التحفيز العميق للدماغ هو علاج فعال بين مرضى باركنسون المرشحين الذين يعانون من أعراض أو مضاعفات حركية محددة. من منظور الطب الدقيق، فإن أحد الاعتبارات الرئيسية في التحفيز العميق للدماغ هو تحديد المنطقة المستهدفة الأكثر فعالية بشكل فردي مثل المكونات الرئيسية للمحور القشري، العقد القاعدية والمهاد القشري. باختصار، يمكن أن يوفر التحفيز العميق للدماغ التكيفي علاجا دقيقا ومخصصا لكل مريض من خلال ضبط المعلومات تلقائيا وفقا لاستجابة الدماغ / الجسم في الوقت الفعلي، وخيار شخصي من خلال اعتماد معايير تحفيز تلقائية لتناسب احتياجات

المريض الفردية. يمكن أن تزود المعدات الطبية المتنقلة الأطباء ببيانات نمط ظاهري موضوعي فردي حول الوظيفة والحالة الصحية العامة. على عكس التقييم السريري التقليدي الذي يعتمد بشكل أساسي على الحكم الذاتي للأطباء، فإن تكنولوجيا الاستشعار القابلة للارتداء (Wearable SensorTechnology)، والتي تتميز بكونها موضوعية وحساسة ودقيقة، تجلب البيانات الضخمة إلى عملية تحديد سمات المريض **(Bu *et al.*, 2016).**

توضح الاعتبارات والأمثلة الموضحة أعلاه أن الطب الدقيق يمكن أن يحول الرعاية السريرية في الأمراض العصبية، ويمكن أن يؤدي إلى إطار علاجي جديد للأمراض العصبية. وسوف يوسع نطاق الطب الدقيق ويعمق رؤيتنا في مجال الأعصاب من خلال إعادة تعريف تصنيف الأمراض العصبية، وتفسير هذه البيانات الضخمة مع آثار تنبؤية وعلاجية مهمة، وتسهيل تطبيقها في البيئة السريرية **(Lin *et al.*, 2018).**

3.3. الطب الدقيق ومرض السكري

يشيرمرض السكري (DM: Diabetes Mellitus) إلى عدد من الاضطرابات التي تشترك في سمة ارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم. إن التصنيف المقبول من قبل منظمة الصحة العالمية (World Health Organisation) والرابطة الأميركية لمرض السكري (American Diabetes Association) يجمع بين المراحل السريرية من فرط سكر الدم وأنواع مسببات الإصابة بالمرض. وهناك نوعان فرعيان رئيسيان لمرض السكري هما النوع 1 الناشئ عن المناعة الذاتية أو مجهول السبب، والنوع 2 الذي يعزى إلى مقاومة الأنسولين أو عيوب إفرازه أو كليهما. على الرغم من أن مرض السكري كان معروفاً لقرون عديدة، إلا أن فهمنا لمسببات هذا المرض وإمراضيته لايزال غيرمكتمل **(Goldstein and Weiland, 2007).**

تشمل أجهزة الجسم المهمة التي لها علاقة بالسكري خلايا جزر لنجرهانس في البنكرياس (وهي الخلايا β المنتجة للأنسولين)، والكبد والعضلات والدماغ والدهون. وتنظم هذه الأجهزة معا مستويات الأنسولين والجلوكوز في الدم، إذ ينجم مرض السكري عن حدوث خلل في هذا التوازن حيث لا تكون كمية الأنسولين المنتجة كافية لضبط مستوى الجلوكوز في العضوية. ينتج النوع الثاني من السكري (T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus) بصورة أكبر بسبب البدانة، حيث كلما ازداد وزن الجسم زاد الطلب على الأنسولين ما يؤدي في نهاية المطاف إلى إرهاق الخلايا β وعدم قدرتها على تلبية متطلبات الجسم من هذا الهرمون فترتفع نسبة السكر في الدم، ما ينتج عنه تسمم الخلايا β وتنتهي بحدوث داء السكري من النوع الثاني. أما مرض السكري من النوع الأول أو السكري المرتبط بالأنسولين (T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus) فينتج عن مهاجمة جهاز المناعة للخلايا β في جزر لنجرهانس

بالبنكرياس ويتلفها في نهاية الأمر. ويظهر مرض السكري من النوع 1 عادة في مرحلة الطفولة، ولكنه قد يظهر أيضا لدى الأشخاص الأكبر سنا **(عبد الحافظ، 2015).**

لذلك، ينبغي تكييف الجهود الرامية إلى منع حدوث مرض السكري مع الأفراد الأكثر عرضة لخطرالإصابة به بدلا من العشائر، كما ينبغي أن تستند إلى اختبارات الجينات وغيرها من اختبارات الواسم الحيوي الجديدة. ومن شأن إجراء اختبارات دقيقة للواسمات الحيوية لتحديد الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بالسكري أن يمكن من تحقيق جهود وقائية محددة الأهداف وذات طابع فردي. وقد تم تحديد متغيرات الحمض النووي المسؤولة عن المخاطر الأكبر لـ T2DM، ولكن هذه لا تمثل سوى جزء صغير من المخاطر الجينية، مما يحد من قيمتها التنبؤية العملية. ولم يؤد تحديد هذه البدائل حتى الآن إلى أساليب وقائية وشخصية تكون جديدة. ويلزم إجراء مزيد من البحوث لتحديد الواسمات الحيوية الجينومية وأنواع أخرى منها التي يمكن أن تتنبأ بدقة بالمخاطر وتيسرالوقاية المستهدفة **(Jain, 2021).**

أفادت دراسة أن مرضى السكري في السويد وفنلندا وقعوا في 5 مجموعات، أحدها كان مشابها للـ T1DM، في حين أن المجموعات الأربعة الأخرى هي أنواع فرعية من الـ T2DM. وتعرض المجموعات الخمسة لتصنيف السكري في الجدول أدناه:

الجدول 02: تصنيف مرضى السكري إلى 05 مجموعات (Ahlqvist *et al.*, 2018)

المجموعات	المرادف	الأسباب / الوصف
المجموعة 1	سكري المناعة الذاتية الحاد مثل T1DM.	مرض مناعي ذاتي يمنع إنتاج الأنسولين.
المجموعة 2	سكري نقص الأنسولين الحاد مثل المجموعة 1.	عوز في الأنسولين لكن غير ناتج عن مرض مناعي ذاتي بل من نقص الخلايا المنتجة له.
المجموعة 3	سكري مقاومة الأنسولين الحاد.	سمنة ومقاومة عالية للأنسولين بسبب ضعف الاستجابة الخلوية بالرغم من الإنتاج الكافي للهرمون.
المجموعة 4	السكري الخفيف المرتبط بالسمنة.	صورة أخف من السكري مع الميل إلى السمنة ومع مشاكل أيضية أقل منها في المجموعة 3.
المجموعة 5	السكري الخفيف المرتبط بالعمر مثل المجموعة 4.	الصورة الأكثر انتشارا للسكري وتصيب حوالي 40% من الأشخاص الذين يصلون سن التشخيص.

