

مناعة الإنسان

افتتاحية العدد الأول من مجلة المناعة البشرية

Human Immunity

Editorial of the first Number of Journal of Human Immunity

جون لوران كازانوف – Jean-Laurent Casanova

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, New York, NY, USA.

Howard Hughes Medical Institute, New York, NY, USA.

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, INSERM, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France, EU.

Imagine Institute, Paris Cité University, Paris, France, EU.

Department of Pediatrics, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France, EU.

casanova@rockefeller.edu.



رئيس هيئة التحرير

Editor-in-Chief



<https://rupress.org/jhi>

English to Arabic Translation : Abderrahmane Errami, Ahmed Aziz Bousfiha, Morocco, ARAPID

ترجمة: د. عبد الرحمن الرامي، د. أحمد عزيز بوصفيحة

مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية،

كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، المغرب.

<https://www.arapid.org> الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي

ملخص

بسبب العبء الذي تفرضه الأمراض المعدية، ظل متوسط العمر المتوقع للإنسان عند الولادة حوالي 20-25 عامًا حتى نهاية القرن التاسع عشر، مما يشير إلى أن آليات الدفاع المناعي للمضيف، والتي توفر حماية على مستوى الفرد ولو بكفاءة محدودة، تكاد تكون غير كافية على مستوى الساكنات. لقد سبقتنا الميكروبات بثلاثة مليارات سنة وتتطور بسرعة كبيرة. علاوة على ذلك، تم تطويرا انتقاء المناعة الوقائية على حساب الأرجية، والالتهابات الذاتية، وأمراض المناعة الذاتية. لذلك، ليس من المبالغة التنبؤ بأن جميع البشر تقريباً يحملون أعوازا خلقية في المناعة، مع استجابات غير كافية أو مفرطة لبعض المحفزات البيئية، سواء المعدية أو غير المعدية. وبفضل القوة اللافتة لمبادئ علم الوراثة والتقدم الحديث في أساليبه، فقد أصبح من الممكن أخيراً استكشاف آليات المناعة البشرية على المستويين الجزيئي والخلوي. وتوفر الأعواز البشرية الخلقية فرصاً لا حصر لها لتحليل المناعة واختلالاتها في الظروف الطبيعية، وعلى نطاق غير مسبوق، مما يجعلها مورداً فريداً من وجهتي النظر الفسيولوجية والتطورية. ومن هنا جاءت فكرة إنشاء مجلة المناعة البشرية Journal of Human Immunity.

Abstract

Due to the burden of infectious diseases, human life expectancy at birth remained about 20-25 years until the end of the 19th century, implying that host defense — which operates at the individual level, and only poorly at that — is barely sufficient at population level. Microbes preceded us by three billion years and evolve much more rapidly. Moreover, protective immunity has been selected at the evolutionary cost of allergy, autoinflammation, and autoimmunity. It is therefore no exaggeration to predict that almost all humans carry inborn errors of immunity, with insufficient or excessive responses to some environmental triggers, infectious or otherwise. Thanks to the remarkable power of its concepts and recent progress in its methods, genetics has finally made it possible to investigate the mechanisms of human immunity at the molecular and cellular levels. Human inborn errors provide countless opportunities to analyze immunity and its derailments in natural conditions, at an unprecedented scale, and are thus a unique asset from both physiological and evolutionary perspectives. Hence the Journal of Human Immunity.

مقدمة

ينتابني شعور بمزيج من الحماس والرغبة إزاء فكرة كتابة هذه الافتتاحية لمجلة المناعة البشرية. وأنا متأكد من أن القراء قد لاحظوا أن إسم هذه المجلة الجديدة مشابه في هيكله لأسماء المجلات الرئيسية الثلاث الأخرى التي تنشرها دار نشر جامعة روكفلر، وهي: مجلة الطب التجريبي (Journal of Experimental Medicine)، ومجلة علم وظائف الأعضاء العام (Journal of General Physiology)، ومجلة بيولوجيا الخلية (Journal of Cell Biology). إن السير على خطى عمالقة مثل ويليام ويلش (William Welch) عام 1896، وجاكوب لوب (Jacques Loeb) عام 1918، وجورج بالادي (George E. Palade) عام 1955، في عام 2025، هو أمر يبعث على الحماس والرغبة في أن واحد.

إن إطلاق مجلة علمية جديدة يصبح ضرورياً عندما ينضج مجال بحثي معين إلى درجة تجعله يتجاوز حدود التغطية التي توفرها المجلات العلمية القائمة. بمعنى آخر، تصبح هناك حاجة إلى مجلة جديدة عندما يشعر الباحثون في هذا المجال بضرورة وجود منصة خاصة بهم لنشر أعمالهم العلمية. وغالباً ما تتزامن هذه الحاجة مع لحظة إدراك المجتمع العلمي أن تطوره ونجاحه يعتمدان على وجود وسيلة تواصل فعالة، ليس فقط داخل المجال نفسه، ولكن أيضاً مع التخصصات الأخرى. وبالنظر إلى الإنجازات الطبية والبيولوجية المذهلة التي قدمها مجال الأعواز الخلقية في المناعة البشرية منذ خمسينيات القرن الماضي، يمكن القول إن إطلاق مجلة المناعة البشرية قد تأخر كثيراً.

الأعواز الخلقية البشرية

تكريماً لعالم الوراثة آرشيبالد غارود (Archibald Garrod)، يشار إلى الاضطرابات الوراثية أحادية الجين في هذا المجال باسم "الأعواز الخلقية"، على الرغم من أن هذا المصطلح قد يبدو قديماً أو حتى مثيراً للجدل في عصر يتسم بالحساسية اللغوية. ويمكن أيضاً وصف هذه الحالات بأنها ناجمة عن طفرات أو متغيرات في جين واحد. ونظراً لأعماله

حول "الأعواز الخلقية في التمثيل الغذائي"، يمكن القول إن غارود هو مؤسس علم الوراثة البشرية، وبالتأكيد هو مؤسس فرعها المندلي⁽¹⁾. وكمدخل لفهم العقلية الفريدة لغارود، أوصي طلابي وزملائي الأصغر سنًا بقراءة السيرة الذاتية التي كتبها الكسندر غوردون بيرن (Alexander G. Bearn)، الطبيب والعالم البارز الذي كان ضمن الهيئة التدريسية بجامعة روكفلر قبل أن يصبح أحد أمنائها⁽²⁾.

وقد أقر جورج بيدل (George Beadle)، الذي طور مع إدوارد تاتوم (Edward Tatum) نموذج "الجين الواحد والإنزيم الواحد"، بأن اكتشافهما لم يكن سوى إعادة اكتشاف لما كان غارود قد توصل إليه قبل أربعة عقود عند البشر⁽³⁾. حيث اعتبر بيدل أن غارود هو مؤسس علم الوراثة الكيميائية الحيوية، مشيراً إلى أن اكتشافاته، مثل تجارب مندل على نبات البازلاء، كانت سابقة لعصرها. وكما هو معلوم، ظل المجتمع العلمي الأوروبي جاهلاً بإنجازات مندل لما يقرب من أربعين عاماً.

من المفارقات أن المدرسة المندلية في علم الوراثة، التي تقدم حلولاً بسيطة لمشاكل معقدة، كانت دائماً أقل شعبية من المدرسة الإحصائية التي تقدم حلولاً أكثر تعقيداً. فضل العديد من علماء الوراثة المهتمين بعلم الفسيولوجيا أو الطب اتباع نهج (Francis Galton) وكارل بيرسون (Karl Pearson)، مستلهمين المعادلات الرياضية الرائعة التي طورها هذان العالمان، رغم عدم وضوح صلتها الفسيولوجية.

في بعض الأوساط، لا يزال هناك تحيز ضد دراسة الأعواز الخلقية حتى عام 2025. ويبدو أن مشهد علم الوراثة البشرية اليوم يشبه إلى حد كبير الوضع في مطلع القرن العشرين؛ إذ لم يلتزم الصدع بين المندليين والإحصائيين تماماً. وعلى الرغم من الكم الهائل من الإنجازات المذهلة التي حققها المندليون الجزيئيون، بدءاً من اكتشاف لينوس بولينغ (Linus Pauling) وفيرنون إنجرام (Vernon Ingram) للأساس الجيني لفقر الدم المنجلي (4، 5)، لا يزال بعض الإحصائيين المعاصرين لا يدركون بالكامل أهمية الأعواز الخلقية.

لا ينفصل مفهوم مندل للوراثة أحادية الجين عن الفكرة الجوهرية التي طرحها غارود عن "الفردية الكيميائية"⁽¹⁾، وهي فكرة لم تحظ بتقدير كافٍ. وتشير إلى أن السببية وآليات الصحة والمرض عند الإنسان تعمل على مستوى الفرد، وليس على مستوى السكان. تتوافق هذه الفكرة العميقة مع مفهوم "التفكير السكاني" الذي طرحه إرنست ماير (Ernst Mayr)، والذي أكد من خلاله أن السكان غير متجانسين إلى حد كبير⁽⁶⁾. بفضل مفاهيم مندل وغارود، قد تصمد دراسات الأعواز الخلقية البشرية أمام اختبار الزمن. ينبغي علينا أن نفخر بإرثنا العلمي ونسعى للحفاظ على هذا التقليد المرموق.

