

نقص المناعة الخلقية: عقدٌ من التقدم ومستقبل واعد

Primary immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future

إيزابيل ميتس^{3,2,1}، احمد عزيز بوصفيحة^{6,5,4}، كارلة داف⁷، سرجي سينك^{9,8}، يولنك لو¹⁰، أنتونيو كوندينو نوتو^{11,12,13}، ليليانا بوزرودنيك^{14,15}، عدلي عادل¹⁶، مهدي.م. عادلي^{17,18}، جوزي درابوال¹⁹.

Isabelle Meyts^{1, 2, 3*}, Ahmed Aziz BOUSFIHA^{4, 5, 6}, Carla Duff⁷, Surjit Singh^{8, 9}, Yu Lung Lau¹⁰, Antonio Condino-Neto^{11, 12, 13}, Liliana Bezrodnik^{14, 15}, Adli Ali¹⁶, Mehdi M. Adeli^{17, 18} and Jose Drabwell¹⁹

¹KU Leuven, Belgium

²University Hospitals Leuven, Belgium

³Diagnostic and Research Network Center, Leuven, Jeffrey Modell Foundation, United States

⁴Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Hassan II Casablanca, Morocco

⁵Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Morocco

⁶Other, Morocco

⁷Adjunct Clinical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, University of South Florida, United States

⁸The Allergy Immunology Unit, Department of Pediatrics, Advanced Pediatrics Centre, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, India

⁹Indian Council of Medical Research (ICMR), India

¹⁰LKS Faculty of Medicine, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong

¹¹Laboratory of Mucosal Immunology, Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, Brazil

¹²Sao Paul Brazil, Jeffrey Modell Foundation, United States

¹³Independent researcher, Brazil

¹⁴Center for Clinical Immunology, Ricardo Gutierrez Hospital, Argentina

¹⁵Argentina, Jeffrey Modell Foundation, United States

¹⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, National University of Malaysia, Malaysia

¹⁷Department of Allergy and Immunology, Sidra Medicine, Qatar

¹⁸Weill Cornell Medicine- Qatar, Qatar

¹⁹International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), United Kingdom

ترجمة الدكتور مهدي العادلي

رئيس قسم المناعة والحساسية مستشفى السدرة
استاذ مساعد كلية وايل كورنيل للطب - قطر
استاذ مساعد كلية الطب، جامعة قطر



يعاني أكثر من 6 مليون شخص في جميع أنحاء العالم من اضطرابات نقص المناعة الخلقية، ولكن لا يزال 70-90% منهم غير مشخصين¹. حتى الآن تم وصف أكثر من 430 مرضًا من أمراض نقص المناعة الخلقية² بسبب أخطاء وراثية في واحد أو أكثر من مكونات الجهاز المناعي مما يجعل المرضى أكثر عرضة من غيرهم للإصابة بالعدوى والأخماج. ولكي نتمكن من مساعدة هؤلاء المرضى على الاستمتاع بجودة حياة أفضل لا بدّ من الفهم المتزايد باستمرار لأمراض نقص المناعة الخلقية والتي شهدناها خلال العقد الماضي. ومع ذلك لا تزال العديد من التحديات قائمة، والبعض منها كبرت أكثر بسبب أزمة فيروس كورونا، والتي تتطلب مزيدًا من التعاون والتكاتف لإيجاد الحلول المناسبة لها وإحراز عقد آخر من التقدم والنجاح.

تصنف أمراض نقص المناعة الخلقية من الأمراض النادرة وتتسبب بزيادة التأهب للإصابة بأخماج الكائنات الحية الدقيقة مثل الجراثيم والفيروسات والفطريات والطفيليات. وهذه الأخماج يمكن أن تتحول إلى حالات مزمنة تتطلب رعاية صحية طويلة الأمد وربما تؤدي إلى الوفاة إذا لم يتم التعامل معها في الوقت المناسب ومعالجتها بشكل صحيح. كما يمكن أن تزيد أمراض نقص المناعة الخلقية من خطر الإصابة بالسرطانات والأمراض المناعية بما في ذلك الحساسية والمناعة الذاتية والالتهابات³.