ولا تقترح هذه الدراسة التخلص من تشخيصات النوع 1 والنوع 2، بل تقترح وجود أنواع فرعية مختلفة إلى حد كبير من حيث خصائص المرضى وخطر حدوث مضاعفات السكري. وعلى وجه الخصوص، كان الأفراد في المجموعة 3 (الأكثر مقاومة للأنسولين) أكثرعرضة للإصابة بمرض الكلى الناتج عن السكري (Diabetic Kidney Disease) من الأفراد في المجموعتين 4 و5، ولكن تم وصف علاج لهم مماثل لعلاج

مرض السكري. وكانت المجموعة 2 (ناقصة الأنسولين) هي الأكثرعرضة لخطر اعتلال الشبكية (Retinopathy). وقد يساعد هذا التقسيم الطبقي الجديد في نهاية المطاف على تكييف العلاج المبكر واستهدافه للمرضى الذين يستفيدون منه أكثر، وهذا ما يمثل الخطوة الأولى نحو الطب الشخصي في مرض السكري. الخوارزمية التقليدية لعلاج T2DM هي خوارزمية واحدة تناسب الجميع. وكثيرا ما يبدأ المرضى في استخدام دواء Metformin، وتضاف أدوية أخرى إذا لم تعمل. التعرف على الأنواع الفرعية قد يساعد الأطباء خصوصا في اختيارالدواء الأول، الثاني أوالثالث لمرضاهم **(Ahlqvist *et al.*, 2018)**.

ستكون الخطوة الهامة التالية لترجمة التصنيف الجديد المبين في الجدول أعلاه إلى التطبيق في العيادة. ولهذا الغرض، تم تطوير نظام دعم القرار السريري (CDSS: Clinical Decision Support System) القائم على التعلم الآلي. وإذا تم قياس المتغيرات المذكورة أعلاه عندما يأتي المريض إلى العيادة وتم تفريغ النتائج في الـ CDSS (برنامج كمبيوتر الذي يمكن أن يكون جزءا من سجل المريض)، فإنه سيتم اقتراح المجموعة الفرعية والعلاج الأكثر ملاءمة لهذا المريض. وكخطوة رئيسية هامة في هذه العملية ستوافق السلطات على التصنيف الفرعي الجديد وستطبقه على المبادئ التوجيهية الوطنية. وسيتطلب هذا الأمر إجراء تحسينات في الأوضاع السريرية وتوسيع نطاق النتائج لتشمل مجموعات عرقية أخرى، وهوعمل في طور الإنجاز، أما مستقبلا فسيمكن إدخال المزيد من المعلومات في الـ CDSS، مثل علم الوراثة. ومن المتوقع أن تصبح الشفرة الجينية جزءا من سجلات المرضى في المستقبل غير البعيد لدعم القرارات السريرية والطب الشخص **(Prasad and Groop, 2019)**.

إن القوة التوقعية الدقيقة المتزايدة للطب الشخصي قد تبدأ في إضفاء ضبابية على مفهوم التشخيص. فهل الشخص الذي تكون إحتمالية إصابته بسرطان القولون 60% هو مريض فعلا؟ الجواب: لا. يجب أن يبقى التشخيص محفوظا لأولئك الذين ظهرت عليهم الأعراض الحقيقية للمرض، لكن الوصف الدقيق لمرض شخص ما سيعزز كثيرا من معرفة معلومات جزيئية محددة، لذا فإن الأمراض التي كانت تضم معا تحت اسم واحد ستوزع الى عدد من الحالات المنفصلة بعضها عن بعض، والمختلفة في التخمين والعلاج. وفي حالات أخرى، فإن الأمراض التي كنا نعتقد أنها غير مرتبطة ببعضها مطلقا يكون لها مسار عام، ويمكن أن يجدي نفعا استعمال علاج مشترك لها. فمثلا، قد تكون العلاجات التي طورت لمعالجة السرطان فاعلة عند استعمالها لحالات التهاب المفاصل والزهايمر **(عبد الحافظ، 2015)**.

هناك العديد من الأمثلة الأخرى التي تظهر نجاحات الطب الدقيق. ويبين الجدول أدناه بعضا من أهم العقاقير التي جرى تطويرها استنادا إلى المعلومات الوراثية:

جدول 03: بعض التدخلات الناجحة للطب الدقيق (العمادي وآخرون، 2020)

المجال الطبي	المرض	الواسمات البيولوجية	التدخلات
السرطان	سرطان الدم النخاعي المزمن	مثبط التيروسين كيناز BCR-ABL	علاج الإيماتينب
	سرطان الرئة	بروتين (EML4-ALK)	علاج الكريزوتينب
أمراض الدم	الخثار	اضطراب تخثر الدم (FVL)	تجنب العقاقير المؤدية إلى الإصابة بالخثار
الأمراض المعدية	الأمراض المعدية	كتلة التمايز الخلايا التائية المساعدة والجمل الفيروسي المرتبط بنقص المناعة البشرية	علاج عالي الفعالية ضد فيروسات النسخ العكسي
الأمراض القلبية الوعائية	مرض الشريان التاجي	إنزيم CYPC19	عقاركلوبيدوجريل
الداء الرئوي	التليف الكلسي	طفرة C551D	عقار ايفاكافتور
أمراض الكلى	رفض الأعضاء المزروعة	مجموعة الجينات الدالة على الأمراض البولية	العقاقير المضادة لرفض الأعضاء المزروعة
طب الكبد	التهاب الكبد الفيروسي ج	الجمل الفيروسية المرتبط بالتهاب الكبد الفيروسي ج	العوامل ذات الفعل المباشر المضادللفيروسات
أمراض الغدد الصماء	تكون الورم الصقاوي المتعدد من النوع الثاني	جين RET	الاستئصال الوقائي للغدة الدرقية
أمراض التمثيل الغذائي	مرض شحميات الدم	كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة	عقار الستاتين
علم الأعصاب	التهاب الدماغ المتعلق بالمناعة الذاتية	بروتين- ربيطة CXCL13	العلاجات المناعية
طب العيون	كمنة ليبر الحلقية	إنزيم RPE65	العلاج الجيني

BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region- Abelson.

