

فريق الخبراء المستقلين
الاستشاري المعنى باستعراض
برنامج بحوث الجدري

تعليقات على الاستعراض العلمي
لبحوث فيروس الجدري
٢٠١٠ - ١٩٩٩

كانون الأول / ديسمبر ٢٠١٠



البرنامج العالمي
للإنذار والتصدي

فريق الخبراء المستقلين
الاستشاري المعنى باستعراض
برنامج بحوث الجدري (AGIES)

تعليقات على الاستعراض العلمي
لبحوث فيروس الجدري
٢٠١٠ - ١٩٩٩

كانون الأول / ديسمبر ٢٠١٠



© منظمة الصحة العالمية ٢٠١٠

جميع الحقوق محفوظة.

التسميات المستخدمة في هذه المنشورة، وطريقة عرض المواد الواردة بها، لا تعبر إطلاقاً عن رأي منظمة الصحة العالمية بشأن الوضع القانوني لأي بلد، أو إقليم، أو مدينة، أو منطقة، أو سلطات أي منها، أو بشأن تحديد حدودها أو تخومها. وتمثل الخطوط المنقوطة على الخرائط خطوطاً حدودية تقريبية قد لا يوجد حولها بعد اتفاق كامل.

كما أن ذكر شركات أو منتجات جهات صانعة معينة لا يعني أن هذه الشركات والمنتجات معتمدة أو موصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية، تقضيلاً لها على سواها مما يماثلها ولم يرد ذكره. وفيما عدا الخطأ والسهو، تميز أسماء المنتجات المسجلة الملكية بالأحرف المائلة.

وقد اتخذت منظمة الصحة العالمية كل الاحتياطات المعقولة للتحقق من المعلومات الواردة في هذه المنشورة. ومع ذلك فإن المواد المنشورة توزع دون أي ضمان من أي نوع سواء أكان بشكل صريح أم بشكل مفهوم ضمناً. والقارئ هو المسؤول عن تفسير واستعمال المواد المنشورة. والمنظمة ليست مسؤولة بأي حال عن الأضرار التي تترتب على استعمال هذه المواد.

وتعبر هذه المنشورة عن آراء فريق الخبراء الدولي ولا تعبر بالضرورة عن قرارات أو سياسات منظمة الصحة العالمية.

المحتويات

٢	مقدمة
٣	اختصاصات وعضوية فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعنى باستعراض برنامج بحوث
٤	الجدري (AGIES)
٤	الملخص التنفيذي
٧	الجزء ١ : استعراض نتائج بحوث الجدري
٧	تعليقات عامة
٨	الفصل ١ : لقاحات الجدري
٨	الملخص
٩	التعليقات
١٠	الفصل ٢ : الأدوات المختبرية لتشخيص الجدري (فيروس الجدري)
١٠	الملخص
١٢	التعليقات
١٣	الفصل ٣ : جينوميات الجدري
١٣	الملخص
١٤	التعليقات
١٦	الفصل ٤ : حالة مستودعي فيروسات الجدري وأهميتها التنووية لدى المركزين المتعاونين مع منظمة
١٦	الصحة العالمية
١٧	الملخص
١٧	التعليقات
١٩	الفصل ٥ : النماذج الحيوانية والإمراض في الحيوانات
١٩	الملخص
٢١	التعليقات
٢٣	الفصل ٦ : استخدام الأدوية المضادة للفيروسات لعلاج الجدري : حالة وسائل المداواة بالجزئيات الصغيرة
٢٣	الملخص
٢٤	التعليقات
٢٥	الجزء ٢ : التوصيات بإجراء المزيد من البحوث والتعليقات على المستودعات
٢٥	الفرع ١ : الجينوميات ووسائل التشخيص والمستودعات
٢٥	الجينوميات
٢٥	وسائل التشخيص
٢٦	المستودعات
٢٧	الفرع ٢ : اللقاحات والنماذج الحيوانية والأدوية
٢٧	اللقاحات
٢٨	النماذج الحيوانية والإمراض في الحيوانات
٢٨	تطوير الأدوية
٣٠	الفرع ٣ : ضمان توفير مستويات رفيعة من الأمان من معاودة ظهور الجدري
٣٢	التذييل: لمحنة موجزة عن أعضاء فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعنى باستعراض برنامج
٣٢	بحوث الجدري

مقدمة

في أيار/مايو ٢٠٠٧، طلب القرار جص ع ٦٠١-٦٠١ من المدير العام لمنظمة الصحة العالمية إجراء استعراض رئيسي في عام ٢٠١٠ لوضع البحوث المتعلقة بالجدري وغيرها من البحوث الإضافية ذات الصلة والتي قد تحتاجها لأغراض الصحة العمومية. وقد تم بذل هذه الجهود لتمكين جمعية الصحة العالمية الرابعة والستين التي ستعقد في عام ٢٠١١ من الوصول إلى توافق عالمي في الآراء بشأن توقيت تدمير مخزونات فيروس الجدري الموجودة حالياً.

وفي تشرين الثاني/نوفمبر ٢٠٠٨، قررت اللجنة الاستشارية التابعة للمنظمة والمعنية ببحوث فيروس الجدري إجراء استعراض شامل للدراسات المنشورة والبيانات غير المنشورة المتعلقة ببحوث فيروس الجدري الحي، على أن يكلف بهذا الاستعراض الشامل، فريق من العلماء المعتمدين من اللجنة ويمثلون كافة مجالات البحث والتطوير المتعلقة بفيروس الأورثوبوكس.

وقد أسفت هذه الجهود التي تمت تحت إشراف اللجنة الاستشارية عن إعداد وثيقة مجتمعة بعنوان الاستعراض العلمي لبحوث فيروس الجدري، ١٩٩٩-٢٠١٠ (والتي يشار إليها باسم الاستعراض العلمي) وتضمن هذا الاستعراض العلمي ستة فصول.

- ١ لقاحات الجدري
- ٢ الأدوات المختبرية لتشخيص الجدري (فيروس الجدري)
- ٣ جينوميات الجدري
- ٤ حالة مستودعات فيروسات الجدري وأحماضها النوويه لدى المركزين المتعاونين مع منظمة الصحة العالمية
- ٥ النماذج الحيوانية والإمراض في الحيوانات
- ٦ استحداث الأدوية المضادة للفيروسات لعلاج الجدري - حالة وسائل المداواة بالجزئيات الصغيرة.

وتولى فريق من الخبراء المستقلين من خارج مجال فيروس الجدري، النظر في هذا الاستعراض العلمي (فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعني باستعراض برنامج بحوث الجدري). وقد شكلت أمانة المنظمة المعنية بالجدري فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعني باستعراض برنامج بحوث الجدري، وتلخص هذه الوثيقة تعليقات فريق الخبراء هذا وتوصياته اللاحقة.

اختصاصات وعضوية فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعنى باستعراض برنامج بحوث الجدري

الاختصاصات

تم تشكيل فريق الخبراء المستقلين الاستشاري ليكون بمثابة الجهاز الاستشاري لمنظمة الصحة العالمية المعنى بالمسائل الاستراتيجية وتقديم برنامج بحوث الجدري، وعهد إليه بالمهام التالية:

- ١ قراءة الوثيقة المعروفة باسم **استعراض العلمي لبحوث فيروس الجدري ١٩٩٩-٢٠١٠** بغرض:
 - (١) استعراض ما توصلت إليه البحوث المتعلقة بالجدري من نتائج والخطط والمتطلبات الازمة لإجراء المزيد من البحوث الأساسية لأغراض الصحة العمومية في العالم برمته.
 - (٢) تقييم ما إذا كان هناك ضرورة لإجراء المزيد من البحوث الإضافية باستخدام فيروس الجدري الحي من منظور الصحة العمومية في العالم.
- ٢ تقديم تقرير إلى منظمة الصحة العالمية أثناء اجتماع اللجنة الاستشارية التابعة للمنظمة والمعنية ببحوث فيروس الجدري (١٧ تشرين الثاني/نوفمبر ٢٠١١). ويلخص هذا التقرير ما تحقق من إنجازات حتى يومنا هذا، والأعمال الإضافية الازمة لضمان مستويات عالية من الأمان من احتفال معاودة الجدري، وذلك من منظور الصحة العمومية.

عضوية فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعنى باستعراض برنامج بحوث الجدري

قام المدير العام لمنظمة الصحة العالمية باختيار وتعيين فريق الخبراء المستقلين بالأصل عن أنفسهم ليتمثلوا طيفاً واسعاً من التخصصات المعنية بمراجعة برنامج بحوث الجدري، مع ضمان بلوغ مستويات مثلثي من التنوع والتوازن في الخبرات الشخصية والخلفية المهنية والمساواة بين الجنسين والأصل الجغرافي. مرافق قائمة كاملة بهؤلاء الأعضاء وموجز للبيانوغرافيا الخاصة بهم في التذييل.

إعلان بشأن عدم تضارب المصالح

وفقاً لسياسات منظمة الصحة العالمية، قام جميع أعضاء فريق الخبراء المستقلين باستكمال الإعلان بشأن عدم تضارب المصالح والتقيع عليه. وقد أعلن خبير واحد عن احتمال وجود تضارب في المصالح بشأن موضوع هذا الاجتماع، وإن لم يعلن أي من الخبراء الآخرين عن وجود أي تضارب في المصالح تتعلق بهذا الشأن. وبالنسبة لما أعلنه جيرد سوتير من مصالح، فعند تقييمها وجد أنها تتمثل في الحد الأدنى من التضارب ومن غير المعقول أو المحتمل أن تؤثر على حكمه. بيد أن الأمانة قررت الكشف عما أعلنه من مصالح. وقد أعلن الأستاذ الدكتور جيرد سوتير هذه المصلحة كما يلي: "أن معهد الأمراض المعدية والحيوانية المنشأ بجامعة لودفيج - ماكسيميليان منشن والذي يعمل فيه، قد قبل دعم بحثي من الحكومة الألمانية لمشروع يتعلق بإجراء تحليل مقارن لسلالة أنفقة المعدلة من فيروس الوقس (جدري البقر) بوصفه مرشحاً لإعداد الجيل التالي من لقاحات الجدري"، ودعم بحثي آخر من الاتحاد البحثي الذي تموله الجماعة الأوروبية والمسمى BIOSAFE لمشروع يرتبط بالابتعاث المتمم للعامل البيولوجي. ويضم هذا الاتحاد شركة نوفاريس الإيطالية كواحدة من الشركاء.

المُلْخَصُ التَّنْفِيذِيُّ

ثبت لدى فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعين باستعراض برنامج بحوث الجدري ١٩٩٩-٢٠١٠، أن الاستعراض العلمي لبحوث فيروس الجدري قد كتب بعناية وأنه تقرير شامل يقدم استعراضاً دقيقاً ومحدثاً لبحوث فيروس الجدري بما في ذلك تأثير القيود التنظيمية على البحوث الحالية والمقبلة.

ويُمكن تقسيم التقرير برمته إلى ثلاثة أجزاء وفقاً للاختصاصات الممنوحة لفريق الخبراء المستقلين. وسيعرض الجزء ١، موجزاً لكل فصل من فصول الاستعراض العلمي ثم تعليقات محددة. ويشمل الجزء ٢ توصيات اللجنة بإجراء المزيد من البحوث والتعليقات على مستودعات فيروس الجدري. ثم يلخص الجزء ٣ توصيات فريق الخبراء لضمان أعلى مستويات الأمان من معاودة الجدري.

النحوين **الجدرى** **فيروس** **استخدام** **بأستخدام** **الجدرى** **الجدرى**

القسم ١: الجينوميات ووسائل التشخيص والمستودعات

الجنة میات

هناك متواлиات جينومية شبه كاملة متاحة لنحو ٥٠ معزولاً من فيروس الجدري ونظرًا لأن جينوم فيروس الجدري يتمتع بتتابع جينومي محدود، ويظهر تماثلاً كبيراً مع جينوميات فيروسات الأورثوبوكس الأخرى، يرى فريق الخبراء المستقلين أن الصحة العمومية لا تحتاج إلى تحديد متواлиات المزيد من معزولات فيروس الجدري.

وسائل التشخيص

تم إجراء العديد من المقاييس المعتمدة على الحمض النووي. واستخدم بعضها عناصر جينية مستنسخة مخالفة من دنا فيروس الجدري لتقييم المقاييس وإعدادها، في حين استخدم البعض الآخر دنا سليم لجينوم الجدري؛ واستخدم البعض نسيلة دنا الجدري كضوابط إيجابية. إن إجراء المزيد من التطوير لا يتطلب استخدام فيروس جدري حي.

في ظل غياب المرض السريري، لا يمكن تحديد مدى الحساسية والطبيعة الخاصة والتken بالقيمة الإيجابية والسلبية لهذه الاختبارات في الأوضاع السريرية.

وهنالك حاجة إلى التحق التنظيمي من هذه المقياسات، وينبغي إجراء مقارنات مباشرة وتعظيم المزيد من المقياسات المتاحة ولاسيما تفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري ولوحة الصفوف المجهرية. وينبغي إعداد مقياسات جديدة كثيرة لتقديم في، تكون لها جهاز وسائل التشخيص.

وهناك العديد من الاختبارات السيرولوجية الموجودة للتعرف على أضداد فيروس الأورثوبوكس. فمقاييس النقاط المستند ظهرت في بدايات عملية التطوير؛ وفي وقتنا هذا تعتبر هذه المقاييس مقاييس عامة بالنسبة لفيروس الأورثوبوكس ولا يختص أحدها بالجاري. وهي قد تستفيد أيضاً من المقارنات المباشرة ومن الجهد المبذولة لتحسين سمات الأداء؛ ويمكن إعداد مقاييس جديدة لتنماشى مع التقدم المحرز في تكنولوجيا التشخيص.

فيروس الجدري الحي

يرى فريق الخبراء أننا لا نحتاج إلى فيروس الجدري الحي لتطوير المزيد من اختبارات التشخيص أو للتحقق من المقاييس التقنية.

المستودعات

يمكن الرجوع إلى القسم ٣ الخاص بالقضايا الأمنية.

القسم ٢ : اللقاحات والنماذج الحيوانية والأدوية - البحوث المقبالة والمتطلبات الازمة لاستخدام فيروس الجدري الحي

اللقاءات

يرى فريق الخبراء ضرورة مواصلة المحاولات لتطوير اللقاحات الأكثر أماناً والتي - على الأقل - لا تقل
نجاعة عن اللقاحات الأصلية أو اللقاحات الحالية المرخص بها والمضادة للجذري.

إننا نحتاج إلى وضع إستراتيجيات للتنبيه العلاجي الناجع مثل التطعيم عقب التعرض للإصابة، أو إعطاء الغلوبولين المناعي المضاد للوقس، أو الأضداد الوحيدة النسبية بغية الاستعداد لمجابهة فاشية محتملة للجدرى. وهذه الأساليب ينبغي أن تختصر المدة الازمة لاستجابة نظم الصحة العمومية في حالة وقوع فاشية. بالإضافة إلى ذلك، فإن التطعيم اللافاعل يمكن أن يخفف من الآثار الضارة الناجمة عن اللقاحات المتاحة لدى مجموعات فرعية خاصة.

النماذج الحيوانية

لا يمكن لنماذج الجدرى لدى الحيوانات أو العدوى الطبيعية بفيروس الجدرى لدى الحيوانات أن تقدم نموذجاً مماثلاً تماماً للجدرى لدى البشر.

بالرغم من أن نماذج المقدمات (أعلى رتب الثبيات) الحالية غير البشرية التي تستخدم فيروس الجدري، لا تمثل الوضع الأمثل، فإن البحوث المجرأة لتطويرها بشكل أكبر على مدى العقد الماضي قد لاقت نجاحاً محدوداً. والسبب الوحيد في المحاولات المبذولة لإعداد مثل هذه النماذج هو تلبية المتطلبات التنظيمية الحالية الصارمة خاصة في حالة غياب العدوى البشري بفيروس الجدري، وكان رأي فريق الخبراء ضرورة إعادة النظر في أسلوب أكثر نفعاً بشأن المتطلبات التنظيمية للموافقة على الأدوية واللقاحات اللازمة للتصدي للعدوى بفيروس الجدري، ولا سيما وأننا لم نعد نشهد عدوى بشرية بفيروس.

ومن ثم يوصي فريق الخبراء بأنه بدلاً من إعداد نماذج حيوانية باستخدام فيروس الجدري، ينبغي أن ترکز البحوث على تحسين النماذج البديلة التي تعتمد على العدوى بفيروسات الأورثوبوكس الأخرى لدى المضيف الطبيعي لها (مثل فيروس جدري القردة، فيروس جدري البقر، فيروس جدري الأرانب، فيروس جدري الفئران/ فقدان الطرف، العدوى لدى المقدمات (أعلى رتب الثدييات) والأرانب، ونماذج القوارض).

فمثل هذه النماذج تسمح بإجراء دراسات على الإمبرأض بعوى الفيروسية الجدرية، وتحليل نجاعة الأدوية والللاحقات، ووضع معايير لتقدير مدى الحمائية.

الأدوية

يمر دوائان مضادان للجدري ألا وهما CMX001 و ST-246 بمراحل متقدمة من التطوير. وبالرغم من أن مقاومة كل من هذين الدوائين قد حدّت من خلال الدراسة العملية في المختبرات، إلا أن خطر ما تحدثه المعالجة من مقاومة لدى الكائنات الحية لم يُعرف بعد. لذا يوصي فريق الخبراء بأنه إذا وجدت اللجنة الاستشارية التابعة للمنظمة والمعنية ببحوث فيروس الجدري احتمالاً كبيراً بظهور مقاومة لدى الكائنات الحية، فينبغي إعداد أدوية إضافية ذات آلية بديلة مضادة للفيروسات. ومع هذا فينبغي في المقام الأول تركيز الجهود بشكل أساسي على عقاري cidofovir و ST-246.

فيروس الجدري الحي

والآن وبافتراض حل ما يتعلق باختبار الأدوية واللقاحات من قضايا تنظيمية، فإن الداعي الوحيد لاستعمال فيروس الجدري الحي هو اختبار نجاعة الأدوية من خلال الدراسة العملية في المختبرات.