يتأثر حوالي شخص واحد من كل 10 آلاف شخص بمرض نقص المناعة الخلقية في جميع أنحاء العالم^{4,5}، وقد يكون الرقم أكبر من ذلك بسبب وجود حالات غير مشخصة. يختلف انتشار أمراض نقص المناعة الخلقية اختلافًا كبيرًا من بلد إلى آخر وقد يكون أعلى من هذا المتوسط في العديد من البلدان، ففي فرنسا على سبيل المثال تشير التقديرات أن معدل الانتشار الإجمالي هو 4.4 حالة لكل 100 ألف نسمة⁶، وقد يكون السبب وراء اختلاف معدل الانتشار هو أن العديد من الحالات لم يتم تشخيصها بعد.

تختلف أعراض أمراض نقص المناعة وفقًا لنوع

المرض، ولكن هناك علامات شائعة يمكن أن تشير إلى احتمال وجود مرض نقص مناعي خلقي، مثل: زيادة التعرض للعدوى، والمرض المستمر، وفي بعض الحالات توجد مشاكل معينة في الجلد والقلب والهيكلي العظمي⁷. يمكن أن يؤدي علاج المشاكل الجهازية فقط دون معرفة السبب الكامن وراء المرض إلى تدهور صحة المريض، لذا فإن زيادة معرفة وتوعية الطاقم الطبي ولاسيما مختصي الرعاية الصحية أمر في بالغ الأهمية.

إن الانجازات التي تحققت في السنوات العشر الماضية والفهم المتزايد باستمرار لأمراض نقص المناعة الخلقية كانت ملموسة في مجال علم الجينات (الوراثة)، والذي شمل التطبيق السريري لاستراتيجيات إضافة الجينات لعلاج أمراض نقص المناعة الخلقية⁸ وتطوير تقنيات تسلسل الحمض النووي المفيدة في التشخيص. إن تسلسل الجيل التالي والذي يرمز بالانجليزية بالرمز NGS يعتبر تقدمًا كبيرًا في مجال التشخيص لكونه أسرع وأقل تكلفة من طريقة تسلسل الجينات التقليدية خاصة عندما يتعلق الأمر بتحديد تسلسل مجموعة من الجينات، وهو ما يحدث غالبًا نظرًا لعدم التجانس الجيني الشائع جدًا في أمراض نقص المناعة الخلقية. كما كانت الجهود المبذولة في مجال الأبحاث نشطة وفعالة للغاية حيث أثرت بالكشف عن تنوع ظاهري هائل في أمراض نقص المناعة الخلقية مما سمح بإضافة أكثر من 400 خلل جيني في أحدث تصنيف لأمراض نقص المناعة الخلقية للاتحاد الأوروبي للجمعيات المناعية لعام 2019⁹.

لسنوات عديدة كانت تعرف أمراض نقص المناعة الخلقية بزيادة الإصابة بالعدوى، ولكن أظهرت العديد من الملاحظات أن بعض العيوب في الجينات المناعية يمكن أن تؤدي إلى أنماط ظاهرية سريرية لا علاقة لها بالتعرض للعدوى¹⁰ مما يستوجب مزيدًا من التعاون بين التخصصات الطبية، كما يؤدي زيادة فهم المرض إلى اكتشافات جديدة في العلاج والرعاية وتأمين مستقبل أفضل للمرضى. بالإضافة

إلى إحراز تقدم في مجال تشخيص أمراض نقص المناعة الخلقية من خلال زيادة الوعي بالعلامات التحذيرية، وبشكل خاص التاريخ الطبي للعائلة، بين مجتمع أخصائي الرعاية الصحية. كما تم السماح للتخصصات الطبية غير تخصص علم المناعة بالقيام ببروتوكولات تشخيص جديدة بما في ذلك تشخيص أمراض نقص المناعة الخلقية¹¹. أدى التوسع في فحص حديثي الولادة، والذي تضاعف خلال عشر السنوات الأخيرة وشمل جميع أنحاء الولايات المتحدة، للكشف عن نقص المناعة المشترك الشديد (SCID)، وهو أحد أكثر أشكال نقص المناعة الخلقية شدة، إلى تغيير مشهد المرض والسماح بالكشف المبكر عنه (وبالتالي العلاج المبكر) وتقليل عبء التعرض للعدوى¹². بالإضافة إلى ذلك، أدت جهود الجهات المعنية إلى إدراج اختبارات تشخيص أمراض نقص المناعة الخلقية ضمن قائمة منظمة الصحة العالمية النموذجية في التشخيصات المختبرية الأساسية¹³.