EML4-ALK: Echinoderm Microtubuleassociated protein Like 4- Anaplastic Lymphoma Kinase.

FVL: Factor V Leiden.

CYPC19: Cytochrome P450 2C19.

G551D: Glycine to Aspartate change in nucleotide 1784 in exon 11.

RET: Rearranged During Transfection.

CXCL13: C-X-C Motif Chemokine Ligand 13.

RPE65: Retinal Pigment Epithelium-specific 65 kDa protein.

4. التحديات التي تواجه الطب الدقيق

يصل البحث الطبي الحيوي وممارسة الطب، بشكل منفصل وجماعي، إلى نقطة انعطاف وهي القدرة على الوصف وجمع البيانات التي تتضاءل بشكل كبير، لكن كفاءة تجميع هذه البيانات وتنظيمها ومعالجتها واستخراج الفهم الحقيقي للعمليات البيولوجية الأساسية، والرؤى في صحة الإنسان والأمراض لم تواكب **.(National Research Council *et al.*, 2012)**

تعتمد الهيئات التنظيمية مثل إدارة الأغذية والعقاقير على التجارب السريرية العشوائية التي يحصل فيها كل شخص على نفس الرعاية. لا تنطبق هذه الطريقة بشكل جيد على الدراسات التي يتم فيها تخصيص العلاج للأشخاص بناء على خصائصهم الفردية. ستكون العينة المتاحة لدراسة معينة صغيرة بالضرورة، بينما يتطلب قياس النتائج مثل الوفيات عادة الآلاف من المشاركين في الدراسة الحل المقترح هو أن يتم تقييم المنتجات الجديدة على أساس المؤشرات الحيوية بدلا من النتائج. على سبيل المثال، سيقدر النجاح من خلال ما إذا كان العلاج الدقيق يخفض من ضغط دم المرضى، وليس من خلال ما إذا كان يعمل على إطالة العمر. وقبل أن نضيف الطب الدقيق إلى مجموعة أدوات الطبيب، وجب النظر بعناية في تكاليفها وما إذا كان الكفاح من أجل تحقيق إمكاناتها يستحق العناء. يستهلك الطب الدقيق، مثله مثل غيره من التطورات السريرية الأخرى، الكثير من الموارد التي يمكن توجيهها نحو الخدمات الاجتماعية والتعليم والأولويات الأخرى التي تكون فوائدها أكثر تأكيدا وتوزع على نطاق واسع **(Kaplan, 2019).**

5. واقع الطب الدقيق في الوطن العربي (قطر نموذجا)

تعد قطر أولى الدول الرائدة في تطبيقات الطب الدقيق والرعاية الصحية الشخصية المتطورة، حيث انطلق برنامج قطر جينوم برؤية تسعى إلى وضع دولة قطر في مكانة متفوقة على باقي الدول العربية التي كانت قد بدأت أيضا بمشروع الجينوم البشري ولهذا تم أخذها كنموذج لدراسة واقع الطب الدقيق في الوطن العربي **(غالي وآخرون، 2016).**

تأتي مبادرات الرعاية الصحية الشخصية في دولة قطر ضمن استراتيجية منسقة وشاملة ترمي إلى تقديم رعاية صحية عالمية المستوى في المستقبل. ويحتل كيانان تابعان لمؤسسة قطر، هما قطر بيوبنك للبحوث الطبية وبرنامج قطر جينوم موقع الصدارة في هذه الاستراتيجية وقد اندمج كلاهما مؤخرا تحت راية مؤسسة واحدة هي معهد قطر للطب الدقيق، الأمر الذي يبشر بتحول من مرحلة تقتصر على مجرد دعم الجهود البحثية المبدئية لمجال الطب الدقيق إلى مرحلة التنفيذ السريري .ما جعل الطب الدقيق واقعا في دولة قطر، إلا أن تطبيقه ضمن خدمات الرعاية السريرية المعتادة يستلزم معه ضخ المزيد من الاستثمارات وتطوير البنى التحتية **(العمادي وآخرون، 2020).**

يتعاون معهد قطر للطب الدقيق تعاونا وثيقا مع الجهات المعنية ومقدمي خدمات الرعاية الصحية من أجل وضع نماذج مبدئية بعينها للتنفيذ السريري للطب الدقيق. أحد هذه النماذج هو "الرقاقة الجينية الأولى في قطر" التي تم إنتاجها عام 2018 حيث تضمنت الرقاقة مئات الآلاف من المتغيرات الجينية والطفرات المرتبطة بالأمراض التي يمكن استخدامها في الجهود البحثية والتشخيص السريري. وتألف محتوى الرقاقة من البيانات الجينية والوراثية القطرية، وتعد هذه الرقاقة نموذجا لكيفية استغلال البيانات التي يتم جمعها عبر مشروع جينوم واسع النطاق مثل برنامج قطر جينوم في إحداث تأثير على مستوى الرعاية السريرية وقيادة الجهود نحو تطبيق ممارسات الطب الدقيق في نظام الرعاية الصحية. ومن المنتظر أن توفر الرقاقة مزيدا من الاختبارات الوراثية الدقيقة لعدد كبير من الاضطرابات معتمدة في ذلك على البيانات الأكثر ارتباطا بالسكان المحليين **(العمادي وآخرون، 2020).**