القسم ٣ : القضايا الأمنية

رصد سياسات الاحتواء

ينبغي مواصلة القيام بمراجعة دورية صارمة لسبل توكيد الجودة وللممارسات الاحتواء في مركز الاتحاد الروسي لبحوث علم الفيروسات والتكنولوجيا الحيوية (فكتور)، ومرانز الولايات المتحدة لمكافحة الأمراض والوقاية منها.

الهندسة الوراثية لفيروس الجدري، وطافرة فيروس الجدري أو فيروسات الجدري التي تحتوي على أجزاء من جينوم فيروس الجدري

ويوصي فريق الخبراء بما يلي:

ينبغي تصميم استراتيجيات جديدة للتعامل مع احتمال تخليق فيروس جدري حي من البداية، بما في ذلك اعتماد الدول الأعضاء لسياسات وطنية في هذا المضمار. ويوصي بدراسة العروض الأخيرة المتعلقة بالأمن البيولوجي (Bügl وZMLO) ^{٢٠٠٧} على صعيد السياسات الوطنية.

وينبغي أن تسعى المنظمة إلى أن توافيها كل البلدان بنسخة محققة عن مخزون دنا فيروس الجدري لديها (بشتى الأشكال مثل الشدف ومنتجات التضخيم أو البلازميد).

وفي ضوء القيود الحالية المفروضة على المختبرات الأخرى بخلاف المختبرين المتعاونين مع المنظمة والذين يحتفظان بأكثر من ٢٠٪ من جينوم فيروس الجدري، فإننا نوصي بأن يقدم مركز مكافحة الأمراض، ومركز (فكتور)، لفهرسة منظمة الصحة العالمية، الوثائق التي توضح بالتحديد أجزاء الدنا التي وزعت على المختبرات، مع تحديد هذه المختبرات. وينبغي كذلك التماس المنشورة للإفادة بما إذا كان قد تم توزيع الجينوم بالكامل (أو ينبع توزيعه على هذا النحو) نظراً لتوزيع مختلف قطاعات الجينات التي تحتوي > ٢٠٪ من الجينوم على مجموعة من المختبرات.

الجزء ١: استعراض نتائج بحوث الجدراني

تعليقات عامة

ثبت لدى فريق الخبراء المستقلين الاستشاري المعنى باستعراض بحوث الجدري ١٩٩٩-٢٠١٠، أن الاستعراض العلمي لبحوث فيروس الجدري قد كُتب بعناية، وأنه تقرير شامل يقدم استعراضاً دقيقاً ومحدثاً لبحوث فيروس الجدري بما في ذلك تأثير القيد التنظيمية على البحوث الحالية والتي ستجري في المستقبل.

وقد لوحظ أن هناك توصيات معينة غير موجودة في متن الاستعراض العلمي. وأحيط فريق الخبراء علمًا بأن هذا لا يدخل في صميم اختصاص مُعْدّي الاستعراض.

وفي هذا الجزء، نقدم موجزاً لكل فصل يليه تعليقات محددة.

وكما نتوقع فهناك بعض التداخل في المواد المقدمة، ولكن أعضاء فريق الخبراء لاحظ أن وجود اختلافات في الفصول ٢ و ٣ و ٤ من الاستعراض العلمي في عدد معزولات الجدرى التي تم تحديد متوايلاتها: فقد تم إعطاء أرقام مختلفة بما فيها ٤٥ ، ٤٦ ، ٤٩ ، ٥٠ من المعزولات. وقد تعزى الأرقام المختلفة إلى استخدام بيانات من نقاط زمنية مختلفة، أو استخدام بيانات من مجموعات بحثية معينة. ومن ثم فهناك حاجة إلى تحديث الأرقام الصحيحة وتوضيحها.

الفصل ١: لقاحات الجدري

الملخص

يشير هذا الفصل إلى أن ما أحرز من استئصال للجدري في عام ١٩٨٠ بفضل حملة التطعيم العالمية باستخدام فيروسات الورق يمثل بحق أعظم إنجازات الصحة العامة على مر التاريخ. ولكن منذ هذا الاستئصال، واجه الاستقرار العالمي تحدي الإرهاب والتهديد باستخدام الجدري كسلاح بيولوجي والذي أصبح احتمالاً وارداً. وقد تفاقم هذا التهديد مع توقف التطعيم ضد الجدري، ولأنه قد تم منع التطعيم باللأقاح الحي مع نسبة كبيرة من السكان المعرضين للخطر في العالم.

ويخلص هذا الفصل التقدم المحرز في تطوير اللقاحات بدءاً من اللقاحات المستخدمة خلال حملة الاستئصال، كذلك المعتمدة على سلالات فيروس الورق مثل Dryvax® NYCBH أو Lister-Elstree أو Tian-Tan والتي بالرغم من نجاعتها - تنتج في الغالب على جلد الحيوانات الحية، ويقترن استخدامها بدرجات متفاوتة من الآثار الضارة. ويجري الآن العمل على تطوير لقاحات جديدة تمتاز بالأمانة والنجاعة حيث تمر الآن العديد من اللقاحات المحتملة بمستويات متفاوتة من التطوير لتحسين الصحة العامة. ويستعرض هذا الفصل بشكل حاسم التقدم المحرز في البحوث الخاصة بتطوير وتحسين اللقاحات المضادة للجدري والتي وافقت عليها المنظمة في الفترة من ١٩٩٩ حتى ٢٠١٠. وبشكل عام، يقر هذا الفصل بأن اللقاحات المعتمدة على فيروس الورق الأصلي (المستخلص مبدئياً من الحيوانات، ثم تنسخ الفيروس المستخلص من المزارع الخلوية المناسبة) توفر حماية كافية وإن كانت تتضمن مشاكل سلامة متصلة ينبغي التغلب عليها من خلال تطوير لقاحات جديدة، فاللقاحات الموجهة بشكل كبير أو المعدلة جينياً واللقاحات التي تعطى على جرعة واحدة يمكن أن تقلص الآثار الضارة وإن كان يتطلب تحسين مأمونيتها.

ويتمثل الإعداد والتجارب السريرية والخطط الالزمة لتخزين ACAM2000 وهو لقاح حي مطهر من اللويحات يتم إنتاجه في مزارع الأنسجة من سلالات فيروس الورق NYCBH، تقدماً على صعيد الصحة العامة - والتأهب للطوارئ. وإن كان لايزال هناك مخاوف من الآثار الضارة الوخيمة - ولاسيما المضاعفات القلبية - كما أنها لا نعلم على وجه اليقين ولم نجرب مدى ملاءمتها للأطفال. ومن ثم فقد يفيد استخدام العلاج بالغلووبولين المناعي مع هؤلاء المعرضين لخطر الآثار الضارة وإن لم تجر أي تجارب على استخدامه. ومن بين اللقاحات المستخلصة من المزارع الخلوية التي يمكن تحسين مأمونيتها، نجد اللقاحات المرشحة الموجهة بشكل عال والتي تعتمد على فيروسات الورق MVA و LC16m8 وإن يتم إنتاجهما بناءً على مسار متسلسل في مزارع الأنسجة.

وتم كذلك الإشارة إلى لقاحات فيروسات الورق الحية المعدلة جينياً وكذلك اللقاحات التي تؤخذ على جرعة واحدة والتي تستخدم مستضدات مختارة لفيروس الورق مثل A33 وB5، نظراً لتحسين مأمونيتها. وتشير البيانات المأخوذة من النماذج الحيوانية ودراسات محدودة أجريت على البشر إلى أن هذه اللقاحات أقل استمناعاً أو حماية من لقاحات الفيروس الحي المعتمد على الجيل التقليدي الأول، أو المعدة في المزارع الخلوية أو فيروسات الورق الموجهة المعدة في مزارع الأنسجة.

ويشير الاستعراض العلمي إلى احتمال التطعيم عقب التعرض للفيروس كنوع من التدخلات العلاجية، وإن كانت البيانات على هذا الأسلوب المبشر لاتزال محدودة.

التعليقات

تناول النشريات التي تم استعراضها تطور اللقاحات، فتصف لقاحات الوقس المبدئية؛ والتحسينات التي طرأت على أساليب الإنتاج والتقنية لإعداد لقاحات مستخلصة من مزارع خلوية؛ والتحسينات المستمرة التي تطرأ على اللقاحات الموهنة. فقد كانت اللقاحات الأولى تستخدم أساساً لاستئصال الجدري في فترة ما قبل ١٩٨٠، ثم تم بعد ذلك استخدامها فقط مع المجموعات المعرضة للخطر في بلدان معينة. أما الآن، ففي حالة التصدي للطوارئ المتعلقة بفاسبيات الجدري، فيحتمل في الغالب استخدام اللقاحات الحية المعدة في المزارع الخلوية أو المعدة في المزارع الخلوية والمنقاة من اللويحات، ولكنها فيروسات وقس مؤهلة تماماً للتنسخ.

وتم استعراض المعلومات الخاصة بالمضاعفات الضارة الوخيمة الناجمة عن لقاحات فيروس الــ"أولى المستخلصة من الحيوانات والمزارع الخلوية وما أثارته من استجابة مناعية وقائية (سواء خلطية أو خلوية) بما في ذلك الآثار الضارة الناجمة عن طريقة إنتاج لقاحات "الجيل الأول". إن اللقاحات المستخلصة من المزارع الخلوية تتمتع بمرتسم مأمونية يفوق الجيل الأول من اللقاحات ولكنها تظل مؤهلة تماماً للتنسخ وتمثل تحديات لمأمونية اللقاح. إن استخدام لقاح الفيروس المؤهل للتنسخ يمثل شاغلاً خاصاً نظراً لوجود عدد كبير من المجموعات السكانية التي تعاني من أمراض تتعارض مع استخدام فيروس الوقس المتتسخ (مثل العدوى بفيروس العوز المناعي البشري). إن طرق الإنتاج الحديثة (تقنية اللويحات والمزارع الخلوية) قد حسنت التعقيم والنقاء وحدّت من خطر التلوث بعوامل برانية مما أدى إلى تطوير منتجات متجانسة جينياً، وبالتالي الإنتاج على نطاق واسع. ويدرج ACAM2000 كواحد من اللقاحات المرخصة في هذه الفئة التي تم الموافقة عليها بالفعل.

وستظهر الحاجة إلى التمنع عقب التعرض لاستخدامه حال وقوع فاسبيات الجدري، ولكننا بحاجة إلى المزيد من العمل للتحقق من هذه الاستراتيجية. وتم التلميح إلى هذا الموضوع باقتضاب في هذا الفصل، ربما بسبب نقص المعلومات.

المراجع الإضافية

منشورتان وجذتا مؤخرًا على الموقع الإلكتروني "e-pub" قبل الطباعة؛ وقد تم نشرهما بعد تقديم التقرير ويمكن إضافتهما إلى المراجع.

وتعتبر إدراهما بمثابة مراجعة قيمة لإعداد اللقاحات التي يستخدمها الإنسان لمرة واحدة، والمضادة للعدوى بفيروس الأورثوبوكس:

Chapman JL et al. Animal models of *Orthopoxvirus* infection. *Veterinary Pathology*, 2010, 47:852–870.

أما الورقة الثانية فتعلق بفيروس جدري القردة وما يمثله من تحديات:

Buchman GW et al. A protein-based smallpox vaccine protects non-human primates from a lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine*, 2010, 28:6627–6636.

الفصل ٢ : الأدوات المختبرية لتشخيص الجدري (فيروس الجدري)

المـلـخـصـ

يسـتـعـرضـ هـذـاـ الفـصـلـ الـطـرـقـ المـتـاحـ لـتـشـخـيـصـ العـدـوـيـ بـفـيـروـسـ الجـدـريـ وـالـعـاـمـلـ الـمـسـبـبـ لـلـجـدـريـ.ـ فـبـالـرـغـمـ مـنـ اـسـتـصـالـ الجـدـريـ،ـ فـهـنـاكـ حـاجـةـ إـلـىـ طـرـقـ لـتـشـخـيـصـ هـذـهـ العـدـوـيـ فـيـ ظـلـ اـحـتمـالـ نـشـوبـ حـربـ بـبـيـولـوـجـيـةـ أـوـ اـسـتـخـدـامـاتـ إـرـهـابـيـةـ بـبـيـولـوـجـيـةـ لـهـذـاـ العـاـمـلـ،ـ وـماـ تـسـبـبـهـ هـذـهـ العـدـوـيـ مـنـ عـوـاقـبـ وـخـيـمةـ.

فـقـدـ كـنـاـ نـعـتـرـ التـشـخـيـصـ السـرـيرـيـ لـلـجـدـريـ أـمـرـاـ يـسـيـرـاـ بـالـرـغـمـ مـاـ يـمـثـلـهـ التـمـيـزـ بـيـنـهـ وـبـيـنـ عـلـلـ الطـفـحـ الـظـاهـرـ مـنـ مـشـكـلـةـ.ـ فـمـعـ اـسـتـصـالـ المـرـضـ،ـ أـصـبـحـ هـذـاـ التـمـيـزـ صـعـباـ نـظـرـاـ لـعـدـمـ وـجـودـ خـبـرـةـ سـابـقـةـ لـدـىـ مـعـظـمـ الـأـطـبـاءـ الـمـعاـصـرـيـنـ بـمـثـلـ هـذـاـ التـشـخـيـصـ.

وـتـشـمـلـ الـعـيـنـاتـ الـمـسـتـخـدـمـةـ فـيـ تـشـخـيـصـ فيـرـوـسـ الجـدـريـ قـشـرـةـ الجـلدـ وـالـسـوـاـئـلـ وـالـطـبـقـةـ الـعـلـيـاـ مـنـ الجـلدـ وـالـحـوـيـصـلـاتـ وـمـسـتـحـضـرـاتـ الـمـسـ منـ الـآـفـاتـ الـمـفـتوـحةـ [ـ عـلـىـ شـرـائـحـ زـجاـجيـةـ،ـ وـشـبـكـةـ الـمـجـهـرـ الـإـلـكـتـرـوـنـيـ أوـ وـرـقـ التـرـشـيـحـ]ـ وـخـرـزةـ الـجـلدـ.ـ وـقـدـ تـكـوـنـ الـمـسـحـةـ مـنـ الدـمـ أوـ الـحـلـقـ مـفـيـدـةـ فـيـ الـمـراـحلـ الـأـوـلـىـ لـلـعـدـوـيـ.ـ وـيـسـتـخـدـمـ الـمـصـلـ (ـوـيـجـدـ الـعـيـنـاتـ الـتـيـ يـتـمـ تـزـوـيجـهـاـ مـبـكـرـاـ أـوـ النـاقـهـةـ)ـ فـيـ أـدـوـاتـ التـشـخـيـصـ الـمـرـتـكـزـةـ عـلـىـ الـأـضـادـ.ـ وـقـدـ تـمـ تـوـضـيـحـ سـبـلـ تـجـمـيعـ الـعـيـنـاتـ وـنـقـلـهـاـ تـامـاـ.

وـيـمـكـنـ تقـسـيمـ اـخـتـارـاتـ اـكـتـشـافـ الـعـدـوـيـ بـفـيـروـسـ الجـدـريـ إـلـىـ أـرـبـعـ فـئـاتـ:

- ١- اـكـتـشـافـ الـفـيـروـسـ؛
- ٢- اـكـتـشـافـ الـحـمـضـ الـنـوـويـ الـفـيـروـسـيـ؛
- ٣- اـكـتـشـافـ الـأـضـادـ الـمـضـادـ لـفـيـروـسـ الجـدـريـ (ـالـمـقـايـسـاتـ الـمـصـلـيـةـ)ـ؛
- ٤- اـكـتـشـافـ الـبـرـوتـينـ الـفـيـروـسـيـ.

وـقـدـ حـقـقـتـ اـسـتـراتيجـيـاتـ اـكـتـشـافـ الـحـمـضـ الـنـوـويـ نـقـدـاـ كـبـيـراـ مـؤـخـراـ بـفـضـلـ هـذـهـ الـاـخـتـارـاتـ،ـ وـبـالـمـقـارـنـةـ فـإـنـ التـقـمـ المـحـرـزـ فـيـ أـدـوـاتـ التـشـخـيـصـ الـمـعـتـمـدـةـ عـلـىـ اـكـتـشـافـ الـفـيـروـسـ نـفـسـهـ،ـ وـأـضـادـ مـعـيـنـةـ وـالـبـرـوتـينـاتـ الـفـيـروـسـيـةـ كـانـ مـحـدـودـاـ نـسـبـيـاـ.

أـسـالـيـبـ عـزـلـ الـفـيـروـسـاتـ وـالـمـزـرـعـةـ

تـتـضـمـنـ هـذـهـ الـأـسـالـيـبـ الـكـشـفـ بـالـمـجـهـرـ الـإـلـكـتـرـوـنـيـ وـعـزـلـ الـفـيـروـسـاتـ.ـ وـلـكـ هـذـينـ الـأـسـلـوـبـيـنـ مـحـدـودـيـنـ لـأـنـهـمـاـ لـاـ يـمـكـنـ إـجـرـاؤـهـمـاـ خـارـجـ الـمـعـلـمـيـنـ الـمـحـدـدـيـنـ لـذـلـكـ فـيـ الـعـالـمـ وـالـمـجـهـزـيـنـ لـلـتـعـامـلـ مـعـ عـيـنـاتـ فـيـروـسـ الجـدـريـ الـحـيـ.

وـيـمـكـنـ لـلـفـحـصـ الـمـجـهـرـيـ الـإـلـكـتـرـوـنـيـ أـنـ يـفـرـقـ بـيـنـ الـفـيـروـسـةـ الـجـدـريـةـ (ـبـمـاـ فـيـ ذـلـكـ فـيـروـسـ الجـدـريـ وـفـيـروـسـاتـ الـأـورـثـوبـوكـسـ الـمـرـتـكـزـةـ بـهـ وـغـيرـهـاـ مـنـ الـفـيـروـسـاتـ الـجـدـريـةـ)ـ وـبـيـنـ فـيـروـسـاتـ الـهـرـبـسـ (ـالـتـيـ تـسـبـبـ أـمـراـضاـ تـتـعلـقـ بـالـطـفـحـ الـظـاهـرـ،ـ وـالـتـيـ نـحـتـاجـ إـلـىـ تـمـيـزـ الجـدـريـ عـنـهـاـ)ـ اـسـتـنـادـاـ إـلـىـ الـمـوـرـفـولـوـجـيـةـ لـهـاـ.ـ بـالـإـضـافـةـ إـلـىـ سـرـعةـ الـحـصـولـ عـلـىـ النـتـائـجـ.ـ وـمـعـ ذـلـكـ لـاـ يـمـكـنـ تـمـيـزـ بـيـنـ فـيـروـسـ الجـدـريـ وـغـيرـهـ مـنـ أـنـوـاعـ فـيـروـسـاتـ الـأـورـثـوبـوكـسـ بـاـسـتـخـدـامـ الـكـشـفـ بـالـمـجـهـرـ الـإـلـكـتـرـوـنـيـ،ـ نـاهـيـكـ عـنـ أـنـ هـذـهـ الـطـرـيـقـةـ نـقـتـقـرـ إـلـىـ الـحـاسـيـةـ وـتـتـطـلـبـ تـرـكـيـزاـ عـالـيـاـ لـفـيـروـسـ الجـدـريـ لـاـكـتـشـافـهـ.

ويمكن عزل الفيروس باستخدام غشاء سقائي مشيمائي لبيوض الدجاج أو واحد من الخطوط الخلوية العديدة التي تظهر في شكل تأثير اعتلال خلوي تقليدي. إن العدد المحدود للمختبرات التي يمكنها عمل ذلك بأمان يحد من القدرة على تطبيق مثل هذا التدبير على الرغم من تميزه بكونه طريقة معيارية مرجعية، وتوفيره للفيروسات الحية اللازمة لإجراء المزيد من الدراسات.

التشخيص المعتمد على الحمض النووي

جُرب العديد من الأساليب لاكتشاف فيروس الجدري في العينات السريرية بما في ذلك أسلوب تعدد أشكال أطوال الشد المقطعة وتفاعل البوليميراز المتسلسل، وتعدد أشكال أطوال الشد المقطعة - تفاعل البوليميراز المتسلسل، وتفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري، وتحديد متوليات الحمض النووي، ولوحة الصفوف المجهريّة. وفي ظل التقدّم التكنولوجي، يتم الاتجاه بشكل متزايد إلى اختبار طرق جديدة تتواهم بشكل أكبر مع النظم الآلية مثل تفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري وتحديد المتوليات ورائق الصفوف المجهريّة. وتعكس هذه الطرق التقنيات المرجح استخدامها في الأغراض التشخيصية، بيد أن تقنيات الحمض النووي لا يمكنها التمييز بين الفيروس القادر على البقاء والفيروس غير القادر على البقاء.

إن التقنيات البسيطة لتعدد أشكال أطوال الشدف المقطعة، بالرغم من أنها تقييد في التمييز بين فيروس الجدري وسائر أنواع فيروس الأورثوبوكس، وفي تمييز مختلف معزولات فيروس الجدري، إلا أنها تتطلب كميات كبيرة من الدنا الفيروسي ومن ثم إجراء مزرعة فيروسية سلفاً. وإذا أضفنا لذلك زيادة سهولة استخدام التقنيات الجديدة مثل تحديد المتواлиات، فهذا يعني أن تقنية تعدد أشكال أطوال الشدف المقطعة ستصبح قريباً زائدة عن الحاجة.

إن تقنيات تفاعل البوليميراز المتسلسل، وتقنيات تفاعل البوليميراز المتسلسل - تعدد أشكال أطوال الشدف المقطعة بما في ذلك تضاعف تفاعل البوليميراز المتسلسل، يمكنها أن تفرق إلى حد ما بين فيروس الجدري وسائل أنواع فيروس الأورثوبوكس. إلا أن هذه التقنيات محدودة إلى حد ما بسبب التغايرية الجينية في فيروس الأورثوبوكس، ومن ثم تحمل في طياتها خطر إعطاء نتائج إيجابية مضللة بسبب التلوث المختبرى.

لقد تم إعداد العديد من تقنيات تفاعل البوليميراز المتسلسل بغية التعرف على فيروس الجدري. فهذه التقنيات تتميز بالسرعة والحساسية العالية والدقة وسهولة الأتمتة. وتستخدم هذه التقنيات أشكال دنا فيروس الجدري المستنسخة أو المخلقة كنوع من الضوابط الإيجابية، ويمكنها التمييز بين فيروس الجدري وسائر فيروсовات الجدري الأخرى بسهولة ويس. بالإضافة إلى ذلك فإن هذه التقنيات أقل عرضة لإعطاء نتائج إيجابية مضللة إذا ما قورنت بتقنيات تفاعل البوليميراز المتسلسل المعتادة. إن آخر المستحدثات مثل معدات تفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري محمولة وكواشف التجفيف، يزيد من جاذبية استخدام هذه التقنيات في تشخيص فيروس الجدري في المواقف الميدانية. ويمكن استخدام العديد من الاختبارات المرتكزة على أجزاء مختلفة من جينوم الفيروس لزيادة التحديد الدقيق.

تتضمن الصوف المجهري القليلة النوكليوتيد المستخدمة في اكتشاف فيروس الجدري، العديد من مسابر الدنا الخاصة تحديداً بفيروس الجدري وغيرها من أنواع فيروس الأورثوبوكس (والخاصة أيضاً بالعوامل الأخرى مثل فيروس الهربس التي قد تحاكي الجدري سريرياً) المثبتة أو رقائق هلامات البولي أكريلاميد أو الشرائح الزلاجية. وتمتاز هذه الطرق بالقوة والسرعة والإنتاجية العالية كما أظهرت معاولية شديدة.

وقد استخدمت طريقة تحديد متوايلات منتجات تفاعل البوليميراز المتسلسل المتضخمة للتمييز بين فيروس الجدري، وسائر الأنواع الفيروسية المرتبطة به. ومثل هذا الأسلوب يسمح أيضاً بتتبع منشأ مختلف سلالات الفيروس المختلفة.

وعادة ما تستخدم مقاييس بالنسبة للحمض النووي الفيروسي، شدف دنا فيروس الجدري المستنسخ أو المخلق حتى ٥٠٠ قاعدة من حيث الطول في صورة بادئات تنسخ / مواد السبر وضوابط إيجابية مما يعتبر ضمن الحدود العليا لأطوال شدف جينوم فيروس الجدري والتي يمكن استخدامها في المختبرات دون الحاجة إلى مرافق خاصة، كما أنها لا تحتاج إلى فيروس جدري حي.

تعتبر جميع الاختبارات المتاحة محدودة بسبب أنها معتمدة على البحث. وهناك واحدة من هذه المقاييس متاحة تجاريًا ولكن لأغراض البحث فقط وليس للأغراض التشخيصية. بيد أن أي من هذه المقاييس لم يحصل بعد على الموافقة التنظيمية مما يحد من استخدام هذه الاختبارات في أي استخدام بغرض التشخيص واسع النطاق في المستقبل.

المقاييس القائمة على البروتين

توجد مقاييس واحده لالتقاط المستضد، متاحة لاكتشاف فيروس الأورثوبوكس. وهي تستخدم مستضادات متعددة للسائل لاكتشاف هياكل الفيريون. ولم يتم توصيف المقاييس جيداً ولكنها قد تفيد في الاستخدام الميداني. وتحتاج مقاييس منع نراص الدم وامتنار الدم المستخدمة في عصر ما قبل الاستئصال إلى المزيد من التقييم. وقد تكون قدرة هذه المقاييس على التمييز بدقة بين العدوى بفيروس الجدري وفيروسات الأورثوبوكس الأخرى محدودة.

المقاييس السيرولوجية للأضداد المضادة لفيروس الجرثوم

وقد تقييد هذه الاختبارات عندما لا تناح العينات السريرية المناسبة لاكتشاف الفيروس أو العناصر الفيروسية لتحديد إذا ما كان الشخص إيجابياً لأضداد الغلوبولين المناعي M المضادة لأضداد فيروس الجدري بمعنى أنه تعرض مؤخراً لفيروس الأورثوبوكس. وبالرغم من توافر العديد من المقاييس السيرولوجية للعدوى بفيروس الأورثوبوكس، إلا أنها لا تخص أنواع فيروسيات محددة. ويبدو الآن أن استجابة المناعة المتوسطة بالخلايا تستخدم بشكل محدود في تشخيص العدوى بفيروس الجدري.

الاتصالات

تنسم المعلومات المقدمة في هذا الفصل بالاكتمال، كما أنه يقدم ملخصاً دقيقاً للمعلومات في مجال أدوات تشخيص فيروس الجدري. ولا تحتاج أي اختبارات بأدوات مختبرية لتشخيص العدوى بفيروس الجدري إلى استخدام فيروس جرثبي.

الفصل ٣: جينوميات الجدري

المـلـخـصـ

جينوم فيروس الجدري

لقد أثر التقدم التكنولوجي في مجال تحديد متواليات الدنا والمعلومات البيولوجية، تأثيراً مباشراً على القدرة على تحديد متواليات الجينوم وسرعة ودقة عمل ذلك، مما أدى إلى توفير معلومات شبه كاملة عن المتوالية الجينية لنحو ٩٤ معزولاً من معزولات فيروس الجدري. ووفقاً للمؤلف تتوافق هذه المعلومات الخاصة بهذه المتواليات في قواعد البيانات العامة.^١ وبما أن أي من جينوميات فيروس الجدري المحددة المتواليات الموجودة حالياً لا يشمل متواليات طرفية أصلية منثية (على شكل دبوس شعر)، فلا يوجد حتى الآن متواليات فعلياً كاملة.

ويحتفظ الآن مركز الوقاية من الأمراض ومكافحتها في الولايات المتحدة، ومركز الاتحاد الروسي لبحوث علم الفيروسات والتكنولوجيا الحيوية (فكтор) بنحو ٥٥٠ معزولاً من فيروس الجدري لم يتم تحديد متوالياتها. إلا أن قيمة تحديد متواليات المزيد من المعزولات غير مؤكدة.

وكما هو الحال في جميع فيروسات الجدري، يتـأـلـفـ جـينـومـ فيـرـوسـ الجـدـريـ منـ دـنـاـ ذـيـ طـاقـتينـ [١٨٥ـ كـيلـوـ بـاـيـتـ]ـ، لـهـ مـتـوـالـيـاتـ المـتـكـرـراتـ المـتـعـاكـسـةـ الـطـرـفـيـةـ وـنـهـاـيـاتـ طـرـفـيـةـ مـنـثـيـةـ عـلـىـ شـكـلـ دـبـوـسـ الشـعـرـ. إـنـ جـمـيـعـ جـينـومـيـاتـ فيـرـوسـ الجـدـريـ المـسـتـخـلـصـةـ تـشـمـلـ نـحـوـ ٢٠٠ـ إـطـارـ قـرـاءـةـ مـفـتوـحـ. وـعـلـىـ عـكـسـ سـائـرـ أـنـوـاعـ فيـرـوسـاتـ الجـدـريـ الأـخـرـىـ، فـمـتـوـالـيـاتـ المـتـكـرـراتـ المـتـعـاكـسـةـ الـطـرـفـيـةـ لـاـ تـشـفـرـ أيـ بـروـتـيـنـاتـ فيـرـوسـيـةـ. وـيـتـضـمـنـ الـقـسـمـ المـرـكـزـيـ لـجـينـومـ فيـرـوسـ الجـدـريـ نـحـوـ ٩٠ـ جـينـيـاـ لـفـيـرـوسـ جـدـريـ عـالـيـ الـحـفـظـ، وـهـوـ أـمـرـ ضـرـوريـ لـتـسـخـ
جـينـومـ وـالـتـعبـيرـ عـنـ الجـينـ وـتـجـمـيعـ الـفـيـرـوسـ. فـالـجـينـاتـ الـمـسـؤـولـةـ عـنـ الـخـصـائـصـ الـبـيـولـوـجـيـةـ لـفـيـرـوسـ الجـدـريـ
مـثـلـ الـفـوـعـةـ وـمـحـدـدـاتـ اـسـتـجـابـةـ الـمنـاعـةـ وـإـمـرـاضـيـةـ الـمـرـضـ، يـبـدـوـ أـنـهـ تـوـجـدـ بـالـقـرـبـ مـنـ النـهـاـيـاتـ الـجـينـومـيـةـ.
وـاسـتـادـاـ إـلـىـ اـرـتـاقـعـ مـعـدـلـ التـشـابـهـ بـيـنـ مـتـوـالـيـاتـ جـينـ فيـرـوسـ الجـدـريـ وـغـيرـهـاـ مـنـ أـنـوـاعـ فيـرـوسـ
الأـورـثـوبـوكـسـ، فـمـنـ المـتـوقـعـ أـنـ تـظـهـرـ سـلاـلـاتـ فيـرـوسـ الجـدـريـ حـسـاسـيـةـ لـلـأـدوـيـةـ المـضـادـةـ بـنـشـاطـ لـفـيـرـوسـاتـ
الأـورـثـوبـوكـسـ الأـخـرـىـ مـثـلـ ST-246[®]ـ وـمـشـنـقـاتـ السـيـدـوـفـيـرـ مـثـلـ CMX001ـ. وـقـدـ تـمـ درـاسـةـ العـدـيدـ مـنـ
برـوتـيـنـاتـ فيـرـوسـ الجـدـريـ، وـوـجـدـ أـنـ بـعـضـهـاـ يـتـقـاعـلـ مـعـ عـنـاصـرـ مـحـدـدـةـ فـيـ نـظـامـ الـمنـاعـةـ الـبـشـريـ وـالـعـدـيدـ مـنـ
مـرـراتـ إـلـيـشـارـاتـ.

تطور الجدري

بناءً عـلـىـ مـتـوـالـيـاتـ الـجـينـومـ، تمـ تـحـدـيدـ مـجـمـوعـاتـ عـدـيدـ مـتـمـايـزةـ مـنـ فيـرـوسـ الجـدـريـ. وـتـضـمـنـ إـحـدـىـ هـذـهـ
الـمـجـمـوعـاتـ الجـدـريـ الكـبـيرـ مـنـ آـسـياـ مـعـ وـجـودـ مـعـزـولـاتـ مـنـ أـفـرـيـقيـاـ؛ وـتـأـلـفـ مـجـمـوعـاتـ أـخـرـىـ مـنـ الجـدـريـ
الـصـغـيـرـ مـنـ جـنـوبـ أـمـرـيـكاـ وـغـربـ أـفـرـيـقيـاـ. وـيـقـدـرـ أـنـ فيـرـوسـ الجـدـريـ اـشـتـقـ مـنـ فيـرـوسـ جـدـريـ سـلـافـيـ وـغـالـبـاـ
مـنـ قـوـارـضـ أـفـرـيـقيـةـ مـنـ نـحـوـ ٦٨ـ ٠٠ـ ٠٠ـ ١٦ـ عـامـ مضـتـ. وـيـعـتـقـدـ أـنـ مـتـوـسـطـ مـعـدـلـ تـحـوـلـ فيـرـوسـ

١ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank و http://www.poxvirus.org
الثاني/نوفمبر .٢٠١٠

الجاري حوالي 10^{-6} نوكليوتيد في كل مكان سنوياً. ووفقاً لهذا القياس، يكون فيروس الجدري قد بدأ تطوره المستقل منذ ما يقرب من 3400 ± 800 عام مضت.

لارتفاع الأسلاف الأصلية لفيروس الأورثوبوكس غير معروفة، ولكنها ترتبط في الغالب بالسلالات الحالية لفيروس جدري البقر. ولم يُعرف بعد ما إذا كان الجدري الكبير أم الجدري الصغير هو الذي ظهر أولاً لدى البشر، ولكنه من الواضح أن هذه السلالات كانت تشقق من بعضها البعض عندما كان يتم استئصال الجدري.

الوسائل التكنولوجية المرتبطة بجينوم فيروس الجدري

يسمح الآن ما طرأ مؤخرًا من توسيع في الوسائل التكنولوجية المرتبطة بتحديد متاليات الدنا واستنساخ وتخليل الجين، بعمل تخليل جديد تماماً لجينوم فيروس الجدري برمته وخلق فيروس حي باستخدام المعلومات المتاحة للعامة من المتاليات. وقدر تكلفة تخليل جميع النسائل الالزامية لعمل فيروس الجدري برمته بأقل من ٢٠٠ دولار أمريكي. ومن المتوقع انخفاض هذه التكلفة في المستقبل.

ويُمكِن أيضًا استخدام طرق بديلة لتوليد فيروس جدري سالم أو فيروسات مشابهة لفيروس الجدري؛ فيروس الأورثوبوكس المأشوب على سبيل المثال. وتمثل مثل هذه الفيروسات المأشوبة خطرًا محتملاً نظرًا لسهولة تجميعها وإعدادها بالمقارنة بفيروس الجدري من النمط البري.

الدلائل الإرشادية الخاصة بجينوم فيروس الجدري

تصنف استراتيجيات احتواء فيروس الجدري الحالية على عدم السماح لأي مختبر باستثناء المركزين المتعاونين مع المنظمة المرتبطين بهذا المرض بـالاحتفاظ بأكثر من ٢٠٪ من جينوم فيروس الجدري. وبالإضافة إلى ذلك يجب عزل أي تداول لدينا فيروس الجدري جغرافياً عن أي أعمال تطوير على انتشار لفيروسات الجدري الأخرى. ولاتزال هذه الاستراتيجيات تحفظ بأهميتها وإن كنا بحاجة إلى استراتيجيات جديدة بما فيها تبني سياسات وطنية تتبعها مع احتمال الحاجة إلى تطبيق جديد لفيروس الجدري الحي.

التعليقات

يعتبر إعداد جدول بالاستخدامات الرئيسية للمعلومات الخاصة بمتاليات الجينوم والتعليقات بشأن تحديد متاليات إضافية للجينوم لكل من هذه الاستخدامات (مثلاً لدراسة العلاقات بين فيروس الجدري والفيروسات الجدرية الأخرى، وللأغراض التشخيصية، ولدراسة تفاعلات مضيف الفيروس، ولتحديد أهداف جديدة للأدوية ولتطوير اللقاح) مفيداً للجنة الاستشارية التابعة للمنظمة حيث ييسر الدراسة عليها. وفي هذه المرحلة، يتساءل المؤلفون فقط عن المزايا الإضافية المحتملة والمترتبة على منظور دراسة التطور الفيروسي.

وقد يرغب المؤلفون في التعليق على مدى جدو إجراء المزيد من المتطلبات للنهايات الطرفية لجينوم فيروس الحدري ومدى تحبيذ ذلك.