الأعواز الخلقية في المناعة

في مجال الأعواز الخلقية للمناعة، كما هو الحال في المجالات الأخرى، يكون للحقائق تأثير أكبر بكثير من الكلمات، والنجاح الاستثنائي الذي حققه هذا المجال يشهد بالفعل على قابليته للتطبيق وحيويته. فقد تم توصيف ما لا يقل عن 600 عوز خلقي للمناعة البشرية على المستويين الجزيئي (النمط الجيني) والسريري (النمط الظاهري)^(7، 8). وقد تسارعت وتيرة اكتشاف الطفرات الوراثية أحادية الجين التي تؤثر على المناعة بشكل هائل منذ عام 1985، عندما اكتشف ستوارت أوركين (Stuart Orkin) الأساس الجزيئي لعوز أنزيم الأدينوزين دياميناز (Adenosine Deaminase Deficiency) ذي الوراثة المتنحية⁽⁷⁾.

أتاح الانتقال من علم الوراثة الكلاسيكي إلى علم الوراثة الجزيئي إمكانية التوصيف البيوكيميائي للأعواز الكلية أو الجزئية التي تؤدي إلى الاضطرابات الوراثية المتنحية، سواء كانت مرتبطة بالكروموسوم الجسدي أو المرتبطة بالكروموسوم X⁽¹⁰⁻⁸⁾، بل وحتى الاضطرابات الوراثية الكاذبة المتنحية (Pseudoautosomal Recessive Disorders)⁽¹¹⁾. كما كشف هذا التطور عن وجود أعواز خلقية نصف سائدة، وأدى إلى تصنيف الاضطرابات السائدة إلى ثلاث فئات رئيسية - تعمل إما عن طريق

القصور الفرداني (Haploinsufficiency)، أو الهيمنة السلبية (Negative Dominance)، أو اكتساب الوظيفة (Gain of Function) -، أو، في بعض الحالات النادرة، يمكن أن يؤدي العوز الخلقي إلى نشوء وظيفة جديدة كلياً⁽¹²⁾، أو عن طريق فصل الوظائف⁽¹³⁾، مما يذكرنا بأن الجينات قد تكون متعددة المظاهر (Pleiotropic). أخيراً، سرعان ما تبين أن عدم التجانس الجيني والأليلي الكبير الكامن وراء أي نمط ظاهري سريري أو مناعي يتطابق مع طيف واسع وغير متوقع من الأنماط الظاهرية الناتجة عن طفرات مختلفة في موضع جيني معين^(15,14).

كان يُعتقد في البداية بأن الأعواز المناعية الخلقية تتبع نمط الوراثة المندلية الكلاسيكية وتتمتع بانتفاذ سريري كامل (complete clinical penetrance)، إلا أن الدراسات الجينية الجزيئية كشفت أن العديد منها، وربما معظمها، يظهر انتفاذاً غير كامل. لذلك، ينبغي النظر إليها على أنها "أحادية الجين ولكن ليست مندلية بالكامل". يوفر توضيح آلية الانتفاذ غير الكامل فرصة مثيرة لرسم الخريطة الجزيئية للوراثة غير المندلية، مما قد يساعد في فهم كيفية تفاعل العوامل الجينية والتنظيمية في تحديد ظهور المرض. وتعتمد المقاربات التي تجمع بين أساس صلب (طفرة جينية مسببة) وبوصلة موجهة (آلية مناعية للمرض) على نهج أكثر قوة مقارنة بالنماذج الرياضية البحتة⁽¹⁹⁻¹⁶⁾.

أصبحت الأعواز الخلقية في المناعة اليوم أكثر شيوعاً كحالات فردية مقارنة بالحالات العائلية، ويعود ذلك إلى الانتفاذ غير الكامل، وحدث طفرات جديدة (De novo mutations)، إضافة إلى التراجع في حجم العائلات على مستوى العالم. وقد شهد البحث في هذا المجال تحولاً تدريجياً من دراسة العائلات الكبيرة التي تضم عدة أفراد مصابين (Multiplex kindreds) إلى دراسة الحالات الفردية (Sporadic cases). علاوة على ذلك، كشفت الدراسات الوراثية التقدّمية (Forward Genetics) عند مرضى لا يُظهرون أية أنماط مناعية واضحة عن جينات وآليات مرضية مثيرة للدهشة^(9,8). كما أدت الاكتشافات أيضاً إلى تحول تدريجي في هذا

المجال من الاضطرابات المحددة مناعياً إلى الاضطرابات المحددة سريريّاً.

تُعدّ أليلات الأمثلة الثلاثة من الجينات المعروفة المسؤولة عن المقاومة الوراثية للعدوى شائعة، وذلك نتيجة للانتقاء الطبيعي الذي تحركه العوامل الممرضة. ومع ذلك، كان الاعتقاد السائد تقليدياً بأن الأعواز الخلقية في المناعة ناجمة بالضرورة عن أليلات نادرة، لا سيما تلك التي تؤدي إلى القابلية للإصابة بالعدوى⁽²⁰⁾. ومن المثير للدهشة أن بعض هذه الأعواز تبين أنها ناجمة عن أليلات شائعة. يتضح هذا ليس فقط من خلال المتغيرات الجينية في MEFV، الشائعة في حوض البحر الأبيض المتوسط، والتي تسبب الحمى العائلية المتوسطة بنمط شبه سائد (semi-dominant)^(22,21)، ولكن أيضاً من خلال متغير TYK2، الشائع لدى الأوروبيين، والذي يؤدي إلى قابلية متتخية للإصابة بالسل⁽²³⁾، وحتى من خلال المتغيرات الملغية (Null Variants) في IFNAR1 و IFNAR2 الشائعة في منطقتي المحيط الهادئ والقطب الشمالي، والتي تؤدي إلى أمراض فيروسية بنمط وراثي متنحٍ⁽²⁶⁻²⁴⁾.

أخيراً، توسع مجال الأعواز الخلقية في المناعة البشرية مع ظهور مفهوم "النسخ الظاهرية السريرية" (Clinical phenocopies)، مثل الحالات الناجمة عن الطفرات الجينية الجسدية (Somatic genetic variants)⁽²⁷⁾، والأجسام المضادة الذاتية التي تحيد مكونات دفاع المضيف⁽²⁸⁾. ومن الجدير بالذكر أن هذه الأجسام المضادة قد تكون ناجمة عن عوامل وراثية، وفي هذه الحالة قد لا تعتبر نسخاً ظاهرية بالمعنى الدقيق للمصطلح⁽²⁹⁾، بل قد يُنظر إليها على أنها نتائج لأعواز خلقية متميزة في تحمل الذات. علاوة على ذلك، هناك بعض الاضطرابات الجسدية (Somatic) التي ليس لها نظير معروف في الطفرات الجينية التناسلية (Germline)⁽³⁰⁾. كما يمكن أن تعمل الطفرات التناسلية والجسدية معاً في بعض الحالات المرضية⁽³¹⁾.

الاكتشافات البيولوجية والطبية

أظهرت الأبحاث في هذا المجال أن العدوى البشرية، والالتهابات، والسرطانات الفيروسية المنشأ،

وأعراض المناعة الذاتية، والأرجية قد تكون ذات أساس وراثي. ومن الأمثلة على ذلك المرض الرئوي بالملكورات الرئوية لدى المرضى المصابين بفقدان غلوبولين الدم (Agammaglobulinemia)⁽³²⁾، وسرطان الجلد الناجم عن الفيروسات الحليمية البشرية لدى الأفراد المصابين بخلل تنسج البشرة الثؤلولي (epidermodysplasia verruciformis)^(34,33). وقد كان لهذا المجال تأثير بارز في دراسة المناعة ضد العدوى، حيث كشفت الأبحاث أن عدم التجانس الجيني يكمن وراءه تجانس فيسيولوجي في كل العدوى التي تمت دراستها تقريباً^(36,35). كما أن الأدلة على أن أمراض المناعة الذاتية قد تكون وراثية جاءت من خلال اكتشاف أن عوز بعض مكونات المتظمة هو السبب الكامن وراء الذئبة الحمامية الجهازية (Systemic Lupus Erythematosus)^(38,37).

وُلد مفهوم الالتهاب الذاتي ضمن هذا المجال، وذلك من خلال توصيف الحمى المتوسطة ومتلازمة إيكارد-غوتييريس (Aicardi-Goutières)^(40,39). وعلى الرغم من أن الوذمة الوعائية الوراثية (Hereditary angioedema) ليست حالة أرجية بالمعنى الدقيق، فقد مهدت الطريق لسلسلة من الدراسات الجزيئية الرائدة حول الأرجية^(42,41). وضمن كل من الفئات الخمس - العدوى البشرية، الالتهابات، السرطانات الفيروسية المنشأ، أمراض المناعة الذاتية، والأرجية - كشفت الدراسات الجينية عن طيف سريري أوسع بكثير مما كان متوقعاً في البداية⁽⁴³⁾. وربما يمكننا الآن التساؤل عما إذا كان هناك أي نمط ظاهري سريري وخيم لا يمكن، من حيث المبدأ، أن يكون ناجماً عن عوز خلقي في المناعة⁽⁴⁴⁾.

إن استعراض جميع الإنجازات الجزيئية في هذا المجال يتطلب تأليف كتاب كامل⁽⁴⁵⁾، لكن يمكننا تسليط الضوء على بعض الاختراقات هنا^(9,8). تم اكتشاف جينات جديدة ذات أهمية قصوى، بما في ذلك BTK و AIRE، اللذين يلعبان أدواراً أساسية في بيولوجيا الخلايا B و T، على التوالي⁽⁵¹⁻⁴⁶⁾. أما بالنسبة للخلايا النقوية (Myeloid)، فقد شملت الاكتشافات المهمة CYBB وبروتينات أخرى مسؤولة عن الانفجار التأكسدي البلعيمي (Phagocytic)

سيطلب ليس فقط دراسات وراثية تقدمية (Forward genetics)، ولكن أيضًا برامج وراثية عكسية (Reverse genetics). فاليوم، باتت الجينومات أو الإكسومات لملايين الأفراد معروفة. ومن المحتمل أن يكون معظم، إن لم يكن جميع، الأنماط الوراثية المعطلة (Knockout genotypes) ممثلة في السبعة مليارات شخص الذين يعيشون حاليًا. بل قد توجد أعواز في كل نظير إنزيمي وجين للحمض النووي الريبي (RNA genes).

