

فلورا بيفاندي:

مرحبًا بكم، الهدف من عرضي التقديمي هذا -ومن العديد من أنشطة الجمعية الدولية للتخثر والركود الدموي (ISTH) خلال السنوات المقبلة- هو التعلّم، لاسيما في مجال العلاج الجيني الصعب، وفهم الكيفية التي يعمل بها العلاج الجيني، وما يعنيه ذلك العلاج الجيني للمريض والطبيب، وكيف يمكننا أن نحقق ما نحتاج إليه باستخدام ذلك العلاج.

يُعدّ علاج الهيموفيليا (نزف الدم الوراثي) علاجًا إحلاليًا قائمًا على الحقن الوريدي لأحد عوامل التخثر الناقصة. وفي حالة الهيموفيليا (أ)، نقوم بحقن المريض ببديل لعامل التخثر الثامن. أمّا في حالة الهيموفيليا (ب)، فنقوم بحقن المريض ببديل لعامل التخثر التاسع.

حدث تغيير كبير في تقنيات علاج المرضى الذين يعانون من مرض الهيموفيليا؛ ففي الخمسينيات من القرن الماضي، كان يتم علاج المرضى الذين يُعانون من مرض الهيموفيليا بتغيير الدم بشكل كامل. وبدأ بعد ذلك العلاج باستخدام الرواسب البردية المستخلصة من البلازما المجمّدة حديثاً (FFP)، وفي فترة السبعينيات بدأ استخدام منتج مشتق من البلازما، وقد مررنا لسوء الحظ بمرحلة مظلمة عانينا فيها من إصابة مرضى الهيموفيليا بفيروس التهاب الكبد الوبائي (ج) والإيدز.

بعد ذلك -وخلال فترة التسعينيات- أتاحت لنا الفرصة لاستخدام البيانات الخاصة باستنساخ عاملي التخثر الثامن والتاسع من المنشطات الأمفيتامينية (ATs). وفي عام 1992، وصل الجيل الأول من العامل الثامن المؤتلف إلى الأسواق، وأصبح لدينا العامل التاسع المؤتلف في عام 1994. وهكذا، استمر العمل دون توقف لتحسين جودة عوامل التخثر المؤتلفة واستخدام كمية أقل من البروتينات البشرية في المنتجات العلاجية وجعلها أكثر أمانًا.

وهذا يعني أنّ مشكلة إصابة مرضى الهيموفيليا بفيروس الإيدز أثناء علاجهم -والتي كان سببها بشكل رئيسي انتقال العدوى عن طريق منتجات الدم- فيروس نقص المناعة البشرية وقد تم حلها تقريبًا. وفي عام 2015، أنتجنا الجيل الرابع من العامل الثامن المؤتلف، والذي لم يكن يحتوي على أي نوع من البروتينات البشرية.

وكان أفضل جانب من جوانب هذا التطور العلاجي الذي ذكرته هو عامل السلامة. وقد تغير الأمر الآن، وفهمنا بشكل كامل كيف يمكننا استخدام المعالجة الحرارية والمنظّمات المذيبة وطرق الترشيح الحديثة لتنقية البلازما وتعطيل عمل الفيروسات؛ بما يجعل المنتج أكثر أمانًا.

وفي نفس الوقت، كانت إستراتيجيات علاج مرضى الهيموفيليا تتغير باستمرار. فقد كان المرضى يُعالجون في البداية فقط في حالة حدوث نزف، ولكننا أدركنا بعد ذلك أنّ الصور السريرية للمرضى المُصابين بهيموفيليا خفيفة أو معتدلة كانت مختلفة بشكل كبير مقارنة بالمرضى الذين يكون مستوى عامل التخثر لديهم أقل من 1%؛ وهي الحالة التي نطلق عليها الهيموفيليا الشديدة.

وكان عدد حالات النزف التلقائي في المرضى الذين لديهم الحد الأدنى من مستوى عوامل التخثر المتبقية (من 1% إلى 3%) أقل بكثير مقارنة مع المرضى المُصابين بحالة هيموفيليا شديدة. ويُعدّ هذا مؤشرًا تعليميًا جيدًا لأطبائنا لتغيير النمط الظاهري للمريض عن طريق علاجهم وقائيًا من خلال التسريب الوريدي المنتظم لعامل التخثر الناقص؛ وهو ما يساعد على تغيير صورة مظاهر النزف لدى المرضى. وهذا الأسلوب العلاجي لا يزال متبعًا مع مرضى الهيموفيليا، حيث تتم هذه العملية لمرضى الهيموفيليا (أ) من مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعيًا، ومرتين تقريبًا كل أسبوع لمرضى الهيموفيليا (ب).

وقد تحسّنت السلامة المتعلقة بالعلاج بشكل ملحوظ، إلا أنّ إجراء التسريب الوريدي مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيًا لم يكن أمرًا سهلًا لبعض المرضى، خاصة المراهقين والأطفال. فقد كان الأمر معقدًا؛ خاصة إذا تعذر الوصول إلى الوريد المناسب لدى الطفل لإجراء التسريب. كما كان الأمر صعبًا بالنسبة للأباء والأمهات نظرًا للمخاوف من احتمالية حدوث جلطات دموية أو عدوى. لذا، فقد خلقت جميع هذه التحديات وضعًا معقدًا للغاية.



كما واجهنا صعوبات بسبب فترة عمر النصف القصيرة للأدوية العلاجية وعدد مرات الحقن كذلك. وفي الوقت نفسه، لاحظنا بلوغ مستويات عوامل التخثر أعلى مستوياتها وهبوطها إلى أدنى مستوياتها بعد ذلك، وقد تكرر هذا الأمر بشكل كبير جدًا. فقد كانت هذه المستويات ترتفع للغاية بعد الحقن مباشرة، ثم تنخفض بدرجة كبيرة بعد فترة من 8 إلى 12 ساعة؛ وهو ما يعني أن المرضى لم يكونوا في وضع حماية بشكل كامل، لأن المستويات لم تكن مستقرة، ولذلك كان تغيير ذلك الجانب العلاجي أمرًا حتميًا لتوفير مزيد من الحماية للمرضى.

ومع ذلك، فقد عملت هذه العلاجات الوقائية على تغيير نوعية حياة المرضى بدرجة كبيرة، لكنّها لا تزال دون المستوى الأمثل. وقد كان استخدام خيارات علاجية جديدة على مدار السنوات العشر الماضية لعلاج مرضى الهيموفيليا -الحاملين أو غير الحاملين لمثبطات لعوامل التخثر - عاملاً مهمًا في تحسين علاج مرض الهيموفيليا بشكل ملحوظ.

والآن، ما هي المثبطات؟ المثبطات هي أجسام مضادة تستهدف عامل التخثر الثامن بشكل رئيسي، كما تستهدف في بعض الأحيان عامل التخثر التاسع؛ الأمر الذي يؤدي إلى تحييد نشاط العامل، كما يؤدي إلى تعذر علاج المرضى بعد ذلك بأدوية بديلة للعامل الثامن، واحتياجهم إلى أدوية أكثر تركيزًا وأكثر تكلفة كذلك (الأدوية المثبطة للأجسام المضادة).

ما الخيارات العلاجية الجديدة حاليًا؟ هناك ثلاثة إستراتيجيات للعلاجات الجديدة بدأ استخدامها في السنوات القليلة الماضية ويتم تطويرها بشكل ملحوظ. الإستراتيجية الأولى هي استخدام مستحضرات علاجية ذات فترة عمر نصف طويلة، والإستراتيجية الثانية هي استخدام العلاج غير الإحلالي، والإستراتيجية الثالثة هي استخدام العلاج الجيني. وهنا أنا أحاول فقط أن أبين النتائج والمنتجات العلاجية التي تم توصل إليها.

بالنسبة للمستحضرات العلاجية التي تتميز بفترة عمر نصف طويلة، هناك طريقتان لتصنيع هذه المستحضرات. الطريقة الأولى -الموضحة على الجانب الأيسر من هذه الشريحة- هي عملية بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation)، وهي عملية كيميائية لربط البولي إيثيلين جلايكول بالعامل الثامن المؤتلف، والذي يعمل على زيادة الحجم الهيدروديناميكي للجزيئات، ويمنع تصفيتها عن طريق الكلى. يمكن أن يختلف حجم ال-PEGylation، فقد يكون حجمه من 5 إلى 10 أو 20 أو 40 كيلو دالتون، ويصل أحيانًا إلى 60 كيلو دالتون.

والفئة الثانية من المنتجات هي البروتينات الاندماجية أو المهجنة، والتي يمكن تخليقها عن طريق ربط جزء من المنطقة القابلة للتبلور (Fc) أو الجلوبيولين المناعي (IgG) أو الألبومين، بالعامل الثامن أو التاسع المؤتلف. وتعمل هذه العملية على تقليل التصفية عن طريق الكلى وإطالة عمر النصف للمنتج في الدورة الدموية، ويُعاد تدوير الجلوبيولين المناعي أو الألبومين عند سطح الخلية البطانية من خلال جزيئات FC، وهو ما يزيد فترة عمر النصف للجزيئات.

وباستخدام الطريقتين المذكورتين آنفًا، أنتجت شركات أدوية متعددة المنتجات التالية: أربعة منتجات لعامل التخثر الثامن (ثلاثة منها باستخدام طريقة PEGylation، ومنتج واحد باستخدام البروتينات الاندماجية).

والسؤال الرئيسي هو أيّ من هذه المنتجات يعمل بصورة أفضل من حيث السلامة والفعالية، وهل لدينا بيانات كافية لتتيح لنا أن نفهم كأطباء أيّ منتج أكثر أمانًا أو أفضل من المنتجات الأخرى؟

لقد حاولت تجميع كافة البيانات الخاصة بهذه المنتجات معًا، فيما يتعلق بمنتجات عامل التخثر الثامن، يتبين أنّ هذه المنتجات تحقق زيادة في مستوى هذا العامل بنسبة من 50 إلى 60%. وهذه الزيادة في مستوى عامل التخثر تؤثر على كيفية علاج المرضى؛ فهي تقلل من عدد مرات استخدام العلاج بالتسريب الوريدي لدى مرضى الهيموفيليا (أ) بنسبة من 30 إلى 35% سنويًا.

ماذا عن الحماية التي توفرها هذه المنتجات للمرضى؟ كما نذكرون، لقد شرحت أنّ العلاج الوقائي هو طريقة للحفاظ على مستويات عاملي التخثر الثامن والتاسع بنسبة أعلى من 1%، إلا أنه وباستخدام هذه المنتجات، تمكّن بعض المرضى من تحقيق نسبة تصل إلى 3% أو أعلى قليلًا.



وبالجمع بين هذه البيانات، يمكننا أن نستنتج أنه باستخدام منتجات ذات فترة عمر نصف طويلة، يمكننا تحويل النمط الظاهري للمرضى الذين يعانون من هيموفيليا (أ) شديدة إلى نمط ظاهري معتدل. وهذا يعني حدوث عدد أقل من حالات النزف، واستخدام عدد مرات أقل للتسريب الوريدي. ومع ذلك، فنحن بحاجة إلى المزيد من البيانات الواقعية لمعرفة فعالية هذه المنتجات لدى هؤلاء المرضى في المستقبل.

أما بالنسبة إلى المنتجات ذات فترة عمر النصف الطويلة والخاصة بحالة الهيموفيليا (ب)، فقد لاحظنا أن منتجات عامل التخثر التاسع تعمل بشكل أفضل، كما كانت النتائج المتحققة أكثر إثارة. فقد حققت هذه المنتجات زيادة في مستوى عامل التخثر بمقدار يتراوح من 3 إلى 6 أضعاف. وانخفض عدد مرات العلاج بالتسريب الوريدي لمرضى الهيموفيليا (ب) بنسب من 50% إلى 60% إلى 70% تقريباً. وارتفع الحد الأدنى لمستوى عامل التخثر بمقدار يتراوح بين 5 و 10 وحدات دولية. وهو ما يعني أن النمط الظاهري للمرضى الذين يُعانون من حالة هيموفيليا شديدة يمكن أن يتحول إلى نمط ظاهري معتدل. وهذا يعني حدوث تغيير جوهري في نوعية حياة المرضى الذين يعانون من الهيموفيليا (ب).

وإذا كان علينا أن نصل إلى نتيجة نهائية فيما يتعلق بمنتجات العامل التاسع التي تتميز بفترة عمر نصف طويلة، فيمكننا القول بأننا قد حققنا هدفنا المطلوب، وحتى بالنسبة لمنتجات العامل الثامن، فيمكننا القول أننا حققنا هدفنا المطلوب جزئياً لحدوث انخفاض بنسبة من 30 إلى 35% لعدد مرات العلاج بالتسريب الوريدي؛ ومع ذلك فنحن نتطلع لتحقيق المزيد!

لماذا نعتبر أن هدفنا لم يتحقق بالكامل؟ لقد قللنا بالفعل عدد مرات العلاج بالتسريب الوريدي، كما ارتفع الحد الأدنى لمستوى عامل التخثر، وانخفض عدد حالات النزف، وسيتوفر لدينا المزيد من البيانات الواقعية في المستقبل؛ ومع ذلك فإننا لم نحقق النتيجة الكاملة التي كنا ننتظرها.

لماذا لم نصل للنتيجة المطلوبة بالكامل؟ كان ذلك بسبب انتشار العامل الثامن في الدورة الدموية واقتراجه من عامل فون ويل براند (Von Willebrand factor). وتبلغ فترة عمر النصف لهذا العامل في الدورة الدموية 18 ساعة؛ ولذلك يجب علينا تغيير إستراتيجيتنا لكي يكون لمنتجات العامل الثامن فترة عمر نصف أطول من ذلك؛ ولهذا السبب أصبحت الأجيال التالية من المنتجات ذات فترة عمر النصف الطويلة (هناك منتجات منها قيد الدراسات السريرية حالياً) تحتوي على جزء من عامل فون ويل براند.

المنتج الأول عبارة عن جزيء من عامل Fc الثامن المؤلف مضاف إلى D'D3 von Willebrand factor مع بوليبيبتيد XTEN، وهذا المركب قابل للتحلل البيولوجي ويقبل من معدل التصفية عن طريق الكلية. والمنتج الثاني عبارة عن سلسلة مفردة من العامل الثامن المؤلف مدمجة في الألبومين، وهو مضاف أيضاً إلى D'D3 von Willebrand factor.

أظهرت نتائج المرحلة 2/1 من تجربة سريرية -أجريت على استخدام المنتج الأول المذكور أعلاه في مرضى مُصابين بحالة هيموفيليا شديدة- أن فترة عمر النصف للمنتج الأول امتدت لتصل إلى 37 ساعة وأن متوسط مستوى نشاط عامل التخثر كان قد بلغ 13% بعد خمسة أيام و 5,6% بعد سبعة أيام من عملية التسريب الوريدي. وهذا يعني حدوث تغيير جوهري في نوعية حياة مرضى الهيموفيليا.

نتقل الآن إلى المجموعة الثانية من العلاجات، وهي العلاجات غير الإحلالية لمرضى الهيموفيليا، وهذه العلاجات لها آلية عمل مختلفة. ففي هذه الطريقة من العلاج لا نقوم بإعطاء بدائل لعامل التخثر الثامن والتاسع، ولكننا نعمل على تثبيط مضادات التخثر الطبيعية. وباستخدام هذه الآلية، يمكننا تحفيز إنتاج الثرومبين، وهو ما يؤدي إلى إعادة التوازن لعملية إيقاف النزف بشكل أكثر فعالية، ويمكن القيام بذلك عن طريق تثبيط بروتين (ج) المنشط، وكذلك باستخدام مثبط مسار عامل الأنسجة المضادة عن طريق استعمال أجسام مضادة أحادية النسيلة. كما يمكننا تقليص عملية استنساخ مضاد الثرومبين والحمض النووي الريبوزي (RNA) عن طريق كبح الحمض النووي الريبوزي، وسيكون ذلك أيضاً بمثابة تأثير مضاد للتخثر، أو يمكننا استخدام طريقة مختلفة

تمامًا، وذلك عن طريق تجاوز أو محاكاة العامل 8 باستخدام أحد الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية أحادية النسيلة للعامل التاسع (أ) أو العامل العاشر.

أنا أثق بأننا سنجد في المستقبل أنواعًا أحدث من الإستراتيجيات، ولكن هذا هو ما نعرفه حاليًا عن عملية وقف النزف؛ ولهذه العملية آلية عمل مختلفة، وهو ما يعني أنّ قياس مستويات عاملي التخثر الثامن والتاسع إجراء غير كافٍ. فنحن بحاجة لمعرفة نوع الفحص الذي يجب أن نستخدمه والكيفية التي يجب أن نقيم بها فعالية عملية وقف النزف عند استخدامنا لهذه المنتجات، وبشكل خاص عند حدوث حالات نزف- وعندما نستخدم هذه المنتجات بالتزامن مع أنواع أخرى من الأدوية والمنتجات التي تعمل على إيقاف النزف.

المنتج الوحيد المتوفر حاليًا هو الإيميسيزوماب، وهو جسم مضاد ثنائي الخصوصية متوافق مع البشر (سأتحدث عنه الآن)، وبقية المنتجات تخضع لدراسات سريرية في الوقت الحالي؛ بعضها في المرحلة الثانية والأخرى في المرحلة الثالثة، وسيصبح معظمها متاحًا قريبًا. أما فيما يتعلق بمنتج SerpinPC، فهو لا يزال في مرحلة الدراسة قبل السريرية، وسيخضع قريبًا للمرحلة الأولى لدراسة سريرية.

يُعدّ مركب الإيميسيزوماب (ACE 9-10) إستراتيجية علاجية جديدة تمامًا، وهو جسم مضاد متوافق مع البشر يربط بين العامل التاسع المنشط والعامل التاسع (أ) والعامل العاشر لاستعادة وظيفة جزيء العامل التاسع (أ) المفقود. ويتم إعطاء هذا المركب -الذي أثبتت فعاليته العالية- كعلاج وقائي للأشخاص المصابين بمرض الهيموفيليا (أ) من جميع الأعمار -مع وجود مثبطات في أجسامهم لعوامل التخثر أو عدم وجودها.

اعتمدت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) دواء الإيميسيزوماب للعلاج الوقائي للمرضى البالغين والأطفال الذين يعانون من الهيموفيليا (أ) مع مثبطات أو بدونها. الجرعة المحددة من هذا الدواء هي 3 مج/كجم لأول أربعة أسابيع، تليها جرعة مداومة بمعدل 1,5 مج/كجم مرة واحدة كل أسبوع، ومرة واحدة كل أسبوعين أو كل أربعة أسابيع في المستقبل.

لا يمكن استخدام هذا المنتج للعلاج حسب الطلب في وقت حدوث نزف شديد؛ فهذا الدواء مخصص للعلاج الوقائي فقط. هذا المنتج متوفر في الولايات المتحدة لمرضى الهيموفيليا -مع أو بدون مثبطات؛ كما أنّه متوفر في أوروبا بشكل رئيسي للمرضى الذين يعانون من وجود مثبطات لعوامل التخثر في أجسامهم؛ كما يمكن أن يكون متوفرًا أيضًا في بعض الدول الأوروبية للمرضى الذين لا يحملون مثبطات لعوامل التخثر.

في الدراسة السريرية الأولى (HAVEN 1) التي أجريت على استخدام الدواء، وردت تقارير عن حدوث ثلاث حالات اعتلال أو عية دقيقة خثاري؛ وقد حدثت هذه الحالات تحديداً لمرضى تلقوا جرعة واحدة على الأقل من مركبات مركب البروثرومبين المنشط بجرعات عالية في أول 24 ساعة، وبناءً على هذه الملاحظة، وُضعت سياسة للحد من المخاطر، وبعدها لم ترد أيّ تقارير عن حدوث أيّ حالات اعتلال أو عية دموية خثاري.

كما وردت تقارير عن حدوث بعض حالات التجلط الدموي، وعشر حالات وفاة (ثلاث حالات منهم حدثت أثناء استخدام الدواء كعلاج تجريبي قبل اعتماده من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية). ووردت أيضًا تقارير عن حدوث حالة لإنتاج أجسام مضادة للدواء. ولأهمية هذه البيانات وخاصة المتعلقة بحدوث وفيات، فمن الضروري إجراء مراقبة بشكل جيد للغاية لجميع الأدوية -وليس هذا الدواء فحسب- بعد اعتمادها؛ وذلك لنتمكن من فهم آلية عملها ومدى فعاليتها.

باختصار، يمكننا القول بأنّ الإستراتيجيات العلاجية الجديدة يمكنها أن تُحدث تحولًا ملحوظًا في علاج المرضى وتحقق تحسّنًا في عملية إيقاف النزف لدى مرضى الهيموفيليا؛ مع مثبطات أو بدونها. لا تزال هناك بعض المخاوف المتعلقة بالسلامة، والتي تتطلب تنفيذ إستراتيجيات للحد من المخاطر؛ والتي بدأ تنفيذ بعضها بالفعل، وبعضها ينبغي أن نفهمه بشكل أفضل؛ فالمرضى الذي يُعالج -ولاسيما بعلاج غير بديل- لم تُعدّ حالته الآن شديدة ولكنّها معتدلة، لذا ينبغي أن نتعلم بشكل أفضل كيف يمكننا معالجته عند حدوث نزف حاد.



وأنا أوصي بإجراء مراقبة طويلة المدى، ووضع خطط تعليمية للمرضى والأطباء. فنحن بحاجة إلى توعية أطبائنا من غير الخبراء وكذلك مرضانا بأن هذه الأدوية مختلفة عن غيرها من الأدوية، وينبغي علينا فهم آلية عملها ومدى فعاليتها بشكل أفضل.

الفئة الأخيرة من العلاجات هي العلاج الجيني، وهي آلية تُستخدم لاستبدال الجينات المختلفة وظيفيًا بجينات وظيفية خارجية المنشأ يمكنها معالجة المرض تمامًا أو خلق تعبير جيني طويل الأجل.

بدأت الدراسات قبل السريرية للعلاج الجيني بدءًا من عام 1997 وحتى 2006. أجرت مؤسسة Avigen في عام 2006 أول دراسة سريرية للعلاج الجيني باستخدام الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي (AAV2) على مرضى الهيموفيليا (ب)، إلا أن التعبير الجيني استمر لفترة زمنية قصيرة. وبعد ذلك بأربعة سنوات تقريبًا، قامت المجموعة التابعة للبروفيسور أميت نثالي والبروفيسور تيد تدنهام بكلية جامعة لندن، بالاشتراك مع زملائنا في مستشفى سانت جود لبحوث الأطفال باستخدام النمط المصلي المرتبط بالفيروس الغدي (AAV8) بعلاج أول مجموعة من مرضى حالة هيموفيليا (ب) شديدة، وأظهر أول ستة مرضى عولجوا بثلاث جرعات مختلفة نتيجة جيدة، ثم زاد عدد المرضى المشتركين في الدراسة إلى عشرة مرضى. بدأ العلاج الجيني منذ نحو تسع سنوات، ولم يُلاحظ حدوث أي مشكلات تتعلق بسلامة العلاج، وظل مستوى التعبير الجيني مستقرًا تقريبًا؛ وكانت هذه النتائج -التي توصلت إليها مجموعة العمل في لندن- مهمة للغاية في عملية إيقاف النزف.

وبعد ذلك، بدأت شركات مختلفة في استخدام إستراتيجية العلاج الجيني بالنواقل المصلية وجرعات مختلفة، ثم اكتشفت مكونات جديدة لإحداث طفرة جينية أمكنها زيادة مستوى التعبير الجيني بنسبة تتراوح بين 18 و 33% ومن هنا بدأ استخدام جيل جديد من العلاج الجيني. ويعمل ذلك التعبير الجيني على تغيير النمط العلاجي للمرضى الذين يعانون من الهيموفيليا (ب).

وبالنسبة للهيموفيليا (أ)، يُعتبر العلاج الجيني معقدًا للغاية، لأنه كلما زاد حجم الجين كان الأمر أكثر تعقيدًا. ولذلك، فقد استخدمت طرق وإستراتيجيات مختلفة مثل تحسين الشفرة الجينية (الكودون)، وحذف النطاق (ب) مع المحفز الخاص بالكبد. كما استخدم العلاج الجيني في الفئران والرئيسيات غير البشرية في الفترة بين عامي 2004 و 2011، وأجرت شركة BioMarin أول تجربة سريرية للعلاج الجيني على البشر باستخدام مصد الفيروس المحسن المرتبط بالفيروس الغدي (AAV5)، وقد نُشرت نتائج هذه الدراسة في مجلة نيو إنجلاند الطبية.

يوضح هذا الجدول تطور العلاج الجيني. هناك شركات مختلفة تسعى للاستفادة من استخدام النواقل الفيروسية: AAV2، و AAV5، و AAV8 في العلاج الجيني. وكما ذكرت آنفًا، هناك تعبيرات جينية مختلفة عن العامل العاشر تم تحقيقها. وقد تمكنت شركة BioMarin من فصل التباين غير البيولوجي للتعبير الجيني عن العامل الثامن؛ وهذه نتيجة مذهلة. كما أعلنت نفس الشركة -أثناء انعقاد الجمعية الدولية للتخثر والركود الدموي هذا العام في ملبورن- عن بدء المرحلة الثالثة من دراسة سريرية، ونأمل أن تحقق هذه الدراسة نتائج جيدة.

في نهاية هذا العرض التقديمي للتعريف بالمنتجات ذات فترة عمر النصف الطويلة والعلاج غير الإحلالي والعلاج الجيني، يمكنني القول أن العلاج الجيني يُعدّ نهجًا فعالًا للغاية لعلاج الهيموفيليا، ويمكن أن يوفر على المدى البعيد استخدامًا لأنواع أخرى من النواقل مثل نواقل الفيروسات البطيئة (Lentiviral vector) أو تقنيات مثل التحرير الجيني، والتي قد تُعالج مرض الهيموفيليا بشكل نهائي، كما يمكننا القول أن نتائج التجارب السريرية للعلاج الجيني باستخدام الناقل الفيروسي AAV تظهر بشكل قاطع حدوث تعبير جيني طويل المدى عن عامل التخثر التاسع. أما فيما يتعلق بالنتائج الخاصة بعامل التخثر الثامن، فسُعرض خلال انعقاد مؤتمر الجمعية الدولية للتخثر والركود الدموي بعد ثلاث سنوات.

وبطبيعة الحال، تتحمل جمعيتنا مسؤولية كبيرة في توعية جميع الأطباء والعلماء والمرضى بكيفية إجراء مراقبة طويلة الأمد للعلاج الجيني؛ من ناحية فوائده العلاجية وسلامته وفعاليتته. ونحن نحتاج بالفعل إلى إنشاء قاعدة بيانات لكي تستخدمها جميع المراكز العلاجية، وينبغي إدراج جميع المرضى الذين يُعالجون بالعلاج الجيني في



قاعدة البيانات هذه، كما ينبغي أن تكون قواعد البيانات الوطنية والدولية متاحة لجميع الأطراف ذات الصلة، وينبغي أن توفر لنا هذه القواعد للبيانات معلومات واضحة بشأن جودة وفعالية الإستراتيجيات العلاجية الحالية.

حتى الآن لم تحدث أي مشاكل مرتبطة بالعلاج الجيني، لكنني لا زلت أعتقد أننا يجب أن ندرس جيدًا مدى استمرارية التعبير الجيني عن عوامل التخثر عند استخدام العلاج الجيني. فنحن لا نزال بحاجة لفهم سبب حدوث ارتفاع في مستويات إنزيمات الكبد بعد الحقن بفترة تتراوح بين 8 أسابيع و 12 أسبوعًا، وما العنصر الذي يسبب هذه الزيادة لدى بعض المرضى. كما ينبغي أن نفهم مدى سلامة الأنماط المصلية المختلفة للفيروس المرتبط بالفيروس الغدي (AAV)، وكذلك تأثير عملية تصنيع النواقل الفيروسية ومستويات التعبير الجينية والتباين بين مختلف المرضى.

كما أنّ السُميّة الجينية تُعدّ أمرًا بالغ الأهمية، ونحن بحاجة إلى فهم ما إذا كان لدينا ناقلات فيروسية إدماجية للجينات في الكبد؛ وهل يمثل ذلك أيّ خطورة، وما هي نسبة ذلك الإدماج، وهل سيكون آمنًا؟ كما سيكون من المهمّ حقًا بالنسبة لنا الحصول في المستقبل على بعض البيانات عن خزعة الكبد للمرضى المُعالجين بالعلاج الجيني.

وأخيرًا، نحتاج أن نفهم نوعية الفحوصات المختبرية التي ينبغي لنا استخدامها، وذلك لاختلاف الدراسات السريرية ونتائجها، وبالتالي لا يمكننا مقارنة فعالية النتائج المحققة في نوعين مختلفين من الإستراتيجيات.

شكرًا جزيلًا على اهتمامكم.