و يجب مناقشة خطر تخلص فيروس جرثومة مأشوب لديه مقاومة لادوية من قبل ST-246® و CMX001.

عرض المؤلفون حجج متعارضة بشأن تحديد المزيد من المتواлиات لمعزوّلات إضافية لفيروس الجدري والتي يتم الاحتفاظ بها حالياً في مركز الوقاية من الأمراض ومكافحتها، ومركز فكتور. فمن ناحية فإنهم يشيرون إلى أن تحديد المتواлиات الإضافية سيساعد في التعرف على المزيد من التفاوت الجيني بين المعزوّلات وقد يؤدي إلى اكتشاف تفاعلات جديدة وإضافية مع المضيف. ومن ناحية أخرى فإنهم يتساءلون عن جدوى تحديد المزيد من المتواлиات في ضوء تطوير اللقاحات والأدوية. وبعد النظر في كل التعليقات، رأى فريق الخبراء إن منظور الصحة العمومية لا يستدعي تحديد المزيد من المتواлиات.

ويقترح أن يقدم المؤلفون قائمةً أو جدولًا بمعزولات الجري البالغ عددها ٤٩ معزولاً والتي تقدم معلومات شبه كاملة عن الجنين (مع ملاحظة أن عددها قد يبلغ بالفعل ٥٠ معزولاً كما ورد في أماكن أخرى من وثيقة الاستعراض العلمي) وترتبط بين هذه المعلومات وتلك الواردة في الفصل ٤. وبالإضافة إلى ذلك يجب تتبع العلاقة بين العديد من المجموعات المتمايزة لفيروس الجري - سواء بتقسيمها إلى ٣ أشكال متغيرة أو شكلين متغيرين أساسيين يضم أحدهما مجموعتين فرعيتين - باستخدام شجرة المحتد (المتعلقة بتطور السلالات) وذلك باستخدام الرسم البياني. وينبغي الإشارة بوضوح في هذه الوثيقة إلى مرجع هذا الفرق الواضح استناداً إلى طريقة التحليل. (Esposito و ملاؤه ٢٠٠٦).

وفي الفصل الخاص بجينوميات الجدري، القسم الخاص بموضوع "تطور الجدري"، فإن الفقرة الأولى من هذا القسم، تتضمن الاستشهاد Gubser (٢٠٠٤) وزملاؤه^٢ والذي يجب أن يذكر في النص الخاص بجينات فيروس الجدري المحفوظة والتي يعتقد أنها ترمز العناصر الأساسية للجينوم الفيروسي.

وفي الفصل الخاص بجينوميات الجدري، القسم الخاص بموضوع "تطور الجدري" فإن الجملة الأخيرة في الفقرة الثالثة من هذا القسم، يجب أن تقدم بوضوح مرجعاً لمقوله أن سلالات فيروس الجدري كانت بصفة نتظر النسبات في مرحلة استئصال الجدري.

وقد أظهر البحث في قواعد البيانات العامة في Genbank^٣ أن المعلومات الخاصة بتحديد المتواлиات لفيروس الجدري متاحة بالفعل للعامة. ولا يمكن التحقق من مدى اكتمال هذه المتواлиات.

JJ et al. (2006). Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (smallpox) virus. *Science*, 313:807–812.

٢ Gubser وزملاؤه (٢٠٠٤): جينوم فيروس الجدري - تحليل متعلق بتطور السلالات. مجلة الفيروسات العامة، ٨٥: ١١٧-١٥٠.

٢٠١٠، تم الوصول إليه آخر مرة في تشرين الثاني / نوفمبر <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank>

الفصل ٤: حالة مستودعى فيروسات الجدري وأحماضها النوويّة لدى المراكز المتعاونين مع منظمة الصحة العالمية

الملخص

يستعرض هذا الفصل تاريخ الإبلاغ الذاتي عن الاحتفاظ بمخزونات فيروس الجدري ودنا الجدري في الفترة التالية لاستئصال الجدري، حتى يومنا هذا. كما يوثق المادة التي يحتفظ بها المستودعان المحددان والذان يعتبران من المراكز المتعاونة مع المنظمة.

ويقع هذان المستودعان في مركز الوقاية من الأمراض ومكافحتها الكائن في أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية ومركز الاتحاد الروسي لبحوث علم الفيروسات والتكنولوجيا الحيوية (فكتور) في كولسوفو، إقليم نوفوسibirسك، الاتحاد الروسي.

وقد أوصت لجنة منظمة الصحة العالمية المعنية بـأوروبيوكس الفيروسيّة في عام ١٩٨٦ بتدمير جميع مجموعات سلالات فيروس الجدري ودنا الجينوميات الخاصة بها في نهاية المطاف، بيد أنه يجب مراعاة ضرورة حفظ المواد الجينية بصورة مأمونة من الناحية البيولوجية، ويمكن التعويل عليها. حالياً تأخذ هذه المجموعات شكل دنا جينومي، ومجموعات منتجات التضخيم وبالازميد مأشوب. إن تخزينها في صورة بلازميد مأشوب يتغلب على قضيّتين ترتبطان بمجموعات منتجات التضخيم ألا وهم (١) الخطير المحتمل للتكس الدنا أثناء تخزينه لفترة طويلة و(٢) الحاجة إلى الاحتفاظ بـدنا جينومي من أجل الحفاظ على مجموعة كاملة الحجم من منتجات التضخيم (الاستعراض العلمي، الفصل ٤، القسم ٤-٢-٤).

ووفقاً لآخر تحديث لتوصيات^١ منظمة الصحة العالمية بشأن توزيع وتداول وتخليق دنا فيروس الجدري، فإن المختبرين اللذين يضمّان هذين المستودعين قد يقومان بتوزيع شدف دنا فيروس الجدري (لا يزيد على ٢٠٪ من إجمالي الجينوم الفيروسي) على العلماء المطالبين به بشرط أن يلتزم الطرفان بتوصيات المنظمة والتي يمكن الحصول عليها من الموقع الإلكتروني للمنظمة. ويجب على المختبرين اللذين يضمّان المستودعين تقديم تقارير سنوية شفوية وتحrirية للمنظمة بشأن استخدام فيروس الجدري الحي وعن حالة المستودعين.

وفي عام ٢٠١٠، كانت مجموعة مختبر فكتور تضم ١٢٠ سلالة فيروس جدري، ٣٢ منها يشتملون على فيروس قادر على البقاء حياً (في الاستعراض العلمي، الفصل ٤، القسم ٤-٢-٤). ويتم تخزين المواد الجينية في صورة دنا جينومي (١٩٩١ قنينة، مواد من ٣٩ سلالة مختلفة من فيروس الجدري)؛ ومجموعات من منتجات التضخيم يقابل كل منها سلالة واحدة من فيروس الجدري (١٤٤٦ قنينة، و١٧ مجموعة كل منها في ثلاثة مجموعات متكررة)؛ ومجموعات البلازميد المأشوب (٣٧٩٥ قنينة؛ ١٦ مجموعة؛ مخزنة في شكل ثلاث مجموعات متكررة).

وفي عام ٢٠١٠ كانت المجموعة المختبرية الموجودة في مركز الوقاية من الأمراض ومكافحتها تضم ٤٥١ معزولاً أو عينة سريرية (علبة) ومنشأ ٢١٣ منها غير معروف. وهناك ٦ سلالة متماثلة وبائياً تختلف من حيث المكان والزمان وتتمثل طيفاً من تنوع الفيروس، ومررت بتحديد متواليات كامل الجينوم ويتم تخزينها في

^١ يمكن الرجوع إلى توصيات المنظمة بشأن توزيع وتداول وتخليق دنا فيروس الجدري، أيار/مايو ٢٠٠٨ على الموقع التالي <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/SummaryrecommendationsMay08.pdf> تم الوصول إليه آخر مرة في تشرين الثاني/نوفمبر ٢٠١٠.

هـذاـ المـسـتوـدـعـ. وـيـسـتـخـدمـ ثـلـاثـةـ مـنـ هـذـهـ سـلاـلـاتـ لـإـعـادـ منـتـجـاتـ التـضـخـيمـ (٣٠٩ـ قـنـيـنةـ)ـ وـمـجـمـوعـاتـ بـلـازـمـيدـ (٨٧٥ـ قـنـيـنةـ).

ويـقـدـمـ هـذـاـ فـصـلـ أـيـضـاـ جـوـلـاـ بـالـمـحـقـقـينـ الـخـارـجـيـنـ وـالـذـيـنـ زـوـدـهـمـ مـخـبـرـ مـرـكـزـ الـوقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـرـاـضـ وـمـكـافـحـتـهاـ بـشـدـفـ مـحـدـدـ لـجـيـنـوـمـ الـفـيـرـوـسـ (٢٠٠٣ـ ٢٠٠٨ـ).

الـعـلـيـقـاتـ

إنـ شـكـلـ الـمـعـلـومـاتـ الـتـيـ قـدـمـهـاـ كـلـ مـنـ مـرـكـزـ الـوقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـرـاـضـ وـمـكـافـحـتـهاـ وـمـرـكـزـ فـكـتـورـ تـخـلـفـ أـسـاسـاـ عـنـ الـمـعـلـومـاتـ الـتـيـ قـدـمـهـاـ مـرـكـزـ الـوقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـرـاـضـ وـمـكـافـحـتـهاـ عـنـ الـمـحـقـقـينـ الـخـارـجـيـنـ وـالـذـيـنـ تمـ إـمـدادـهـمـ بـالـدـنـاـ لـأـغـرـاضـ إـجـرـاءـ تـجـارـبـ. وـهـذـهـ الـمـعـلـومـاتـ تـقـيـدـ فـيـ السـيـاقـ الـعـامـ لـلـتـقـرـيرـ، وـمـنـ ثـمـ يـوـصـىـ بـقـيـامـ مـرـكـزـ فـكـتـورـ بـتـقـديـمـ مـعـلـومـاتـ مـمـائـةـ كـجـزـءـ مـنـ الـاستـعـارـاضـ الـعـلـمـيـ، بـمـعـنـىـ أـنـ يـقـومـ مـرـكـزـ فـكـتـورـ بـتـوـثـيقـ إـمـدادـ سـائـرـ الـمـؤـسـسـاتـ الـبـحـثـيـةـ الـأـخـرـىـ بـالـمـوـادـ الـمـعـلـقـةـ بـفـيـرـوـسـ الـجـدـريـ.

الـمـرـكـزـ الـحـكـومـيـ لـبـحـوثـ عـلـمـ الـفـيـرـوـسـاتـ وـالـتـكـنـوـلـوـجـيـاـ الـحـيـوـيـةـ (ـفـكـتـورـ)

لوـحظـ أـنـ ٣٢ـ مـنـ سـلاـلـاتـ فـيـرـوـسـ الـجـدـريـ الـبـالـغـ عـدـدـهـاـ ١٢٠ـ سـلاـلـةـ الـمـوـجـودـةـ فـيـ مـرـكـزـ فـكـتـورـ قـادـرـةـ عـلـىـ الـبقاءـ حـيـةـ (ـالـاستـعـارـاضـ الـعـلـمـيـ،ـ الفـصـلـ ٤ـ،ـ الـجـزـءـ ١ـ،ـ القـسـمـ ١ـ٢ـ٤ـ).ـ وـمـنـ بـيـنـ ٥٩ـ سـلاـلـةـ وـالـتـيـ تمـ تـلـخـيـصـهـاـ فـيـ الجـدـولـ ٤ـ ٢ـ يـتـضـعـ أـنـ الـمـخـزـونـ الـذـيـ تـمـ تـجـفـيـهـ (ـعـدـدـ =ـ ٢٥ـ)ـ لـاـيـزاـلـ حـيـاـ وـلـكـنـ الـمـخـزـونـ مـنـ الـغـشـاءـ السـقـائـيـ الـمـشـيمـائـيـ الـمـجـمـدـ (ـعـدـدـ =ـ ١٩ـ)ـ وـوـاحـدـ مـنـ جـنـاسـةـ الـغـشـاءـ السـقـائـيـ الـمـشـيمـائـيـ (ـعـدـدـ #ـ ٥٧ـ)،ـ وـلـاـ يـوـجـدـ مـاـ يـدـلـ عـلـىـ مـاـ إـذـاـ كـانـ قـدـ تـخـزـيـنـهـ مـجـمـداـ أـمـ لـاـ)ـ لـمـ يـقـيـمـ حـيـاـ،ـ وـأـنـ ٧ـ مـنـ الـعـيـنـاتـ السـرـيرـيـةـ (ـجـلـبـةـ)ـ الـبـالـغـ عـدـدـهـاـ ١٤ـ تـشـمـلـ فـيـرـوـسـاـ حـيـاـ (ـلـمـ تـذـكـرـ طـرـيـقـةـ التـخـزـينـ).ـ وـيـوـصـىـ بـتـقـيـيمـ الـحـاجـةـ إـلـىـ اـسـتـمـرـارـ تـخـزـينـ الـعـيـنـاتـ وـالـمـوـادـ غـيـرـ الـحـيـةـ وـإـذـاـ لـزـمـ الـأـمـرـ،ـ يـتـمـ تـعـظـيمـ أـوـ تـقـيـيسـ الـظـرـوفـ الـكـلـيـةـ لـلـتـخـزـينـ وـالـحـفـظـ لـمـنـعـ فـقـدـ الـمـزـيدـ مـنـ الـمـوـادـ.

وـيـتـمـ تـخـزـينـ مـتـوـالـيـاتـ كـامـلـ الـجـيـنـوـمـ لـنـحـوـ ٣٩ـ مـنـ سـلاـلـاتـ الـجـدـريـ (ـ٣٢ـ مـعـزـوـلـاـ قـادـرـاـ عـلـىـ الـبقاءـ حـيـاـ وـ٦ـ مـعـزـوـلـاتـ غـيـرـ قـادـرـةـ عـلـىـ الـبقاءـ حـيـةـ)ـ وـالـمـدـرـجـةـ فـيـ الجـدـولـ ٤ـ،ـ وـسـلاـلـةـ إـضـافـيـةـ،ـ Ind-70ـ ٢ـ٤ـ،ـ وـسـلاـلـةـ إـضـافـيـةـ،ـ ٤ـ٢ـ٤ـ فـيـ الجـدـولـ ٤ـ٢ـ٤ـ.ـ وـجـارـ تـخـزـينـ سـبـعـ عـشـرـ سـلاـلـةـ جـدـريـ قـادـرـةـ عـلـىـ الـبقاءـ حـيـةـ فـيـ مـسـتوـدـعـ مـنـتـجـاتـ التـضـخـيمـ؛ـ ١٤ـ (ـبـالـإـضـافـةـ إـلـىـ السـلـالـتـيـنـ الـمـوـجـودـتـيـنـ فـيـ الجـدـولـ ٤ـ٢ـ٤ـ)ـ وـالـمـخـزـنـتـيـنـ فـيـ مـسـتوـدـعـ الـبـلـازـمـيدـ الـمـأـشـوـبـ.ـ وـنـجـدـ دـنـاـ مـنـ ٩ـ سـلاـلـاتـ فـيـ كـلـ مـنـ مـسـتوـدـعـاتـ مـنـتـجـاتـ التـضـخـيمـ وـالـبـلـازـمـيدـ الـمـأـشـوـبـ،ـ حـيـثـ إـنـهـمـاـ يـنـتـمـيـانـ إـلـىـ نـوـعـيـنـ وـبـائـيـنـ تـمـ عـزـلـهـمـاـ مـنـ مـنـاطـقـ جـغـرـافـيـةـ مـخـلـفـةـ (ـالـاسـتـعـارـاضـ الـعـلـمـيـ،ـ الفـصـلـ ٤ـ،ـ القـسـمـ ٤ـ٢ـ٤ـ).

مـرـكـزـ الـوـقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـرـاـضـ وـمـكـافـحـتـهاـ

يـتـضـمـنـ مـسـتوـدـعـ مـنـتـجـاتـ التـضـخـيمـ التـابـعـ لـمـرـكـزـ الـوـقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـرـاـضـ وـمـكـافـحـتـهاـ،ـ دـنـاـ مـنـ سـلاـلـةـ وـاحـدةـ فـيـ مـسـتوـدـعـ الـجـيـنـوـمـ الـكـامـلـ،ـ وـمـنـ سـلـالـتـيـنـ أـخـرـيـتـيـنـ غـيـرـ مـوـجـودـتـيـنـ فـيـ مـسـتوـدـعـ؛ـ وـيـتـضـمـنـ مـسـتوـدـعـ الـبـلـازـمـيدـ دـنـاـ مـنـ خـمـسـ سـلاـلـاتـ مـوـجـودـةـ فـيـ مـسـتوـدـعـ الـجـيـنـوـمـ الـكـامـلـ وـمـنـ سـلاـلـةـ وـاحـدةـ غـيـرـ مـوـجـودـةـ فـيـ مـسـتوـدـعـ.

ما تطّرّفه هذه المعلومات من تساؤلات

هل يوجد لدى أي مختبر بيانات على حالة الدنا (إذا ما كان يحدث تنكس أم لا) في مستودعات منتجات التضخيم؟

كم عدد سلالات الجدري الواجب تمثيلها في مستودعات منتجات التضخيم والبلازميد (انظر ٣، أدناه)؟

تم الاحتفاظ بمخزون من شدف دنا الجدري غير المعدى في جنوب أفريقيا. وتم الاستعانة بالجملة التالية في ملخص النسخة التي صدرت في تشرين الثاني/نوفمبر ٢٠١٠ والخاصة بالاستعراض العلمي، في الفصل ٤:

"... بالرغم من أن جنوب أفريقيا لا يزال يحتفظ بشدف فيروس جدري مستنسخ غير معد"

وي ينبغي تعديل هذه الجملة لتصبح:

هناك مجموعة طبق الأصل من نسيلة الدنا المعدة أصلًا في المملكة المتحدة والتي أرسلت إلى مركز الوقاية من الأمراض ومكافحتها، يتم الاحتفاظ بها أيضًا في جنوب أفريقيا. وقد تم تحويل هذه المجموعة إلى جنوب أفريقيا على إثر اتفاق تم بين منظمة الصحة العالمية وحكومة جنوب أفريقيا حتى يسمح لوزارة الصحة في جنوب أفريقيا بالاحتفاظ بمجموعة من النسائل مقابل تدمير مخزون فيروس الجدري الموجود لديها.

الفصل ٥: النماذج الحيوانية والإمراض في الحيوانات

الملخص

يركز هذا الفصل على الإمراض في الحيوانات والنماذج الحيوانية المتاحة لدراسة أمراض فيروس الأورثوبوكس. وهو لا يتناول فقط البيانات المتعلقة بفيروس الجدري ولكن أيضاً (وبشكل أساسى) البيانات المتعلقة بسائر فيروسات الأورثوبوكس التي تصيب الحيوانات بالعدوى مثل فيروس فقدان الطرف وفيروس جدري البقر وفيروس جدري الأرانب وفيروس الوقس. وهو يوضح أننا لا نعرف الكثير عن الفيزيولوجيا المرضية أو آليات فوعة فيروس الجدري، كما يشير إلى ضرورة إنشاء نموذج حيواني مفيد في فهم إمراضية الفيروس وفي استخدامه لأدوية ولقاحات جديدة مضادة للجدري.

بالرغم من استئصال الجدري، إلا أن هناك مخاوف من معاودة فيروس الجدري عمداً للسكان بسبب سهولة انتقاله من شخص لآخر ومن المعدل المرتفع للإماتة (تصل تقريباً إلى ٣٠٪) وبسبب ضعف أو بالأحرى غياب مناعة غالبية البشر له. وبالإضافة إلى ذلك، شهدت السنوات الأخيرة تزايداً في عدد البشر المصابةين بفيروسات الأورثوبوكس الأخرى مثل فيروس جدري البقر وجدري القردة مما يشير إلى القدرات الحيوانية المنشأ لأنواع فيروس الأورثوبوكس. بالإضافة إلى ذلك فإن فيروسات الجدري الموجودة حالياً قد تحدث آثاراً ضارة وخيمة. إن إعداد والحصول على تراخيص للتداريب المضادة بما فيها المعالجة بالأدوية واللقاحات تعتمد على النماذج الحيوانية لإظهار نجاعة الحماية.

ويعلق هذا الفصل على أهمية إعداد نموذج حيواني يسفر فيه فيروس الجدري عن مرض يشبه الجدري البشري لنقييم أكبر بإضافة مفعن على نجاعة اللقاح والأدوية المضادة للفيروسات في الحماية من الجدري. وقد طالب السلطات التنظيمية (إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية في هذه الحالة) باستخدام عامل موثوق (وهو فيروس الجدري في هذه الحالة) لاختبار النجاعة تأسياً "بقاعدة التجارب الحيوانية" وأن تضاهي عملية المرض في النموذج الحيواني المرض البشري. إن إعداد نموذج حيواني ملائم أمر ضروري بالنسبة للدراسات الخاصة بالحرائق الدوائية من أجل تحديد الجرعة الصحيحة من الأدوية المستحدثة المضادة للجدري للاستخدام البشري، وتحديد مسار المعالجة المناسب.

وتحد الخصائص المحددة لأنواع فيروس الجدري بشكل كبير من إعداد نموذج "تام" لفيروس الجدري. إن المحاوّلات الساعية إلى إعداد المرض أو إحداث عدوى باستخدام فيروس الجدري لدى القوارض والأرانب وأعلى رتب الثدييات، لم تتحقق نجاحاً أو لم تمتثل سمات المرض البشري. ومن ثم أجريت معظم الدراسات باستخدام أنواع أخرى من فيروس الأورثوبوكس لدى المضيف الحيواني الطبيعي لها. وتعيد هذه النماذج باختصار بعض سمات الجدري البشري وإن لم يكن كلها. إن التحليل الفردي لكل نموذج حيواني يشير في بعض الحالات إلى أن تفاعلات مضيف الفيروس تشمل سمات خاصة بكل نوع وقد لا يمكن تعميمها بشكل موثوق.

وبالرغم من أوجه القصور هذه، فإن النماذج الحيوانية المتاحة تشير بشكل كاف إلى نجاعة العديد من الأدوية المضادة للفيروسات المرشحة بما فيها ST-246® و cidofovir . بيد أن هذه الأدوية بحاجة إلى المزيد من التحسين حيث لا يوجد حالياً نموذج يلبي تلقائياً كل المعايير المطلوبة وفقاً لقاعدة التجارب الحيوانية الخاصة بمنظمة الأغذية والعقاقير (US 21CRF310.610).

وقد أشار هذا الفصل إلى نقطتين هامتين:

- ١- لقد تم استئصال الجدري قبل استحداث التكنولوجيا الحديثة في مجال علم المناعة والبيولوجيا الجزيئية الجزيئية والتي تجعل معلوماتنا الحالية لهذه العدوى محدودة للغاية. ومن ثم يجب مواصلة الدراسات الساعية إلى تحسين سبل تحليل إمراض الفيروس ومعالجته والوقاية منه.
- ٢- حتى الآن عادة ما يتم تقييم وخامة المرض وفقاً لوقت الوفيات ومعدلاتها وجود الفيروس في مجرى الدم وعدد الأفافاته وهذه الأمور تعتبر مقياساً حاماً. ولما كان معدل الوفيات في النماذج الحيوانية يختلف عن المعدل الخاص بالعدوى البشرية، فلا يزال من الضروري إعداد مجموعة من النقاط النهاية البديلة والتي تعكس المرض بشكل أفضل.

كما أشار الفصل إلى أنه قد لا توجد توليفة واحدة من الظروف التي تؤدي إلى نموذج يلبي تلقائياً كل المعايير اللازمة لنموذج مثل من العدوى بالجدري: وقد تحتاج إلى نماذج مختلفة لتقييم مؤشرات مختلفة.

وأوضح الفصل أن أعلى رتب الثدييات هي أنساب نموذج لدراسة العدوى بالأورثوبوكس. وبالرغم من إمكانية تحديد التفاعل بين فيروس الجدري وبين جهاز المناعة البشري على وجه التقرير في نماذج القردة، إلا أن الاستقرار من أعلى رتب الثدييات بالنسبة للبشر يكون أقل ضعفاً من الاستقرار من القوارض بالنسبة للبشر. وتعتبر دراسة إذا ما كان فيروس جدري القردة لدى القردة الأكثر تشابهاً مع الجدري البشري، بالمقارنة بفيروس الجدري لدى القردة، محل تركيز التحريات المكثفة. فنمنجا أعلى رتب الثدييات قد يعطيان صورة لتطور الاستراتيجيات التشخيصية والوقائية والعلاجية، ولكننا يجب أن نأخذ في الحسبان أن استخدام فيروس الجدري في المختبرات غير عملي.

مقارنة النماذج الحيوانية

يتناول نص الفصل بالتفصيل مميزات وعيوب مختلف النماذج الحيوانية. وهي تشمل فقدان الطرف لدى مختلف سلالات الفئران (حيث إنها ممراض طبقي لها) واستخدام فيروس جدري البقر مع الفئران، والعدوى بفيروس الورق لدى الفئران، وفيروس جدري الأرانب (سلالة من فيروس الورق التي تؤدي إلى فاشيات جدري الأرانب في مرافق تربية الأرانب).

ومن أكبر مميزات نماذج الفئران توافر سلالات قربى للفئران وكواشف مختبرية لدراسة استجابة المناعة بما يسمح بتحليل عوامل معينة قد ترتبط بالاستعداد للإصابة ومقاومتها والاستجابة للمعالجة أو اللقاح. إلا أنه يجب ملاحظة أن كلاً من الفيروس وسلالة الفئران يؤثران على نمط المرض ومعدل الإماعة واستجابة المناعة الملحوظة.

وبالرغم من أن الأرانب المعرضة لفيروس جدري الأرانب عبر طرق الضبوب أو من خلال تلقيح داخل الأدمية، تؤدي إلى نشوء متلازمة مجموعية تمثل الجدري البشري، إلا أن الصعوبة الأساسية التي تكتنف استخدام الأرانب كنموذج حيواني هو محدودية التحليل التفصيلي لاستجابة مناعة المضيف نظراً لعدم توافر الكواشف وسلالات قربى الأرانب.

جدري القردة ونماذج أعلى رتب الثدييات غير البشرية

يحفظ جدري القردة في الطبيعة بالاقتران بمستودعات القوارض. كما أن الإلأمراض البشري هو الذي يعطي العديد من علامات وأعراض الجدري وإن كان بدرجة أقل من الانتقال من شخص لآخر. ومن ثم، فمن الأنساب دراسة هذا النموذج ليس كبديل للجدري ولكن ككيان مرض قائم بذاته.

وقد تم دراسة سناجب الأرض وكلاب البراري (هوستن وزملاؤه ٢٠٠٩، ٢٠١٠) كنماذج تجريبية للفيروس. ومنذ كتابة هذا الفصل، تم الإبلاغ عن نماذج الفيروس. ويوضح ذلك أن جراث العدو المنخفضة قد تؤدي إلى حالات عدوى مجموعية قاتلة (أميريو وزملاؤه ٢٠١٠، ستافينو وزملاؤه ٢٠١٠).

تمت عدوى أعلى رتب الثدييات بفيروس جدري القردة وغالباً رباح الماكاكا (سواء كان الماكاكا الفرزحية أو الماكاكا الحزمية) وأيضاً قردة الرئيسيوس - المولات - عن طريق التعرض عبر الضبوب، ومن داخل العضل وداخل الرغامي وداخل القصبة وداخل العضلي. غالباً ما يحدث الانتقال الطبيعي لفيروس جدري القردة عن طريق مجموعة من الضبوب والأدوات المعدية والتعرض للمخاط. ومن ثم فإن التعرض الضبوبي هو الأنساب لوضع نموذج للتعرض الأولى عقب هجوم في حرب بيولوجية. إلا أن التعرض الضبوبي يتطلب احتواء بيولوجي لـ BSL-4 في خزانة المجموعة ٣ وهي تكون أقل ضبطاً بالمقارنة بالتعرض داخل الوريد. وبالتالي نجد هنا أن النموذج داخل الرغامي يكون عملياً بشكل أكبر.

إن التغييرات التي طرأت على العديد من المؤشرات السريرية والتي تم قياسها على القردة المعرضة لفيروس جدري القردة المضبب، تقع بتسلسل يماثل الوضع لدى البشر وإن كان بسرعة أكبر.

إن تعرض رباح الماكاكا لفيروس جدري القردة من داخل الوريد يسفر أيضاً عن عدوى جهازية موحدة تعتمد على الجرعة. ويستخدم هذا النموذج في اختبار نجاعة اللقاح المرشح وهو سلالة أنقرة من فيروس الورق الموهن بشكل كبير. وبالإضافة إلى ذلك استخدمت النماذج الصعبة لفيروس جدري القردة داخل الرغامي في رصد نجاعة التلقيح ضد سلالة أنقرة من فيروس الورق من قبل المقارنة، وبالاشتراك مع لقاح درايفكس المرخص باستعماله (ستيتيلار وزملاؤه، ٢٠٠٥). ويستخدم نموذج فيروس جدري القردة كذلك داخل الوريد لإثبات نجاعة عدد من الأدوية المرشحة المضادة للفيروسات بما فيها cidofovir® و ST-246®.

وهناك ممانعة لقبول نموذج داخل الوريد الصعب لأنه لا يمثل "الطريق الطبيعي" للعدوى بفيروس الجدري، بيد أن الحماية من الجرعة الكبيرة داخل الوريد تمثل معياراً صارماً، كما أن الحماية من التحدي داخل الوريد قد يساعدنا في التنبؤ بنجاعة مسارات التحدي المستطرفة. ومن ثم يتم استكشاف نماذج التعرض البديلة بما فيها الطريق داخل الرغامي.

التعليقات

هناك عدد من الأبحاث التي أجريت مؤخراً والتي لم يتضمنها هذا الفصل والتي توفر تحديثاً مهماً للمعلومات بشأن النماذج الحيوانية لفيروس الأورثوبوكس.

ويقترح أحد هذه الأبحاث نموذجاً آخر يعتمد على حقن نوع القشة (قرد أمريكي صغير) العادي، بمعزول جديد من فيروس جدري البقر. وذكر مؤلفو هذا البحث أن نماذج أعلى رتب الثدييات (المقدمات) غير البشرية

الحالـيةـ والـتـيـ تـسـتـخـدـمـ فيـرـوـسـ الجـدـريـ وـفـيـرـوـسـ جـدـريـ القرـدـةـ، تـحـتـاجـ إـلـىـ جـرـعـاتـ فيـرـوـسـيةـ عـالـيـةـ لـلـغاـيـةـ تعـطـىـ دـاـخـلـ الـوـرـيدـ أوـ دـاـخـلـ الرـغـامـ لـتـحـدـثـ عـدـوـىـ مـمـيـتـةـ لـدـىـ المـكـاكـاـ. وـأـظـهـرـتـ أـنـ القـشـةـ المـصـابـ بـفـيـرـوـسـ calpoxـ وـهـوـ فـيـرـوـسـ يـشـبـهـ فـيـرـوـسـ جـدـريـ الـبـقـرـ وـالـذـيـ لـاـ يـقـتـصـرـ عـلـىـ نـقـلـ عـدـوـىـ مـنـ دـاـخـلـ الـوـرـيدـ وـلـكـنـ أـيـضـاـ عـنـ طـرـيـقـ الـأـنـفـ، يـعـطـيـ أـعـرـاضـ مـتـاـتـجـهـ تـشـبـهـ الجـدـريـ الـبـشـرـيـ بـعـدـ عـدـوـىـ بـفـيـرـوـسـاتـ أـقـلـ مـنـ تـلـكـ المستـخـدـمـةـ فـيـ عـدـوـىـ بـفـيـرـوـسـ جـدـريـ القرـدـةـ. وـقـدـ أـسـفـرـتـ المـعـاـيـرـةـ لـدـىـ الكـانـاتـ الـحـيـةـ عـنـ (ـحدـ أـدـنـىـ لـلـجـرـعـةـ المـعـدـيـةـ لـلـقـرـدـةـ لـاـ نـقـلـ عـنـ ٥٠ـ٪ـ)ـ نـحـوـ ١٠ـ٠٠ـ نـحـوـ ٥٠ـ٪ـ)ـ نـحـوـ ٢٠١٠ـ.ـ وـهـذـاـ النـمـوذـجـ عـلـىـ الرـغـمـ مـنـ أـهـمـيـتـهـ إـلـاـ أـنـهـ لـاـ يـزـالـ يـكـتـفـيـ بـعـضـ الـقـصـورـ مـثـلـ اـرـتـاقـاعـ مـعـدـلـاتـ الـوـفـيـاتـ النـاجـمـةـ عـنـ فـيـرـوـسـ جـدـريـ الـبـقـرـ لـدـىـ هـذـاـ المـضـيـفـ بـالـتـحـدـيدـ (ـدـوـنـ أـنـ يـسـرـيـ هـذـاـ عـلـىـ سـائـرـ الـمـضـيـفـيـنـ الـآخـرـيـنـ)، كـمـاـ يـعـانـيـ مـنـ نـدرـةـ الـمـعـلـومـاتـ الـأـسـاسـيـةـ الـمـتـعـلـقـةـ بـمـكـوـنـاتـ نـظـامـ منـاعـةـ الـقـشـ وـمـحـدـودـيـةـ الـعـوـامـلـ الـلـازـمـةـ لـدـرـاسـةـ اـسـتـجـابـاتـ الـمنـاعـةـ فـيـ هـذـاـ النـمـوذـجـ الـحـيـوـانـيـ.

وـتـشـيرـ وـرـقـةـ بـحـثـيـةـ أـخـرـىـ إـلـىـ عـدـوـىـ فـيـرـوـسـ قـدـدانـ الـطـرفـ C57/B16ـ لـدـىـ الـفـئـرانـ عـنـ طـرـيـقـ الـأـنـفـ.ـ وـأـظـهـرـ الـمـؤـلـفـونـ أـنـ هـذـهـ عـدـوـىـ تـشـعـجـ عـلـىـ التـبـاطـؤـ فـيـ تـطـورـ الـمـرـضـ،ـ وـانـخـفـاضـ مـعـدـلـ الـوـفـيـاتـ بـالـمـقـارـنـةـ بـالـعـدـوـىـ لـدـىـ الـفـئـرانـ A/Ncrـ.ـ وـأـنـ هـذـاـ النـمـوذـجـ يـكـوـنـ أـقـرـبـ إـلـىـ عـدـوـىـ الـبـشـرـ بـفـيـرـوـسـ جـدـريـ.ـ كـمـاـ أـظـهـرـ النـمـوذـجـ مـلـاءـمـتـهـ لـإـجـرـاءـ تـحـالـيلـ لـلـأـدـوـيـةـ الـمـضـادـةـ لـلـفـيـرـوـسـاتـ (ـبـارـكـ وـزـمـلـاؤـهـ،ـ ٢٠٠٩ـ).

المـرـاجـعـ الـإـضـافـيـةـ

1. Americo JL, Moss B, Earl PL. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection for use as small animal models. *Journal of Virology*, 2010, 84:8172–8180.
2. Kramski M et al. A novel highly reproducible and lethal nonhuman primate model for orthopox virus infection. *PLoS One*, 2010, 5:e10412.
3. Parker S et al. Mousepox in the C57BL/6 strain provides an improved model for evaluating anti-poxvirus therapies. *Virology*, 2009, 385:11–21.
4. Stabenow J et al. A mouse model of lethal infection for evaluating prophylactics and therapeutics against monkeypox virus. *Journal of Virology*, 2010, 84:3909–3920.
5. Stittelaar KJ et al. Modified vaccinia virus Ankara protects macaques against respiratory challenge with monkeypox virus. *Journal of Virology*, 2005, 79:7845–7851.
6. Hutson CL et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *Journal of General Virology*, 2009, 90:323–333.
7. Hutson CL et al. Dosage comparison of Congo Basin and West African strains of monkeypox virus using a prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease. *Virology*, 2010, 402:72–82.

الفصل ٦: استحداث الأدوية المضادة للفيروسات لعلاج الجدري: حالة وسائل المداواة بالجزئيات الصغيرة

الملخص

يستعرض هذا الفصل ما أحرز من تقدم في الحصول على أدوية فعالة مضادة للفيروسات لمعالجة الجدري. وشهد العقد الماضي إجراء بحوث مكثفة وبذل جهود تنموية في هذا المضمار. وقد كان هذا ضرورياً لأن استئصال الجدري والذي يحدث بصورة طبيعية قد تم قبل إتاحة الأساليب الحديثة لبيولوجيا الجزيئيات والكيمياء الحيوية اللازمة لتطوير الأدوية المضادة للفيروسات على نحو رشيد. كما أن ما تمثله الوسائل العلاجية المضادة لاحتمال معاودة فيروس الجدري أو غيره من فيروسات الأورثوبوكس الشديدة الفوعة، من أهمية خاصة للصحة العمومية، يدعم الحاجة الماسة لهذا البرنامج البحثي. ويتمثل الغرض العام لهذا البرنامج البحثي في إعداد على الأقل مادتين دوائيتين حائزتين على الموافقة وتعملان بآلية مختلفة وتلائمان التعاطي الفموي.

ويقدم المؤلفون وصفاً مفصلاً لعملية تطوير الأدوية المضادة للفيروسات بما في ذلك تحري المركبات التي قد تكون مفيدة - سواء في الاختبارات العملية في المختبرات (مقاييس زرع الأنسجة) أو الاختبارات على الكائنات الحية قبل السريرية (النمذاج الحيوانية) - والمسارات المحتملة من خلال التقييم السريري لتفويضات الترخيص والتسويق لمادة دوائية مضادة للفيروسات. وتم التركيز على الإجراءات الخاصة بالعقار الجديد التجريبي التي تتزدها إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية. ويعتبر هذا من التدابير الملائمة نظراً لأن إدارة الأغذية والعقاقير تعتبر أول سلطة تنظيمية تقوم بترخيص عامل مضاد للفيروسات مضاد للجدري.

ويستعرض النص الرئيسي لهذا الفصل العديد من المركبات المختلفة والتي تمثل طبقات مختلفة من الأدوية والتي يتم تقسيمها إلى مجموعات وفقاً لآلية العمل المقترنة. ونظراً لقيود الضرورة المفروضة على العمل باستخدام فيروس الجدري، فإن معظم البحوث المجرأة باستخدام الفيروسات البديلة مثل فيروس الورق، وفيروس جدري البقر، وفيروس فقدان الطرف، وفيروس جدري الفئران، وفيروس جدري القردة. وتم الإبلاغ عن حالة تطوير نماذج الحيوانات من أعلى رتب الثدييات اللازمة لاختبار العقاقير واستخداماتها: ووجد أن نموذج عدوى رباح الماكاكا بفيروس الجدري هو من أكثر النماذج الحيوانية من أعلى رتب الثدييات نفعاً وجدى لاختبار النجاعة.

وأخيراً، قدم المؤلفون وصفاً تفصيلياً للأعمال التي أُجريت باستخدام أول عقار مرشح لدخول مرحلة التطوير السريري. ومن الأمور المهمة أنه قد تم الإبلاغ عن أن هناك ثلاثة مواد دوائية وضعت من قبل إدارة الأغذية والعقاقير في وضع العقار الجديد التجريبي وبدأ في اختبارها مع البشر. ويعتمد اثنان من هذه المركبات على cidofovir، وهو شبيه لجزئيات صغيرة للنوكليوزيد والتي تمنع بشكل انتقائي بوليمراز الدنا. وثبتت أن إعطاء cidofovir عن طريق الوريد (Vistide®) وهي مادة توصي بها إدارة الأغذية والعقاقير لعلاج التهاب الشبكية بسبب الفيروس المضخم للخلايا، نجاعة في معالجة العدوى التجريبية بفيروس الأورثوبوكس لدى النماذج الحيوانية بما فيها فيروس جدري القردة، وفيروس الجدري. ومما حال دون التطوير السريري لدواء Vistide كدواء لعلاج الجدري، الحاجة إلى حقنه في الوريد، وال الحاجة إلى جرعتين عالية أكثر من الطريقة المستخدمة في معالجة التهاب الشبكية لدى الإنسان، وكذلك احتمال إثلاف هذا الدواء للكل.

ويعتبر المشتق المعد حديثاً CMX001 (HDP-cidofovir) وهو شحم يصاهي cidofovir ويتمكن إعطاؤه عن طريق الفم لأنّه يستخدم مسارات الشحم في التجارب على الكائنات الحية. وأظهرت معالجة العدوى بفيروس الجدري في اختبارات النماذج الحيوانية، التوازن البيولوجي لعقار CMX001 لدى الإنسان. ولم تشر بيانات أي دراسات أو تجارب على السمية لدى الإنسان إلى إتلافه للكلى. وتتواصل المرحلة ٢ من التجارب السريرية على CMX001.

أما مادة الدواء الثالث قيد التطوير السريري فهو مركز الجزيئات الصغيرة® ST-246 (Tecovirimat) شركة SIGA للتكنولوجيا) والتي تستهدف تحديداً وظيفة الغلاف البروتيني لفيروس الجدري الكبير والمكود بتعدد الجين لإطار القراءة المفتوح F13L. ويعتبر غلاف البروتين هذا ضرورياً لتشكيل جزيئات الفيروس خارج الخلية ولفعالية نشر فيروس العدوى في التجارب العملية في المعامل ولدى البشر. وبالتالي فهي ظل وجود عقار ST-246®، يتأثر إنتاج النسل المعدى الكامل الفعالية بشدة، كما تقيد تماماً العدوى لدى الكائنات الحية. وأثبتت عقار ST-246® فعالية عالية في معالجة عدوى فيروس الجدري لدى كل النماذج الحيوانية المتاحة. ونظراً لمرتضى السلامة قبل السريرية الوعادة للعقار، أعطت إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية للتطوير السريري لعقار Tecovirimat مركز المسار السريع في التطور. ويعتبر المسار السريع بمثابة عملية تنظيمية مصممة خصيصاً للتسريع من وتيرة مراجعة الأدوية لعلاج الأمراض الخطيرة وتلبية الاحتياجات الصحية غير الملباة بغضّ الحصول على الأدوية الجديدة المهمة. كهذه الأدوية التي أظهرت أداءً فائقاً أو ساعدت في تقليل السمية بشكل كبير بالنسبة للمرضى.

التعليقات

تمثل المعلومات الواردة في هذا الفصل مراجعة وافية للجهود والإنجازات التي تحققـتـ فيـ مـجاـلـ طـوـيـرـ الأـدوـيـةـ المـضـادـةـ لـلـجـدـريـ. ويـعـتـرـفـ فـرـيقـ الـخـبـراءـ بـتـقـدـمـ الـدوـائـينـ المـرـشـحـينـ المـبـشـرـينـ (CMX001، ST-246®) إلى مراحل متقدمة من التطور. وهذاـنـ الدـوـاءـانـ المـرـشـحـانـ يـتـخـلـانـ بـخـطـوـاتـ مـخـلـفةـ فيـ دـوـرـةـ حـيـاةـ الفـيـروـسـ لـمـنـعـ تـسـخـ فـيـروـسـ الجـدـريـ وـلتـبـلـيةـ مـتـطلـبـاتـ مـلـاءـمـتـهـ لـلـإـعـطـاءـ عـنـ طـرـيـقـ الفـمـ. دـوـاءـ ST-246® يـسـتـهـدـفـ بـرـوـتـينـ واحدـ لـفـيـروـسـ الجـدـريـ لـهـ خـصـوصـيـةـ مـعـيـنةـ ماـ يـفـسـرـ الـمـعـلـومـاتـ قـبـلـ السـرـيرـيـةـ المـمـتـازـةـ بـشـأنـ النـجـاعـةـ وـالأـهـمـ منـ ذـلـكـ مـرـتـسـمـهـ مـنـ حـيـثـ مـحـدـودـيـةـ السـمـيـةـ. وبـالـمـقـارـنـةـ مـعـ ST-246®, فإنـ دـوـاءـ CMX001 قدـ يـكـونـ أـقـلـ فـعـالـيـةـ فـيـ مـعـالـجـةـ فـيـروـسـ الجـدـريـ وـلـكـنـ يـمـثـلـ أـمـلاـ كـبـيـراـ فـيـ مـعـالـجـةـ عـدوـىـ الـفـيـروـسـيـةـ الـأـخـرـىـ. وبـالـتـالـيـ قدـ يـكـونـ الـبـرـنـامـجـ الـبـحـثـيـ الـخـاصـ بـتـطـوـيـرـ الـدـوـاءـ أـقـرـبـ مـاـ يـكـونـ إـلـىـ تـحـقـيقـ أـهـدـافـ الـكـلـيـةـ -ـ وـيـحـتمـلـ أـنـ يـكـونـ أـقـرـبـ مـاـ اـقـرـحـهـ الـقـرـيـرـ الـمـتـوـاضـعـ الـذـيـ أـعـدـ الـخـبـراءـ مـنـ قـامـواـ بـتـأـلـيفـهـ.

الجزء ٢ : التوصيات بإجراء المزيد من البحوث والتعليقات على المستودعات

الفرع ١ : الجينوميات ووسائل التشخيص والمستودعات

الجنة مبات

يوجد متواлиات جينومية شبه كاملة لنحو ٥٠ معزولاً من فيروس الجدري المجمعة من شتى أنحاء العالم. وتنظر هذه المعزولات قدرًا محدوداً للغاية من تنوع الجينوميات وتشترك في الكثير من أوجه التماثل مع جينوميات فيروسات الأورثوبوكس الأخرى. ونظرالهذا ولأن جينوم الدنا الخاص بفيروس الجدري ينطوي على قدر ضعيف من التفاوت الجينومي الكبير، رأى فريق الخبراء أن الصحة العمومية لا تحتاج إلى تحديد متواлиات المزيد من معزولات فيروس الجدري، بالرغم من جدو ذلك من المنظور العلمي.

ويعتقد فريق الخبراء أن استراتيجيات احتواء فيروس الجدري الحالية تعتمد بشكل أو آخر على التجارب السابقة، مما يجعلها غير كافية في العصر الحالي والذي تتيح فيه تقنيات الجزيئيات الحديثة إعداد تخليقات جديدة لفيروس الجدري السليم في أي مختبر متوافر لديه الأجهزة أو الموارد المالية المناسبة. بالإضافة إلى ذلك، فإن التكنولوجيا الضرورية لتعديل فيروس الجدري جينياً متوافرة بسهولة بشكل عام، ويمكن الاعتماد عليها في التحايل على توصيات المنظمة التي تمنع الهندسة الوراثية لفيروس الجدري. ومن ثم يوصي فريق الخبراء بتصميم استراتيجية جديدة للتصدي لاحتمال تخليق فيروس الجدري الحي من جديد بما في ذلك اعتماد الدول الأعضاء في المنظمة سياسات وطنية. ويوصى بدراسة المقترنات الأخيرة الخاصة بالأمن البيولوجي (BÜgl وZMaloëh، ٢٠٠٧) على صعيد السياسات الوطنية.

وسائل التشخيص

يمكن تشخيص العدوى بفيروس الجدري باستخدام واحد أو أكثر من التقنيات المتعددة ومنها الكشف بالمجهر الإلكتروني، وعزل الفيروس، والسعى إلى اكتشاف الحمض النووي الفيروسي وإلى اكتشاف البروتينات الفيروسية الموجة في الفيروسون السليم، والاستحاشة السير ولو جة للمضيق.

ومما يحد من تقنية الكشف بالمجهر الإلكتروني بالرغم من سهولتها وسرعتها، أن التشخيص الموجه لفيروس الجدري لا يتم إلا في مختبرين اثنين فقط في العالم مجهزين للتعامل مع عينات فيروس الجدري.

وقد تم إجراء العديد من المعايير للتعرف بشكل خاص على الحمض النووي لفيروس الجدري باستخدام العديد من الوسائل التكنولوجية بما فيها معايير تفاعل البوليميراز المتسلسل، ومعايير تفاعل البوليميراز المتسلسل (الفوري) الكمي، والطرق المعتمدة على رقائق المصفوفات المجهرية. وتستخدم هذه المعايير بشكل عام شفاف دنا فيروس الجدري المستنسخة أو المخلفة. إن معايير تفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري يمكنها الاستفادة من أشكال شفاف يصل طولها إلى ٥٠٠ قاعدة، واستخدامها كقاعدة لبادئات التنسخ/ مواد السبر أو كضوابط إيجابية، وهي تكون في إطار الحدود العليا على طول شفاف جينوم فيروس الجدري التي يمكن استخدامها في المختبرات دون الحاجة إلى مرافق خاصة وفيروس جدري حي. وهناك حاجة إلى نظم التحقق

من هذه المقاييس الراهنة. وينبغي إجراء مقارنات مباشرة لهذه التقنيات المتاحة، وبذل الجهود لتعظيم المقاييس المتاحة المعتمدة على الحمض النووي بشكل أكبر ولا سيما أساليب تفاعل البوليميراز المتسلسل الفوري ووسائل لوحة الصدفوف المجهرية.

وهنالك العديد من الاختبارات السيرولوجية الموجودة للتعرف على أضداد فيروس الأورثوبوكس. فمقاييس التقطاع المستضد ظهرت في بدايات عملية التطوير؛ وفي وقتنا هذا تعتبر هذه المقاييس بمثابة مقاييس عامة لفيروس الأورثوبوكس ولا يختص أحدها بالجدري تحديداً. وهي قد تستفيد أيضاً من المقارنات المباشرة ومن الجهد المبذولة لتحسين سمات الأداء لجعلها أكثر سرعة وموحدة وأئمة (تشغيلها آلياً).

وقد تحتاج المقاييس الحالية الخاصة بالجزيئيات والمقاييس السيرولوجية للمواعدة بمرور الوقت لتواءم مع التطورات والتقدم في الأساليب والتقنيات المتعلقة بهذا المجال في المستقبل.

وترى لجنة الخبراء أن العمل المرتبط بتطوير وتحسين الاختبارات التشخيصية لهذه العدوى، لم يعد بحاجة إلى فيروس الجدري الحي.

المستودعات

طرح المعلومات الواردة في هذا الاستعراض العلمي قضية الهدف من الإبقاء على سلالات الجدري غير القادرة على البقاء (بعض النظر عن تحديد جمعية الصحة العالمية وقت لتدمير جميع مخزونات الجدري القادرة على البقاء حية، رهنا بهذا الاستعراض).

وهنالك حاجة إلى اتخاذ قرار "في وقت ما عن العمل المُقبل" بشأن مواصفات السلالات والعدد الأمثل المطلوب في مستودعات منتجات التضخيم وبلازمين الدنا لضمان تمثيل وبائي كاف لهما.

ويرى فريق الخبراء أهمية معرفة قطاعات الدنا التي يتم توزيعها، والمختبرات التي توزع عليها، وإذا ما كانت قاعدة ٢٠٪ لارتفاع سارية.

الفرع ٢ : اللقاحـاتـ وـالـنـماـذـجـ الحـيـوـانـيـةـ وـالـأـدوـيـةـ

اللقـاحـاتـ

يرى فريق الخبراء ضرورة مواصلة المحاولات الرامية إلى تطوير لقاحات أكثر أمناً - وعلى الأقل - لا تقل نجاعة عن اللقاحات الأصلية أو اللقاحات الحالية المرخص بها والمضادة للجدري.

ولاحظ الفريق أن هناك لقاحين موهنين بشدة مستخلصان من المزارع الخلوية ألا وهما LC16m8 و MVA على وشك الترخيص لهما. وشعر الفريق أن البحث يجب أن تتركز في المستقبل على خلق سلالات فيروسية باستخدام الهندسة الوراثية من خلال التخلص من الجينات الموجودة في سلالات اللفاح الحالي، والمسؤولة عن الآثار الضارة. ثم يتم اختبار هذه السلالات الجديدة للحماية من العدو بفيروس الأورثوبوكس فيروس في النماذج الحيوانية لهذه العدو، وللتتأكد من مأمونية واستمناع التجارب السريرية البشرية. وعلى غرار ذلك، ينبغي إجراء المزيد من البحث عن اللقاح المرشح والمبشر والذي يؤخذ على جرعة واحدة حيث تتوقع أن يكون أكثر مأمونية بالمقارنة باللقاحات الحالية وإن لم تتأكد بعد من نجاعته.

ويتمثل عدم القدرة على الإشارة إلى تطور المناعة الوقائية ضد الجدري لدى الإنسان، لأن المرض لم يعد موجوداً، حجرة عثرة كبيرة تقف في طريق تطوير لقاحات جديدة. وقد أشارت اللجنة الاستشارية إلى أنه في ظل الظروف الحالية تستلزم المتطلبات التنظيمية استخدام فيروس جدري حي في النماذج الحيوانية غير البشرية لإثبات النجاعة. ويشير فريق الخبراء إلى تميز النماذج الحيوانية البديلة للعدو بمخالف أنواع الأورثوبوكس (مثل فيروس جدري الاقردة والأرانب والقوارض) فهذا من شأنه أن ينهي الحاجة إلى استخدام فيروس جدري حي في اختبار نجاعة الأدوية واللقاحات. ومن منظور الصحة العمومية، فإن المخاطر المصاحبة لاستخدام فيروس الجدري الحي في الدراسات المجرأة على الحيوانات الحية بشأن اللقاحات، تجب الفوائد المحققة من هذه النماذج الحيوانية والتي تفوق النماذج التي تعتمد على فيروسات الأورثوبوكس الأخرى لدى المضيف والتي تعرف في العادة من خلال وقوع العدو الطبيعية. وبالتالي يرى فريق الخبراء أن النماذج البديلة الأخيرة قد تقييد في اختبار نجاعة الفيروسات الجديدة، كما يوصي فريق الخبراء بالمساعدة في تطوير لقاحات جديدة مما يستلزم من السلطات التنظيمية والباحثين الميدانيين مناقشة واسمات الحماية البديلة بشكل عاجل والوصول إلى إجماع بشأن أنساب النماذج البديلة لاختبار اللقاحات المضادة للعدو بفيروس الجدري.

وبالإضافة إلى موانع الاستعمال المعروفة، فإن تأثير حالات العوز المناعي (مثل العدو بفيروس الأيدز، ونقص التغذية وغيرها) على التمنيع باللقاحات المتأحة المضادة للجدري، لم تُعرف بعد. فمن منظور الصحة العمومية، لا يوجد ما يبرر في الوقت الراهن تطعيم عامة السكان. واستعداداً لوقوع فاشيات جدري محتملة، يوصى بشدة بإعداد استراتيجيات للتمنيع العلاجي الناجع مثل التمنيع عقب التعرض أو إعطاء غلوبولين مناعي مضاد للوكن أو مستضادات أحادية النسيلة. ومثل هذه الأساليب ستساعد في تقليل الفترة الزمنية الازمة لاستجابة النظم الصحية في حالة وقوع فاشية. بالإضافة إلى ذلك فإن التمنيع السلبي قد يخفف من وطأة الآثار السلبية للقاحات المتأحة.

النمـاذـجـ الحـيـوـانـيـةـ وـالـإـمـرـاضـ فـيـ الـحـيـوـانـاتـ

من الأهمية بمكان ومن المحبذ أن يكون لدينا نموذج حيواني يسفر فيه فيروس الجدري عن مرض يشبه الجدري البشري. وفي هذا السياق، لاحظ فريق الخبراء الفكر المطروحة في وثيقة الاستعراض العلمي بأننا نحتاج إلى فيروس الجدري الحي لإجراء دراسات ناجحة حول إمكانية العدو بفيروس الجدري.

إلا أن المحاولات الرامية إلى تلقيح فيروس الجدري في أنواع مختلفة من أعلى رتب الثدييات غير البشرية أدت إلى نماذج اصطناعية للغاية ونتائج لا تشبه المرض البشري. بالإضافة إلى ذلك فقد اتضح أن استخدام النماذج الحيوانية من فيروس الجدري غير عملي على الإطلاق، خاصة في ظل النظم الحالية الصارمة الخاصة بأعمال استخدام هذا الفيروس مع الكائنات الحية. لذلك ارتأى فريق الخبراء أنه قد يكون من الأنسب التركيز على تحسين النماذج الحيوانية التي تعتمد على العدو بأنواع فيروس الأورثوبوكس الأخرى لدى مضيفها الطبيعي (مثل فيروس جدري القردة، وفيروس جدري البقر، وفيروس جدري الأرانب، والعدوى بفيروس جدري الفئران في أعلى رتب الثدييات غير البشرية، والأرانب ومختلف نماذج القوارض). حيث تبدو هذه كبدائل أنساب وأكثر كفاية من العدو بفيروس الجدري البشري. وهذه النماذج لا تسمح فقط بإجراء دراسات على إمراض العدو بفيروس الجدري ولكنها تسمح أيضاً باختبار فعالية اللقاحات والأدوية المضادة لمثل هذه العداوى بما في ذلك تحديد واسمات بيولوجية تصاحب نقدم المرض أو الحماية منه وتحليل نجاعة الأدوية واللقاحات، والدراسات الخاصة بالحراثك الدوائية والديناميكا الدوائية، ووضع معايير جديدة لتقييم مدى الحماية.

وعلى الرغم من أن نماذج أعلى رتب الثدييات غير البشرية والتي تعتمد على فيروس الجدري لم تصل بعد إلى الحد الأمثل، إلا أن حجم البحوث المجرأة لتطوير هذه النماذج بشكل أكبر، وما تأتي من نجاح في تحقيق هذا الهدف طوال العقد الماضي كان محدوداً نوعاً ما. والسبب الوحيد في السعي إلى تطوير مثل هذا النموذج هو تلبية المتطلبات التنظيمية الصارمة الحالية، في ظل عدم وجود عدو بشري بفيروس الجدري. ويرى فريق الخبراء أن الأسلوب الأكثر فعالة يمكن في إعادة النظر في المتطلبات التنظيمية الخاصة بالموافقة على الأدوية واللقاحات المضادة للعدوى بفيروس الجدري ولاسيما وأننا لم نعد نشهد عدو بشري بالفيروس.

تطوير الأدوية

تشير وثيقة الاستعراض العلمي المقدمة إلى فريق الخبراء إلى أنه لا يمكن الاستغناء عن فيروس الجدري الحي في ظل العمل على تطوير أدوية مضادة لفيروس الجدري والموافقة عليها. ويبعد هذا الرأي صائباً على الأقل في حالة التجارب المختبرية. وإلى أن يتم الموافقة بشكل عام على استخدام نماذج حيوانية تستفيد من العدو بفيروسات الأورثوبوكس البديلة، كما هو الحال في حالة البدائل، وتتفيد هذه النماذج بنجاح، يرى فريق الخبراء ضرورة دعم إعداد نموذج عدو قرود الماكاكا باستخدام فيروس جدري القردة (أو آخر نموذج تم نشره عن أعلى رتب الثدييات وقد يمكن استخدام نماذج الفئران C57BI) عند اختبار نجاعة الأدوية المرشحة المنتظرة مع الكائنات الحية.

وأعرب فريق الخبراء عن قلقه لأن الداعي العلمي والسبب الوحيد من منظور الصحة العمومية للبقاء على مخزونات الجدري الحي، هو تلبية المتطلبات التنظيمية الحالية والمفيدة لتطوير الأدوية واللقاحات. ومن ثم فإنه يوصي بالباحثين والسلطات التنظيمية بشدة بضرورة الاجتماع سوياً وتحديد النماذج المستقبلية البديلة اللازمة لاختبار الأدوية واللقاحات المضادة لفيروس الجدري، تمهدًا لتدمير مخزون الجدري. وترى المجموعة، أنه

حتى في هذه المرحلة الانتقالية، يمكن تحديد عدد محدود من سلالات فيروس الجدري اللازمة لمثل هذه الاختبارات والإبقاء عليها وحدها لاستخدامها حصراً في هذا الغرض.

ويشير فريق الخبراء إلى وجود دولتين مرشحين وبمشرين في هذا المضمamar، يعملان بآلية مختلفة. وهما الآن في مرحلة متقدمة من الإعداد، ولكن لا يوجد تقديرات منطقية للإطار الزمني اللازم للموافقة التنظيمية النهائية للأدوية على العوامل المطورة حديثاً والتي تحدث نشاطاً مضاداً لفيروس الجدري (مثل CMX001 أو ST-246®)، حيث يتعدّر إجراء اختباراتنجاعة على البشر للموافقة على الدواء المضاد للجدري. وقد قدمت السلطات التنظيمية مسالك تنظيمية جديدة لهذه المؤشرات في شكل "قواعد الحيوان" التي أصدرتها إدارة الأغذية والعقاقير في الولايات المتحدة. إلا أنه حتى يومنا هذا، لم يسبق الموافقة على دواء باستخدام "قاعدة الحيوان" وهنالك شكوك بشأن كيفية تتنفيذها لإعداد أدوية مضادة للجدري. ناهيك عن أن جميع نماذج العدوى بفيروس الجدري بين الحيوانات (أعلى رتب الثدييات غير البشرية) تعتبر دون المثلثى إذ أنها لا تحاكي المرض البشري، كما أن العمل بها غير عملي. وبالتالي فإن المحققين في مجال بحوث فيروس الجدري والسلطات التنظيمية بحاجة إلى العمل سوياً للوصول إلى طريق أو معيار مقبول يمكن الالتزام به لإقرار هذه الأدوية. إن فريق الخبراء إذ يأخذ في حسبانه الوصول إلى الهدف النهائي المتمثل في التخلص من مخزون الجدري، فإنه يود أن يقوم الخبراء بدراسة إذا ما كان إعداد نموذج مختبري تمثل فيه جينات الجدري المناسبة في ظل نظام متغير، سيمثل بدليلاً لاستخدام فيروس الجدري.

وقد أشير إلى ظهور المقاومة أثناء التجارب على المسار المختبري، في حالة وجود كل من هذه الأدوية. وقد أدت هذه التجارب إلى استعراض آليات جزيئات مقاومة فيروسات الأورثوبوكس لهذه الأدوية. وبالرغم من أننا لا نعرف بعد مدى احتمال ظهور مقاومة لهذه الأدوية بعد استخدامها على الكائنات الحية، إلا أن فريق الخبراء يبحث مواصلة البحث لإعداد أدوية أخرى لها نشاط مضاد لفيروسات الجدري وتعمل بآليات مختلفة عن تلك الخاصة بالأدوية التي تمر حالياً بمراحل متقدمة من التطوير.

ويتعذر تقدير الوضع الكلي لتطوير الأدوية لأن بعض المركبات المبشرة لم تختر بعد على نحو كافٍ كما أن البيانات الخاصة بإعداد المركبات لم تنشر علينا بسبب مسائل تتعلق بحماية براءة الاختراع.

الفرع ٣: ضمان توفير مستويات رفيعة من الأمان من معاودة ظهور الجدرى

قد تترجم معاودة الجدرى عن إطلاق فيروسات الجدرى الطبيعية أو المخالفة بالهندسة الوراثية سواء بصورة متعددة أو غير متعددة. وكما هو معلوم لم يتم تخليق فيروس الجدرى الحي بعد باستخدام الهندسة الوراثية بالرغم من توافر الأدوات اللازمة لذلك، وإن تم تخليق كائن حي دقيق آخر أكثر تعقيداً (المفطورة الفطرانية)، ومع تواصل التقدم السريع في التكنولوجيا، ستنقل الفترة الزمنية اللازمة لهندسة الكائنات الحية.

وفي الوقت الراهن، فإن استراتيجيات احتواء فيروس الجدرى تتضمن على عدم السماح لأى مختبر في العالم بخلاف المركزين المحددين المتعاونين مع المنظمة بالاحتفاظ بمخزون فيروس الجدرى الحي أو بأكثر من ٢٠٪ من جينوم فيروس الجدرى، فضلاً عن حظر الهندسة الوراثية لفيروس الجدرى. بالإضافة إلى ذلك فإنه يتبع عزل أي تداول لدينا فيروس الجدرى عن الأعمال المرتبطة بتواجد فيروسات الجدرى الأخرى، ولكن التكنولوجيا اللازمة لتعديل فيروسات الجدرى جينياً يسهل الوصول إليها بشكل عام ويمكن استخدامها للتحايل على توصيات المنظمة التي تحظر الهندسة الوراثية لفيروس الجدرى.

وحالياً تتصنف المتطلبات التنظيمية للأدوية واللقاحات الجديدة على ضرورة إجراء، الاختبار على فيروس الجدرى الحي. بالإضافة إلى ذلك يرى فريق الخبراء أن الجدرى هو الهدف الأمثل في الوقت الراهن للتجارب المختبرية للأدوية الجديدة المرشحة.

رصد سياسات الاحتواء

يتبع على المركز الحكومي لبحوث علم الفيروسات والتكنولوجيا الحيوانية (فكتور) ومركز مكافحة الأمراض أن يواصل الاستعراض الدوري الصارم لتأكيد الجودة وممارسات الاحتواء.

فيروس الجدرى المعد بالهندسة الوراثية، وفيروس الجدرى الطافر أو فيروسات الجدرى التي تحتوي أجزاءً من جينوم فيروس الجدرى

بالرغم من أن حظر المنظمة لاستخدام الهندسة الوراثية في إعداد فيروس الجدرى أمر أساسى إلا أنه يعتمد على التزام الأفراد. ومن ثم يوصى فريق الخبراء بتصميم استراتيجيات جديدة للتعاطي مع احتمال تخليق فيروس جدري حي جديد، بما في ذلك اعتماد الدول الأعضاء في المنظمة سياسات وطنية. ويوصى بدراسة المقترنات المتعلقة بالأمن البيولوجي الأخيرة (BÜgl وZMLOH، ٢٠٠٧)^١ على صعيد السياسات الوطنية.

ويرى فريق الخبراء ضرورة التماس المنظمة لتحقيق محدث من جميع البلدان بشأن مخزونها من دنا فيروس الجدرى (بشتى أشكاله مثل الشدفة، التضخيم أو البلازميد).

أما في ما يتعلق بالحظر الحالي المفروض على المختبرات باستثناء المختبرين المتعاونين مع المنظمة والذين يحقّقان بأكثر من ٢٠٪ من جينوم فيروس الجدري، يوصى بقيام مركز مكافحة الأمراض ومركز (فكتور) بتقديم وثائق للمنظمة تشرح بالتفصيل قطاعات الدنا التي وزع والمختبرات التي وزع عليها. وينبغي أيضاً التماس المشورة بشأن نسبة جينوم فيروس الجدري التي تتغطيها قطاعات منفصلة والمقدرة بأقل من ٢٠٪ لكل منها، والتي تم توزيعها بالفعل على طائفة من المختبرات، وعما إذا كان جينوم فيروس الجدري الكامل قد وزع بالفعل (أو ينبع توزيعه) بهذه الطريقة.

التـذـيلـ: لـمـحةـ مـوجـزةـ عـنـ أـعـضـاءـ فـرـيقـ الـخـبـراءـ المـسـتـقـلـينـ الاستـشـارـيـ المعـنـيـ باـسـتـعـاضـ بـرـنامجـ بـحـوثـ الجـدرـيـ

الأـسـتـاذـ الـدـكـتوـرـ رـاـكـشـ أـجـارـوـالـ، لـوـكـنـاوـ، الـهـنـدـ

حصل الأـسـتـاذـ الـدـكـتوـرـ أـجـارـوـالـ عـلـىـ درـجـةـ الـدـكـتوـرـاـتـ فـيـ الطـبـ منـ معـهـدـ آـلـ الـهـنـدـ لـلـعـلـومـ الطـبـيـةـ، نـيـوـدـاهـيـ فـيـ
عـاـمـ ١٩٨٦ـ. وـقـامـ بـالـتـدـريـبـ كـطـبـيـبـ لـلـجـهـازـ الـهـضـميـ -ـ وـالـكـبدـ، كـماـ حـصـلـ عـلـىـ درـجـةـ الـدـرـاسـاتـ الـعـلـيـاـ فـيـ
الـوـبـائـيـاتـ مـنـ كـلـيـةـ لـدـنـ لـحـفـظـ الصـحـةـ وـطـبـ الـمـنـاطـقـ الـمـدارـيـةـ. وـهـوـ يـعـمـلـ كـأـسـتـاذـ فـيـ طـبـ الـجـهـازـ الـهـضـميـ فـيـ
معـهـدـ سـانـجـايـ غـانـديـ لـلـدـرـاسـاتـ الـعـلـيـاـ فـيـ الـعـلـومـ الطـبـيـةـ، لـوـكـنـاوـ، الـهـنـدـ.

وـقـدـ أـجـرـىـ الـأـسـتـاذـ الـدـكـتوـرـ أـجـارـوـالـ بـحـوثـاًـ مـكـثـفـةـ عـنـ مـخـتـلـفـ أـنـوـاعـ فـيـرـوسـاتـ التـهـابـ الـكـبدـ وـلـاسـيـماـ فـيـرـوسـ
الـكـبدـ الـوـبـائـيـ Eـ وـتـضـمـنـتـ هـذـهـ الـبـحـوثـ، درـاسـاتـ عـنـ الـجـوـانـبـ الـوـبـائـيـةـ وـالـسـرـيرـيـةـ وـالـمـخـبـرـيـةـ وـالـمـنـاعـيـةـ لـلـعـدوـيـ. وـقـدـ أـجـرـىـ درـاسـاتـ عـنـ التـحـلـيـلـاتـ الـاقـتصـادـيـةـ الـصـحـيـةـ حـولـ دـورـ التـمـنـيـعـ ضـدـ فـيـرـوسـ الـكـبدـ
الـوـبـائـيـ Bـ.

وـتـضـمـنـ مـهـامـهـ وـمـسـؤـوليـاتـ الـحـالـيـةـ الـعـنـيـةـ بـالـمـرـضـيـ الـعـالـيـةـ بـالـمـرـضـيـ الـمـصـابـيـنـ بـأـمـراضـ الـكـبدـ دـاخـلـ الـمـسـتـشـفـيـ وـخـارـجـهـاـ،
وـتـعـلـيمـ الـمـنـقـدـمـيـنـ لـلـحـصـولـ عـلـىـ الزـمـالـةـ فـيـ طـبـ الـجـهـازـ الـهـضـميـ وـالـكـبدـ، وـالـإـشـرـافـ عـلـيـهـمـ. كـمـاـ يـدـيرـ مـخـبـرـاـ
نشـطـاـ لـأـبـاحـاثـ الـكـبدـ. وـهـوـ مـحـقـقـ رـئـيـسيـ فـيـ الـعـدـيدـ مـنـ الـدـرـاسـاتـ السـرـيرـيـةـ وـالـمـخـبـرـيـةـ وـلـاسـيـماـ فـيـ مـجـالـ
فـيـرـوسـ الـكـبدـ الـوـبـائـيـ وـغـيرـهـ مـنـ أـمـراضـ الـكـبدـ.

الـدـكـتوـرـ سـلـيـمـانـ الـبـوـسـيـديـ، مـسـقطـ، عـمـانـ

يشـغلـ الـدـكـتوـرـ سـلـيـمـانـ الـبـوـسـيـديـ اـخـتـصـاصـيـ المـكـروـبـيـوـلـوـجـيـاـ الـعـمـانـيـ حـالـيـاـ منـصـبـ رـئـيـسـ الـمـخـبـرـ الـمـركـزـيـ
لـلـصـحةـ الـعـمـومـيـةـ فـيـ وزـارـةـ الصـحـةـ، مـسـقطـ، عـمـانـ. وـانـطـلـاقـاـ مـنـ منـصـبـهـ هـذـاـ، تـضـمـنـ مـسـؤـوليـاتـهـ توـفـيرـ الـقـيـادةـ
الـإـدـارـيـةـ وـالـعـلـمـيـةـ لـعـلـيـةـ إـعـادـ وـتـعـزيـزـ وـإـدـماـجـ خـدـمـاتـ مـخـبـراتـ الـصـحةـ الـعـمـومـيـةـ فـيـ الـمـارـسـةـ الـعـلـمـيـةـ بـغـيـةـ
الـوقـاـيـةـ مـنـ الـأـمـراضـ وـمـكافـحتـهاـ. وـفـيـ ظـلـ قـيـادـتـهـ، نـجـحـ الـمـخـبـرـ الـمـركـزـيـ لـلـصـحةـ الـعـمـومـيـةـ فـيـ الـحـصـولـ عـلـىـ
اعـتمـادـ مـنـظـمةـ الـصـحةـ الـعـالـيـةـ لـهـ كـوـاـحـدـ مـنـ الـمـخـبـراتـ الـإـقـلـيمـيـةـ الـمـرـجـعـيـةـ لـشـلـ الـأـطـفـالـ وـالـحـصـبـةـ، وـالـحـصـبـةـ
الـأـلـمـانـيـةـ وـالـسـلـ. وـبـإـضـافـةـ إـلـىـ ذـلـكـ اـضـطـلـعـ الـمـخـبـرـ تـحـتـ قـيـادـتـهـ بـتـقـيـيـمـ خـطـةـ تـوكـيدـ الـجـودـةـ الـخـارـجـيـةـ لـشـرقـ
الـمـتوـسـطـ فـيـ مـجـالـ الـمـكـروـبـيـوـلـوـجـيـاـ، وـنـجـحـ الـدـكـتوـرـ سـلـيـمـانـ فـيـ إـنـشـاءـ الـمـخـبـرـ الـمـعـنـيـ بـعـلـمـ الـفـيـرـوسـاتـ فـيـ
عـمـانـ.

الـدـكـتوـرـ لـوـسـيـانـاـ بـارـوـسـ دـيـ أـرـوـداـ، رـيوـ دـيـ جـانـيـروـ، الـبـراـزـيلـ

حصلـتـ الـدـكـتوـرـةـ لـوـسـيـانـاـ دـيـ أـرـوـداـ عـلـىـ درـجـةـ الـبـكـالـلـوـرـيـوـسـ فـيـ عـلـمـ الـمـكـروـبـيـوـلـوـجـيـاـ وـالـمـنـاعـةـ مـنـ الجـامـعـةـ
الـاـتـحـادـيـةـ لـرـيوـ دـيـ جـانـيـروـ (١٩٩٧ـ) ثـمـ درـجـةـ الـمـاجـسـتـيرـ فـيـ عـلـومـ الـبـيـولـوـجـيـةـ (ـفـيـزـيـاءـ الـحـيـوـيـةـ) مـنـ الجـامـعـةـ
الـاـتـحـادـيـةـ لـرـيوـ دـيـ جـانـيـروـ (١٩٩٩ـ)، ثـمـ درـجـةـ الـدـكـتوـرـاـتـ فـيـ عـلـومـ الـحـيـاتـيـةـ (ـفـيـزـيـاءـ الـحـيـوـيـةـ) مـنـ نفسـ الجـامـعـةـ
الـاـتـحـادـيـةـ لـرـيوـ دـيـ جـانـيـروـ (٢٠٠٣ـ). وـتـعـمـلـ كـأـسـتـاذـ مـشـارـكـ فـيـ قـسـمـ عـلـمـ الـفـيـرـوسـاتـ فـيـ مـعـهـدـ الـمـكـروـبـيـوـلـوـجـيـاـ
الـتـابـعـةـ لـلـجـامـعـةـ الـاـتـحـادـيـةـ لـرـيوـ دـيـ جـانـيـروـ. وـحـصـلـتـ عـلـىـ درـجـةـ مـاجـسـتـيرـ الـعـلـومـ مـنـ قـسـمـ الـمـنـاعـةـ فـيـ الجـامـعـةـ
الـاـتـحـادـيـةـ، حـيـثـ درـسـتـ هـنـاكـ تـعـدـيلـ اـسـتـجـابـةـ الـمـعـدـلـ Bـ لـاـسـتـجـابـةـ السـيـتوـكـيـنـ الـمـقاـوـمـ لـلـطـفـيـلـيـاتـ الـمـتـقـبـيـةـ
الـكـرـوزـيـةـ. وـحـصـلـتـ عـلـىـ درـجـةـ الـدـكـتوـرـاـتـ مـنـ الجـامـعـةـ الـاـتـحـادـيـةـ لـرـيوـ دـيـ جـانـيـروـ، وـجـامـعـةـ جـونـ هـوبـكـنـزـ

(باتيمور، الولايات المتحدة الأمريكية) حيث بدأت العمل على تطوير اللقاح الجيني المقاوم لفيروس العوز المناعي البشري.

وعمل حالياً لوسيانا باروس دي أرودا على التنسيق مع مختبر الجينات والمناعة المتعلقة بالعدوى الفيروسية في القسم المعنى بعلم الفيروسات في الجامعة الالحادية لريو دي جانيرو. وقد أعادت مجموعتها البحثية مشروعات تركز على الاستجابة المناعية المضادة للفيروسية المنقوله بالمفصليات (حمى الضنك وفيروس سندبليس) وفيروس الأيدز بما في ذلك دراسة الاستجابة المناعية الخلقية والخلوية لدى البشر والنمذاج الحيوانية التجريبية، وعلى إعداد لقاحات مضادة للفيروسات.

الأستاذة الدكتورة زيهونغ هو، وهان، جمهورية الصين الشعبية

حصلت الأستاذة الدكتورة زيهونغ هو على درجة البكالوريوس في العلم (علم الفيروسات وبيولوجيا الجزيئيات) في عام ١٩٨٦ من جامعة وهان، في الصين، ثم درجة الماجستير (علم الفيروسات) في عام ١٩٨٩ مع معهد وهان لعلوم الفيروسات، أكاديمية الصين للعلوم، ثم أصبحت بعد ذلك عضواً عملاً في المعهد. وقد حصلت على درجة الدكتوراة (علم الفيروسات) من جامعة واجنيجن للزراعة في عام ١٩٩٨.

ومنذ عام ١٩٩٧ ت عمل كأستاذ في معهد وهان لعلم الفيروسات وتقلدت منصب مدير عام المعهد في الفترة من عام ٢٠٠٠ حتى عام ٢٠٠٨ . وتركزت أبحاثها على علم الفيروسات ولاسيما بفيولوجيا الجزيئيات وتطبيق الفيروسة العصوية . ومنذ عام ٢٠٠٣ ، امتدت أبحاثها إلى الأمراض الفيروسية المعدية الناشئة مثل (سارس) المتلازمة التقيسية الحادة الوخيمة ، وحمى الكونغو والقرم التزفية .

الأستاذة الدكتورة سيرين كلايپن بانكوك، تايلاند

حصلت الأستاذة الدكتورة سيرين كالاباناروج على درجة البكالوريوس في مجال العلوم الطبية من جامعة ماهيدول، بانكوك (١٩٧٥)، ودرجة الدكتوراه في الطب مع مرتبة الشرف (١٩٧٧)، وشاركت في المجلس الفرعى لأمراض طب الأطفال المعدية (١٩٨٣) من جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس، الولايات المتحدة الأمريكية.

اعتباراً من عام ١٩٩٧، عملت كمديرة للمركز المتعاون مع المنظمة لمعالجة حالات حمى الصنك، وحمى الصنك النزفية، ومتلازمة صدمة الصنك، في معهد سيريكوت الملكي الوطني لصحة الطفل والذى كان يعرف باسم مستشفى الأطفال في بانكوك، تайлند. وتشغل سيرين أيضاً منصب مديرية وحدة الأمراض المعدية (اعتباراً من عام ٢٠٠٥) ومنصب رئيس مجلس إدارة لجنة مكافحة العدواي المستشفوية. وتعتبر وحدة الأمراض المعدية بمثابة مستشفى إحالة/ رعاية ثالثية تحت مظلة إدارة الخدمات الطبية في وزارة الصحة العمومية بتайлند وهي تتبع كلية الطب بجامعة رانجسيت.

وفيما يلي مهام ومسؤوليات الدكتورة سيرين كالياناروج:

- الدفع عن السياسات الالزمه: الاضطلاع بدور رئيس الفريق القطري المسؤول عن المعالجة السريرية للضنك وحمى الضنك النزفية ومتلازمة صدمة الضنك من أجل تقليل معدل الإماتة الناجم عن حالات الضنك؛

- الخدمات: رعاية المرضى من الأطفال سواء داخل المستشفى أو خارجها ولا سيما المصابين بالأمراض المعدية والضنك، وإذاء النصح لجميع الأطباء وأرباب المهن الطبية المساعدة، وعامة السكان بشأن اللاقات والأمراض المعدية المتعلقة بطبع الأطفال؛
- التعليم: الإشراف على الزملاء المعينين بالأمراض المعدية بطبع الأطفال، والمواطنين وطلبة الطب في مجال طب الأطفال بشكل عام والأمراض المعدية المتعلقة بطبع الأطفال؛ وإلقاء المحاضرات وإذاء المشورة وتنظيم حلقات العمل لجميع الأطباء وأرباب المهن الطبية المساعدة للمشاركين الوطنيين والدوليين المعينين وحمى الضنك وحمى الضنك التزفية ومتلازمة صدمة الضنك؛
- البحث: الاضطلاع بدور المحقق الرئيسي في الدراسات التعاونية الرامية إلى إجراء البحوث السريرية والطبية البيولوجية المتعلقة بالضنك.

الأستاذ الدكتور مايكيل سي كيو، كيب تاون، جنوب أفريقيا

عمل الدكتور كيو كأستاذ للطب في جامعة ويتواترسناد، جوهانسبرغ من عام ١٩٧٨ إلى عام ٢٠٠٩. وعمل رئيساً لمجلس البحوث الطبية - وحدة بحوث جزيئيات طب الكبد في الجامعة. وقد قامت هذه الوحدة بتوثيق مختلف أسباب أمراض الكبد ولا سيما العدوى بفيروس الكبد الوبائي B، ودوره في سرطان الكبد مما دعا إدارة الصحة في جنوب أفريقيا إلى المطالبة بتطعيم جميع الولدان في جنوب أفريقيا ضد فيروس الكبد الوبائي B.

ويعمل الأستاذ كيو حالياً كمشارك فخري في البحوث في إدارة العلوم الطبية في جامعة كيب تاون وفي مستشفى جروت شور بكيب تاون. وهو أستاذ فخري وأستاذ شرفي في الأبحاث المجردة بجامعة ويتواترسناد، جوهانسبرغ.

الأستاذة الدكتورة روزماري سانغ، نيروبي، كينيا

الدكتورة روزماري هي رئيسة وحدة الحمى التزفية والفيروسات المنقوله بالمفصليات في مركز بحوث الفيروسات. وهو مركز تابع لمعهد البحوث الطبية في كينيا. وهي خبيرة في علم الفيروسات المنقوله بالمفصليات ولها اهتمام بترصد وبائيات الفيروسات المنقوله بالمفصليات، ودراسة الاستجابة لها واكتشاف إمراضيتها. ويعتبر معهد البحوث الطبية في كينيا بمثابة جهازاً وطنياً مسؤولاً عن إجراء البحوث الصحية في كينيا. وتعمل الدكتورة روزماري كمحاضرة فخرية في مجال علم الفيروسات المنقوله بالمفصليات في معهد طب المناطق المدارية والأمراض المعدية بجامعة جomo كينياتا للزراعة والتكنولوجيا في كينيا.

وهي مسؤولة عن قضايا البيئة والسلامة الصحية في معهد البحوث الطبية في كينيا، ورئيسة اللجنة الاستشارية المعنية بالصحة والسلامة والبيئة. وتعمل هذه اللجنة الاستشارية على ضمان ممارسات العمل السليمة والالتزام بالسياسات والمبادئ التوجيهية. وهي عضو في لجنة السلامة البيولوجية التابعة لمعهد البحوث الطبية، وقد أنشئت هذه اللجنة بمقتضى قانون السلامة البيولوجية، ٢٠٠٩ والذي صدر بناءً على المبادئ التوجيهية للمعاهد الوطنية للصحة بشأن البحوث الخاصة بجزئيات الدنا المأشوب وغيرها من المبادئ التوجيهية الدولية السارية ل القيام بالمراجعة الوطنية والإشراف على سائر أشكال البحوث حول الدنا المأشوب والتداول الآمن للمواد البيولوجية المعدية.

الأستاذة تانيا سوريل، سيدنى، أستراليا

الدكتورة تانيا هي رئيسة معهد سيدني للدوى الناشئة والأمن البيولوجي. وهي رئيسة مركز الأمراض المعدية والمicrobiology، وأستاذ الأمراض السريرية المعدية في جامعة سيدني، وكبير أطباء (رئيس قسم سابق) للأمراض المعدية في مستشفى وستميد، سيدني.

ولديها اهتمامات طال عهدها بالوقاية من الأمراض المعدية وتشخيصها ومعالجتها ولاسيما لدى المضيف المنقوص المناعة وفي حالة ظهور مقاومة للمicrobates. وقد قدمت أبحاثها حول العدوى الفطرية الوخيمية وداء المستخفيات، رؤية جديدة لتقاعلات المicrobates المضييفه ولتطوير أدوية جديدة. وقد قامت بتطوير طرق تشخيصية جديدة للأمراض الفطرية، كما شاركت في اللجان الدولية المضططلة بإعداد مبادئ توجيهية للعلاج المضاد للفطريات. وقامت بتأليف أكثر من ١٩٠ نشرية نشرت في مجلات محكمة، و ٢٠ مراجعة بناء على دعوة، و ٣٠ فصلاً من فصول كتب مؤلفة، كما أنها أضفت في مجلس المحررين للأمراض السريرية المعدية.

وقد وطّدت الدكتورة سوريل علم الأمراض السريرية المعدية كأحد تخصصات الطب الباطني في أستراليا، كما وطّدت تدريب وتوظيف المسار الوظيفي للعديد من القادة الوطنيين الحاليين في مجال الأمراض السريرية المعدية والبحوث التطبيقية في مجال الأمراض المعدية والمكريوبولوجيا.

وقد عملت في اللجان الاستشارية الوطنية والتابعة للولايات المعنية بالأمراض المعدية والخطط للتصدي لجائحة الأنفلونزا والموافقة على العوامل العلاجية وكذلك اللجان المعنية بالبحوث والأخلاقيات الإنسانية للمجلس الوطني للبحوث الصحية والطبية في أستراليا. وقد كانت تشغل منصب رئيس الجمعية الأسترالية المعنية بالأمراض المعدية.

الأستاذ الدكتور جيرد سوتير، ميونيخ، ألمانيا

يعمل الدكتور جيرد سوتر كأستاذ متفرغ ورئيس لقسم علم الفيروسات في جامعة لودفيغ ماكسميليان في جامعة ميونيخ. ومن عام ٢٠٠٣ إلى عام ٢٠٠٩ عمل كرئيس لقسم علم الفيروسات في معهد بول إهريش وهو مؤسسة عاملة في جمهورية ألمانيا الاتحادية ترفع تقاريرها إلى وزارة الصحة الفيدرالية. ومن عام ١٩٩٤ حتى عام ٢٠٠٣ عمل كرئيس مجموعة بحثية في مركز البحث الوطني مركز هلمهولتز زنترم في ميونيخ. ومن عام ١٩٩٠ إلى عام ١٩٩٣ حصل على منحة ما بعد الدكتوراه في مختبر الأمراض الفيروسية بالمعهد الوطني للصحة، بيسبيتسدا، الولايات المتحدة الأمريكية.

وحصل الأستاذ سوت على جائزة من مؤسسة Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) المعنية بإجراء البحوث في مجال الأمراض المعدية (١٩٩٠-١٩٩٦). كما عمل كخبير في العديد من المؤسسات الدولية مثل المعهد الوطني للأمراض المعدية والحساسية (بولايات المتحدة الأمريكية) واللجان الاستشارية لمنظمة الصحة العالمية مثل مبادرة منظمة الصحة العالمية بشأن بحوث اللقاحات - والمشاورات غير الرسمية الخاصة بسمات وحوافز الجودة المتعلقة باللقاحات.

وتشمل اهتماماته البحثية العمل على تطوير اللقاحات مع التركيز على استخدام لقاحات الجدري والنواقل والوقاية من الأمراض الحيوانية المنشأ والعدوى الفيروسية الناشئة ودراسة تحويل فايروس الجدري لنظام مناعة المضيق بما فيها تضليل الاستجابة الخلفية والتلاطم للعدوى.

الدكتور ستيفن وجنز، وينبيج، كندا

يشغل الدكتور ستيفن منصب المدير العلمي المسؤول عن إدارة المخاطر البيولوجية في المختبر الوطني للمicrobiology (وكالة الصحة العمومية الكندية) في وينيبيغ. وهو يعمل أيضاً كمستشار لمنظمة الصحة العالمية وكبير مبرمج لبرنامج الشراكة العالمية الكندية (إدارة الشؤون الخارجية والتجارة الدولية الكندية)، كما يعمل في بدان الاتحاد السوفييتي السابق وأسيا وأفريقيا.

وبعد حصول الدكتور ستيفن على درجة البكالوريوس في العلوم ودرجة الدكتوراه من ألمانيا، التحق بجامعة ميتشيغان كعالم في البحث قبل أن ينتقل إلى مجال الصحة والسلامة المهنية. وقد عمل في جامعة ولاية ميتشيغان كمختص في المخاطر البيولوجية في وكالات الطوارئ المحلية والوكالات التابعة لولاية والمتخصصة في التصدي للإرهاب البيولوجي، كما عمل كمختص في مرافق التلوث والسلامة البيولوجية. ومن عام ٢٠٠١ إلى عام ٢٠٠٦ تمكّن من إدارة جميع الجوانب العملية وال المتعلقة بالتأمينية في مرفق من المستوى الرابع في كندا ألا وهو مركز العلوم الكندي المعنى بصحة الإنسان والحيوان في وينبيج، مانيتوبا. وبوصفة الرئيس الإداري المسؤول عن الوكالة الكندية للتقيش على الأغذية والصحة في كندا.

ويقوم حالياً من منطلق دوره كرئيس للعلوم بإدارة برنامج علمي دولي شامل يضم إدارة المخاطر البيولوجية والبحث والتدريب فضلاً عن إعداد أدوات جديدة متقدمة لتعزيز السلامة البيولوجية والأمن البيولوجي استناداً إلى نموذج التقييم والتخفيف من الوطأة والأداء (AMP). وقد سبق له أن شغل منصب رئيس الجمعية الأمريكية للسلامة البيولوجية، ومنصب رئيس حلقة العمل الخاصة باللجنة الأوروبية للتوحيد القياسي في عام ٢٠٠٧ والتي وضعت المقاييس العالمية الأولى لإدارة المخاطر البيولوجية المختبرية: 15793:2008 CWA. وهو يرأس حالياً حلقة العمل رقم ٥٥ الخاصة بالتوحيد القياسي والتي تتولى إعداد وثيقة المبادئ التوجيهية الخاصة بـ CWA 15793:2008