1.5. بناء أسس الطب الدقيق في دولة قطر

تعد الجينات أحد أهم العوامل المساهمة في تعقيد فسيولوجيا الإنسان، فرغم أن متغيرات جينية بعينها تتسبب في أعراض متماثلة، فإنها تتطلب أساليب علاجية مختلفة. ولولا التحليل الجزيئي لما تمكنا من تحديد العلاج الأنسب لكل حالة **(Freimuth *et al.*, 2017)**. لذلك، يعد فهمنا للتكوين الوراثي لمريض ما عاملا أساسيا في توفير الرعاية الصحية المثلى لكثير من الأمراض ويمتلك الآن قطر بيوبنك في حوزته عينات ومعلومات عن صحة الشعب القطري وأنماط حياته، بينما تعمل مبادرة قطر جينوم على وضع خارطة لجينوم السكان المحليين، فالمشروع بصدد النجاح في تحديد الارتباطات الجينية والظاهرية المميزة للسكان القطريين. وبكلمات أخرى، فإن هذه الثروة من البيانات ستعمل على تسريع منظومة الابتكار وستمكن الباحثين من الوصول إلى اكتشافات مبهرة وتساعد صناع السياسات على وضع خطة أفضل لاتجاهات الرعاية الصحية في دولة قطر. فلا شك أن هذا كله يمد برؤى فريدة من نوعها تتيح مستقبل تطوير قطاع الرعاية الصحية الدقيقة في البلاد ليدخل حقبة جديدة تركز في خدماتها على المريض نفسه **(العمادي وآخرون، 2020).**

2.5. تحديات تطبيق الطب الدقيق في قطر

ثمة تحديات عديدة تحول دون تحقيق الاستفادة القصوى من تطبيق الطب الدقيق. ونرصد فيما يلي بعضا من أهم هذه التحديات:

1.2.5. تحديد الواسمات البيولوجية

تتطلب التدخلات الشخصية للوقاية من الأمراض المزمنة براهين قوية على كفاءة و/ أو فعالية التكنولوجيا الجديدة عند تنفيذها في قطاع الرعاية الصحية. وتواجه قطر حاليا كثير من الصعوبات الفنية للحصول على واسمات بيولوجية موثوق في صحتها وصالحة للاستخدام، فضلا عن تكاليفها المرتفعة **(العمادي وآخرون، 2020).**

2.2.5. التقييم الاقتصادي للتطبيقات

تتم عمليات التشخيص واتخاذ القرارات الطبية المستنيرة في مجال الطب الدقيق وفقا لخصائص كل فرد على حدة، مثل الملف الجينومي السريري للمريض. ويتوقف تعميم هذا النظام على نطاق واسع بشكل كبير على نتائج تحليل التكلفة الاقتصادية للتطبيقات أو الاختبارات الجينومية **(العمادي وآخرون، 2020).**

3.2.5. القضايا الأخلاقية والقانونية والسياسية

يكتنف الطب الدقيق عواقب وتداعيات قانونية وأخلاقية يلزم معها تكريس الجهود لإطلاق نقاشات وحوارات أخلاقية وثقافية ودينية بشأنه، وتطبيق سياسات مسؤولة عند التعامل مع معضلات الرعاية الصحية ونتائج الاختبارات، مثل تعزيز التعاون المتبادل بين المتخصصين في الرعاية الصحية **(العمادي وآخرون، 2020).**

3.5. أهداف تنفيذ الطب الدقيق في قطر

يعد علم الجينوم وتطبيقاته في مجال الطب الدقيق، والذي يحقق تقدما في دولة قطر التي تبنت البحث العلمي كأحد أولوياتها الوطنية، بحيث سيكون عاملا حاسما في تشكيل مستقبل البشرية.

من بين المعالم القليلة التي تأمل مؤسسة قطر الوصول إليها في الأشهر والسنوات القادمة:

- الوصول إلى 100000 خريطة جينية فردية من السكان المحليين.
- رسم الخرائط الجينية لمجموعات مرضية معينة مثل COVID-19، التوحد، السكري، السرطان وكذا أمراض القلب والأوعية الدموية.
- وضع بروتوكولات التشخيص لتحديد المرضى في مناطق المرض.
- استكمال بروتوكولات العلاج الوراثي الدوائي في مناطق المرض المختارة.
- تحسين الإمكانات التجارية لمعهد قطر للطب الدقيق **(Net 14).**

خاتمة

لقد حاولنا من خلال الفصول البحثية الثلاث لهذا العمل المتواضع تسليط الضوء على عدة نقاط أهمها:

- سمح التطور الهائل في علم الوراثة بظهور علم الجينوم الذي يختص بتحديد تسلسل الأحماض النووية كاملة ورسم الخرائط الجينومية للكائنات الحية.

- سمح علم الجينوم بدراسة جينوم أرقى كائن حي، وهو الإنسان، في إطار مشروع عالمي يسمى "مشروع الجينوم البشري" الذي فتح آفاقا لم يسبق أن فتحت من قبل في مجال الطب، وعلى وجه الخصوص في فهم الأساس الوراثي للأمراض وسبب اختلافها بين الأفراد. ما دفع العلماء للاتجاه نحو الفحص الجيني والعلاج بالجينات.

- بعد معرفة أن الاختلافات الدقيقة جدا في الـ DNA بين الأفراد تؤدي إلى إصابتهم بأمراض مختلفة كالسرطان والسكري والأمراض العصبية، تم التأكد من أن استجابة المصابين بنفس المرض لنفس الدواء تختلف باختلاف معلوماتهم الوراثية. وعليه، جاء نهج الطب الدقيق لتخصيص العلاجات حسب الخريطة الوراثية لكل فرد لتجنيبه الآثار الجانبية للعلاجات غير الفعالة المحتمل ظهورها عند اتباع النهج التقليدي.

وفي الختام، لا يسعنا سوى القول أننا قد أثرينا رصيدنا المعرفي حول هذا الموضوع المعاصر (علم الجينوم والطب الدقيق)، وكلنا أمل وترقب أن تلتحق بلادنا الجزائر بوكب الدول العربية الأخرى لتترك بصمتها فيه.

الملخصات

علم الجينوم والطب الدقيق

الملخص:

تناولنا في هذه المذكرة دراسة علم الجينوم والطب الدقيق، حيث خصصنا الفصل الأول لعلم الجينوم، الذي استفتحناه بتاريخ ظهوره، ثم سلطنا الضوء حول الفروقات الجوهرية بينه وبين علم الوراثة. تطرقنا بعدها إلى تعاريف مختلف الوحدات الوراثية، لننتقل بعد ذلك لمختلف مجالات علم الجينوم، وننهي هذا الفصل بالعلاقة بين علم الجينوم والصحة البشرية.