كما تم تحقيق تطورات ملحوظة في مجال علاج أمراض نقص المناعة الخلقية، مثل تقنيات زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتية المنشأ، وتحديد أهداف مسارات محددة كعوز مستضد الخلايا اللمفاوية السامة رقم 4 CTLA4 (4) وعوز LRBA، ونجاحات على صعيد العلاج الجيني¹⁴ وأفضل طرق العلاج باستخدام الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد (IVIG) وحقن الغلوبولين المناعي تحت الجلد (SCIG). بالإضافة إلى استخدام الأدوية البيولوجية التي ساعدت كثيرًا في إدارة العديد من أمراض نقص المناعة الخلقية كبديل عن الأدوية التقليدية التي قد تؤدي إلى حدوث آثار جانبية وأمراض أخرى.

كل هذه الإنجازات والتطورات ساعدت كثيرًا في تحسين جودة حياة المرضى وتقديم أفضل رعاية طبية طويلة الأمد لهم.

لكن هناك المزيد من التحديات التي يتعين مواجهتها في العشر السنوات المقبلة، منها ضمان حصول الجميع على التطورات التي شهدناها

وتوفير آلية مستدامة للسماح بالوصول إلى تلك التطورات في الوقت المناسب. فعلى الرغم من أن تقنية تسلسل الجيل التالي كانت ثورة عظيمة في مجال التشخيص، إلا أنه غير متوفر في العديد من البلدان وخاصة البلدان المنخفضة الدخل، لذلك فإن جعل هذه التقنية متوفرة عالمياً وبأسعار معقولة يشكل تحدياً حقيقياً. بالإضافة إلى اختبارات التشخيص السريع التي يجرى تطويرها لكشف نقص الأجسام المضادة. أيضاً يجب تطبيق اختبارات فحص المواليد حديثي الولادة على نطاق أوسع 15 في الرعاية الصحية العامة والخاصة لأنه يوفر فرصة لاكتشاف وعلاج أمراض نقص المناعة الخلقية في وقت مبكر.

قامت العديد من الدول الأوروبية، بعد الولايات المتحدة، بتنفيذ مشاريع تجريبية أو إصدار تشريعات بشأن التنفيذ الإلزامي والذي يجب أن تنفذ في مناطق أخرى من العالم. ويجدر الإشارة إلى وجود عدم المساواة فيما يتعلق بالحصول على العلاج والرعاية وتسديد التكاليف وغيرها.

علاوة على ذلك، هناك حاجة إلى التحليل الكمي للاحتياجات اللازمة للرعاية في مناطق مختلفة من العالم ولا سيما آسيا ومنطقة المحيط الهادئ 16 لدعم الجهود الداعية إلى الاستثمار في مجال بحوث ورعاية أمراض نقص المناعة الخلقية.

غالباً ما تعتبر أمراض نقص المناعة الخلقية حالات غريبة نظراً لأن المعلومات المتوفرة عنها قليلة جداً، لذا فإن زيادة الوعي والفهم والاعتراف المستمر بالأشكال الجديدة سيوفر إمكانية تغيير حياة العديد من المرضى في المستقبل. يجب متابعة العمل الجماعي للحفاظ على إمدادات المنتجات الطبية المشتقة من البلازما في جميع أنحاء العالم، حتى في الأوقات التي تتعرض لها أنظمة الرعاية الصحية لضغوطات لتأمين إمدادات الدم والبلازما.

ومع اكتشاف أنواع جديدة من الأمراض وفهم أعمق المرض بشكل أفضل فإننا بحاجة مستمرة

إلى اكتشاف علاجات جديدة ومتطورة.