يمكن أن يكون استكشاف العدد المتزايد من قواعد البيانات الجينية الكبيرة التي تتضمن أفرادًا أصحاء ومرضى، بطريقة غير متحيزة، نقطة انطلاق مثمرة. فالبحث في قاعدة بيانات كبيرة، بدءًا من جين معين ومن دون فرضية مسبقة حول النمط الظاهري، قد يكون مثيرًا للغاية. وبالنظر إلى أن بعض الأنماط الوراثية قد تكون مميتة في المرحلة الجنينية، فقد يكون من المفيد أيضًا تجميع قواعد بيانات وراثية لحالات الإجهاض التلقائي. كما أن مجال الأعواز الخلوية في المناعة الجينية لا يزال غير مستكشف. لماذا يعاني بعض الأجنة أو حتى يموتون بسبب عدوى شديدة بفيروس مضخم الخلايا (Cytomegalovirus) أو فيروس زيكا (Zika virus)، بينما ينجو آخرون؟

من المهم أن نتذكر أن معظم الأعواز الخلوية في المناعة تهدد الحياة، وغالبًا ما تصيب المرضى في سن مبكرة، كما أن جميعها تؤثر على اللياقة البيولوجية (Fitness) على مستوى السكان. لا يركز هذا المجال على الأساس الوراثي للطول، أو الوزن، أو أنماط النوم، بل يدرس أسباب الوفاة البشرية، سواء وفاة المريض نفسه أو ما يعادلها بيولوجيًا، مثل العقم وعدم القدرة على التكاثر. وهذه ليست مجرد تفاصيل ثانوية، إذ تحاول العديد من الهيئات العلمية حصر مفهوم "الوراثة المندلية" ضمن "الأنماط الظاهرية المتطرفة" من دون تعريف واضح لهذين المفهومين.

نقترح بكل تواضع أن الموت قد يُعتبر النمط الظاهري الأكثر تطرفًا، وربما الأشد تطرفًا على الإطلاق. وبناءً على ذلك، لا نرى أي مبرر لعدم توسيع نطاق البحث ليشمل حالات الوفاة

مكونات خلوية تؤدي دورًا محددًا في الدفاع المناعي، غالبًا في الكريات البيضاء، فقد تم أيضًا تحديد طفرات تؤثر على جينات التدبير (Housekeeping genes) معبر عنها بشكل شامل، مما يؤدي ليس فقط إلى أنماط ظاهرية سريرية واسعة (64، 65)، ولكن أيضًا إلى أنماط ظاهرية ضيقة للغاية (66، 67). وهكذا، لا يزال ما تم اكتشافه حتى الآن لا يمثل سوى قمة الجبل الجليدي، مع بقاء الكثير لاستكشافه.

الحاجة إلى دعم مالي أكبر

أدى ظهور علم الوراثة الجزيئي إلى إحداث نقلة نوعية في هذا المجال. فعلى مدى أربعة عقود، من الأربعينيات فصاعدًا، لم يكن معروفًا سوى حوالي اثني عشر عوزًا خلقيًا في المناعة؛ إذ كانت هذه الاضطرابات تُعرف بناءً على المظاهر السريرية، وكان يُعتقد أنها نادرة وعائلية (بحلول عام 1983، كان هناك حوالي 40 اضطرابًا معروفًا، بما في ذلك 12 اضطرابًا متعلقًا بالمتنمة) (68). لكن مع إعادة تعريف الأعواز الخلوية في المناعة على أساس النمط الوراثي، بدءًا من الثمانينيات، تم الكشف عن مئات من هذه الاضطرابات (ما يقرب من 600 حالة بحلول عام 2025) (69، 70) كما تبين أنها قد تكون شائعة أو فردية.

علاوة على ذلك، فإن الأعواز الخلوية في المناعة ونسخها الظاهرية المرتبطة بها تبين أنها أكثر شيوعًا بكثير مما كان يُعتقد في البداية. بل إن بعضها شائع على المستوى الفردي. هذه الفكرة تُعد ثورية من منظور الصحة العامة، ومن المؤسف أنها لا تزال خارج نطاق اهتمام معظم الهيئات الحكومية. على سبيل المثال، تم العثور على أجسام مضادة ذاتية تحيد الإنترفيرونات من النمط الأول لدى حوالي 0.5% من الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 70 عامًا، و5% ممن تزيد أعمارهم عن 70 عامًا، وهو ما يعادل حوالي 100 مليون شخص على مستوى العالم (71، 72)، كما يمكن لهذه الأجسام المضادة أن تفسر نسبة غير مسبوقة من حالات الأمراض المعدية (73).

قد تكون الأعواز الخلوية في المناعة ونسخها الظاهرية هي القاعدة وليس الاستثناء بين التجمعات البشرية (74). واختبار هذه الفرضية

(Respiratory Burst) (52، 53). كما حدد هذا المجال النطاق الفسيولوجي للإنترفيرونات من النمط الأول (Type I IFNs)، حيث تبين أن النقص الجيني أو الإفراط في إنتاجها قد يكون مرضيًا، وهو اكتشاف يذكر بنتائج أبحاث أخصائيي الغدد الصماء حول الهرمونات (54). وأخيرًا، تم العثور على أول طفرات في جين نووي مسؤول عن الحمض النووي الريبي (RNA Gene) لدى المرضى المصابين بمتلازمة نقص تنسج الغضروف والشعر (Cartilage-hair hypoplasia) (55)، بينما تم تحديد أول الطفرات التي تؤثر على العمليات اللاجينية (Epigenetic Processes) لدى المرضى المصابين بمتلازمة نقص المناعة، وعدم استقرار القسم المركزي (Centromere)، وتشوهات الوجه (56).

وقد شهد هذا المجال أيضًا تطورات غير مسبوقة في العلاجات، بما في ذلك أول علاج ناجح بالغلوبيولين المناعي (57)، وأول عملية زرع ناجحة للخلايا الجذعية المكونة للدم (58)، وثاني علاج ناجح بالإنزيمات التعويضية (59)، وكذلك أول دليل على الارتداد الجيني الجسدي المفيد لعوز وراثي تناسلي (60)، مما مهد الطريق لأول النتائج المشجعة لنقل الجينات (61) وعلاجات التعديل الجيني (62).

بشكل عام، استفاد عدد لا يحصى من المرضى حول العالم من التقدم المحرز في هذا المجال، والذي شهد العديد من الاكتشافات العلمية. ومن الصعب التفكير في مجال آخر في البحث الطبي الحيوي حقق نجاحًا مماثلًا، سواء من الناحية الطبية أو البيولوجية، لا سيما في مجالات علم الوراثة، والمناعة، والأمراض المعدية، وطب الأطفال. إن اتساع وعمق هذا المجال غير مسبوقين، حيث شهد تقدمًا هائلًا سواء في البيولوجيا الأساسية أو الصحة العامة.

لا يزال مجالنا يتقدم بوتيرة متزايدة باستمرار، دون أي مؤشرات على تباطؤ وشيك. وبفضل الطبيعة الآلية العميقة للدراسات المناعية، يمكننا الآن إثبات تورط طفرات معروفة أو جديدة عند حالات معزولة من المرضى بدقة صارمة (63). علاوة على ذلك، في حين أن العديد من الجينات المسببة للأمراض تؤثر على

الميكروبات، والتي يمكن أن يكون انحرافها عن مسارها، في أي اتجاه، أساس الأنماط الظاهرية السريية "المناعية".

لكن لماذا لم تصبح مساهمة الخلايا غير الكريات البيضاء في المناعة جزءاً أساسياً من المعرفة المناعية السائدة، على الرغم من الاهتمام المتزايد بمفهوم "المناعة الضمنية" (Intrinsic immunity) في الخلايا غير الكريات البيضاء (81-78)؟ الحقيقة أن الممارسة العلمية هي جهد بشري، والمجتمعات العلمية تميل حتماً إلى أن تصبح أسيرة ليس فقط لبياناتها الخاصة، ولكن أيضاً لافتراضاتها وتفسيراتها واستنتاجاتها، وهي ما أطلق عليها توماس كوهن (Thomas Kuhn) "النماذج الفكرية" (Paradigms)، وسماها مايكل بولاني (Michael Polanyi) "المعرفة المضمّنة" (Tacit knowledge) (84-82). يبقى هذا البناء الفكري قائماً حتى تتراكم ملاحظات كثيرة لا تتناسب معه، مما يؤدي إلى تغيير في النموذج السائد.

تم تقديم مثال جيد في علم الغدد الصماء من قبل روجر غيلمين (Roger Guillemin)، الذي حدد الهرمونات الوطائية (Hypothalamic) التي تنظم الغدة النخامية (Pituitary Gland) (85). وبعد سنوات من الجدل، توسع علم الغدد الصماء ليشمل منطقة من الجهاز العصبي المركزي، مما أدى إلى تأسيس الأساس الجزيئي لعلم الغدد الصماء العصبية (Neuroendocrinology). يمكن أن تكشف الفسيولوجيا الشاملة للكائن الحي عن روابط غير متوقعة تؤدي إلى تحولات فكرية كبيرة. وفي هذا السياق، فإن اختيارنا لمصطلح "المناعة" بدلاً من "علم المناعة" هو تذكير بأنه في حين لا ينبغي لنا أن نكون واهمين، فإنه لا ينبغي لنا أيضاً أن نكون أسرى للنموذج المناعي الحالي، الذي لا يزال متمحوراً حول الجهاز المناعي وكرياته البيضاء.

العوائق التاريخية في علم المناعة البشرية

ولكن، لماذا إنشاء مجلة متخصصة في المناعة البشرية؟ أولاً، لأن ما نتعلمه عن علم المناعة البشرية له انعكاسات طبية، سواء بشكل مباشر عند دراسة المشكلات المرضية، أو غير

(Antigen-Presenting Cells) وليس كخلايا مؤثرة بحد ذاتها. وكما وصفها توم كيندت (Tom Kindt) ودون كابرا (Don Capra) بعبارة أنيقة، فإن تاريخ علم المناعة هو في الأساس سعي لحل "لغز الأجسام المضادة (Antibody Enigma)" (74)، وليس لغز العدوى (Infection Enigma) (35).

هناك أسباب قوية للاعتقاد بأن الدفاع المناعي هو مهمة جميع الخلايا البالغ عددها أكثر من 500 نوع في جسم الإنسان، وذلك ببساطة لأن عدداً لا يحصى من العوامل الممرضة يمكن أن تهاجمها جميعاً. لا يمكن اعتبار مكافحة الميكروبات مهمة حصرياً للكريات البيضاء في "الجهاز المناعي"، حتى لو دخلت جميع الميكروبات إلى الجسم من خلال اختراق ميكانيكي للحواجز الظاهرية. فبالإضافة إلى الحواجز الظاهرية، يجب أن تكون معظم، إن لم يكن جميع، خلايا الجسم مشاركة في هذه الدفاعات، كما أوضح ذلك مؤخراً التحليل الوراثي لالتهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط، والذي كشف بالفعل عن 20 عوزاً خلقياً في مناعة الدماغ (75). ومن المعروف أن معظم مكونات المتممة (Complement Components) يتم إنتاجها في الكبد، كما تم الإبلاغ عن ذلك بحلول أواخر الستينيات (76). كما تم توثيق إنتاج الإنترفيرونات من النمط الأول (Type I Interferons) المضادة للفيروسات بواسطة الخلايا الليفية (Fibroblasts) وغيرها من الخلايا غير الكريات البيضاء على نطاق واسع في الستينيات أيضاً (77). ومع ذلك، فقد ظلت كل من المتممة والإنترفيرونات على هامش علم المناعة لفترة طويلة.

بالتالي، يمكننا اعتبار أي خلية أو جزيئة تتحكم في العدوى كمساهمة في المناعة. وبالمثل، يمكن اعتبار أي خلل في العمليات التي تشارك فيها هذه الخلايا والجزيئات، حتى في غياب العدوى، انحرافاً عن المناعة. الكريات البيضاء المقيمة في الدم والأنسجة، ومنتجاتها، عناصر مركزية في الدفاع المناعي، حيث تعمل كعناصر رابطة، مثل الخلايا العصبية والأوعية الدموية، أو الهرمونات والمستقبلات. ومع ذلك، فإن جميع الأنسجة تساهم في الحماية المناعية ضد

الوراثية الأحادية الجين غير المندلية، خاصة لدى المرضى الذين يصابون بأمراض قبل سن البلوغ أو خلال سنوات الإنجاب. لذلك، نحث الوكالات الحكومية والمؤسسات الخيرية حول العالم على الاعتراف بالإنجازات الاستثنائية التي حققها هذا المجال على مدى الثمانين عاماً الماضية، بالإضافة إلى إمكاناته الهائلة، سواء في البيولوجيا الأساسية أو الصحة العامة، وتوفير تمويل أكبر بكثير لهذا النوع من الأبحاث مقارنة بما هو متاح حالياً.

من علم المناعة إلى المناعة

في هذا السياق، لماذا لا نُطلق على هذه المجلة اسم مجلة الأعواز الخلقية في المناعة البشرية؟ هناك ثلاثة أسباب لعدم القيام بذلك، مرتبة تصاعدياً من حيث الأهمية: (1) سيكون هذا العنوان طويلاً جداً، حتى بدون كلمة "البشرية"، والتي لا يمكن حذفها. (2) تُعد النسخ الظاهرية للأعواز الخلقية في المناعة واحدة من أكثر مجالات البحث نشاطاً في هذا الحقل، و (3) نعتقد أن أفضل طريقة لدراسة المناعة البشرية هي معرفتها من خلال أساسها الجيني. نأمل أن نقنع علماء المناعة البشرية غير الملمين بعلم الوراثة بالانضمام إلى مجالنا واعتماد منهجنا الخصب والمتنوع في إعادة دراسة علم المناعة. ومن هنا، جاء اسم المجلة: مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunity).

ولكن، لماذا اخترنا "المناعة البشرية (Immunity)" بدلاً من "علم المناعة البشرية (Immunology)"؟ السبب الواضح هو الاتساق مع مصطلح "الأعواز الخلقية في المناعة". بالإضافة إلى ذلك، فإن علم المناعة أمضى أول 60 عاماً من وجوده باعتباره "كيمياء مناعية (Immunochemistry)"، حيث ركز على الأجسام المضادة، ثم قضى الستين عاماً التالية مركزاً على الخلايا للمفاوية، بعد أن تحول إلى "علم الأحياء المناعي (Immunobiology)" مع اكتشاف الخلايا التائية والبائية في الستينيات. لم يُعاد اكتشاف الخلايا النقية إلا لاحقاً على يد علماء المناعة، ومع ذلك، فقد تم التعامل معها في الغالب على أنها خلايا مقدمة للمستضد

البشرية. يُنظر إلى رولف كوستمان (Rolf Kostmann) وأوغدن بروتون (Ogden Bruton) على أنهما المؤسسان الرئيسيان لهذا المجال، حيث قدما وصفًا للمتلازمة الوراثية المتنحية الذاتية لقلّة العدلات الخلقية (Congenital neutropenia) وانعدام غاما غلوبولين الدم المرتبط بالصبغي X، في عامي 1950 و1952، على التوالي^(97, 32). تم التعرف على فيلهلم لوتز مؤخرًا كبطل آخر مجهول، حيث وصف في عام 1946 خلل تنسج البشرة الثؤلولي (epidermodysplasia verruciformis)، وهو قابلية وراثية متنحية للثآليل الجلدية الفيروسية⁽³³⁾.

ساهم هذا المجال بسرعة في إثراء علم المناعة. فقد لعبت الاختلافات السريرية والمناعية بين أشكال انعدام غاما غلوبولين الدم التي وصفها بروتون وهيتزيغ (Hitzig) دورًا رئيسيًا في تحديد الخلايا التائية والخلايا البائية، كما أوضح ذلك كل من ماكس د. كوبر (Max D. Cooper) وروبرت أ. غود (Robert A. Good) في أوائل الستينيات⁽¹⁰⁰⁻⁹⁸⁾، على الرغم من أن تأثير ذلك كان أقل وضوحًا عند جاك ميلر (Jacques Miller)⁽¹⁰¹⁾. كما أضافت متلازمة دي جورج (DiGeorge's syndrome) عنصرًا جديدًا إلى هذا المشهد⁽¹⁰²⁾. ومن بين الرواد الآخرين في هذا المجال تشارلز جانوواي (Charles Janeway)، ديفيد غيتلين (David Gitlin)، وهنري كونكل (Henry Kunkel). والبقية أصبحت جزءًا من التاريخ العلمي⁽¹⁰³⁾.

لقد وفر مجال الأعواز الخلقية في المناعة البشرية إمكانية تقديم حلول طويلة الأمد لمشكلتين رئيسيتين في علم المناعة البشرية: الخلفية الجينية المجهولة والمتنوعة، والاستحالة الأخلاقية لإجراء معظم التجارب على البشر. لقد أتاحت تحليلات تأثير الطفرات في موضع جيني واحد عبر عائلات وأعراق متعددة أساسًا وراثيًا أكثر صلابة من دراسة طفرات مفردة عند سلالة واحدة من الفئران المختبرية⁽⁹²⁾. على سبيل المثال، فإن الطفرة الجينية التي تتسبب في نمط ظاهري لدى المرضى من أصول إينويتية أو بيغمية أو فرنسية تُعتبر أكثر موثوقية في تحديد السببية مقارنة بالعوز الجيني المهندَس

هو أكثر تعقيدًا بكثير من دراسة التزاوجات العشوائية في سلالات فئران متجانسة وراثيًا مثل C57Bl/6، و DBA/2، و BALB/c، وغيرها.

لطالما كان التنوع الجيني الهائل بين الأفراد عقبة دائمة أمام علم المناعة البشرية. فمن الممكن اختبار ما إذا كانت بعض الخصائص التي تم توثيقها في نوع حيواني معين صالحة عند البشر، ولكن يجب، بحكم التعريف، أن تكون مشتركة بين جميع البشر أو معظمهم. هذه الخصائص يمكن أن تحدد البنية العامة للمناعة، لكنها تظل محدودة بيولوجيًا وطبييًا بسبب افتقارها إلى التفاصيل الدقيقة، حيث أن كل فرد من بين السبعة مليارات على الأرض يختلف عن الآخر، خاصة عند مواجهة العوامل المعدية والتحديات البيئية الأخرى. لذا، فإن فهم هذه الاختلافات الفردية هو الهدف النهائي لعلم المناعة.

أما المشكلة الرئيسية الأخرى التي تواجه الدراسات المناعية البشرية فكانت الحاجز الأخلاقي أمام إجراء التجارب. كانت هناك استثناءات قليلة، مثل التجارب السريرية للقاحات، وفي حالات نادرة، التلقيح المعتمد بالعوامل الممرضة تحت إشراف طبي. ورغم قوة الدراسات المعتمدة على الخلايا الجذعية متعددة القدرات (pluripotent stem cell) المحفزة في المختبر⁽⁹⁰⁾، ووجود نهج إبداعية لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo)⁽⁹¹⁾، ووجود نهج إبداعية لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo)⁽⁹²⁾. لذلك، بدت المشاكل الوراثية والتجريبية مستعصية على الحل. ونتيجة لذلك، اتجه علماء المناعة إلى دراسة الفقاريات (vertebrates) الأخرى، بل وحتى اللافقاريات^(94, 93). وفي الوقت نفسه، كانت الدراسات الخاصة بمناعة النباتات تسير في مسارها العظيم الخاص بها⁽⁹⁵⁾، ما أن علماء المناعة التطورية درسوا العديد من الفصائل الأخرى ببراعة⁽⁹⁶⁾، لكن لم يتم اعتبار أي من هذه الكائنات كنماذج للبشر.

على أكتاف علم الوراثة

في هذا السياق، أطلق مجموعة صغيرة من الأطباء-العلماء مجال الأعواز الخلقية في المناعة

مباشر عند دراسة العمليات الفسيولوجية. الفسيولوجيا والمرض وجهان لعملة واحدة، إذ إن الدراسات في كل من المجالين تغذي الآخر. فإذا أخذنا شعار جامعة روكفلر "العلم من أجل مصلحة البشرية" على محمل الجد، فإن علماء المناعة سيولون الأولوية لدراسة المناعة البشرية. إن علم الأمراض المناعية البشرية، بوصفه تخصصًا مستقلًا، يعتمد بالضرورة على الدراسة المستمرة للحالات المناعية البشرية، كما جسده عمل هنري كونكل (Henry Kunkel) في جامعة روكفلر⁽⁸⁶⁾.

هناك سبب آخر بنفس الأهمية، لكنه يُهمَل أحيانًا، وهو أن دراسة البشر توفر موردًا فريدًا يتمثل في سبعة مليارات فرد معرضين باستمرار لتحديات بيئية هائلة التنوع. ورغم التفاوت الكبير في الرعاية الطبية، لا توجد أي فصيلة أخرى تتمتع بمثل هذا المستوى من "التوصيف الظاهري" (Phenotyping) في ظل الظروف الطبيعية وعلى نطاق واسع بهذا الحجم. وبالتالي، فإن ما يتم اكتشافه عند البشر ذو قيمة بيولوجية هائلة لأي شخص مهتم بواجهة التفاعل المناعي بين المضيف والبيئة.

قد تبنى مارك ديفيس (Mark Davis) بلطف العبارة التي اقترحناها في عام 2002: "النموذج البشري"^(88, 87). وبالطبع، لا يمكننا نحن البشر أن نعتبر أنفسنا "كائنًا نموذجيًا" بالمعنى التقليدي، ولا أن نعتبر الحالات المرضية البشرية "نماذج" لهذه الحالات. لذلك، فإن مصطلح "النموذج البشري" ليس نموذجًا بالمعنى الحرفي، بل هو كذلك بالمعنى المجازي، إذ لا يوجد كائن حي آخر يمكن دراسة الدفاع المناعي وانحرافاته المتعددة فيه تحت الظروف الطبيعية على نحو أفضل من البشر⁽⁸⁹⁾.

ومع ذلك، فإن علماء المناعة توجهوا تاريخيًا نحو الدراسات الحيوانية، وذلك لسببين رئيسيين، وراثي وأخلاقي. كان أحد الأسباب هو أن استخدام النماذج الحيوانية سمح بالتحكم في الأساس الوراثي التناسلي (Germline) لاستجابات المضيف للتحديات، سواء كانت مستضدية، أو معدية، أو غير ذلك، وهو ما كان يبدو مستحيلًا تقنيًا في البشر. فدراسة المناعة في مجموعة بشرية ذات بنية وراثية غير معروفة

الذي تم تصميمه واختباره عند الفئران من سلالة C56Bl/6.

علاوة على ذلك، لم تكن هناك حاجة لإجراء تجارب بشرية، لأن الطبيعة نفسها تقوم بهذه التجارب. وقد كان مفهوم "تجارب الطبيعة" (Experiments of Nature) قد طُوِّر على يد ويليام هارفي (William Harvey)، توماس أديسون (Thomas Addison)، ويليام أوسلر (William Osler)، بيير ماري (Pierre Marie) وآخرين، ثم ربطه آرشيبالد غارود (Archibald Garrod) بالوراثة، كما راجعه بشكل رائع إيرفين ماكوارري (Irvine McQuarrie)⁽¹⁰⁴⁾. فقد صرح غارود قائلاً: "قد تساعد إحدى تجارب الطبيعة، بوضع طفرة في موضع معين، على كشف وظائف الجزء المتأثر"⁽¹⁰⁵⁾. كما كتب روبرت أ. غود (Robert A. Good) عن مشرفه في مينيسوتا قائلاً: "كانت مفاهيم ماكوارري حول أهمية تجارب الطبيعة الأساس الذي بُنيت عليه جميع أبحاثي في علم المناعة"⁽¹⁰⁶⁾.

تكشف الطبيعة عن العديد من الأنماط الظاهرية والجينية من خلال المواجهة المباشرة بين الجينات البشرية والعوامل البيئية في الظروف الطبيعية. وتشمل العوامل البيئية المعروفة آلاف العوامل الممرضة (pathogens) الموثقة، وأعداداً أكبر بكثير من الميكروبات غير الممرضة، بالإضافة إلى عدد لا يُحصى من المؤثرات (Allergens) والمسرطنات (Carcinogens). والأهم من ذلك، أن العوامل المعدية قد تطورت معنا بشكل متزامن. يشكل حاجز الأنواع (Species Barrier)، الذي نشأ عبر ثلاثة مليارات سنة من التطور، مفهوماً أساسياً في التفاعل بين المضيف والممرض، مما يجعل محاولة الاعتماد على نماذج حيوانية "متكيفة" مع العوامل الممرضة البشرية مسألة معقدة وذات صلة فسيولوجية ومرضية غير مؤكدة.

نحن لا نشكك هنا في التقدم الهائل الذي أحرز بفضل الدراسات الحيوانية، ولا في آفاقها المستقبلية الواعدة، خاصة بالنظر إلى النطاق اللامحدود تقريباً من التجارب التي يمكن إجراؤها على الحيوانات⁽⁹²⁾. سيكون ذلك ضرباً من الحمق. ومع ذلك، سيكون من الحمق أيضاً الاعتقاد بأن الدراسات البشرية لم تحقق

ولن تحقق مساهمات كبيرة. ما نشكك فيه هو فكرة أن النماذج الحيوانية تمثل "الطريق الوحيد للمضي قدماً"، وأن مثل هذه الدراسات تشكل الألف والياء في علم المناعة. نحن نؤمن بأن دراسة البشر، القائمة على أسس وراثية، تقدم رؤى عميقة بفضل التنوع الهائل في المضيفين الذين يواجهون تحديات بيئية طبيعية مختلفة. إن مجتمعنا البشري نفسه هو أرض واعدة للاستكشافات المناعية.

علم الأحياء البشري

تُجسّد البيولوجيا البشرية مبدأ كروغ (Krogh's principle) بوضوح⁽¹⁰⁷⁾ ولا تتناقض معه. هذا المفهوم، الذي ينص على إمكانية العثور على فصيلة حية مثالية لدراسة أي مشكلة بيولوجية، كان قد طُرِح سابقاً من قبل كلود برنار (Claude Bernard)^(108, 109) ومن الأمثلة البارزة على ذلك: الإشريكية القولونية (Escherichia) لدراسة المشغل (operon)، العُصَيَاء المَبُوعَة (Neurospora) لمفهوم الجين الواحد-الإنزيم الواحد، ذبابة الفاكهة (Drosophila) لدراسة الارتباط الجيني، الربداء الرشيق (Caenorhabditis) لفهم تطور الخلايا العصبية، ورباعية الغشاء (Tetrahymena) لدراسة شفرة الهيستون (histone).

لا تعني هذه الإنجازات غير العادية أن كل مشكلة بيولوجية يجب اختبارها في الأنواع النائية أو المختلفة، وخاصة عند البشر. لقد ازدهرت البيولوجيا الجزيئية والخلوية، بل وحتى بيولوجيا الكائن الحي بالكامل، من خلال دراسة الكائنات غير البشرية. ومع ذلك، ومع التقدم الحديث في علم الوراثة، أثبتت الدراسات البشرية أنها ذات قيمة مضافة في جميع فروع بيولوجيا الكائن الحي بالكامل. كان سيدني برينر (Sydney Brenner)، الذي قوبل بإطلاقه لدراسة C. elegans بحماس هائل، أقل حظاً عندما حاول لاحقاً تسليط الضوء على الإمكانات الهائلة لدراسات الوراثة البشرية^(110, 111).

يعد تحديد وظائف الجينات في الظروف الطبيعية، على عكس الظروف التجريبية، من خلال الدراسات الوراثة التي تستند إلى "تجارب

الطبيعية" (Experiments of Nature) ميزة فريدة في علم البيولوجيا البشرية. فالوراثة هي التخصص الوحيد الذي يقع عند تقاطع الفرعين الرئيسيين للبيولوجيا: الفسيولوجيا والتطور. لذا، فإن مجال الأعواز الخلوية البشرية ذو أهمية مباشرة في التطور، حيث توفر هذه الدراسات، سواء كانت متعلقة بالمناعة أو غيرها، رؤى عميقة حول القوى التطورية التي تعمل في الوقت الحاضر على الجينات البشرية.

بالطبع، لا تخبرنا هذه الدراسات بما حدث في الماضي. للحصول على رؤى تطويرية، تحمل دراسات الوراثة السكانية، بما في ذلك تحليلات الحمض النووي القديم، قيمة مضافة فريدة⁽¹¹²⁾. توجد تآزيرية كبيرة بين الدراسات الفسيولوجية القائمة على المرضى والدراسات التطورية القائمة على السكان، في حين أن الجمع بين الدراسات التطورية القائمة على المرضى والدراسات الفسيولوجية القائمة على السكان لا يعوض بسهولة نقاط الضعف المتأصلة في كل منهما.

في الواقع، واستلهاماً من أفكار آرشيبالد غارود (Archibald Garrod)، نعتقد أنه من الأفضل فهم مريض واحد (تقريباً) بالكامل، بدلاً من فهم ألف مريض (على الأكثر) جزئياً. لقد حقق علماء الوراثة السكانية نجاحاً محدوداً عند محاولة حل المشكلات الفسيولوجية أو المرضية من خلال دراسات الجينات المرشحة (Candidate gene studies) أو دراسات الارتباط الجينومي الشامل (Genome-wide association studies)، باستثناء بعض الحالات الاستثنائية البارزة، مثل جين BCL11A الذي يُعدل العرض السريري لاضطرابات بيتا هيموغلوبين على مستوى السكان (113)، والمخاطر العالية للإصابة بداء كرون لدى الأفراد متماثلي الزيجوت لحذف أليل NOD2، والتي تم اكتشافها عبر دراسات الارتباط الجيني^(114, 115). من وجهة نظرنا، فإن الدراسات الواسعة القائمة على السكان أكثر ملاءمة لدراسة البيولوجيا التطورية منها لدراسة البيولوجيا الفسيولوجية.

كان سوء الفهم الذي وقع فيه فرانسيس غالتون (Francis Galton) في محاولته لاكتشاف قوانين

إن موردًا استثنائيًا يحيط بنا، حيث يوجد مليارات الأطفال والبالغين وكبار السن ممن يحتاجون إلى تفسير جزيئي وخطوي لمرضهم المناعي. إن المتطلبات الأساسية لاستكشاف هذا المجال غير المكتشف بعد أصبحت متاحة الآن: فريق طبي، تسلسل الجينوم، وفريق علمي. ومن الواضح لأي شخص لا تحببه عدسة العادات والتقاليد أن دراسة المناعة البشرية عبر تحليل الأعواز الخلقية مقدر لها أن تحقق مستقبلًا مشرقًا.

الخاتمة

ما الذي ننوي نشره؟ أي مجلة تنشر ما يعجب محرريها. الأمر مسألة ذوق. لا يسعنا إلا أن نأمل أن يقدّر القراء ذوقنا، وهو قائم على القناعة بأن حتمية الحياة البشرية تعمل على أفراد متغيرين باستمرار، فريدين من نوعهم، وأن الأعواز الخلقية في المناعة توفر فرصة فريدة لإعادة التفكير في علم المناعة وإعادة كتابته⁽¹²⁶⁾، مع توفير فرص جديدة لإنقاذ حياة المرضى وعائلاتهم.

سيشمل نطاق هذه المجلة دراسات مناعية وسريرية تستند إلى الأنماط الجينية التي لها تأثير سببي قوي على الأنماط الظاهرية البشرية، بالإضافة إلى نسخها الظاهرية (Phenocopies). نحن مهتمون بالإبلاغ عن الأسباب والنتائج التي تحدث على مستوى الأفراد، بناءً على اكتشاف الأعواز الخلقية في المناعة، وسد الفجوة بين الأنماط الجينية والظاهرية من خلال دراسات آلية جزيئية وخلوية معمقة. سننظر أيضًا في دراسات العوامل المعدلة (Modifiers) التي تعمل على مستوى السكان، شريطة أن يكون تأثيرها مثبتًا بقوة. أخيرًا، سنرحب بالدراسات المناعية غير الوراثية التي تُمهّد الطريق أمام الأبحاث الجينية⁽¹²⁷⁻¹³⁰⁾.

يمكن إجراء دراسة الأسباب والنتائج على أي فرد في أي وقت. لكن من الواضح أن ذلك سيكون مستحيلًا لوجستيًا على جميع الأفراد. ومع ذلك، لا يمكننا أن نأمل بشكل معقول في فهم الكائنات الحية بنفس الطريقة التي نفهم بها المادة الخاملة. فكما أن النزعة الاسمية (Nominalism) متأصلة في علم الأحياء، فإن

المخيبة نسبيًا التي حققتها دراسات علم الوراثة الأفقي القائم على السكان عند السعي لتحقيق نفس الهدف⁽¹¹⁸⁾.

وعلى نحو متسق، ندرك أن طب الأطفال هو البوابة إلى الطب، وأن الوراثة هي مفتاحها. فدراسة الجينات في المرضى صغار السن تكون أكثر احتمالًا لأن تكشف عن آلية فسيولوجية عامة قد تتعطل في المرضى الأكبر سنًا بسبب عوامل أخرى أكثر شيوعًا. وقد تم توضيح هذا المفهوم بجلاء من خلال دراسات مرض السل و COVID-19، التي استندت إلى الأبحاث حول القابلية المندلية للإصابة بالأمراض المتفطرة والإنفلونزا⁽¹¹⁹⁾.

كما أننا ندرك أن الطبيعة الجينية الجسدية للمناعة التكيفية، التي تؤدي إلى إنشاء مخزون هائل من مستقبلات الخلايا البائية والتائية، والتي نشأت مرتين أثناء تطور الفقاريات من خلال التطور المتقارب، تُثبت أن التطور كان بحاجة إلى التخفيف من صلابة وعدم كفاية الجينوم التناسلي⁽⁹⁶⁾. كما أننا نعي جيدًا أن هذه الخلفية تفسر ميل معظم المدارس المناعية إلى التركيز على الجينات الجسدية (Somatic) بدلاً من الجينات التناسلية (Germline).

ومع ذلك، فقد قاد علم الوراثة على الأقل ثلاثة من أعظم الإنجازات في علم المناعة. فقد تم اكتشاف التفاعل الخيفي المعتمد على مركب التلاؤم النسيجي (MHC-based alloreactivity)^(120, 121)، والتقييد المعتمد على مركب التلاؤم النسيجي (MHC-restriction)⁽¹²²⁾، والمستشعرات الميكروبية من عائلة مستقبلات TLR⁽¹²³⁾، تم اكتشافها جميعًا من خلال دراسات جينية غير متحيزة عند الفئران في الدراسات الثلاث الأخيرة وعند البشر في الدراسات الأولى. كما حققت الدراسات الوراثية التقدمية للعدوى في الفئران نجاحًا كبيرًا، بدءًا من اكتشاف MX و Nrp1^(124, 125). ومع الأدوات الحديثة، أصبح إمكانات علم الوراثة البشرية في دراسة المناعة أعظم من أي وقت مضى. فلا شك أن علم الوراثة البشرية سيلعب دورًا متزايدًا في علم المناعة، كما هو الحال في البيولوجيا والطب بشكل عام.

الوراثة ربما مرتبطًا بفكرة "المعرفة الضمنية" (Tacit knowledge) التي تفترض أن السكان لديهم جينات⁽¹¹⁶⁾. لكن الحقيقة هي أنهم لا يملكونها. بل إن الخلايا، والأنسجة، والأعضاء، والكائنات الحية هي التي تحتوي على الجينات. لا يشكل مجموعة من الكائنات الحية كائنًا خارقًا أو فائثًا (Meta-organism أو Supra-organism)، كما أن الجينات لا تعمل، سواء من الناحية الفسيولوجية الطبيعية أو المرضية، على مستوى السكان، بل تعمل داخل الأفراد. لذلك، فإن أفضل طريقة لدراسة الفسيولوجيا والمرض تكون من خلال دراسة الكائنات الحية والعائلات، وليس من خلال دراسة الساكنات. قد يكون هذا أحد الأسباب التي جعلت غريغور مندل (Gregor Mendel) قادرًا على فك شفرة قوانين الوراثة: لقد درس قرون البازلاء الفردية وسلالاتها النسلية، وليس مجموعات عشوائية من نباتات البازلاء.

عن الوراثة وعلم المناعة

في هذا السياق، نرى أن التمييز بين الحالات "النادرة" و"الشائعة" هو تقسيم خاطئ⁽¹¹⁷⁾. فجميع البشر فريدون، ليس فقط من حيث موقعهم الجغرافي، ولكن الأهم من ذلك، من حيث تكوينهم الجيني. تعود هذه الفكرة إلى كلود برنار (Claude Bernard)⁽¹⁰⁸⁾. الأمراض ليست سوى مصطلحات لغوية، أما الحقيقة الوحيدة فهي المريض. لذلك، ينبغي أن تخدم الوراثة البشرية الأهداف الفسيولوجية والمرضية على مستوى المرضى والعائلات، حيث يجب دراسة كل مريض على حدة، مع فك شفرة السلسلة الجزيئية للأسباب والنتائج بين النمط الجيني والنمط الظاهري⁽⁶³⁾.

كان التنوع الوراثي الهائل بين البشر واضحًا للمراقبين الفطنين للأنماط الظاهرية البشرية، منذ آرشيبالد غارود (Archibald Garrod) وما بعده، أي قبل عقود من تأكيد من خلال تسلسل الجينوم. فكيف يمكن للتنوع الظاهري غير المحدود تقريبًا ألا يكون ناتجًا عن تنوع جيني أكبر حتى؟ لقد ساهم هذا التنوع في النجاح الباهر لعلم الوراثة العمودي القائم على العائلات في الطب البشري، مقابل النتائج

16. Gruber C & Bogunovic D (2020) Incomplete penetrance in primary immunodeficiency: a skeleton in the closet. *Hum Genet* 139(6-7):745-757.
17. Stewart O, et al. (2025) Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature*.
18. Israel L, et al. (2017) Human Adaptive Immunity Rescues an Inborn Error of Innate Immunity. *Cell* 168(5):789-800 e710.
19. Spaan AN, et al. (2022) Human OTULIN haploinsufficiency impairs cell-intrinsic immunity to staphylococcal alpha-toxin. *Science* 376(6599):eabm6380.
20. Casanova JL & Abel L (2018) Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol* 36:1-12.
21. The French F. M. F. Consortium (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17(1):25-31.
22. The International F. M. F. Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90(4):797-807.
23. Boisson-Dupuis S, et al. (2018) Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN-gamma immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol* 3(30).
24. Bastard P, et al. (2022) A loss-of-function IFNAR1 allele in Polynesia underlies severe viral diseases in homozygotes. *J Exp Med* 219(6).
25. Duncan CJA, et al. (2022) Life-threatening viral disease in a novel form of autosomal recessive IFNAR2 deficiency in the Arctic. *J Exp Med* 219(6).
26. Meyts I (2022) Null IFNAR1 and IFNAR2 alleles are surprisingly common in the Pacific and Arctic. *J Exp Med* 219(6).
27. Aluri J & Cooper MA (2023) Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: Current knowledge, challenges, and future perspectives. *Semin Immunol* 67:101761.
28. Casanova JL, et al. (2024) The ouroboros of autoimmunity. *Nat Immunol* 25(5):743-754.
29. Goldschmidt RB (1945) Additional data on phenocopies and genic action. *J Exp Zool* 100:193-201.
30. Beck DB, et al. (2020) Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 383(27):2628-2638.
31. Goodnow CC (2007) Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130(1):25-35.
32. Bruton OC (1952) Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9(6):722-728.
33. Lutz W (1946) [About verruciform epidermodysplasia]. *Dermatologica* 92(1):30-43.
34. Tiri A, et al. (2021) Inborn Errors of Immunity and Cancer. *Biology (Basel)* 10(4).
35. Casanova JL & Abel L (2024) The Microbe, the Infection Enigma, and the Host. *Annu Rev Microbiol* 78(1):103-124.
36. Casanova JL & Abel L (2020) The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity? *Hum Genet* 139(6-7):681-694.
37. Agnello V, De Bracco MM, & Kunkel HG (1972) Hereditary C2 deficiency with some manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 108(3):837-840.
38. Moncada B, Day NK, Good RA, & Windhorst DB (1972) Lupus-erythematosus-like syndrome with a familial defect of complement. *N Engl J Med* 286(13):689-693.
39. Uggetti C, Lepelletier A, & Crow YJ (2019) Self-Awareness: Nucleic Acid-Driven Inflammation and the Type I Interferonopathies. *Annu Rev Immunol* 37:247-267.
40. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, & Kastner DL (2009) Horror autinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 27:621-668.
41. Donaldson VH & Evans RR (1963) A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. *Am J Med* 35:37-44.
42. Sharma M, et al. (2023) Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med* 220(5).
43. Arkwright PD & Gennery AR (2011) Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 1238:7-14.
44. Casanova JL & Abel L (2007) Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 317(5838):617-619.
45. Ochs HD, Smith CIE, & Puck J (2014) Primary immunodeficiency diseases : a molecular and genetic approach (Oxford : Oxford University Press, Oxford) Third edition.. Ed.

محررين يمثل كل من الجمعيات الـ 14 التي شاركت في اجتماع باريس.

ندعو الآن جميع الزملاء العاملين في مجال الأعواز الخلقية في المناعة البشرية إلى إرسال أفضل أبحاثهم إلى مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunity). كما نشجع الفرق البحثية التي تدرس المناعة البشرية، ولكنها غير ملمة بعلم الوراثة البشري، على تصفح المجلة والتفكير في كيفية تبني نهج مشابه في أبحاثهم. ينبغي لهم ألا يترددوا في التواصل مع الفرق العاملة في هذا المجال، التي سيجدونها منفتحة ومرحبة وداعمة. نرى هذه المجلة كوسيلة تتيح لهذا المجال أن يستمر في النمو إلى ما هو أبعد من حدوده الحالية.

Society Editors

<https://rupress.org/jhi/pages/society-editors>

المراجع

1. Garrod AE (1931) The inborn factors in disease : an essay (Clarendon Press, Oxford).
2. Bearn AG (1993) Archibald Garrod and the individuality of man (Clarendon Press).
3. Beadle GW (1974) Recollections. *Annu Rev Biochem* 43(0):1-13.
4. Pauling L, Itano HA, & et al. (1949) Sickle cell anemia a molecular disease. *Science* 110(2865):543-548.
5. Ingram VM (1956) A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 178(4537):792-794.
6. Mayr E (1988) Toward a new philosophy of biology: Observations of an evolutionist (Harvard University Press).
7. Bonthron DT, Markham AF, Ginsburg D, & Orkin SH (1985) Identification of a point mutation in the adenosine deaminase gene responsible for immunodeficiency. *J Clin Invest* 76(2):894-897.
8. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, & Su HC (2020) Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol* 5(49).
9. Akalu YT & Bogunovic D (2024) Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. *Nat Rev Genet* 25(3):184-195.
10. Lucas CL (2024) Human genetic errors of immunity illuminate an adaptive arsenal model of rapid defenses. *Trends Immunol* 45(2):113-126.
11. Suzuki T, et al. (2008) Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 205(12):2703-2710.
12. Consortium IRFI, et al. (2023) A multimorphic mutation in IRF4 causes human autosomal dominant combined immunodeficiency. *Sci Immunol* 8(79):eadq7953.
13. Yamashita M, et al. (2021) A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. *Nat Immunol* 22(7):893-903.
14. Mizoguchi Y & Okada S (2021) Inborn errors of STAT1 immunity. *Curr Opin Immunol* 72:59-64.
15. Bosticardo M, et al. (2025) Multiomics dissection of human RAG deficiency reveals distinctive patterns of immune dysregulation but a common inflammatory signature. *Sci Immunol* 10(103):eadq1697.

التصنيف النمطي (Typology) متأصل في الفيزياء. لذلك، نفخر بنشر تقارير الحالات، والسلاسل السريرية، والمقالات ذات الصلة.

أختتم هذه الافتتاحية الأولى بالتأمل في الظروف التي أدت إلى إطلاق هذه المجلة الجديدة. بدأ كل شيء في اجتماع عُقد في باريس في يونيو 2023، بحضور ممثلين عن 14 جمعية كبرى تعمل في مجال الأعواز الخلقية في المناعة البشرية، بما في ذلك الجمعيات الخمس المؤسسة للتتحالف الدولي لنقص المناعة الأولي (IAPIDS). لم تكن الجمعيات، ولا محررو مجلة علم المناعة السريرية (Journal of Clinical Immunology - JoCI)، راضين عن الطريقة التي رأت بها Springer مستقبل المجلة. استقال الفريق التحريري للمجلة. ثم اتحدت IAPIDS ودار نشر جامعة روكفلر (RUP) في مشروع مشترك، لتوفير مسار بديل، ودعوا الفريق التحريري بكل كرم لإطلاق هذه المجلة الجديدة.

يعكس فريق تحريرنا هذا الجهد الدولي. فقد وافقت ميغان كوبر (Megan Cooper) على أن تكون نائبة رئيس التحرير، بينما انضم دوسان بوغونوفيتش (Dusan Bogunovic)، بيتر برودين (Petter Brodin)، أندري جينيري (Andy Gennery)، إلينا هسيه (Elena Hsieh)، إيزابيل ميتس (Isabelle Meyts)، توموهيرو موريو (Tomohiro Morio)، سيسيليا بولي (Cecilia Poli)، آن بول (Anne Puel)، نيل رومبرغ (Neil Romberg)، فيجاي سانكاران (Vijay Sankaran)، هيلين سو (Helen Su)، ستو تانجي (Stu Tangye)، ستو تورفي (Stu Turvey)، وشين-يينغ زانغ (Shen-Ying Zhang) كمحررين مشاركين. كما وافق يانيك كرو (Yanick Crow)، جوش ميلنر (Josh Milner)، ولويجي نوتارانجيلو (Notarangelo) على أن يكونوا محررين استشاريين. لدينا أيضًا مجلس استشاري علمي مرموق يضم 22 عضوًا من الأكاديمية الوطنية للعلوم في الولايات المتحدة الأمريكية. أخيرًا، لدينا مجلس محررين إقليميين، يضم ممثلين من جميع الدول تقريبًا، ومن مختلف المناطق داخل الدول الكبرى، بالإضافة إلى مجلس