وفي الفصل الثاني، تناولنا مشروع الجينوم البشري. حيث في البداية تطرقنا لنبذة تاريخية، تلاها تعريف الجينوم البشري وإعطاء بعض الحقائق عنه. بعدها، انتقلنا إلى مشروع الجينوم البشري، لندرسه من الناحيتين النظرية (تسلسل الجينوم البشري) والتطبيقية (تشخيص الأمراض ومخاطرها، الفحص الجيني والعلاج الجيني). ثم سلطنا الضوء حول بعض التكنولوجيات الحديثة والمشاريع الداعمة لإنجاز مشروع الجينوم البشري وأهدافه ودراسته من الجهة الأخلاقية. واختتمنا هذا الفصل بتقديم بعض النماذج العربية عن مشروع الجينوم البشري (مشروع الجينوم البشري في قطر والمملكة العربية السعودية وجمهورية مصر).

وفي الفصل الثالث والأخير الذي خصصناه للطب الدقيق، كان أول ما تحدثنا عنه ماهية الطب الدقيق من تعريف وأهداف. وفي العنصر الموالي، تناولنا العلاقة بين الطب الدقيق وعلم الصيدلة الجينومي، لننتقل بعدها إلى نماذج عن دور الطب الدقيق في علاج بعض الأمراض كالسرطان والأمراض العصبية (السكتة الدماغية ومرض باركنسون) وكذا داء السكري. بعدها، تطرقنا إلى مجمل التحديات التي تواجه الطب الدقيق. وفي النهاية، أخذنا دولة قطر كنموذج يعكس واقع الطب الدقيق في الوطن العربي بحكم أنها الرائدة في هذا المجال على الصعيد العربي.

الكلمات المفتاحية: علم الجينوم، الـ DNA، الجينوم البشري، مشروع الجينوم البشري، الطب الدقيق.

Genomics and Precision Medicine

Abstract:

The present dissertation deals with Genomics and Precision Medicine. The first chapter discusses Genomics, paticularly its history and the inherent differences between it and Genetics. This chapter also provides various definitions of genetic units, discusses the most outstanding research areas of Genomics, and eventually makes reference to the relationship between Genomics and Human Health.

The second chapter tackles the Human Genome Project: it supplies a historical overview, definition and some characteristics of the human genome. Besides, a study of the human genome project has been undertaken in terms of theoretical issues (Human Genome Sequencing) and practices (Disease diagnosing and risks, Genetic Testing and Genetic Therapy). Light is next cast on some current technologies and projects which contribute to executing the human genome project, its purposes and ethical considerations. At the end of this chapter, we have suggested a few models of the present human genome project from the Arab World, namely Qatar, Kingdom of Saudi Arabia and Egypt.

The last chapter is devoted to Precision Medicine. Initially, it defines the latter and identifies its purposes, then embarks on the relationship that holds between it and Pharmacogenomics. The chapter also highlights some examples of the key role of precision medicine in curing certain diseases such as cancer, neurotic diseases (such as strokes and Parkinson Disease) and diabetes. Furthermore, we have brought to light some challenges that face Precision Medicine. Last, we have put forward the model of Qatar, being the only pioneering Arab country in such a field, to reflect the reality of Precision Medicine in the entire Arab World.

Key Words: Genomics, DNA, Human Genome, Human Genome Project, Precision Medicine.

Génomique et Médecine de Précision

Résumé :

Dans ce travail, nous avons entrepris une étude de la génomique et la médecine de précision, le premier chapitre nous l’avons consacré à la génomique que celle que nous avons ouverte le jour de son apparition, puis nous avons souligné les différences fondamentales entre la génomique et la génétique. Nous avons ensuite examiné les définitions des différentes unités génétiques, puis nous nous sommes tournés vers différents domaines de la génomique, et nous terminons ce chapitre par la relation entre la génomique et la santé humaine.

Dans le deuxième chapitre, nous avons abordé le projet sur le génome humain. Nous avons d’abord commencé par un précis historique, puis une définition du génome humain et quelques faits à ce sujet. Ensuite procédé à l’étude théorique du Projet du Génome Humain (séquençage du génome humain) et à l’étude pratique de ce dernier (diagnostic et risques de maladies, tests génétiques et thérapie génique). Nous avons également souligné certaines des nouvelles technologies et des projets appuyant la réalisation du Projet sur le génome humain ainsi que ses objectifs et son étude éthiques. Nous avons conclu ce chapitre en présentant quelques exemples arabes du Human Genome Project (le Human Genome Project au Qatar, en Arabie saoudite et en Egypte).

le troisième et dernier chapitre a été consacré à la médecine de précision, la première chose dont nous avons parlé était la définition et les objectifs de la médecine de précision. Dans l’élément suivant, nous avons abordé la relation entre la médecine de précision et la pharmacogénomique, puis nous sommes tournées vers des modèles sur le rôle de la médecine de précision dans le traitement de maladies comme le cancer et les maladies neurologiques (accident vasculaire cérébral et maladie de Parkinson, ainsi que le diabète. Ensuite, nous avons abordé tous les défis de la médecine de précision. Enfin, nous avons pris l’État du Qatar comme un modèle qui reflète la réalité de la médecine de précision dans le monde arabe parce qu’il est le leader dans ce domaine au niveau arabe.

Mots-clés: Génomique, ADN, Génome Humain, Projet Génome Humain, Médecine de Précision.

المراجع

قائمة المراجع

المراجع باللغة العربية:

- **الإدريسي ع. 2012**. ما الجينات؟ هيئة أبو ظبي للسياحة والثقافة، أبو ظبي، الإمارات العربية المتحدة. 84 ص.

- **الثقفي و. 2018.** الحياة الإجتماعية للـ ADN العرق والتعويضات و التسوية بعد الجينوم. جداول للنشر والترجمة والتوزيع، بيروت، لبنان. 70 ص.

- **الجمل ع. ب. 2007.** زويل والفمتوثانية. نهضة مصر للطباعة والنشر والتوزيع، القاهرة، مصر. 96 ص.

- **الربيعي ع. ح. م. 2016.** مدخل إلى علم الوراثة. الدار المنهجية للنشر والتوزيع، الطبعة الأولى، عمان، الأردن. 305 ص.

- **الشرابي ن. ج، الرفاعي م. س. والداود أ. 2003.** دليل التقانة الحيوية والهندسة الوراثية. المنظمة العربية للترجمة. 448 ص.

- **العبيدلي ن. ح. ص.، الشمالي ع. ج. ع.، الأنصاري أ. إ. ح.، العجمي د. م. ب. وحسن ت. م. ح. 2016-2017.** الأحياء. دار التربويون، الطبعة الثانية، الكويت. 120 ص.