أظهرت جائحة كوفيد-19 هشاشة أنظمة الرعاية الصحية وعدم قدرتها على تأمين بعض احتياجات الرعاية الصحية الأساسية لمرضى نقص المناعة الخلقية، وبشكل خاص منتجات البلازما للسماح باستمرار علاج المرضى الذين يعتمدون على الغلوبولين المناعي، وهو أكثر أنواع العلاجات شيوعاً لأمراض نقص المناعة الخلقية. وقد كان للتباعد الاجتماعي والحجر الصحي تأثيراً سلبياً على عملية التبرع بالبلازما حيث أبلغت العديد من الدول عن انخفاض كبير في عمليات جمع الدم منذ بداية الأزمة. هناك مخاوف من خطر انتقال الفيروس المسبب لمرض كوفيد-19 عن طريق نقل الدم ومشتقاته بسبب النتائج التي توصلت إليها دراسة صينية أشارت إلى اكتشاف الحمض النووي لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة والذي يعرف اختصاراً سارس-كوف-2 (SARS-COV-2) في عمليات التبرع بالدم 17. على الرغم من تلك الدراسة إلا أنه لا يوجد خطر انتقال الفيروس إلى مرضى نقص المناعة الخلقية عبر العلاج بالغلوبولين المناعي حيث يتم إزالة وتعطيل الفيروس أثناء عملية تصنيع منتجات مشتقات البلازما 18,15. كما ولدت الأزمة مخاوف كبيرة بين المجتمعات نظراً لأن مرضى نقص المناعة الخلقية يمكن أن يكونوا أكثر عرضة للعدوى، ونتائج دراسة فرضية الاستعداد الوراثي لكوفيد-19 (أخطاء مناعية وراثية أحادية الجين) 19، ونشر دراسة استقصائية دولية كبيرة مؤخراً حول فيروس سارس-كوف-2-. لذا فإنه من الضروري إجراء المزيد من الدراسات المعمقة والحصول على بيانات أكثر حول المرضى المعرضين أكثر لخطر العدوى بالإصابة بكوفيد-2019، واتخاذ تدابير وإجراءات جديدة لحماية المرضى وإعطاء الأولوية لمرضى نقص المناعة الخلقية الذين يخضعون للعلاج بالغلوبولين المناعي (التي تعترف بها منظمة الصحة العالمية كأدوية أساسية لمرضى نقص المناعة الخلقية 21) في حال نقص البلازما والمنتجات 22. بالإضافة إلى مخاوف من عدم استفادة مرضى نقص المناعة

الخلقية من تطعيمات سارس-كوف-2- نظراً لأن مناعة العديد من المرضى قد لا تتفاعل مع المستضدات الموجودة في التطعيمات وتشكيل استجابة خلوية مناعية، لذلك سيكون من الضروري إيجاد طرق بديلة لحمايتهم كتطوير أجسام مضادة وحيدة النسيلة أو متعددة النسيلة ضد سارس-كوف-2- وإعطائها بشكل منتظم للمرضى الذين يعانون نقصاً في الخلايا التائية أو البائية، أو التأكد من احتواء الغلوبولين المناعي على أجسام مضادة واقية ضد الفيروس.

من التحديات الأخرى التي تفاقمت بسبب جائحة كوفيد-19 هي صعوبة ضمان المساواة في الحصول على الرعاية والأطباء المتخصصين لمرضى المناعة هم أنفسهم المتخصصين بالأمراض المزمنة والنادرة، وقد أشارت الإحصائيات أن 80% من مرضى نقص المناعة الخلقية في العالم لا يحصلون على الرعاية الكافية. بالإضافة إلى وجود تفاوتات كبيرة في التشخيص والرعاية بين مناطق العالم حيث لا يتم تشخيص غالبية المرضى بأنهم مصابين بأمراض نقص المناعة الخلقية 23. كما أثرت الأزمة ومع إجراءات البقاء في المنزل بشكل كبير على حصول المرضى على الرعاية الصحية الدائمة، إلا أن الحصول على العلاج في المنزل، والذي يكون ممكناً مع حقن الغلوبولين المناعي تحت الجلد، قد يقلل من تعرض المرضى للفيروس، إلا أن إمكانية الحصول على هذا العلاج محدودة للغاية في بعض مناطق جنوب شرق آسيا. اعتماداً على الدروس المستفادة من أزمة فيروس كورونا الجديد سيتعين تطوير حلول طويلة الأمد لتوفير الرعاية والإمدادات للدم والبلازما والأدوية الأساسية للمرضى بشكل دائم أثناء الأزمات وبعدها وذلك من خلال تعاون السلطات الدولية والوطنية والإقليمية على تأمين إمدادات البلازما وضمان الحفاظ عليها لأهميتها في إنتاج أنواع معينة من علاجات أمراض نقص المناعة الخلقية وغيرها من الأمراض. وقد اكتسبت زيادة الوعي بهذه العيوب الجينية والوراثية أهمية أكبر خلال أزمة كوفيد-19.

