

# مناعة الإنسان

## افتتاحية العدد الأول من مجلة المناعة البشرية

# Human Immunity

## Editorial of the first Number of Journal of Human Immunity

جون لوران كازانوفا – 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](mailto: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 بوسفيحة

مختبر المناعة السريرية والعدوى وأمراض المناعة الذاتية.

كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، المغرب.

الرابطـةـ العـربـيـةـ لـضـعـفـ المـنـاعـةـ الـأـوـلـيـ

<https://www.arapid.org>

### ملخص

بسبب العيوب الذي تفرضه الأمراض المعدية، ظل متوسط العمر المتوقع للإنسان عند الولادة حوالي 20-25 عاماً 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 وتطورت بسرعة كبيرة.علاوة على ذلك، تم تطوريها انتقاء المناعة الوقائية على حساب الأرجحية، والالتهابات الذاتية، وأمراض المناعة الذاتية. لذلك، ليس من المبالغة التنبؤ بأن جميع البشر تقريباً يحملون أعوازاً خلقيّة 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. وتتوفر الأعواز البشرية الخلقيّة فرضاً 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 والرهبة 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 روكلر، وهي: مجلة الطب التجاري (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 لوبل (Jacques Loeb) عام 1918، وجورج بالادي (George E. Palade) عام 1955، في عام 2025، هو أمر يبعث على الحماس والرهبة في آن واحد.

إن إطلاق مجلة علمية جديدة يصبح ضروريًا 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. وغالبًا ما تتزامن هذه الحاجة مع لحظة إدراك المجتمع العلمي أن تطوره ونجاحه يعتمدان على وجود وسيلة تواصل فعالة، ليس فقط داخل المجال نفسه، ولكن أيضًا مع التخصصات الأخرى. وبالنظر إلى الإنجازات الطبية والبيولوجية المذهلة التي قدمها مجال الأعوaz الخلقية في المناعة البشرية منذ خمسينيات القرن الماضي، يمكن القول إن إطلاق مجلة المناعة البشرية قد تأخر كثيراً.

## الأعوaz الخلقية البشرية

تكريراً لعام الوراثة آرشيبالد غارود (Archibald Garrod)، يشار إلى الأضطرابات الوراثية أحادبة الجين في هذا المجال باسم "الأعوaz الخلقية"، على الرغم من أن هذا المصطلح قد يبدو قدئاً 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

لا ينفصل مفهوم مندل للوراثة أحادبة الجين عن الفكرة الجوهرية التي طرحتها غارود عن "الفردية الكيميائية"<sup>(1)</sup>، وهي فكرة لم تحظ بتقدير كافٍ. وتشير إلى أن السببية وأليات الصحة والمرض عند الإنسان تعمل على مستوى الفرد، وليس على مستوى السكان. تتوافق هذه الفكرة العميقية مع مفهوم "التفكير السكاني" (Ernst Mayr)، الذي طرحة إرنست ماير (Ernst Mayr) الذي أكده من خلاله أن السكان غير متجانسين إلى حد كبير<sup>(6)</sup>. بفضل مفاهيم مندل وغارود، قد تصمد دراسات الأعوaz الخلقية البشرية أمام اختبار الزمن. ينبغي علينا أن نخفر بإرثنا العلمي ونسعى للحفاظ على هذا التقليد المرموق.

### الأعوaz الخلقية في المناعة

في مجال الأعوaz 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 (النطط الجيني) والسريري (النطط الظاهري)<sup>(7)</sup>. وقد تسارعت وتيرة اكتشاف الطفرات الوراثية أحادبة الجين التي تؤثر على المناعة بشكل هائل منذ عام 1985، عندما اكتشف ستيفوارت أوركين (Stuart Orkin) الأساس الجزيئي لعوز أنزيم الأدينوزين دياميناز (Adenosine Deaminase Deficiency)<sup>(8)</sup>.

أثار الانتقال من علم الوراثة الكلاسيكي إلى علم الوراثة الجزيئي إمكانية التوصيف البيوكيميائي للأعوaz الكلية أو الجزئية التي تؤدي إلى الأضطرابات الوراثية المتنحية، سواء كانت مرتبطة بالكريموسوم الجسدي أو المرتبطة بالكريموسوم X<sup>(10-8)</sup>، بل وحتى الأضطرابات الوراثية الكاذبة المتنحية (Pseudoautosomal Recessive Disorders)<sup>(11)</sup>. كما كشف هذا التطور عن وجود أعوaz خلقية نصف سائدة، وأدى إلى تصنيف الأضطرابات السائدة إلى ثلاث فئات رئيسية - تعمل إما عن طريق

حول "الأعوaz الخلقية في التمثيل الغذائي"، يمكن القول إن غارود هو مؤسس علم الوراثة البشرية، وبالتالي فهو مؤسس فرعها المندل<sup>(1)</sup>. وكما دخل 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 روكلر قبل أن يصبح أحد أمنائها<sup>(2)</sup>.

وقد أقر جورج بيدل (George Beadle)، الذي طور مع إدوارد تاتوم (Edward Tatum) مفهود "الجين الواحد والإنزيم الواحد"، بأن اكتشافهما لم يكن سوى إعادة اكتشاف لما كان غارود قد توصل إليه قبل أربعة عقود عند البشر<sup>(3)</sup>. حيث اعتبر بيدل أن غارود هو مؤسس علم الوراثة الكيميائية الحيوية، مشيرًا 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 دائمًا 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 الأعوaz الخلقية حتى عام 2025. ويبدو أن مشهد علم الوراثة البشرية اليوم يشبه إلى حد كبير الوضع في مطلع القرن العشرين؛ إذ لم يلتئم الصدع بين المندليين والإحصائيين تماماً. وعلى الرغم من الكم الهائل من الإنجازات المذهلة التي حققها المندليون الجزيئيون، بدءاً من اكتشاف لينوس بولينغ (Linus Pauling) وفيرونون إنجرام (Vernon Ingram) للأساس الجزيئي لفقر الدم المنجلي (4, 5)، لا يزال بعض الإحصائيين المعاصرين لا يدركون بالكامل أهمية الأعوaz الخلقية.

وأمراض المناعة الذاتية، والأرجية قد تكون ذات أساس وراثي. ومن الأمثلة على ذلك المرض الرئوي بالملكتورات الرئوية لدى المصابين بفقد غاما غلوبولين الدم (Agammaglobulinemia) (32)، وسرطان الجلد الناجم عن الفيروسات الحليمية البشرية لدى الأفراد المصابين بخلل تنفس البشرة (theliofoli) (epidermodysplasia verruciformis) (33). وقد كان لهذا المجال تأثير بارز في دراسة المناعة ضد العدوى، حيث كشفت الأبحاث أن عدم التجانس الجيني يمكن ورائه تجانس فسيولوجي في كل العدوى التي تمت دراستها تقريباً (34,35). كما أن الأدلة على أن أمراض المناعة الذاتية قد تكون وراثية جاءت من خلال اكتشاف أن عوز بعض مكونات المتممة هو السبب الكامن وراء الذئبة الحمامية الجهازية Systemic Lupus Erythematosus (36,37).

وُلد مفهوم الالتهاب الذاتي ضمن هذا المجال، وذلك من خلال توصيف الحمى المتوسطية Aicardi-Goutières syndrome (Goutières) (40,39). وعلى الرغم من أن الوذمة (Hereditary angioedema) ليست حالة أرجية بالمعنى الدقيق، فقد مهدت الطريق لسلسلة من الدراسات الجزيئية الرائدة حول الأرجية (41,42). 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 بиولوجيا الخلايا B و T، على التوالي (51-46). أما بالنسبة للخلايا النقوية (Myeloid)، فقد شملت الاكتشافات المهمة CYBB وبروتينات أخرى مسؤولة عن الانفجار التأكسدي البلعمي (Phagocytic)،

المجال من الاضطرابات المحددة مناعياً إلى الاضطرابات المحددة سريرياً.

تُعدَّ 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 أن الأعوaz الخلقي في المناعة ناجمة بالضرورة عن أليلات نادرة، لا سيما تلك التي تؤدي إلى القابلية للإصابة بالعدوى (20). ومن المثير للدهشة أن بعض هذه الأعوaz 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 المتوسطية بناءً على سائد (semi-dominant)، ولكن أيضاً من خلال متغير TYK2، الشائع لدى الأوروبيين، والذي يؤدي إلى قابلية متنحية للإصابة بالسل (23)، وحتى من خلال المتغيرات الملغية (Null Variants) في IFNAR1 و IFNAR2 الشائعة في منطقتنا المحيط الهادئ والقطب الشمالي، والتي تؤدي إلى أمراض فيروسية بناءً على سائد (26-24).

أخيراً، توسيع مجال الأعوaz الخلقي في المناعة البشرية مع ظهور مفهوم "النسخ الظاهرة 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 لأعوaz خلقيّة مميزة 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 معًا في بعض الحالات المرضية (31).

## الاكتشافات البيولوجية والطبية

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

القصور الفرداني (Haploinsufficiency)، أو الهيمنة السلبية (Negative Dominance)، أو اكتساب الوظيفة (Gain of Function) (12)، أو، في بعض الحالات النادرة، يمكن أن يؤدي العوز الخلقي إلى نشوء وظيفة جديدة كلياً (13)، أو عن طريق فصل الوظائف (Pleiotropic)، مما يذكرا بأن الجينات قد تكون متعددة المظاهر (14). 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 الظاهرة الناتجة عن طفرات مختلفة في موضع جيني معين (15,14).

كان يعتقد في البداية بأن الأعوaz المناعية الخلقيّة تتبع نمط الوراثة المندلية الكلاسيكية وتتمتع بانتفاذ سريري كامل (complete clinical penetrance)، إلا أن الدراسات الجينية الجزيئية كشفت أن العديد منها، وربما معظمها، يظهر انتفاذًا 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 الأعوaz الخلقيّة في المناعة اليوم أكثر شيوعاً كحالات فردية مقارنة بالحالات العائلية، ويعود ذلك إلى الانتفاذ غير الكامل، وحدوث 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 التقديمية (Forward Genetics) عند مرضى لا يظهرون أية أنماط مناعية واضحة عن جينات وأليلات مرضية مثيرة للدهشة (9,8). كما أدت الاكتشافات أيضاً إلى تحول تدريجي في هذا

سيتطلب ليس فقط دراسات وراثية تقدمية (Forward genetics)، ولكن أيضاً برماج وراثة عكسية (Reverse genetics). فالاليوم، باتت الجينومات أو الإكسومات ملائين الأفراد معروفة. ومن المحتمل أن يكون معظم، إن لم يكن جميع، الأنماط الوراثية المعطلة (Knockout genotypes) مماثلة في السبعة مليارات شخص الذين يعيشون حالياً. 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 أفراداً أصحاء ومريض، بطريقة غير متخيّلة، نقطة انطلاق مثمرة. فالبحث في قاعدة بيانات كبيرة، بدءاً من جين معين ومن دون فرضية مسبقة حول النمط الظاهري، قد يكون مثمرة للغاية. وبالنظر إلى أن بعض الأنماط الوراثية قد تكون مميّة في المرحلة الجينية، فقد يكون من المفيد أيضاً تجميع قواعد بيانات وراثية لحالات الإجهاض التلقائي. كما أن مجال الأعواز الخلقيّة في المناعة الجينية لا يزال غير مستكشف. لماذا يعني بعض الأجنة أو حتى يموتون بسبب عدو شديدة بفيروس مضخم الخلايا (Cytomegalovirus) أو فيروس زيكا (Zika virus)، بينما ينجو آخرون؟

من المهم أن نذكر أن معظم الأعواز الخلقيّة في المناعة تهدّد الحياة، غالباً ما تصيب المرضى في سن مبكرة، كما أن جمعها 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 بيولوجيّاً، 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 تطرفاً، ورها الأشد تطرفاً على الإطلاق. وبناءً على ذلك، لا نرى أي مبرر لعدم توسيع نطاق البحث ليشمل حالات الوفاة

مكونات خلوية تؤدي دوراً محدداً في الدفاع المناعي، غالباً في الكريات البيضاء، فقد تم أيضاً تحديد طفرات تؤثر على جينات التدبير (Housekeeping genes) معيّراً عنها بشكل شامل، مما يؤدي ليس فقط إلى أمات ظاهرية سريرية واسعة<sup>(65, 64)</sup>، ولكن أيضاً إلى أمات ظاهرية ضيقة للغاية<sup>(67, 66)</sup>. 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 فصاعداً، لم يكن معروفاً سوى حوالي اثنى عشر عوزاً خلقياً في المناعة؛ إذ كانت هذه الأضطرابات تُعرف بناءً على المظاهر السريرية، وكان يعتقد أنها نادرة وعائلية (بحلول عام 1983، كان هناك حوالي 40 اضطراباً معروفاً، بما في ذلك 12 اضطراباً متعلقاً بالمتمنمة)<sup>(68)</sup>. لكن مع إعادة تعريف الأعواز الخلقيّة في المناعة على أساس النمط الوراثي، بدءاً من الثمانينيات، تم الكشف عن مئات من هذه الأضطرابات (ما يقرب من 600 حالة بحلول عام 2025)<sup>(70, 69)</sup> كما تبين أنها قد تكون شائعة أو فرادية.

علاوة على ذلك، فإن الأعواز الخلقيّة في المناعة ونسخها الظاهرية المرتبطة بها تبين أنها أكثر شيوعاً بكثير مما كان يعتقد 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 عاماً، و5% من الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً، وهو ما يعادل حوالي 100 مليون شخص على مستوى العالم<sup>(72, 71)</sup>، كما يمكن لهذه الأجسام مضادة أن تفسر نسبة غير مسبوقة من حالات الأمراض المعدية<sup>(73)</sup>.

قد تكون الأعواز الخلقيّة في المناعة ونسخها الظاهرية هي القاعدة وليس الاستثناء بين التجمعات البشرية<sup>(44)</sup>. واختبار هذه الفرضية

(Respiratory Burst) كما حدد هذا المجال النطاق الفسيولوجي للإنترفيرونات من النمط الأول (Type I IFNs)، حيث تبين أن النقص الجيني أو الإفراط في إنتاجها قد يكون مرضياً، وهو اكتشاف يذكر بنتائج أبحاث أخصائيي الغدد الصماء حول الهرمونات<sup>(54)</sup>. وأخيراً، تم العثور على أول طفرات في جين نووي مسؤول عن الحمض النووي الريبي (RNA Gene) لدى المرضى المصابين بمتلازمة Cartilage(-) hair hypoplasia<sup>(55)</sup>، 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<sup>(56)</sup>.

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

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 نجاحاً مماثلاً، 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 تقدماً هائلاً سواء في البيولوجيا الأساسية أو الصحة العامة.

لا يزال مجالنا يتقدّم بوتيرة متزايدة باستمرار، دون أي مؤشرات على تباطؤ وشيك. وبفضل الطبيعة الآلية العميقّة للدراسات المناعية، يمكننا الآن إثبات تورط طفرات معروفة أو جديدة عند حالات معزولة من المرضى بدقة صارمة<sup>(63)</sup>. 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 الأنمط الظاهرية السريرية "المناعية".

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

تم تقديم مثال جيد في علم الغدد الصماء من قبل روجر غيليemin (Roger Guillemin)، الذي حدد الهرمونات الوطائية (Hypothalamic) التي تنظم الغدة النخامية (Pituitary Gland)<sup>(85)</sup>. وبعد سنوات من الجدل، توسيع 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 متحمّلاً حول الجهاز المناعي وكرياته البيضاء.

## العواقب 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) دون كابرا (Don Capra) بعبارة أنيقة، فإن تاريخ علم المناعة هو في الأساس سعي لحل "لغز الأجسام المضادة" (Antibody) Infection<sup>(74)</sup>، وليس لغز العدو (Enigma)<sup>(35)</sup>.

هناك أسباب قوية للعتقد بأن الدفاع المناعي هو مهمة جميع الخلايا البالغ عددها أكثر من 500 نوع في جسم الإنسان، وذلك ببساطة لأن عددًا لا يحصى من العوامل الممرضة يمكن أن تهاجمها جميعاً. لا يمكن اعتبار مكافحة الميكروبات مهمة حصرية للكريات البيضاء في "الجهاز المناعي"، حتى لو دخلت جميع الميكروبات إلى الجسم من خلال اختراق ميكانيكي للحاجز الظهاري. بالإضافة إلى الحاجز الظهاري، يجب أن تكون معظم، إن لم يكن جميع، خلايا الجسم مشاركة في هذه الدفاعات، كما أوضح ذلك مؤخرًا التحليل الوراثي للتهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط، والذي كشف بالفعل عن 20 عوزاً خلقياً في مناعة الدماغ<sup>(75)</sup>. ومن المعروف أن Complement (Components) يتم إنتاجها في الكبد، كما تم الإبلاغ عن ذلك بحلول أواخر السبعينيات<sup>(76)</sup>. 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 السبعينيات أيضًا<sup>(77)</sup>. ومع ذلك، فقد ظلت كل من المتممة والإنترفيرونات على هامش علم المناعة لفترة طويلة.

بالنالي، يمكننا اعتبار أي خلية أو جزيئة تتحكم في العدو كمساهمة في المناعة. وبالمثل، يمكن اعتبار أي خلل في العمليات التي تشارك فيها هذه الخلايا والجزيئات، حتى في غياب العدو، انحرافاً عن المناعة. الكريات البيضاء المقيمة في الدم والأنسجة، ومنتجاتها، عناصر مركبة 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 المتنقلية، خاصة لدى المرضى الذين يصابون بأمراض قبل سن البلوغ أو خلال سنوات الإنجاب. لذلك، نحن الوкалات 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 الأعoz الخلقي في المناعة البشرية؟ هناك ثلاثة أسباب لعدم القيام بذلك، مرتبة تصاعدياً من حيث الأهمية: 1) سيكون هذا العنوان طويلاً جدًا، حتى بدون كلمة "البشرية"، والتي لا يمكن حذفها. 2) تُعد النسخ الظاهرية للأعoz الخلقي 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 الملتحقين بعلم الوراثة بالانضمام إلى مجالنا واعتماد منهانا الخصيب والمتنوع في إعادة دراسة علم المناعة. ومن هنا، جاء اسم المجلة: مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunology).

ولكن، لماذا اختارنا "المناعة البشرية" (Immunity) بدلاً من "علم المناعة البشرية" (Immunology)؟ السبب الواضح هو الاتساق مع مصطلح "الأعoz الخلقي في المناعة". بالإضافة إلى ذلك، فإن علم المناعة أمضى أول 60 عاماً من وجوده باعتباره "كيمياء مناعية" (Imunochemistry)، حيث ركز على الأجسام المضادة، ثم قضى السنتين عاماً التالية مركزاً على الخلايا المقاومة، بعد أن تحول إلى "علم الأحياء المناعي" (Immunobiology) مع اكتشاف الخلايا التائية والبابية في السبعينيات. لم يُعاد اكتشاف الخلايا النقوية 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 قدموا وصفاً للممتلازمة الوراثية المتنحية الذاتية لقلة العدلات الخلقية (Congenital neutropenia) وانعدام غاما غلوبولين الدم المرتبط بالصبغي X، في عامي 1950 و1952، على التوالي<sup>(97,32)</sup>. تم التعرف على فيلهلم لوتز مؤخراً كبطل آخر مجهول، حيث وصف في عام 1946 خلل تسنج البشرة التؤولي (epidermolytic verruciformis)، وهو قابلية وراثية متنحية للتأليل الجلدية الفيروسية<sup>(33)</sup>.

ساهم هذا المجال بسرعة في إثراء علم المناعة. فقد لعبت الاختلافات السريرية والمناعية بين أشكال انعدام غاما غلوبولين الدم التي وصفها بروتون وهيتزиг (Hitzig) دوراً رئيسياً في تحديد الخلايا التائية والخلايا البائية، كما أوضح ذلك كل من ماكس د. كوبر (Max Robert A. Cooper) وروبرت أ. غود (D. Cooper Good) في أوائل السبعينيات<sup>(100-98)</sup>، على الرغم من أن تأثير ذلك كان أقل وضوحاً عند جاك ميلر (Jacques Miller) (101). كما أضافت ميلر (DiGeorge's syndrome) متلازمة دي جورج (DiGeorge's syndrome) عنصراً جديداً إلى هذا المشهد<sup>(102)</sup>. ومن بين الرواد الآخرين في هذا المجال تشارلز جانوواي (Charles Janeway)، ديفيد غيتلين (David Gitlin)، وهنري كونكل (Henry Kunkel). وبالقيقة أصبحت جزءاً من التاريخ العلمي<sup>(103)</sup>.

لقد وفر مجال الأعوaz 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 أساساً وراثياً أكثر صلابة من دراسة طفرات مفردة عن سلالة واحدة من الفئران المختبرية<sup>(92)</sup>. على سبيل المثال، فإن الطفرة الجينية التي تتسبب في نمط ظاهري لدى المرضى من أصول إينويتية أو بيغمية أو فرنسية تعتبر أكثر موثوقية في تحديد السبيبية مقارنة بالعوز الجيني المُهندَس

هو أكثر تعقيداً بكثير من دراسة التزاوجات العشوائية في سلالات فئران متاجنسة وراثياً مثل DBA/2، C57BL/6، و BALB/c، وغيرها.

لطاماً 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 بيولوجياً وطبعاً 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 للحالات، وفي حالات نادرة، التلقيح المتعمد بالعوامل الممرضة تحت إشراف طبي. ورغم قوّة الدراسات المعتمدة على الخلايا الجذعية متعددة القدرات (pluripotent stem cell) المحفزة في المختبر<sup>(90)</sup>، وجود نهج إبداعي لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo)<sup>(91)</sup>، وجود نهج إبداعي لدراسة الأنسجة البشرية خارج الجسم الحي (Ex vivo)<sup>(92)</sup>. لذلك، بدلت المشاكل الوراثية والتجريبية مستعاضية على الحل. ونتيجة لذلك، اتجه علماء المناعة إلى دراسة الفقاريات (vertebrates)<sup>(94,93)</sup>. وفي الوقت نفسه، بل وحتى اللافقارات<sup>(94)</sup>. كانت الدراسات الخاصة بمناعة النباتات تسير في مسارها العظيم الخاص بها<sup>(95)</sup>، ما أن علماء المناعة التطورية درسوا العديد من الفصائل الأخرى ببراعة<sup>(96)</sup>، لكن لم يتم اعتبار أي من هذه الكائنات كنماذج للبشر.

## على أكتاف علم الوراثة

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

مبasher عند دراسة العمليات الفسيولوجية. الفسيولوجيا والمرض وجهاً لعملة واحدة، إذ إن الدراسات في كل من المجالين تغذي الآخر. فإذا أخذنا شعار جامعة روكلر "العلم من أجل مصلحة البشرية" على محمل الجد، فإن علماء المناعة سيولون الأولوية لدراسة المناعة البشرية. إن علم الأمراض المناعية البشرية، وبوصفه تخصصاً مستقلاً، يعتمد بالضرورة على الدراسة المستمرة للحالات المناعية البشرية، كما جسده عمل هنري كونكل (Henry Kunkel) في جامعة روكلر<sup>(86)</sup>.

هناك سبب آخر بنفس الأهمية، لكنه يُحمل أحياناً، وهو أن دراسة البشر توفر مورداً فريداً 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 "التصنيف الظاهري" (Phenotyping) في ظل الظروف الطبيعية وعلى نطاق واسع بهذا الحجم. وبالتالي، فإن ما يتم اكتشافه عند البشر ذو قيمة بيولوجية هائلة لأي شخص مهم بواجهة التفاعل المناعي بين المضيف والبيئة.

قد تبني مارك ديفيس (Mark Davis) بلطف العبارة التي اقترحتها في عام 2002: "النموذج البشري"<sup>(88,87)</sup>. وبالطبع، لا يمكننا نحن البشر أن نعتبر أنفسنا "كائنات نموذجية" بالمعنى التقليدي، ولا أن نعتبر الحالات المرضية البشرية "نماذج" لهذه الحالات. لذلك، فإن مصطلح "النموذج البشري" ليس نموذجاً 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<sup>(89)</sup>.

ومع ذلك، فإن علماء المناعة توجهوا تاريخياً 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 مستحيلاً تقنياً في البشر. دراسة 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 طُور على يد ويليام هارفي (William Harvey)، توماس أديسون (Thomas Addison)، ويليام أوسلر (William Osler) وبير ماري (Pierre Marie) وأخرين، ثم ربطه آرشيبالد غارود (Archibald Garrod) بالوراثة، كما راجعه بشكل رائع إيرفين ماكواري (Irvine McQuarrie<sup>(104)</sup>). فقد صرخ غارود قائلاً: "قد تساعد إحدى تجارب الطبيعة، بوضع طفرة في موضع معين، على كشف وظائف الجزء المتأثر"<sup>(105)</sup>. كما كتب روبرت أ. غود (Robert Good A.) عن مشرفه في مينيسوتا قائلاً: "كانت مفاهيم ماكواري حول أهمية تجارب الطبيعة الأساس الذي بُنيت عليه جميع أبحاثي في علم المناعة"<sup>(106)</sup>.

## علم الأحياء البشري

نجسّد البيولوجيا البشرية مبدأ كروغ (Krogh's principle) بوضوح<sup>(107)</sup> 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)<sup>(108)</sup>. ومن الأمثلة البارزة على ذلك: الإشريكية القولونية (Escherichia operon) لدراسة المشغل (operator)، العصيّاء المبوّجة (Neurospora) لفهم العصيّاء المبوّجة (histone). دراسة شفرة الـ هيستون (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 بريز (Sydney Brenner)، الذي قوبّل إطلاقه لدراسة *C. elegans* بحماس هائل، أقل حظاً عندما حاول لاحقاً تسلیط الضوء على الإمکانات الهائلة لدراسات الوراثة البشرية<sup>(111, 110)</sup>.

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

تكشف الطبيعة عن العديد من الأهميات الظاهرة والجينية من خلال المواجهة المباشرة بين الجينات البشرية والعوامل البيئية في الظروف الطبيعية. وتشمل العوامل البيئية المعروفة آلاف العوامل الممرضة (pathogens) المؤثرة، وأعداداً أكبر بكثير من الميكروبات غير الممرضة، بالإضافة إلى عدد لا يُحصى من المؤرّجات (Allergens) والمسرطانات (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 "متكيّفة" مع العوامل الممرضة البشرية مسألة معقدة وذات صلة فسيولوجية ومرضية غير مؤكدة.

نحن لا نشك 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<sup>(92)</sup>. سيكون ذلك ضرباً من الحق. ومع ذلك، سيكون من الحق أيضاً الاعتقاد بأن الدراسات البشرية لم تتحقق

"الطبعية" (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 الأعواف الخلقية البشرية ذو أهمية مباشرة في التطور، حيث توفر هذه الدراسات، سواء كانت متعلقة بالمناعة أو غيرها، رؤى عميقّة حول القوى التطورية التي تعمل في الوقت الحاضر على الجينات البشرية.

بالطبع، لا تخربنا هذه الدراسات بما حدث في الماضي. للحصول على رؤى تطورية، تحمل دراسات الوراثة السكانية، بما في ذلك تحليلات الحمض النووي القديم، قيمة مضافة فريدة<sup>(112)</sup>. توجد تآزرية 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 يعيش بسهولة نقاط الضعف المتصلة في كل منها.

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 (wide association studies)، باستثناء بعض الحالات الاستثنائية البارزة، مثل جين BCL11A الذي يُعدل العرض السريري لاضطرابات بيّانا هيموغlobinin على مستوى السكان<sup>(113)</sup>، والمخاطر العالية للإصابة بداء كرون لدى الأفراد متماثلي الزيجوت لحذف أليل NOD2، والتي تم اكتشافها عبر دراسات الارتباط الجيني<sup>(114, 115)</sup>. 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 مورداً استثنائياً يحيط بنا، حيث يوجد مليارات الأطفال والبالغين وكبار السن ممن يحتاجون إلى تفسير جزيئي وخطّوي 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 تحجبه عدسة العادات والتقاليد أن دراسة المناعة البشرية عبر تحليل الأعوaz الخلقية مقدرة لها أن تتحقق مستقبلاً مشرقاً.

## الخاتمة

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

سيشمل نطاق هذه المجلة دراسات مناعية وسريرية تستند إلى الأنماط الجينية لها، تأثير سببي قوي على الأنماط الظاهرية البشرية (Phenocopies) بالإضافة إلى نسخها الظاهرية (Phenocopies). نحن مهتمون بالإبلاغ عن الأسباب والنتائج التي تحدث على مستوى الأفراد، بناءً على اكتشاف الأنماط الجينية والظاهرية من خلال دراسات الأنماط الجينية والخلوية معمقة. سننظر أيضاً في دراسات العوامل المعدلة (Modifiers) التي تعمل على مستوى السكان، شريطة أن يكون تأثيرها مثبتاً بقوة. أخيراً، سترحب بالدراسات المناعية غير الوراثية التي تمهد الطريق أمام الأبحاث الجينية<sup>(127)</sup>.

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

المخيبة نسبياً التي حققتها دراسات علم الوراثة الأفقي القائم على السكان عند السعي لتحقيق نفس الهدف<sup>(118)</sup>.

وعلى نحو متson، ندرك أن طب الأطفال هو البوابة إلى الطب، وأن الوراثة هي مفتاحها. فدراسة الجينات في المرض صغار السن تكون أكثر احتمالاً لأن تكشف عن آلية فسيولوجية عامة قد تتغطّل في المرضي الأكبر سناً بسبب عوامل أخرى أكثر شيوعاً. وقد تم توضيح هذا المفهوم بجلاء من خلال دراسات مرض السل و COVID-19. التي استندت إلى الأبحاث حول القابلية المنديلة للإصابة بالأمراض المتفطرة والإنفلونزا<sup>(119)</sup>.

كما أنها ندرك أن الطبيعة الجينية الجسدية للمناعة التكيفية، التي تؤدي إلى إنشاء مخزون هائل من مستقبلات الخلايا البائية والثانوية، والتي نشأت مرتين أثناء تطور الفقاريات من خلال التطور المتقارب، تثبت أن التطور كان بحاجة إلى التخفيف من صلابة وعدم كفاية الجينوم التناصلي<sup>(96)</sup>. كما أنها نعي جيداً أن هذه الخلفية تفسر ميل معظم المدارس المناعية إلى التركيز على الجينات الجسدية (Somatic) بدلاً من الجينات التناصالية (Germline).

ومع ذلك، فقد قاد علم الوراثة على الأقل ثلاثة من أعظم الإنجازات في علم المناعة. فقد تم اكتشاف التفاعل الخيفي المعتمد على مركب التلاوُم النسيجي (MHC-based alloreactivity<sup>(121, 120)</sup>، والتقييد المعتمد على مركب التلاوُم النسيجي (-MHC restriction<sup>(122)</sup>، والمستشعرات الميكروبية من عائلة مستقبلات TLR<sup>(123)</sup>، تم اكتشافها جميعاً من خلال دراسات جينية غير متحيزة عند الفئران في الدراسات الثلاث الأخيرة وعند البشر في الدراسات الأولى. كما حققت الدراسات الوراثية التقديمية للعدوى في الفئران نجاحاً كبيراً، بدءاً من اكتشاف MX وNramp1<sup>(124, 125)</sup>. ومع الأدوات الحديثة، أصبح إمكانات علم الوراثة البشرية في دراسة المناعة أعظم من أي وقت مضى. فلا شك أن علم الوراثة البشرية سيلعب دوراً متزايداً في علم المناعة، كما هو الحال في البيولوجيا والطب بشكل عام.

الوراثة ربما مرتبطة بفكرة "المعرفة الضمنية" (Tacit knowledge) التي تفترض أن السكان لديهم جينات<sup>(116)</sup>. لكن الحقيقة هي أنهم لا يملكونها. بل إن الخلايا، والأنسجة، والأعضاء، والكائنات الحية هي التي تحتوي على الجينات. لا يشكل مجموعة من الكائنات الحية كائناً خارقاً أو فائقاً (Supra-organism) أو 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 مendl (Gregor Mendel) قادرًا على فك شفرة قوانين الوراثة: لقد درس قرون البازلاء الفردية وسلاماتها 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<sup>(117)</sup>. 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)<sup>(108)</sup>. الأمراض ليست سوى مصطلحات لغوية، أما الحقيقة الوحيدة فهي المريض. لذلك، ينبغي أن تخدم الوراثة البشرية الأهداف الفسيولوجية والمرضية على مستوى المرضي والعائلات، حيث يجب دراسة كل مريض على حدة، مع فك شفرة السلسلة الجزيئية للأسباب والنتائج بين النمط الجيني والنطام الظاهري<sup>(63)</sup>.

كان التنوع الوراثي الهائل بين البشر واضحًا للمرأقبين الفطينين للأنماط الظاهرية البشرية، منذ آرشيبيالد غارود (Archibald Garrod) وما بعده، أي قبل عقود من تأكيده من خلال تسلسل الجينوم. فكيف يمكن للتنوع الظاهري غير المحدود تقريراً إلا يكون ناتجاً 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. Uggenti C, Lepelley 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 autoinflammatus: 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 CJ, & 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 الأعوaz الخلقية في المناعة البشرية إلى إرسال أفضل أبحاثهم إلى مجلة المناعة البشرية (Journal of Human Immunity) نشجع الفرق البحثية التي تدرس المناعة البشرية، ولكنها غير ملحة بعلم الوراثة البشري، على تصفح المجلة والتفكير في كيفية تبني نهج مشابه في أبحاثهم. ينبغي لهم ألا يتددوا في التواصل مع الفرق العاملة في هذا المجال، التي سيجدونها مفتوحة ومرحبة وداعمة. نرى هذه المجلة كوسيلة تتيح لها 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):eade7953.
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، ننخر بنشر تقارير الحالات، والسلال 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 ممثلي عن 14 جمعية كبرى تعمل في مجال الأعوaz الخلقية في المناعة البشرية، بما في ذلك الجمعيات الخمس المؤسسة للتحالف الدولي لنقص المناعة الأولى (IAPIDS). لم تكن الجمعيات، ولا محررو Journal of علم المناعة السريرية (Clinical Immunology - JoCI)، راضين عن الطريقة التي رأت بها Springer مستقبل المجلة. استقال الفريق التحريري للمجلة. ثم اتحدت IAPIDS ودار نشر جامعة روكلر (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)، آندي جينيري (Elena Gennery)، إيزابيل ميتيس (Isabelle Meyts)، توموهيريو موريو (Tomohiro Morio)، سيسيليا بولي (Cecilia Poli)، آن بول (Anne Puel)، نيل رومبرغ (Neil Romberg)، فيجاي سانكاران (Vijay Sankaran)، هيلين سو (Helen Su)، ستورنانيجي (Stu Turvey)، وشين-ينغ زانغ (Shen-Tu Turvey)، تورفي (Ying Zhang)، يانيك كرو (Yanick Crow)، جوش ميلنر (Josh Milner)، Luigi (Notarangelo) على أن يكونوا محررين استشاريين. لدينا أيضًا مجلس استشاري علمي مرموق يضم 22 عضواً من الأكاديمية الوطنية للعلوم في الولايات المتحدة الأمريكية. أخيراً، لدينا مجلس محررين إقليميين، يضم ممثلي من جميع الدول تقربياً، 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. Jorgensen 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 HL-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 Beg. 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.
  131. 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).
  132. Kindt TJ & Capra JD (1984) The antibody enigma (Plenum Press, New York, New York) 1st 1984. Ed.
  133. Zhang SY & Casanova JL (2024) Genetic defects of brain immunity in childhood herpes simplex encephalitis. Nature 635(8039):563-573.
  134. Alper CA, Johnson AM, Birtch AG, & Moore FD (1969) Human C3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. Science 163(3864):286-288.
  135. Gresser I (1997) Wherefore interferon? J Leukoc Biol 61(5):567-574.
  136. Yan N & Chen ZJ (2012) Intrinsic antiviral immunity. Nat Immunol 13(3):214-222.
  137. Randow F, MacMicking JD, & James LC (2013) Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. Science 340(6133):701-706.
  138. Bieniasz PD (2004) Intrinsic immunity: a front-line defense against viral attack. Nat Immunol 5(11):1109-1115.
  139. Paludan SR, Pradeu T, Masters SL, & Mogeness TH (2021) Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation. Nat Rev Immunol 21(3):137-150.
  140. Kuhn T (1962) The structure of scientific revolutions (University of Chicago Press, Chicago, IL).
  141. Polanyi M (1958) Personal Knowledge: Towards a Post-Critical Philosophy (University of Chicago Press, Chicago, IL).
  142. 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.
  143. Guillemin R (2011) Neuroendocrinology: a short historical review. Ann N Y Acad Sci 1220:1-5.
  144. 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.
  145. Medgett-Ernar K & Davis MM (2022) Standing on the shoulders of mice. Immunity 55(8):1343-1353.
  146. Casanova JL & Abel L (2002) Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol 20:581-620.
  147. 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.
  148. Rowe RG & Daley GQ (2019) Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. Nat Rev Genet 20(7):377-388.
  149. Farber DL (2021) Tissues, not blood, are where immune cells function. Nature 593(7860):506-509.
  150. Gros P & Casanova JL (2023) Reconciling Mouse and Human Immunology at the Altar of Genetics. Annu Rev Immunol 41:39-71.
  151. Pradel E & Ewbank JJ (2004) Genetic models in pathogenesis. Annu Rev Genet 38:347-363.
  152. Lemaitre B & Hoffmann J (2007) The host defense of *Drosophila melanogaster*. Annu Rev Immunol 25:697-743.
  153. Dangl JL & Jones JDG (2024) A common immune response node in diverse plants. Science 386(6728):1344-1346.
  154. Boehm T, et al. (2018) Evolution of Alternative Adaptive Immune Systems in Vertebrates. Annu Rev Immunol 36:19-42.
  155. Kostman R (1950) Hereditär reticulos-en ny systemsjukdom. Svenska Läkartidningen 47:2861-2868.
  156. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H, & Huser HJ (1958) [Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue]. Helv Paediatr Acta 13(6):551-585.
  157. 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.
  158. Cooper MD (2003) In memoriam. Robert A. Good May 21, 1922-June 13, 2003. J Immunol 171(12):6318-6319.
  159. Miller JF (2004) Events that led to the discovery of T-cell development and function--a personal recollection. Tissue Antigens 63(6):509-517.
  160. Cooper MD, Peterson RD, & Good RA (1965) A new concept of the cellular basis of immunity. The Journal of Pediatrics 67(5):907-908.
  161. Tsukada S, et al. (1993) Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. Cell 72(2):279-290.
  162. Nagamine K, et al. (1997) Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet 17(4):393-398.
  163. 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.
  164. Hussey ES, Anderson MS, & Kampf O (2018) Autoimmune Polyendoocrine Syndromes. N Engl J Med 378(26):2543-2544.
  165. 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).
  166. Le Coz C, et al. (2021) Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. J Exp Med 218(7).
  167. 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.
  168. 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.
  169. 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.
  170. 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.
  171. Xu GL, et al. (1999) Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. Nature 402(6758):187-191.
  172. Bruton OC (1962) A decade with agammaglobulinemia. J Pediatr 60:672-676.
  173. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, & Good RA (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 2(7583):1366-1369.
  174. Polman SH, et al. (1976) Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 295(24):1337-1343.
  175. 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.
  176. Cavazzana-Calvo M, et al. (2000) Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 288(5466):669-672.
  177. 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.
  178. 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.
  179. Lu W, et al. (2014) Dual proteolytic pathways govern glycolysis and immune competence. Cell 159(7):1578-1590.
  180. Ham E, et al. (2024) Germline mutations in a G protein identify signaling cross-talk in T cells. Science 385(6715):eadb8947.
  181. Zhang SY, et al. (2018) Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. Cell 172(5):952-965 e918.
  182. 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.
  183. WHO Scientific Group on Immunodeficiency (1983) Meeting Report: Primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol Immunopathol 28(3):450-475.
  184. 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 Immunology in press.
  185. Bousfiha AA, et al. (2025) The 2024 update of IUIS Phenotypic Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Human Immunology in press.
  186. Bastard P, et al. (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370(6515).
  187. 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