- **العمادي م.، شوشان ل.، إسماعيل س.، ميفسود ب. وقرنفلة و. 2020.** مستقبل الطب الدقيق: الإبتكار في الرعاية الصحية من خلال الطب الدقيق. 17 ص.

- **العيتي ي. 2002.** الجينوم كسر شفرة المورثات. مكتبة العبيكان، الرياض، السعودية. 437 ص.

- **النجار م. 2005.**البصمة الوراثة في الفقه الإسلامي. مجلة البحوث الفقهية المعاصرة، العدد 65، المملكة العربية السعودية. 183 ص.

- **النعيمي س. 2020.** الآثار السامة للمعادن الثقيلة في النباتات. دار الكتاب العلمية، بيروت، لبنان. 184ص.

- **اليونسكو. 2018.** تقرير اليونسكو للعلوم: نحو عام 2030. منشورات اليونيسكو، مصر. 794 ص.

- **بوحوحو م. 2018.** أسس الوراثة العامة- من حقبة القوانين المندلية إلى عهد الهندسة الوراثية -. دار نور للنشر، نور درستادت، ألمانيا. 113 ص.

- **خضر م. ف. 2012.** الجينوم قصة حياة الجنس البشري في ثلاثة وعشرين فصلا. كلمات عربية للترجمة والنشر، نصر، القاهرة. 87 ص.

- **دزاو ف، جينسبرج. ج، فينكلمن إ، بالتبات س، فوتك. وبريست ج. 2016.** الطب الدقيق: خطة عمل عالمية لإحداث التأثير. تقرير منتدى الطب الدقيق التابع لمؤتمر 'ويش' 2016. 27 ص.

www.wish.org.qa

- **ريفن ب. ه، جونسون ج. ب، لوسوس ج. ب، ماسون ك. أ. وسنجر س. ر. 2014.** علم الأحياء. العبيكان للنشر، الرياض، السعودية. 1376 ص.

- **سريو ع .2010.** أسس الوراثة الطبية. الطبعة الأولى، شعاع للنشر والعلوم، حلب، سوريا. 246 ص.

- **شكارة م. ض. 2012.** علم الوراثة. دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان، الأردن. 394 ص.

- **طه ر. م. 2018.** الجينات والعلاج الجيني. مكتبة جزيرة الورد، القاهرة، مصر. 312 ص.

- **عاشور م. ب. 2002.** مقدمة في البيومعلوماتية. المكتبة الأكاديمية، مصر، القاهرة. 86 ص.

- **عبد الحافظ س. 2015.** لغة الحياة: الحمض النووي والثورة في الطب الشخصي. مكتبة العبيكان، الرياض، السعودية. 343 ص.

- **عبد المنعم م. 2001.** أقدم لك علم الوراثة. المجلس الأعلى للثقافة، الجزيرة، القاهرة، مصر. 196 ص.

- **غالي م، سعدون إ، الكريع ف، فخرو خ، زواتي م، إسماعيل س. وبن عمران ت. 2016.** علم الجينوم في منطقة الخليج: إدارة النتائج العرضية من منظور الأخلاق الإسلامية. تقرير خاص بالتعاون مع مركز دراسات التشريع الإسلامي والأخلاق. 44 ص.

- **فهمي م. إ. 2001.** الجينوم السيرة الذاتية للنوع البشري. مطابع السياسة، الكويت. 391 ص.

- **فهمي م. إ. 2010.** عصر علوم ما بعد الجينوم. المركز القومي للترجمة، القاهرة، مصر. 378 ص.

- **قابيل ط. 2018.** التحرير الجيني. سلسلة علوم المستقبل، جامعة القاهرة. 19 ص.

- **كيال م. وعبد العال م. ف. 2020.** نافذة على العلم: عصر الجينات الثورة القادمة.دار نشر رقمنة الكتاب العربي، الطبعة الأولى، فاسترا جوتالند، السويد. 35 ص.

- **محتال م. 2017.** التأطير القانوني للعمل الطبي على الجينوم البشري. أطروحة دوكتوراه في القانون، كلية الحقوق والعلوم السياسية، جامعة أبي بكر بلقايد، تلمسان، الجزائر. 496 ص.

- **مستجير أ. 1997.** الشفرة الوراثية للإنسان. المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب، الكويت .402 ص.

- **مستجير أ. 2004.** الجينوميات والصحة في العالم. المكتب الإقليمي للشرق الأوسط، القاهرة، مصر. 272 ص.

المراجع باللغة الأجنبية:

- **Ahlqvist E., Storm P., Käräjämäki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A., Vikman P., Prasad R. B., Aly M. D., Almgren P., Wessman Y., Shaat N., Spégel P., Mulder H., Lindholm E., Melander O., Hansson O., Malmqvist U. and Groop L. 2018.** Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: a Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables. *The Journal of THE LANCET Diabetes and Endicrinilogy*. 6 (5): 361-369. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2

- **Ahluwalia K. B. 2009.** Genetics. New Age International published, Second edition, New Delhi, India, pp: 468.

- **Anish T., Teicher B. A. and Raffit H. (2016).** Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *The Journal of The Lancet. Oncology*. 17 **(6)**: 254–262. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30030-4

- **Aydogan B. and Radosevich J. A. 2020.** Precision Medicine in Oncology. John Wiley & Sons, US, pp: 288.

- **Bernot A. 2001.** Analyse de Génome, Transcriptomes et Protéomes. DUNOD, 3ème édition, France, Paris, pp: 222.

-**Bu L. L., Yang K., Xiong W. X., Liu F. T., Anderson B., Wang Y. and Wang J. (2016).** Toward Precision Medicine in Parkinson's Disease. *The Journal of Annals of Translational Medicine.* 4 (**2**): 26.
DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.21.

-**Burley S. 2000.** An Overview of Structural Genomics. *The Journal of Nature Structural and Mollecular Biology*. 7: 932–934.
https://doi.org/10.1038/80697

- **Carter T. C. and He M. M. 2016.** Chalenges of identifying clinically actionable genetic variants for Precision Medicine. *The Journal of Healthcare Engineering.* 2016 : 3617572.
http: //doi.org/10.1155/2016/3617572.