2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* (2020) 40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* (2020) 40(1):66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* (2010) 125(2 Suppl 2):S182–94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
5. van Zelm MC, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Front Immunol* (2019) 10:3148. doi: 10.3389/fimmu.2019.03148
6. CEREDIH. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* (Orlando Fla) (2010) 135(2):264–72. doi: 10.1016/j.clim.2010.02.021
7. Humanitas Research Hospital. Primary Immunodeficiency. Available at: <https://www.humanitas.net/diseases/primary-immunodeficiency/>.
8. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet* (2019) 28(R1):R15–23. doi: 10.1093/hmg/ddz170
9. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138(4):957–69. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.003
10. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med* (2014) 211(11):2137–49. doi: 10.1084/jem.20140520
11. de Vries E. European Society for Immunodeficiencies m. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* (2012) 167(1):108–19. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x
12. King JR, Hammarstrom L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol* (2018) 38(1):56–66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x
13. WHO. Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. Available at: https://www.who.int/medical_devices/publications/Second_WHO_Model_List_of_Essential_In_Vitro_Diagnostics/en/2019.
14. Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ravichandran N, Ramanan KM, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation in Children with Benign Disorders: Improved Survival and Cost-Effective Care Over 15 Years from a Single Center in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* (2019) 35(3):426–30. doi: 10.1007/s12288-019-01087-9
15. Neven B, Diana JS, Castelle M, Magnani A, Rosain J, Touzot F, et al. Haploidentical Hematopoietic

يعد نقص المناعة الخلقية مجالاً رائداً في عالم الطب. تبشر التطورات الحديثة وزيادة الفهم والمعرفة بالمرض بمستقبل أفضل للمرضى وعائلاتهم. يجب مواجهة التحديات الراهنة للحصول على أفضل التوقعات للعقد القادم وذلك من خلال الاستمرار في زيادة الوعي نظراً لعدم وجود معرفة كافية بأمراض نقص المناعة الخلقية من قبل الجمهور ومتخصصي الرعاية الصحية، ومشاركة المعلومات وإجراء مزيداً من التدريب الوباي والطبي لضمان التشخيص المبكر وبالتالي الحصول على الرعاية المناسبة مع الأخذ بعين الاعتبار الموارد المتعلقة بمؤشر التنمية البشرية والاحتياجات التدريبية بين المناطق والبلدان. في منطقة آسيا والمحيط الهادئ، تم تحديد هذه الاحتياجات من قبل جمعية آسيا والمحيط الهادئ لأمراض نقص المناعة الذي يوفر استراتيجيات تعليمية مخصصة.28. بالإضافة إلى لزوم تطبيق استراتيجية قوية لضمان الحصول على الرعاية في البلدان منخفضة الدخل من خلال دعم هذه الدول لتطوير أو زيادة القدرات لإنتاج أدوية محلية الصنع مما قد يساعد في تحسين توافر العلاجات والقدرة على تحمل التكاليف.

لقد كانت السنوات الماضية مليئة بالإنجازات على صعيد اكتشاف علاجات مبتكرة بفضل أحدث التقنيات والطب الدقيق، ونأمل القيام بالمزيد في السنوات القادمة. سيتطلب ذلك تعاوناً مكثفاً بيننا لضمان استيعاب المعارف والإثراء المتبادل للمعلومات في جميع المجالات وتوسيع نطاق الكشف المبكر لأمراض نقص المناعة الخلقية في جميع أنحاء العالم. وقد أتاحت الذكرى السنوية العاشرة لحملة الأسبوع العالمي لنقص المناعة الخلقية الفرصة للاحتفال بعقد من التقدم والنجاحات والإنجازات التي نفتخر بها في مجال أمراض نقص المناعة الخلقية.

المراجع:

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* (2013) 33(1):1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7

نظراً لأن عامة الناس عايشوا الحياة مع وجود خطر دائم للإصابة بالعدوى، فقد ساعدت هذه الأزمة على تحسين فهم أمراض الجهاز المناعي كأمراض نقص المناعة الخلقية وتعزيز الجهود لتشجيع الناس على حماية بعضهم البعض. قد أثارت هذه الأزمة تساؤلات جميع التخصصات الطبية عن سبب وفاة أشخاص يتمتعون بصحة جيدة نتيجة العدوى الفيروسية وهو نفس السؤال التشخيصي الذي كان يطرحه الأطباء المشاركين في رعاية مرضى نقص المناعة لعدة عقود.24,25

بعد مرور ستة أشهر على انتشار الجائحة، قدم منشوران في مجلة العلوم 26,27 Science دليلاً مقنعاً على أن النقص التام في النوع الأول من الإنترفيرون يكمن وراء الإصابة بالالتهاب الرئوي الشديد عند مرضى كوفيد-19 لدى 13.4% على الأقل من مرضى المجموعة العالمية الكبيرة. فقد وجدت الورقة العلمية الأولى أن 3.4% من المرضى لديهم متغيرات مرضية في الجينات الضرورية في إنتاج ومسارات إشارة النوع الأول من الإنترفيرون. أما في الورقة الأخرى فقد تم وصف مظاهر المناعة الذاتية لهذه العيوب الوراثية في أكثر من 10% من المرضى المصابين بكوفيد-19 الشديد مقابل 0 مرضى مصابين بكوفيد-19 خفيف لديهم أضداد من نوع ج (IgG) تبطل مفعول الأضداد الذاتية المضادة للنوع الأول من الإنترفيرون. هذه النتيجة مستوحاة من مراقبة كوفيد-19 الشديد لدى ثلاث مرضى مصابين بالنمط الأول من اعتلال الغدد الصماء العديدة المناعة الذاتية بسبب خلل جيني في مورثة AIRE مما يؤدي إلى تشكيل أضداد مضادة للنوع الأول من الإنترفيرون. بالإضافة إلى أن دراسة أخرى متعمقة حول الأخطاء الوراثية الخلقية في المناعة قد ألفت الضوء على العوامل التي تحكم في دفاعات الجسم ضد الميكروبات بما فيه الوباء الحالي. وقد لعبت منظمات المرضى دوراً مهماً في تقديم الدعم الاجتماعي والنفسي للمرضى فضلاً عن تقديم التوجيه ومساعدة المرضى الذين لم يعد بإمكانهم زيارة المستشفيات أو الحصول على علاجاتهم.

- novel-coronavirus-20192020.
23. Marodi L, Group JPs. Fifteen Years of the J Project. *J Clin Immunol* (2019) 39 (4):363–9. doi: 10.1007/s10875-019-00633-4
 24. Casanova J. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *PNAS* (2015) 112(52):E7128–E37. doi: 10.1073/pnas.1521651112
 25. Casanova J. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *PNAS* (2015) 112(51):E7118–E27. doi: 10.1073/pnas.1521644112
 26. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (2020) 370(6515). doi: 10.1126/science.abd4570
 27. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (2020) 370(6515). doi: 10.1126/science.abd4585
 - Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis* (2020) 26(7):1631–3. doi: 10.3201/eid2607.200839
 19. PPTA. New Coronavirus (SARS-CoV-2) and the Safety Margins of Plasma Protein Therapies. Available at: <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1055-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-and-plasma-protein-therapies2020>.
 20. Casanova JL, Su HC. COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell* (2020) 181(6):1194–9. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.016
 21. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol* (2020) S0091–6749(20):31320–8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
 22. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. (2019–2020) Geneva, Switzerland: WHO. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/>
 - Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immunodeficiencies and Inherited Disorders in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* (2019) 25(7):1363–73. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.009
 16. Olaya M, Franco A, Chaparro M, Estupinan M, Aristizabal D, Builes-Restrepo N, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Inborn Immunity Defects. *Frontiers in Immunology* | www.frontiersin.org 4 February 2021 | Volume 11 | Article 625753 Errors of Immunity: a Multi-center Experience in Colombia. *J Clin Immunol* (2020) 40(8):1116–23. doi: 10.1007/s10875-020-00856-w
 17. Leung D, Chua GT, Mondragon AV, Zhong Y, Nguyen-Ngoc-Quynh L, Imai K, et al. Current Perspectives and Unmet Needs of Primary Immunodeficiency Care in Asia Pacific. *Front Immunol* (2020) 11:1605. doi: 10.3389/fimmu.2020.01605
 18. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA