

تيري فاندينريش:

اسمي تيري فاندينريش، وأعمل أستاذًا في جامعة بروكسل الحرة في بلجيكا، ورئيسًا لقسم العلاج الجيني والطب التجديدي. أعمل في مجال العلاج الجيني منذ ثلاثين عامًا، وخاصة في العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا. يُسعدني اليوم التحدث عن الوضع الراهن للعلاج الجيني وعن المخاوف الرئيسية والجوانب المجهولة المتعلقة بمستقبل العلاج الجيني للهيموفيليا.

يمكن إجمال المخاوف والأسئلة الشائعة المتعلقة بالعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا على النحو التالي: هل العلاج الجيني للهيموفيليا فعال؟ هل يحقق الهدف المتوقع منه؟ كيف يمكننا مقارنة نتائج التجارب السريرية المختلفة للعلاج الجيني؟ ما المدة المتوقعة لاستمرارية تأثير العلاج الجيني؟ هل سيستمر تأثير العلاج الجيني مدى الحياة أم سيكون تأثيره مؤقتًا؟ هل هناك أي مخاوف رئيسية بشأن السلامة ينبغي لنا دراستها؟

في حالة خضوع مريض للعلاج الجيني، هل يمكن إعادة معالجته إذا انخفض لديه مستوى عامل التخثر الثامن (FVIII) ومستوى عامل التخثر التاسع (FIX)؟ وهل يمكننا النظر في إعادة معالجة المرضى الذين يحملون مثبّطات للعاملين الثامن والتاسع؟ وما الاحتمالية الفعلية لتكوّن مثبّطات لعامل التخثر في أجسام المرضى بعد علاجهم جينيًا؟ وهل ستكون احتمالية تكوّن هذه المثبّطات أعلى من احتمالية حدوثها في حالة استخدام علاج إحلائي تقليدي لبروتينات التخثر أم ستكون متماثلة أم أقل؟ وأخيرًا، هل يمكننا النظر في معالجة الأطفال بالعلاج الجيني، وتحديدًا قبل إصابتهم بأمراض المفاصل؟

إذًا، فهناك بالفعل عدد من الأسئلة الأساسية التي لا نعرف إجاباتها، ولكن لدينا بالتأكيد بعض المؤشرات التي تستند إلى أحدث التطورات التي تم التوصل إليها في مجال العلاج الجيني. إذا نظرنا إلى التجارب السريرية للعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا، فيمكننا أن نلاحظ أن معظم هذه التجارب تعتمد فعليًا على فيروسات لنقل الجينات العلاجية تُسمى بالفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية (AAV)،

وتركيب الأنماط المصلية لهذه الفيروسات يختلف قليلًا من حيث سعة قفيصة الفيروس التي تستخدم في تعبئة الجينات العلاجية، وأيضًا من حيث طبيعة الجينات العلاجية المنقولة. وعندما ننظر إلى التجارب السريرية المختلفة، سنلاحظ وجود عامل مشترك بينها؛ وهو استخدام جينًا لعامل التخثر الثامن محذوف النطاق ب (B-domain-deleted FVIII) يُسمى بالمحسن، لكن طبيعة الشفرة الجينية المستخدمة لهذا التحسين تختلف من ناقلٍ لآخر.

كما أنّ الجينات المنقولة قد يكون بينها اختلافات دقيقة. فعلى سبيل المثال، يُعتقد أنّ فيروسات AAV من النمط المصلي 3 (AAV3) -التي طوّرتها شركة Freeline- يمكن أن تُحسن التعبير الجيني. كما تعتمد جميع هذه النواقل الفيروسية على استخدام محقّر للكبد (HSP) يعمل على تحفيز التعبير الجيني للجين المنقول إلى خلايا الكبد. أما فيما يتعلق بالقفيصة المستخدمة في تعبئة الجينات العلاجية، فهي تختلف قليلًا من فيروس لآخر، وهي تعمل كمفتاح جزئي -إن جاز التعبير- يفتح الباب لتوصيل الجينات العلاجية إلى داخل الخلايا.

ودون الدخول في تفاصيل العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (أ)، يتبادر إلى الذهن التجربة السريرية التي نشرها د. سافيتا رانجاراجان في مجلة نيو إنجلاند الطبية، والتي استخدم فيها فيروس AAV من النمط المصلي 5 (AAV5) لنقل عامل التخثر الثامن. ويمكنكم ملاحظة أنّ إعطاء حقنة واحدة عن طريق الوريد من جينات العامل الثامن المنقولة بواسطة فيروس AAV5 قد أدى إلى إحداث زيادة كبيرة وثابتة في مستوى العامل الثامن بمعدل أكبر من معدله الطبيعي في الجسم البشري.

وقد كان ذلك متسقًا مع حدوث انخفاض ملحوظ في عدد حالات النزف التي تعرّض لها هؤلاء المرضى، وكذلك مع عدد عمليات استبدال بروتينات العامل الثامن عن طريق التسريب الوريدي التي خضعوا لها. ويُعد هذا تقدّمًا مهمًا للغاية يشير بوضوح إلى المستقبل الواعد للعلاج الجيني للهيموفيليا (أ).

والآن إذا نظرنا إلى التغيّر الذي يحدث في مستوى التعبير الجيني عن عامل التخثر الثامن، فسنلاحظ أنّه ينخفض قليلًا مع مرور الوقت؛ وسنعود إلى ذلك لاحقًا. فيما يتعلق بالعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (ب)، هناك العديد من التجارب السريرية التي يتم إجراؤها بشكل متوازٍ، وتعتمد جميع هذه التجارب على استخدام فيروس

AAV في نقل أنواع مختلفة من الجينات العلاجية. وكما هو الحال مع جينات العامل الثامن، يتم تحسين الشفرة الجينية لجينات العامل التاسع المنقولة.

والغرض من ذلك هو زيادة كمية البروتينات التي ينتجها الناقل الفيروسي إلى أقصى حدٍ ممكن. وفي معظم هذه التجارب، تم استخدام جين منقول طافر للعامل التاسع (Factor IX Padua)، وهو جين مفرط النشاط يعمل على زيادة إنتاج مستوى العامل التاسع بمقدار يتراوح بين 5 و10 أضعاف. وهذا يعني ضمناً أن كمية البروتينات نفسها التي يحملها الناقل الفيروسي يمكن أن تؤدي إلى زيادة مستويات عامل التخثر التاسع بمقدار يتراوح بين 5 و10 أضعاف.

وهناك ناقل فيروسي آخر -طورته شركة «Sangamo Therapeutics»- يعتمد على إحدى تقنيات التحرير الجيني، ويتيح هذا الناقل الفيروسي تحفيز التعبير الجيني للعامل التاسع بواسطة محفز الألبومين الداخلي المنشأ. وإذا نظرنا إلى المحفزات المستخدمة لحث الجين الطافر للعامل التاسع (Factor IX Padua) أو غيره من الجينات، فسنلاحظ أنها جميعاً محفزات للكبد (HSPs). وحتى مع استخدام شركة Sangamo لتقنية تحرير جيني بواسطة إنزيمات نوكلياز إصبع الزنك (ZFNs)؛ فقد استخدمت أيضاً محفزاً للكبد.

إذن يمكننا أن نلاحظ هنا وجود بعض الجوانب المشتركة بين جميع هذه التجارب السريرية المختلفة. وبالنظر إلى قفصية النواقل الفيروسية، نلاحظ وجود بعض الاختلافات الدقيقة بين كل منها، كما نلاحظ استخدام أنماط مصلية مختلفة، أما النتائج المترتبة على التغييرات الجزيئية على مستوى الكبسولات فهي غير مفهومة فهماً تاماً في الوقت الحالي.

في عام 2017، نشرت د/ليندسي جورج في مجلة نيو إنجلاند الطبية أول تجربة سريرية على استخدام فيروس AAV لنقل جينات عامل التخثر التاسع، وقد نتج عن هذه التجربة تحقيق زيادة كبيرة في مستوى هذا العامل. وقد اتضح في هذه التجربة من الوهلة الأولى أنه بعد حقن جرعة منخفضة نسبياً قدرها 10×5 جينوم/كجم في المرضى، تحقق لديهم مستوى مستدام نسبياً لعامل التخثر التاسع يتراوح بين 30% و50%.

وقد كان ذلك متسقاً مع حدوث انخفاض ملحوظ في عدد حالات النزف التي تعرّض لها هؤلاء المرضى، وكذلك مع عدد عمليات استبدال بروتينات العامل التاسع عن طريق التسريب الوريدي التي خضعوا لها. ويعكس هذا بدرجة كبيرة ما لاحظناه في التجربة السريرية للعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (أ) التي تحدّثت عنها للتو. وأود أن ألفت انتباهكم أيضاً إلى وجود تباين ملحوظ بين استجابات المرضى للعلاج الجيني في هذه الدراسة تحديداً. وقد لاحظنا حدوث الأمر نفسه في تجارب سريرية أخرى؛ والسؤال الذي نجهل إجابته حتى الآن:

لماذا تكون مستويات العامل الثامن أو التاسع -بعد العلاج الجيني- عالية لدى بعض المرضى ومنخفضة لدى غيرهم؟ يجب علينا فهم أسباب هذه المشكلة ومعالجتها. أما النتائج الجيدة لهذه التجارب السريرية، فيمكننا -دون الخوض في تفاصيلها جميعاً لضيق الوقت- تلخيصها على النحو التالي: تحققت مستويات علاجية لعامل التخثر الثامن والتاسع. واستقرت هذه المستويات نسبياً لمدة عام على الأقل؛

ولا يزال النقاش جارياً بشأن احتمالية حدوث انخفاض في هذه المستويات بعد مرور عامين أو ثلاثة أعوام؛ وسناقش ذلك لاحقاً. أدت هذه الزيادة في المستويات العلاجية للعاملين الثامن والتاسع إلى حدوث انخفاض ملحوظ في عدد حالات النزف وفي عدد العمليات الإحلالية لبروتينات التخثر. أثبتت التجارب السريرية أمان العلاج الجيني بصورة نسبية وعدم تسببه في حدوث أيّ تفاعلات ضارة خطيرة؛ إلا أن هناك بعض المخاوف بشأن إمكانية حدوث سُمية كبدية؛ وهو ما ساعدو للحديث عنه لاحقاً.

أدى استخدام الجينات الطافرة للعامل التاسع (Factor IX Padua) إلى تحقيق مستويات أعلى لهذا العامل مقارنة بغيرها من الجينات؛ وهذا الأمر مفيد للغاية لأنه يمكننا نظرياً من استخدام جرعات أقل وأكثر أماناً من النواقل الفيروسية. لم يُبلغ عن تكوّن أيّ مُتَبَطّات للعامل الثامن أو التاسع؛ وربما كان ذلك متوقفاً نظراً لأنّ المرضى المشاركين في هذه التجارب السريرية تم اختيارهم بطبيعة الحال استناداً إلى عدم وجود أيّ مُتَبَطّات لديهم لعوامل التخثر.



تجاوزت نتائج دراسات المتابعة طويلة الأجل -التي أجريت على نماذج حيوانية- النتائج التي توصلنا إليها في التجارب السريرية على البشر. والأمر الذي يبعث على التفاؤل هو أنّ التعبير الجيني في الكلاب (بنسبة تتراوح بين 5% و10%) ثبت استقرار مستواه لمدة تزيد عن 12 عامًا. وفي دراسات المتابعة التي أجريت على رئيسيات غير بشرية -والتي لم تصل مدتها حتى الآن إلى مدة الدراسات التي ذكرناها آنفًا؛ ثبت استقرار مستوى التعبير الجيني لمدة تزيد عن 6 أعوام.

والآن لنتحدث عن التحدّي الحقيقي الذي يواجهنا عند مقارنة جوانب الفعالية والسلامة في هذه التجارب السريرية المختلفة على العلاج الجيني. في تجربتي شركتي «BioMarin» و«UniQure»، يتضح لنا أنّه تم استخدام جرعات قدرها 10×6 جينوم/كجم و 10×2 جينوم/كجم على الترتيب، وهذه الجرعات تعتبر عالية إذا ما قورنت بالجرعات المستخدمة في تجربتي شركتي «Freeline» و«Spark»؛ والتي وصل حددها الأقصى إلى 10×2 جينوم/كجم.

إلا أنّنا لا يمكننا المقارنة بين هذه الجرعات لعدة أسباب؛ منها عدم وجود معايير محدّدة للمقدار المناسب من الجرعات، ووجود اختلاف في طرق تصنيع النواقل الفيروسية ووظائفها، مما يعني أنّ نسبة الجسيمات الفيروسية الفارغة إلى الجسيمات الفيروسية المعبأة قد تختلف فعليًا من تجربة إلى أخرى.

كما أنّ الإستراتيجيات المستخدمة في معايرة هذه النواقل الفيروسية قد تكون متباينة في هذه التجارب المختلفة. ولا يمكننا أيضًا تجاهل احتمالية وجود اختلافات بين الأشخاص المشاركين في هذه التجارب والمتعلقة على سبيل المثال بوجود أجسام مضادة لديهم -نتيجة عن عدوى سابقة- لفيروسات AAV. توجد حاليًا فحوصات مختبرية تم تطويرها لقياس كمية الأجسام المضادة لفيروسات AAV، إلا أنّ هذه الفحوصات غير موحدة، وتظهر أيضًا معدلات حساسية مختلفة وقيم حدية مختلفة.

لذا، وباختصار يمكننا القول أنّ إجراء أيّ مقارنات في هذه الحالة سيكون أشبه بإجراء مقارنة بين التفاح والبرتقال؛ وذلك لعدم وجود أيّ معايير محدّدة. ولذا، فإنّنا بحاجة إلى التعامل مع هذه التحدّيات إلى السعي المتواصل لتطوير معايير يمكن استخدامها للتغلب عليها.

وأحد أهم الأسئلة التي تواجهنا حاليًا هو سؤال يتعلق بحقيقة ما إذا كان العلاج الجيني سيؤدّي إلى تحقيق تعبير جيني علاجي يمكن أن يستمر مدى الحياة، أم سيؤدّي إلى تحقيق مستوى تعبير جيني يستمرّ لعدد من السنوات وينخفض بعدها؛ وهذا السؤال هو السؤال الأكثر أهمية -حرفيًا ومجازيًا- في مجال العلاج الجيني. والأمر الذي يبعث على التفاؤل كما ذكرت آنفًا- أنّ التعبير الجيني استمرّ لمدة لا تقل عن 12 عامًا في الكلاب، و6 أعوام في الرئيسيات غير البشرية، واستمرّ مدى الحياة في الفئران على حد علمنا.

وفي التجارب السريرية التي أجريت على الكبد، استمرّ التعبير الجيني عن عامل التخثر التاسع لمدة لا تقل عن 8 أعوام؛ وهو أمر مشجّع للغاية. كما استمرّ التعبير الجيني في إحدى التجارب السريرية التي أجريت على العلاج الجيني الموجّه للعصلات- لمدة 10 أعوام. وإذا أجرينا تقييمًا دقيقًا لمستويات التعبير الجيني عن عامل التخثر الثامن التي تحققت في التجربة السريرية التي أجرتها شركة «BioMarin» لنقل جينات العامل الثامن باستخدام فيروس AAV، فنلاحظ أنّه بمتابعة هذه المستويات على مدى فترة زمنية طويلة، سنجد أنّها غير مستقرّة؛ فمتوسط نسبة المستويات المتحققة انخفض من أكثر من 150% إلى أقل من 50% خلال عامين.

ولذلك نحن بحاجة إلى زيادة فهمنا لأسباب حدوث ذلك؛ لأنّنا حتى الآن لا نفهم ذلك بشكلٍ كافٍ. والسؤال المطروح الآن، هل سيستمرّ التعبير الجيني لمدة تتجاوز عامين؛ هذا ما سنحتاج إلى مراقبته عن كثب خلال المرحلة القادمة.

نلاحظ أنّ انقسام خلايا الكبد يحدث ببطء في البالغين؛ وهو ما قد يؤثر على استقرار التعبير الجيني. وسبب ذلك يرجع إلى أنّ الجينات التي تعبّر عن عملي التخثر الثامن والتاسع والمنقولة بفيروس AAV- يضعف تأثيرها العلاجي أو قد تتحلل بمجرد انقسام الخلايا؛ وهو ما يؤدي بالتالي إلى انخفاض التعبير الجيني عن عملي التخثر بعد حدوث هذا الانقسام الخلوي.



وفي حالة عدم حدوث هذا الانقسام، فيمكننا أن نفترض أن مستويات عاملي التخثر ستظل مستقرة نسبيًا. أما في الأطفال، فمن المتوقع حدوث زيادة في عدد خلايا الكبد بسبب الانقسام الخلوي، وفي غياب وجود اندماج مستقر لجينات عاملي التخثر الثامن والتاسع في جينات خلايا الكبد المستهدفة، فسيضعف التأثير العلاجي لهذه الجينات؛ وبالتالي فمن المتوقع أن يستمر التعبير الجيني لفترة مؤقتة.

وبالرغم من عدم تجربة العلاج الجيني على أطفال مُصابين بمرض الهيموفيليا حتى الآن، إلا أن نتائج بعض الدراسات قبل السريرية التي أجريت على نماذج حيوانية تدعم الفرضية المذكورة. أما في حالة حدوث اندماج مستقر لجينات الناقل الفيروسي في جينات الخلايا المستهدفة، فمن المتوقع أن يكون التعبير الجيني مستقرًا؛ نظرًا لعدم حدوث ضعف للتأثير العلاجي لهذه الجينات في هذا السياق تحديدًا.

والآن، لنحدث عن المخاطر طويلة الأجل المرتبطة بالعلاج الجيني والتي لا نفهمها بشكل كامل حتى الآن. تندرج هذه المخاطر في إطار المعلوم والمجهول بالنسبة لنا؛ فهناك مخاطر نعرفها على وجه التحديد، وهناك أيضًا مخاطر نجهلها. فعلى سبيل المثال: ما مخاطر الإصابة بسرطان الكبد؟ يُعدّ إدماج جين علاجي في جينات خلية مستهدفة سلاحًا ذو حدين.

فمن ناحية، نحن نعلم أن عملية الإدماج الجيني ستضمن على الأرجح إحداث تعبير جيني طويل المدى - إن لم يكن مدى الحياة - للجين المطلوب، لذا يمكننا أن نتوقع تحقيق تأثير علاجي دائم. ومن ناحية أخرى، نحن لا يمكننا فعليًا تحديد المكان الذي سيندمج فيه الجين المطلوب في جينات الخلية المستهدفة؛

وفي حالة حدوث هذا الإدماج بالقرب من جين ورمي، فمن المحتمل - من الناحية النظرية على الأقل - أن يؤدي ذلك إلى تكوّن أورام؛ أيّ تسرطن إقمامي في هذه الحالة. لذا، فهذا الإدماج يكون عشوائيًا إلى حد كبير؛ فنحن لا يمكننا السيطرة على المكان الذي تُدمج فيه جينات الناقل الفيروسي، وهذا الأمر قد يشكل خطرًا متعلقًا بالسلامة.

والسبب البيولوجي لذلك هو أن الجين المطلوب - إذا تم إدماجه بالقرب من جين ورمي - قد يساعد الخلايا المدمج فيها على التكاثر، مما قد يؤدي إلى تنشيط هذا الجين الورمي وتحفيز خلايا الكبد على التكاثر. إلا أنه في حالة عدم حدوث ذلك، فلن تكون هناك أيّ مخاطر في هذه الحالة. ولذلك يجب علينا دراسة هذا الأمر جيدًا. ومع ذلك، علينا أن ننظر إلى نتائج الدراسات السريرية السابقة. ما نتائج التجارب قبل السريرية - التي أجريت على نماذج حيوانية - التي تتناول سلامة العلاج الجيني على المدى الطويل؟

من المطمئن عدم وجود أيّ دليل على زيادة حدوث أورام خبيثة في أيّ من الدراسات قبل السريرية للعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (أ) أو (ب) التي أجريت على نماذج حيوانية، بما في ذلك فئران سليمة، وفئران مصابة بنقص في عامل التخثر التاسع أو الثامن، وكلاب مصابة بنقص في عامل التخثر التاسع أو الثامن، ورئيسيات غير بشرية. وعلى الرغم من أننا لا يمكننا أن نستبعد بشكل رسمي احتمالية حدوث ذلك أو عدم حدوثه؛ إلا أن أدلة الدراسات قبل السريرية قوية للغاية.

كما لا يوجد دليل يدعم احتمالية تسبّب نواقل الجينات الفيروسية - الجارية تقييم فعاليتها في التجارب السريرية - في زيادة الأورام الخبيثة في النماذج الحيوانية. وبالعودة إلى المخاوف المتعلقة بالسلامة، نحن نعلم أن نقل جينات علاجية لعاملي التخثر الثامن والتاسع بواسطة فيروسات AAV يمكن أن يؤدي إلى حدوث تسمم كبدي حاد؛

هذه إحدى المخاطر التي نعلمها جيدًا. فعلى سبيل المثال، إذا نظرنا في البيانات التي نشرتها د/لينديسي جورج لمريضين عُولجا جينيًا، سنلاحظ حدوث ارتفاع في مستويات عامل التخثر التاسع (باللون الأخضر في الرسم البياني)، ولكن ذلك الأمر تزامن مع حدوث زيادة في مستويات إنزيمات الكبد؛ ويمكننا أن نلاحظ هنا الزيادة التي حدثت في مستويات إنزيمات الكبد في دم هذين المريضين.



وفي المريض الثاني، يمكننا ملاحظة أنّ هذه الزيادة في مستويات إنزيمات الكبد تزامنت مع حدوث انخفاض في مستوى عامل التخثر التاسع. وربما يؤدي ارتفاع مستويات ناقلات الأمين -التي يمكن قياسها في الدم- إلى حدوث تسمّم أو التهاب كبدي، ممّا ينتج عنه حدوث تصفية للخلايا المعدلة جينيًا وفقد التعبير الجيني عن العامل التاسع.

هذه التفاعلات الضارة يمكن السيطرة عليها -إلى حدٍ ما- بإعطاء أدوية كورتيكوستيرويدية عن طريق الفم، مثل دواء «برينيزون» وقد لاحظنا حدوث مثل هذه الاستجابات المناعية في معظم التجارب السريرية، ولكننا حتى الآن لا نفهم بشكل كافٍ آلية حدوثها. ويُعتقد أنّ الاستجابة المناعية للخلايا التائية التي تستهدف قفيصة فيروس AAV تساهم في حدوث مثل تلك التفاعلات الضارة، ومع ذلك فهناك استجابات مناعية أخرى يمكن أن تؤدي إلى حدوث انخفاض في التعبير الجيني و/أو ارتفاع مفاجئ في مستويات إنزيمات الكبد (مستويات ناقلات الأمين تحديداً).

لكنّ إحدى الفرضيات التي تأكّدت إلى حد ما في دراسات قبل سريرية أجريت على نماذج حيوانية -والتي يمكن أن تتأكّد أيضًا في بعض المرضى على الأقل- هي أنّ الخلايا التائية الإيجابية السامة للخلايا المستهدفة لقفيصة فيروس AAV (CD8+ T-cells) يمكن أن تساعد الجهاز المناعي في التعرف على ببنتيدات القفيصة المرتبطة بجزيئات الفئة 2 من مُركّب التوافق النسيجي الكبير (MHC class I)؛ وهو ما يؤدي بالتالي إلى تصفية هذه الخلايا وفقدان التعبير الجيني.

ومع ذلك، إذا عطّلنا الجهاز المناعي بشكل مؤقت عن طريق الكورتيكوستيرويدات على سبيل المثال، فقد نتّمنّ من تثبيط رد الفعل المناعي غير المرغوب فيه وتحقيق تعبير جيني مستقر. نحن نعلم في الوقت الحالي أنّ هذا التفسير ليس التفسير الوحيد لارتفاع مستويات ناقلات الأمين، وأنّ هناك استجابات مناعية أخرى قد تؤدي إلى حدوث ذلك؛

فبعض المرضى يحدث لديهم ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين على الرغم من عدم وجود أي دليل يثبت وجود استجابة مناعية لديهم للخلايا التائية التي تستهدف قفيصة فيروس AAV. ولذلك، يمكننا اعتبار ذلك عَرَضًا جانبيًا يحدث دائمًا في التجارب السريرية على العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (أ)، كما يحدث أيضًا في جميع التجارب السريرية الأخرى؛ فقد لوحظ حدوثه في تجارب سريرية لعلاج أمراض أخرى بخلاف الهيموفيليا؛ وخاصة عند استخدام جرعات كبيرة من النواقل الفيروسية لعلاج المرضى. كما ثبت حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين في التجارب السريرية التي أجريت على العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (ب).

ولتجنّب حدوث ذلك، يتم إعطاء ستيرويدات للمرضى. ومع ذلك، فإنّ إعطاء كورتيكوستيرويدات للمرضى عن طريق الفم لا يكفي دائمًا للحدّ من حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين؛ ففي إحدى التجارب السريرية، حدث فقدان للتعبير الجيني عن عامل التخثر الثامن على الرغم من إعطاء كورتيكوستيرويدات للمرضى عن طريق الفم. وفي بعض تجارب العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا والقائمة على استخدام فيروس AAV، حدثت حالات تسمّم كبدي حادّة وتم إيقاف هذه التجارب.

هناك الكثير من المناقشات الجارية بشأن تطبيق نظام علاج وقائي باستخدام الستيرويدات لضمان عدم إمكانية حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين. وأخيرًا، هناك مشكلة تكوّن مثيرات للعامل الثامن أو التاسع. والمثير للاهتمام أنّه قد تبين -في معظم الدراسات السريرية- أنّ العلاج الجيني لعامل التخثر يمكن أن يؤدي إلى حدوث تحمّل مناعي.

وفي بعض الحالات، يمكن القضاء على الأجسام المضادة للعامل الثامن أو العامل التاسع بعد العلاج الجيني. وأود أن ألفت انتباهكم أيضًا إلى الدراسة التي نشرتها مجموعة د. أرودا وزملاؤها والتي تدعم هذه الفرضية؛ بخلاف العديد من الدراسات الأخرى التي تدعم الفرضية نفسها. فعلى سبيل المثال، أظهرت دراسات سابقة أنّ إعطاء جرعات من عاملي التخثر الثامن أو التاسع للفئران يؤدي إلى تكوّن أجسام مضادة لهذين العاملين؛ ولكن ذلك لا يحدث في حالة استخدام العلاج الجيني.



وقد يرجع سبب ذلك إلى تحفيز العلاج الجيني للخلايا التائية التنظيمية. وقد أظهرت الدراسة التي أجرتها د. أرودا وزملاؤها أنّ استخدام العلاج الجيني لعامل التخثر الثامن في نموذج حيواني كبير يؤدي إلى القضاء على الأجسام المضادة لهذا العامل في جسم الحيوان. وهذا مثال يوضّح إمكانية القضاء على الأجسام المضادة للعامل الثامن بعد استخدام العلاج الجيني؛ كما يمثل حلًا مهمًا للغاية للتغلب على هذه المشكلة.

هناك عدد من الأسئلة الرئيسية التي أثّرت بشأن العلاج الجيني؛ وقد أُجيب عن بعضها، وما زلنا نبحث عن إجابات عن بعضها الآخر. هل العلاج الجيني فعال؟ نعم، بالتأكيد؛ وليس فقط لمرض الهيموفيليا ولكن أيضًا لأمراض وراثية أخرى وحتى مرض السرطان. وقد اعتمدت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) عددًا من المنتجات المستخدمة في العلاج الجيني لأمراض أخرى إلى جانب الهيموفيليا؛ ولن يستغرق الأمر الكثير من الوقت حتى نرى أول منتج مرخّص للعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا.

ما المدة المتوقعة لاستمرارية تأثير العلاج الجيني؟ حسنًا، لا نعرف على وجه التحديد ما إذا كان تأثير العلاج الجيني سيستمرّ لعدة سنوات أم سيستمرّ مدى الحياة، لكن البيانات المتّاحة في الوقت الحالي تدعم فرضية استمرار التعبير الجيني لمدة 8 سنوات على الأقل. ما المخاوف الرئيسية المتعلقة بالسلامة؟ المخاوف الرئيسية تتعلق باحتمالية حدوث التهاب كبدي؛ إلا أنّ هذه الحالة يمكن السيطرة عليها بإعطاء كورتيزون بصورة مؤقتة.

وبالنسبة للسلامة على المدى الطويل، هناك مخاوف أخرى تتعلق بالإدماج العشوائي للناقل الفيروسي في جينات الخلية المستهدفة؛ وذلك على الرغم من أنّ الدراسات قبل السريرية أظهرت أنّ خطر تكوّن أورام إقحامية في النماذج الحيوانية منخفض للغاية، وقد استخدمت هذه الدراسات -التي أجريت لعلاج مرض الهيموفيليا وأمراض أخرى- النواقل الفيروسية نفسها التي استخدمت لاحقًا في التجارب السريرية.

هل يمكن إعادة علاج المرضى مجددًا؟ حسنًا، هذا الأمر غير ممكن في الوقت الحالي؛ وسبب ذلك هو أنّ أجسام المرضى المُعالجين جينيًا ستكوّن أجسامًا مضادة للناقل الفيروسي، ممّا سيحول دون إعادة إعطاء جينات علاجية بواسطة هذا الناقل، ولذلك لا يمكن إعادة تكرار العملية نفسها؛ إلا أنّ هناك بعض التطوّرات في النماذج قبل السريرية تشير إلى إمكانية استخدام بعض الطرق للتغلب على هذه المشكلة. لذا، فقد يستغرق الأمر بعض الوقت لإيجاد طرق تمكّنا من إعادة علاج المرضى جينيًا.

في حالة حدوث انخفاض في مستويات التعبير الجيني لديهم بعد العلاج الجيني. هل يمكننا معالجة المرضى الذي يحملون مثبطات لعامل التخثر؟ حسنًا، المرضى الذين يحملون مثبطات لعوامل التخثر لا يتم إشراكهم في التجارب السريرية في الوقت الحالي، وحتى المرضى غير الحاملين لمثبطات، ولكن سبق وجودها لديهم، لم يُعالجوا عن طريق أيّ تجارب سريرية حتى الآن؛ إلا أنّه قد يتم إشراكهم في نهاية الأمر في تجارب سريرية لاحقة لعلاج الهيموفيليا.

ومع ذلك، فالأمر الذي يبعث على التفاؤل هو أنّ التجارب التي أجريت على الحيوانات أظهرت حدوث تحمّل مناعي بعد استخدام العلاج الجيني وكذلك اختفاء مثبطات موجودة مسبقًا لعامل التخثر الثامن أو التاسع أو القضاء عليها تمامًا؛ ولذلك فإنّ احتمالية تكوّن مثبطات بعد العلاج الجيني قد تكون أقلّ ممّا نتوقع في حالة استخدام علاج إحلالي لبروتينات التخثر.

ومع ذلك فالأمر يحتاج لمزيد من الدراسة. ما هي احتمالية تكوّن مثبطات لعامل التخثر في أجسام المرضى بعد علاجهم جينيًا؟ حسنًا، استنادًا إلى التجارب السريرية الحالية، لا يمكننا الإجابة عن هذا السؤال في الوقت الحالي نظرًا لأنّ الفحوصات المُسبقة التي أجريت لجميع المرضى المشاركين في هذه التجارب أثبتت عدم وجود مثبطات لديهم؛ إلا أنّ الدراسات قبل السريرية أظهرت -كما ذكرت آنفًا- أنّ احتمالية تكوّن مثبطات بعد العلاج الجيني قد تكون منخفضة. هل يمكننا في نهاية المطاف مُعالجة الأطفال جينيًا، وتحديدًا قبل إصابتهم بأمراض المفاصل؟

حسنًا، إذا أردنا القيام بذلك، فنحن بحاجة إمّا إلى إجراء إدماج جيني في الخلية المستهدفة؛ لكنّ ذلك يثير مخاوف تتعلق باحتمالية حدوث إدماج جيني عشوائي، أو إلى إجراء عملية تحرير جيني تمكّنا من إجراء تعديل جيني في



موقع محدّد بدقة، أو إعادة حقن الجينات المنقولة بفيروسات AAV؛ ولكن لنتمكن من تنفيذ ذلك، فسنحتاج إلى استخدام طرق إضافية للتخلص من الأجسام المضادة التي تتكوّن بعد حقن فيروس AAV.

ومرة أخرى، قد يستغرق الأمر بعض الوقت لإيجاد طرق -من خلال الدراسات قبل السريرية- تمكّننا من التغلب على هذا التحدي في الدراسات السريرية. وفي الختام، تُظهر نتائج الدراسات السريرية إمكانية تحقيق مستويات علاجية مستمرة لعامل التخرّث الثامن والتاسع بعد استخدام العلاج الجيني. وقد تراوحت أعلى نسبة تم تحقيقها لمستوى العامل التاسع بين 30% و40%.

كما تشير إحدى التجارب السابقة إلى إمكانية تحقيق تعبير جيني طويل المدى يستمرّ لمدة لا تقل عن 8 أعوام (بمعدّل يتراوح بين 2% و5%). وبالطبع، سيكون من المثير للاهتمام أن نرى كيف سينتهي المطاف بهذا المستوى لعامل التخرّث التاسع (الذي تتراوح نسبته بين 30% و40%) مع مرور الوقت في هذه المجموعات الأخيرة من المرضى؛ وكذلك بالنسبة لمستوى عامل التخرّث الثامن الذي استقر عند نسبة 50% بعد عامين من العلاج الجيني. وهذه الزيادات في مستويات عامل التخرّث تتيح إجراء تصحيح كبير للنمط الظاهري للنزف لدى المرضى، كما تساعد على التوقّف عن استخدام علاجات وقائية.

أدى استخدام العلاج الجيني إلى الحدّ من استعمال العلاج الإحلالي لبروتينات التخرّث، كما ساعد على التخلص من مثبطات العاملين الثامن والتاسع. تشير نتائج الدراسات قبل السريرية إلى حدوث تحمّل مناعي لعامل التخرّث الثامن والتاسع؛ وهو أمرٌ مُشجّع للغاية. العلاج الجيني ليس حلاً سحرياً؛ فما زالت هناك بعض المسائل المجهولة بشأنه؛ والتي ينبغي دراستها جيداً.

فهناك مشكلات تتعلق بالسلامة على المدى القصير، والاستجابة المناعية ضد النواقل الفيروسية، والخلايا المُهندسة جينياً، وسُمّية الكبد التي تستدعي استخدام الكورتيكوستيرويدات، ومشكلات السلامة على المدى الطويل، والاختلافات الفردية بين مريض وآخر. كما أنّ هناك بعض الأمور التي لا تزال مجهولة الأسباب حتى الآن؛ فقد يتحقق لدى بعض المرضى مستويات طبيعية لعامل التخرّث، بينما تنخفض هذه المستويات لدى آخرين إلى أقل من 10%. ونحن ما زلنا لا نفهم بشكلٍ كافٍ أسباب حدوث هذا التباين الملحوظ.

والمغزى الأساسي من هذه المناقشة هو أننا ينبغي أن نكون متفائلين بحذر. وفي هذا الصدد، أود أن أقتبس عبارة ونستون تشرشل الشهيرة: "هذه ليست النهاية، ولا حتى بداية النهاية، لكنّها ربّما، نهاية البداية!" شكراً جزيلاً.