- **Caskey C. T., Posey J. E., Claire Hou Y. and Yu H. 2020.** Precision Medicine in Neurology**.** *The Journal of Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease.* 6 **(1)**: 27-39.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813955-4.00002-7

- **Cecchin E. and Stocco G. 2021.** Pharmacogenomics and Personalized Medicine. MDPI, Italy, pp: 208.

- **Chappell L., Lindsay S. J., Jones P., Parkhill J., Roberts J., Holroyd N., Szpak M. and Gale F. 2020.** Genomics. Oxford University press, UK and US, pp: 169**.**

- **Ciga S. B., Fairen D. F., Jeff Kim J. and Singleton A. B. 2020**. Genetics of Parkinson's Disease: An introspection of its Journey towards Precision Medicine. *The Journal of Neurobiology of Disease.*137:104782.
https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104782

- **Coulet A. 2008.** Construction et Utilisation d'une Base de Connaissances**.** Pharmacogénomique pour l'Intégration de Données et la Découverte de Connaissances. Interface homme-machine [cs.HC]. Département de Formation Doctorale en Informatique, Université Henri Poincaré - Nancy 1, Lorraine, pp : 177.

- **Daniel R. and Streit W. R. 2010.** Metagenomics: Methods and Protocols. Springer Science + Business Media LLC, First edition, New York, USA, pp: 311.

- **Desmond S. T. N. 2002**. An Introduction to Genetic Engineering. Cambridge University Press, Second edition, New York, USA, pp: 287.

- **Desmond S. T. N. 2008**. An Introduction to Genetic Engineering. Cambridge University Press, Third edition, New York, USA, pp: 327.

- **Domenjoud L. 2004.** Précis de la Génomique. De boeck, 1ère edition, Paris, France, pp: 34.

- **Domenjoud L. 2016.** Biochimie. De boek, 3ème edition, Paris, France. pp: 1784.

-**Freimuth R. R., Formea C. M., Hoffman J. M., Matey E., Peterson J. F. and Boyce R. D. 2017.** Implementing Genomic Clinical Decision Support for Drug-Based Precision Medicine. *The Journal of CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 6 **(3)**: 153-155.
https://doi:10.1002/psp4.12173

- **Goldstein B. J. and Weiland D. M. 2007.** Type 2 Diabetes: Principles and Practice. Taylor and Francis Group, LLC, Second edition, Florida, USA, pp: 575.

- **Gunder L. M. and Martin S. A. 2002.** Essentials of Medical Genetics for Health Proffessionals. Jones and Bartleet Learning, Mississauga and London, Canada and UK, pp: 236.

- **Hinman J. D., Rost N. S., Leung T. W., Montaner J., Muir K. W., Brown S., Arenillas J. F., Feldmann E. and Liebeskind D. S. 2017.** Principles of Precision Medicine in Stroke. *The Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 88: 54-61.
http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-314587

- **International Human Genome Sequencing Consortium, Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research, Lander E. *et al.* 2001.** Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *The Journal of Nature.* 409: 860–921.
https://doi.org/10.1038/35057062

- **Jain K. K. 2021.** Textbook of Personalized Medicine. Springer Nature Switzerland AG, Third edition, Cham, Switzerland, pp: 725.

- **Kaplan R. M. 2019.** More than Medicine: The Broken Promise of American Health. Harvard University press, London, England, pp: 196.

- **Lin Y., Li Z., Liu C. and Wang Y. 2018.** Towards Precision Medicine in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *The Journal of Frontiers In Bioscience,* Landmark. 23:1338-1359.
doi: 10.2741/4647. PMID: 29293437.

- **Macdonald F., Ford C. H. J. and Casson A. G. 2005.** Mollecular Biology of Cancer. BIOS Scientific Publlishers, Second edition, London and New York, UK and USA, pp: 272.

- **Nair A. J. 2008.** Introduction to Biotechnology and Genetic Engineering. Infinity Science Press LLC, New Delhi, India, pp: 791.

- **Nakanishi M. 2018.** Precision Medicine. *The Journal of Otorhinolaryngol*. 84 **(3)**: 263- 264.
www.bjorl.org

- **National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Life Sciencesand Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. 2012.** Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical. National Academies press, America, pp: 142.

- **Orange C. 2011.** La Génomique. Vuibert, Paris, France, pp: 261.

- **Pape-Haugaard L. B., Lovis C., Cort Madsen I., Weber P., Nilsen P. H. and Scott P. 2020.** Digital Personalized Health and Medicine: Proceedings of MIE 2020, IOS Press, Amesterdam, pp: 1496.

- **Passarge E. 2001.** Color Atlas of Genetics. Thieme Stuttgart, Second edition, New York, USA, pp: 468.

- **Prasad R. B. and Groop L. 2019.** Precision Medicine in Type 2 Diabetes. *The Journal of Internal Medicine.* 285 **(1)**: 40-48.

https://doi.org/10.1111/joim.12859

- **Ravishankar B. V. 2017.** DNA-Manipulation, Mapping and Sequencing. Maharashtra, India, Laxmi Book Publication, pp: 208.

- **Re A., Nardella C., Quattrone A. and lunardi A. 2019.** Precision Medicine in Oncology. Frontiers Media SA, Italy, pp: 163.

- **Rebecca M. G., Scott L., Joel W. B., Lloyd C., Henry C. C., Elizabeth G. H., Geraldine J., Darren S. L., Maxine J. M., Michelle N. O., Giuliana R., Elizabeth T. and Lee L. R. 2018.** Toward Precision Medicine for Neurological and Neuropsychiatric Disorders. *The Journal of Cell Stem Cell*. 23 **(1)**: 21-24.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.019

- **Rosenberg R. N. and Pascual J. M. 2020**. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Elsevier Science, Sixth edition, New York, USA, pp: 1012.

- **Schneider S. A. and Alcalay R. N. 2020**. Precision Medcine in Parkinson's Disease: Emerging Treatments for Genetic Parkinson's Disease. *The Journal of Neurol*. 267: 860-869.
https://doi.org/10.1007/s00415-020-09705-7

- **Shimasaki C. 2014.** Biotechnology Entrepreneurship: Starting, Mapping and Leading Biotech Companies. Elsevier, The Boulevrd and Langford Lane and Oxford and 225 Wyman Street and Waltham, UK and USA, pp: 468.

- **Siest G. and Visvikis-Siest S. 2016.** La pharmacogénomique, Meilleur Exemple de Médecine Personnalisée. HEGEL - Hepato-Gastro Entérologie Libérale, ALN Editions, 6 **(1)**: 10-21.
doi: ff10.4267/2042/58962ff

- **Stefanis L. 2012.** α-Synuclein in Parkinson's Disease. *The Journal of Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2* (**2**), a009399.
doi: 10.1101/cshperspect.a009399

- **Swynghedauw B. et Silvestre J. S. 2008.** Biologie et Génitique Moléculaire. Dundo, 3éme édition, Paris, France, pp: 177.

- **Szalai C. 2013.** Introduction to Genomics. *In:* **Szalai C.**, Genetics and Genomics. Budapest, pp: 206.

-**Tan L., Jiang T., Tan L. and Yu J. 2016.** Toward Precision Medicine in Neurological Diseases. *The Journal of ANNALIS OF TRANSILATIONAL MEDCINE*. 4 **(6)**: 104.
doi: 10.21037/atm.2016.03.26

- **Twilt M. 2016.** Precision Medicine: The new era in medicine. *The Journal of EBioMedicine.* 4: 24-25.
http://doi.org/10.1016/g.ebiom.2016.02.009.

-**Vollman J., Sandow V., Wäscher S. et Shildmann J. 2016.** The Ethics of Personalized Medicine Critical Perspectives. Routledge, 1ère edition, UK, pp: 320.

- **Von Hoff D. D. and Han H. 2019.** Precision Medicine in Cancer Therapy. Springer Nature Switzerland AG, Third edition, Cham, Switzerland, pp: 265.

- **Wohlers I., Künstner A., Munz M., Olbrich M., Fähnrich A., Calonga-Solis V., Ma C., El-Mosallamy S., Salama M., Cusch H. and Ibrahim S. 2020.** An Integrated Personal and Population-based Egyptian Genome Reference. *The Journal of Nature Communications.* 11: 4719.
https://doi.org/10.1038/s41467-020-17964-1

المراجع الإلكترونية:

- Net 01: https://www.genomic.org.uk (28-12-2020, 18:15).

- Net 02: https://www.ebi.ac.uk (28- 12- 2020….18:25).

- Net03:
http://www.jpbimagine.com/Sharjah/3_C4_2016/32genevol/doc32/Chap2/Chap122bilan.html?fbclid=IwAR2cVbuDmm3ZTUoGEfoZvbk71C7HoLKfY2kj_ZjEH0_ilJ2VRu4dvmuoET8 (22- 01- 2021, 16:20).

- Net 04: https://pediaa.com (09- 01- 2021, 12:10).

- Net 05: https://www.genome.gov (28-04-2021, 01:15).

- Net 06: https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/sangersequencing.html?fbclid=IwAR27LKdhX0sdJhc7jO24FVFSwySBbT4VF1aVJabU1IyYNLoQZe3ewsKqoJU (08- 03- 2021, 17:00).

- Net 07: https://cdn.britannica.com (28- 01- 2021, 11:16).

- Net 08: https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-crispr-14962/ (17- 04- 2021, 21:50).

- Net 09: https://www.letemps.ch/sciences/premier-round-guerre-brevets-portant-chirurgie-gene?fbclid=IwAR2njEdHPbMQHAJuXGyrJTQAf-SGJWSbQ4y24jqeurMbVM15Zma0Fr-2zFM (28- 02- 2021, 15:30).

- Net 10: https://qatargenome.org.qa (10- 03- 2021, 18:45).

- Net 11: https://shgp.kacst.edu.sa/project.html (10- 03- 2021, 19:30).

- Net 12: https://arsco.org/article-detail-1753-3-0 (03- 05- 2021, 21:20).

- Net 13: https://www.al-watan.com (02- 05- 2021, 02:00).

- Net 14: https://www.qf.org.qa/research/precision-medicine (28- 04- 2021, 14:50).

علم الجينوم والطب الدقيق

إعداد: رامول شيماء، سماقجي راضية، قربوع خولة - **إشراف:** الأستاذ بوحوحو مولود

الملخص:

تناولنا في هذه المذكرة دراسة علم الجينوم والطب الدقيق، حيث خصصنا الفصل الأول لعلم الجينوم، الذي استفتحناه بتاريخ ظهوره، ثم سلطنا الضوء حول الفروقات الجوهرية بينه وبين علم الوراثة. تطرقنا بعدها إلى تعاريف مختلف الوحدات الوراثية، لننتقل بعد ذلك لمختلف مجالات علم الجينوم، وننهي هذا الفصل بالعلاقة بين علم الجينوم والصحة البشرية.

وفي الفصل الثاني، تناولنا مشروع الجينوم البشري. حيث في البداية تطرقنا لنبذة تاريخية، تلاها تعريف الجينوم البشري وإعطاء بعض الحقائق عنه. بعدها، انتقلنا إلى مشروع الجينوم البشري، لندرسه من الناحيتين النظرية (تسلسل الجينوم البشري) والتطبيقية (تشخيص الأمراض ومخاطرها، الفحص الجيني والعلاج الجيني). ثم سلطنا الضوء حول بعض التكنولوجيات الحديثة والمشاريع الداعمة لإنجاز مشروع الجينوم البشري وأهدافه ودراسته من الجهة الأخلاقية. واختتمنا هذا الفصل بتقديم بعض النماذج العربية عن مشروع الجينوم البشري (مشروع الجينوم البشري في قطر والمملكة العربية السعودية وجمهورية مصر).

وفي الفصل الثالث والأخير الذي خصصناه للطب الدقيق، كان أول ما تحدثنا عنه ماهية الطب الدقيق من تعريف وأهداف. وفي العنصر الموالي، تناولنا العلاقة بين الطب الدقيق وعلم الصيدلة الجينومي، لننتقل بعدها إلى نماذج عن دور الطب الدقيق في علاج بعض الأمراض كالسرطان والأمراض العصبية (السكتة الدماغية ومرض باركنسون) وكذا داء السكري. بعدها، تطرقنا إلى مجمل التحديات التي تواجه الطب الدقيق. وفي النهاية، أخذنا دولة قطر كنموذج يعكس واقع الطب الدقيق في الوطن العربي بحكم أنها الرائدة في هذا المجال على الصعيد العربي.

الكلمات المفتاحية: علم الجينوم، الـ DNA، الجينوم البشري، مشروع الجينوم البشري، الطب الدقيق.