- 67(5):907-908.
103. Etzioni A & Ochs HD (2014) Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective (Chantilly: Elsevier Science & Technology, Chantilly) 1 Ed.
104. McQuarrie I (1944) The Experiments of Nature, and Other Essays (University extension division, University of Kansas).
105. Garrod AE (1926) Science of Clinical Medicine. The Lancet 208(5380):735-737.
106. Good RA (2024) The Minnesota scene: a crucial portal of entry to modern cellular immunology: The Immunologic Revolution, (CRC Press), pp 105-168.
107. Krogh A (1929) The Progress of Physiology. Science 70(1809):200-204.
108. Bernard C (1957) An introduction to the study of experimental medicine (Courier Corporation).
109. Jørgensen CB (2001) August Krogh and Claude Bernard on basic principles in experimental physiology. BioScience 51(1):59-61.
110. Brenner S (2001) My life in science (Biomed Central Limited, London).
111. Brenner S (2007) The Human Genome: The Nature of the Enterprise. 1990 Human Genetic Information: Science, Law and Ethics eds Chadwick DJ, Bock G, & Whelan J (Wiley, Chichester), pp 6-17.
112. Patin E & Quintana-Murci L (2024) Tracing the Evolution of Human Immunity Through Ancient DNA. Annu Rev Immunol.
113. Sankaran VG, et al. (2008) Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. Science 322(5909):1839-1842.
114. Hugot JP, et al. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 411(6837):599-603.
115. Ogura Y, et al. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 411(6837):603-606.
116. Gillham NW (2001) A life of Sir Francis Galton : from African exploration to the birth of Eugenics (Oxford University Press, Oxford [England]).
117. Casanova JL & Anderson MS (2023) Unlocking life-threatening COVID-19 through two types of inborn errors of type I IFNs. J Clin Invest 133(3).
118. McClellan J & King MC (2010) Genetic heterogeneity in human disease. Cell 141(2):210-217.
119. Casanova JL & Abel L (2022) From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread. Cell 185(17):3086-3103.
120. Snell GD, Cherry M, & Demant P (1973) H-2: its structure and similarity to HLA-A. Transplant Rev 15:3-25.
121. Dausset J & Rapaport FT (1977) Immunology and genetics of transplantation. Perspect Nephrol Hypertens 6:97-138.
122. Doherty PC & Zinkernagel RM (1975) H-2 compatibility is required for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. J Exp Med 141(2):502-507.
123. Poltorak A, et al. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. Science 282(5396):2085-2088.
124. Staeheli P, Haller O, Boll W, Lindenmann J, & Weissmann C (1986) Mx protein: constitutive expression in 3T3 cells transformed with cloned Mx cDNA confers selective resistance to influenza virus. Cell 44(1):147-158.
125. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, & Gros P (1993) Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for Bcg. Cell 73(3):469-485.
126. Nathan C (2021) Rethinking immunology. Science 373(6552):276-277.
127. Pulendran B & Davis MM (2020) The science and medicine of human immunology. Science 369(6511).
128. Brodin P (2022) Immune-microbe interactions early in life: A determinant of health and disease long term. Science 376(6596):945-950.
129. Sallusto F (2016) Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. Annu Rev Immunol 34:317-334.
130. Tan J, Piccoli L, & Lanzavecchia A (2019) The Antibody Response to Plasmodium falciparum: Cues for Vaccine Design and the Discovery of Receptor-Based Antibodies. Annu Rev Immunol 37:225-246.
- 6(62).
73. Gervais A, et al. (2023) Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in approximately 40% of patients. J Exp Med 220(9).
74. Kindt TJ & Capra JD (1984) The antibody enigma (Plenum Press, New York, New York) 1st 1984. Ed.
75. Zhang SY & Casanova JL (2024) Genetic defects of brain immunity in childhood herpes simplex encephalitis. Nature 635(8039):563-573.
76. Alper CA, Johnson AM, Birch AG, & Moore FD (1969) Human C3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. Science 163(3864):286-288.
77. Gresser I (1997) Wherefore interferon? J Leukoc Biol 61(5):567-574.
78. Yan N & Chen ZJ (2012) Intrinsic antiviral immunity. Nat Immunol 13(3):214-222.
79. Randow F, MacMicking JD, & James LC (2013) Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. Science 340(6133):701-706.
80. Bieniasz PD (2004) Intrinsic immunity: a front-line defense against viral attack. Nat Immunol 5(11):1109-1115.
81. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, & Mogens TH (2021) Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. Nat Rev Immunol 21(3):137-150.
82. Kuhn T (1962) The structure of scientific revolutions (University of Chicago Press, Chicago, IL).
83. Polanyi M (1958) Personal Knowledge: Towards a Post-Critical Philosophy (University of Chicago Press, Chicago, IL).
84. Timmins A (2013) Why was Kuhn's structure more successful than Polanyi's personal knowledge? HOPOS: The Journal of the International Society for the History of Philosophy of Science 3(2):306-317.
85. Guillemin R (2011) Neuroendocrinology: a short historical review. Ann N Y Acad Sci 1220:1-5.
86. Bearn AG, Dixon FJ, & Benacerraf B (1985) Henry G. Kunkel 1916-1983. An appreciation of the man and his scientific contributions & a bibliography of his research papers. J Exp Med 161(5):869-895.
87. Medetgul-Ernar K & Davis MM (2022) Standing on the shoulders of mice. Immunity 55(8):1343-1353.
88. Casanova JL & Abel L (2002) Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol 20:581-620.
89. Casanova JL & Abel L (2004) The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. Nat Rev Immunol 4(1):55-66.
90. Rowe RG & Daley GQ (2019) Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. Nat Rev Genet 20(7):377-388.
91. Farber DL (2021) Tissues, not blood, are where immune cells function. Nature 593(7860):506-509.
92. Gros P & Casanova JL (2023) Reconciling Mouse and Human Immunology at the Altar of Genetics. Annu Rev Immunol 41:39-71.
93. Pradel E & Ewbank JJ (2004) Genetic models in pathogenesis. Annu Rev Genet 38:347-363.
94. Lemaître B & Hoffmann J (2007) The host defense of Drosophila melanogaster. Annu Rev Immunol 25:697-743.
95. Dangi JL & Jones JDG (2024) A common immune response node in diverse plants. Science 386(6728):1344-1346.
96. Boehm T, et al. (2018) Evolution of Alternative Adaptive Immune Systems in Vertebrates. Annu Rev Immunol 36:19-42.
97. Kostmann R (1950) Hereditär reticulos-en ny systemsjukdom. Svenska Läkartidningen 47:2861-2868.
98. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H, & Huser HJ (1958) [Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue]. Helv Paediatr Acta 13(6):551-585.
99. Good RA (1976) Presidential address to the American Association of Immunologists, delivered in Anaheim, California, April 13, 1976. Runestones in immunology: inscriptions to journeys of discovery and analysis. J Immunol 117(5 Pt 1):1413-1428.
100. Cooper MD (2003) In memoriam. Robert A. Good May 21, 1922-June 13, 2003. J Immunol 171(12):6318-6319.
101. Miller JF (2004) Events that led to the discovery of T-cell development and function--a personal recollection. Tissue Antigens 63(6):509-517.
102. Cooper MD, Peterson RD, & Good RA (1965) A new concept of the cellular basis of immunity. The Journal of Pediatrics 67(5):907-908.
46. Tsukada S, et al. (1993) Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 72(2):279-290.
47. Nagamine K, et al. (1997) Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 17(4):393-398.
48. Finnish-German Apeced Consortium (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 17(4):399-403.
49. Husebye ES, Anderson MS, & Kampe O (2018) Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med 378(26):2543-2544.
50. Tangye SG, Nguyen T, Deenick EK, Bryant VL, & Ma CS (2023) Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function. J Exp Med 220(7).
51. Le Coz C, et al. (2021) Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. J Exp Med 218(7).
52. Royer-Pokora B, et al. (1986) Cloning the gene for an inherited human disorder--chronic granulomatous disease--on the basis of its chromosomal location. Nature 322(6074):32-38.
53. Teahan C, Rowe P, Parker P, Totty N, & Segal AW (1987) The X-linked chronic granulomatous disease gene codes for the beta-chain of cytochrome b-245. Nature 327(6124):720-721.
54. Crow YJ & Casanova JL (2024) Human life within a narrow range: The lethal ups and downs of type I interferons. Sci Immunol 9(97):eadm8185.
55. Ridanpaa M, et al. (2001) Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. Cell 104(2):195-203.
56. Xu GL, et al. (1999) Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. Nature 402(6758):187-191.
57. Bruton OC (1962) A decade with agammaglobulinemia. J Pediatr 60:672-676.
58. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, & Good RA (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 2(7583):1366-1369.
59. Polmar SH, et al. (1976) Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 295(24):1337-1343.
60. Hirschhorn R, et al. (1996) Spontaneous in vivo reversion to normal of an inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency. Nat Genet 13(3):290-295.
61. Cavazzana-Calvo M, et al. (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 288(5466):669-672.
62. McAuley GE, et al. (2023) Human T cell generation is restored in CD3delta severe combined immunodeficiency through adenine base editing. Cell 186(7):1398-1416 e1323.
63. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, & Notarangelo LD (2014) Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med 211(11):2137-2149.
64. Lu W, et al. (2014) Dual proteolytic pathways govern glycolysis and immune competence. Cell 159(7):1578-1590.
65. Ham H, et al. (2024) Germline mutations in a G protein identifying signaling cross-talk in T cells. Science 385(6715):ead8947.
66. Zhang SY, et al. (2018) Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell 172(5):952-965 e918.
67. Bohlen J, et al. (2023) Human MCTS1-dependent translation of JAK2 is essential for IFN-gamma immunity to mycobacteria. Cell 186(23):5114-5134 e5127.
68. WHO Scientific Group on Immunodeficiency (1983) Meeting Report: Primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol Immunopathol 28(3):450-475.
69. Poli CM, et al. (2025) Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity in press.
70. Boussif AA, et al. (2025) The 2024 update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Human Immunity in press.
71. Bastard P, et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370(6515).
72. Bastard P, et al. (2021) Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol