

جونى ماهلانغو:

طاب مساؤكم! اسمي جونى ماهلانغو، وأعمل طبيباً متخصصاً في أمراض الدم بمستشفى شارلوت ماكسيه جوهانسبرج الأكاديمي. مرحباً بكم في هذه الندوة عبر الإنترنت. سنتحدث اليوم عن العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا، وتحديداً عن عملية نقل الجينات بواسطة الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُدِيَّة، وسنراجع بعض البيانات المتاحة لدينا حتى الآن فيما يتعلق بالعلاج الجيني.

نشهد حالياً نقلة نوعية في العلاج الجيني، وبالتأكيد هناك تساؤلات عن السبب في كون هذا النوع من العلاج مهماً للغاية. العلاج الجيني مهمٌ لعدة أسباب؛ ولكن قبل أن نتحدث عن هذه الأسباب، ينبغي الإشارة إلى أن معظمنا قد نشأ في عصرٍ استخدم فيه العلاج بعوامل تخثر بديلة بعمرٍ نصفى قياسي، وهذه العوامل البديلة -التي تتصف بأن لها مستويات قصوى ودنيا، إضافة إلى طبيعة حرائكها الدوائية- لم تمكننا من توفير قدرٍ كافٍ من العلاج الوقائي.

وتلت ذلك مرحلة استخدم فيها العلاج بعوامل تخثر بديلة بعمرٍ نصفى طويلٍ ساعدتنا على زيادة الحد الأدنى لمستوى عامل التخثر لنتمكن من منع حدوث حالات نزف عند الأفراد الذين يتلقون علاجاً وقائياً، كما قلل ذلك من حالات النزف المُعالجة وكذلك حالات العلاج المرتبطة بالعلاج الوقائي. وانتقلنا بعد ذلك إلى مرحلة استخدام العلاج غير الإحلاي (العلاج القائم على عدم استبدال عامل التخثر)، وتأثير هذا النوع من العلاجات لا يُقاس بمستوى عامل التخثر لدى المريض؛

ولكنه يعتمد على إعادة التوازن لنظام تخثر الدم بدرجة تمكن المريض من حماية نفسه من حدوث نزف. وبطبيعة الحال، كان أحدث الابتكارات في هذا النوع من العلاجات هو العلاج الجيني. وباستخدام العلاج الجيني، نتوقع تحقيق مستوى ثابت لعامل التخثر في دم المريض بنفس مستواه تقريباً في الشخص الطبيعي. وبعبارة أخرى، نحن نسعى لأن يكون معدل تكوّن عامل التخثر لدى المريض مساوياً لمعدل تكوّنهُ لدى الشخص الطبيعي؛

وهذا هو الجانب المثير للاهتمام في استخدام العلاج الجيني. لنستعرض الآن سريعاً الجانب العلمي في العلاج الجيني. جميعنا بالتأكيد يعلم تماماً ماهية عوامل التخثر، وأكثر ما يهمنى عند إجراء العلاج الجيني هو الجينات المرتبطة بهذه العوامل؛ حيث يتم تعبئة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين (DNA) من جينات مختلفة في النواقل الفيروسية المستخدمة.

والنواقل الفيروسية الأكثر استخداماً في العلاج الجيني هي الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُدِيَّة (AAV). ونحن نتوقع أن تُستخدم لاحقاً نواقل أخرى مثل نواقل الفيروسات البطيئة (Lentiviral vector). بعد تعبئة النواقل بالجينات العلاجية، يتم حقنها في أحد الأوردة المحيطة للمريض الذي يحتاج إلى علاج جيني.

وعندما يتم ذلك، تنتقل الجينات إلى المريض عبر مجرى الدم. وقد عُذلت هذه النواقل الفيروسية الخاصة لتتمكن من استهداف الخلايا الكبدية؛ وبذلك تنتقل الجينات المنقولة إلى الخلايا الكبدية لكنها تظل في سيتوبلازم هذه الخلايا دون أن تندمج فيها،

وبعد أن تستوطن السيتوبلازم، فإنها تبدأ في إنتاج عوامل التخثر بمستواها المتوقع لدى الفرد الطبيعي؛ وذلك في حالة نقل جينات مناسبة إلى المريض. وهذا بإيجاز هو الجانب العلمي في العلاج الجيني. نحن متحمسون بالتأكيد لهذا التطور غير المسبوق للعلاج الجيني. وعلى مدار العامين الماضيين شهدنا إجراء عدد كبير من البرامج البحثية؛ منها ما لا يقل عن سبعة برامج طُبقت لإجراء تجارب سريرية رئيسية.

ومعظم هذه البرامج يميل إلى استخدام الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُدِيَّة كنواقل للجينات العلاجية. ليس لديّ أدنى شك في أننا مع مرور الوقت سنبدأ في استخدام نواقل أخرى مثل الفيروسات البطيئة (lentivirus) والتي بدأ بالفعل استخدامها في برنامج واحد على الأقل من هذه البرامج. وعلى الرغم من أن برامج هذه التجارب السريرية قد خصّصت لدراسة العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (ب)، إلا أننا نشهد حالياً تسارعاً في وتيرة دراسات العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (أ).

تمّ برامج التجارب السريرية التي يتم إجراؤها حاليًا على العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (أ) بمراحل مختلفة من التطور، وقد وصل العمل في برنامج واحد على الأقل منها إلى المرحلة الثالثة؛ إلا أنّ غالبية هذه البرامج لا تزال في المرحلتين الأولى أو الثانية. بينما يتقدّم العمل في التجارب السريرية للعلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (ب) -والذي كان بداية انطلاق التجارب السريرية للعلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا- الذي تشارك فيه العديد من الجهات المعنية بصورة جيدة للغاية.

وقد وصل عدد من هذه التجارب إلى المرحلة الثالثة، بينما لا يزال بعضها في المرحلة الأولى أو الثانية. وفي الواقع نحن على دراية مُسبقة بالعلاج الجيني؛ فقد توفّر لدينا عدد كبير من المنشورات العلمية التي توضح بدرجة كبيرة مرحلة الدراسات قبل السريرية. كما تعرفنا مؤخرًا على نتائج المرحلتين الأولى والثانية لبعض الدراسات والتي نُشرت في مجلات علمية عالية التأثير.

كما توفر لدينا في الفترة الأخيرة ما لا يقل عن ثلاثة منشورات بشأن العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (ب)، ومنشور واحد عن العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا (أ). وسأستعرض الآن النتائج المستقاة من برامج التجارب السريرية التي عرضتها هذه المنشورات في إطار مناقشتنا للمرحلة التي بلغناها في العلاج الجيني.

سأستعرض البيانات الدقيقة لمجموعات المرضى المصابين بالهيموفيليا والذين أُجريت عليهم التجارب السريرية المنشورة لعلاجهم جينيًا باستخدام جينات منقولة بفيروسات AAV.

الإناث:

وسأبدأ بمجموعات المرضى التي شاركت في برامج التجارب السريرية للعلاج الجيني. في جميع الدراسات الأربع المنشورة، كانت أعمار المرضى المشاركين تبلغ بطبيعة الحال 18 عامًا فما فوق،

جونى ماهالانغو:

إلا أنّ أعمار غالبية هؤلاء المرضى تراوحت بين 30 عامًا و50 عامًا، كان 54% منهم أشخاص راشدون يرغبون في إحداث تغيير. والنسبة الأقل من المرضى (حوالي 38% تقريبًا) تراوحت أعمارهم بين 18 و30 عامًا. والأمر المثير للاهتمام بالنسبة لنا هو أنّه مع تقدّم العلاج الجيني بمرور الوقت، فإننا نتوقع أن يستفيد أفراد في سن المراهقة من العلاج الجيني في المستقبل.

كما نأمل بالتأكيد أن يكون العلاج الجيني آمنًا بدرجة كافية لتطبيقه على الأطفال. وكان عدد المرضى الذين تجاوزوا سن الخمسين وشاركوا في هذه الدراسات المنشورة قليلًا جدًا (حوالي 10%). وإذا نظرنا إلى الخصائص الأساسية للمرضى، فنسجد أنّ غالبيتهم كانوا مُصابين بحالة هيموفيليا شديدة (أ) أو (ب).

وكانت مستويات عامل التخثر لديهم أقل من 1%. كان مريض واحد (أو مريضين) مُصاب بحالة هيموفيليا معتدلة. وبشكل أكثر تحديدًا، في دراسة د/أميت ناتواني، كان هناك مريض واحد مصاب بحالة هيموفيليا معتدلة. وفي دراسة د/ليندسي جورج، كان هناك أربعة مرضى مصابين بحالة هيموفيليا معتدلة. وفي دراسة د/ فولفغانغ ميزباخ، كان هناك مريض واحد مصاب بحالة هيموفيليا معتدلة. والذي يهمنا أن نفهم بوضوح التأثير الذي يمكنه أن يحدثه العلاج الجيني على مختلف مجموعات المرضى المصابين بالهيموفيليا.

إذا نظرنا إلى العلاجات السابقة التي خضع لها المرضى، فنسجد أنّ غالبية المرضى -كما كان متوقعًا- سبق خضوعهم لعلاج وقائي، بينما تلقى عدد قليل منهم علاجًا غير منتظم كما هو متوقع في الوقت الحالي. ما هي الأنماط الجينية لهؤلاء المرضى؟ في الواقع، كان لدى غالبية المرضى -كما هو متوقع- الأنماط الجينية الشائعة، والطفرة المغلطة، كما حدثت لبعض هؤلاء المرضى حالات حذف جيني وانقلاب صبغي، وكان لدى مريض واحد فقط طفرات في موقع التجديد.

فالأنماط الجينية متماثلة في الواقع لدى مجموعة المرضى المشاركين في هذه الدراسات. والآن لتتعرف على النتائج المنشورة لبعض هذه الدراسات. وسأحاول هنا مناقشة هذه النتائج وتوضيحها بليجاز. يمكننا أن نلاحظ بوضوح أنّ جميع المرضى تقريبًا قد استفادوا من العلاج الجيني.



كان الحد الأدنى لعامل التخثر الذي تحقق في جميع هذه الدراسات أعلى بالتأكيد من القيمة القاعدية في معظم المرضى (والتي كانت أقل من 1%)، وبطبيعة الحال، كان أعلى مستوى متحقق لعامل التخثر متفاوتًا حسب كل دراسة. فعلى سبيل المثال، في دراسة د/أميت ناتواني، ارتفع مستوى عامل التخثر التاسع (FIX) لدى المرضى ليصل إلى 10%. بينما وصل مستواه في دراسة د/لينديسي جورج إلى 60%.

أما في دراسة د/فولفغانغ ميزباخ، فقد وصل مستوى عامل التخثر التاسع إلى 10%. وكان أعلى مستوى تم تحقيقه لعامل التخثر الثامن (FVII) في دراسة د. سافيتا رانجاراجان هو 237. وقد تلاحظون هنا أنني لا أتحدث عن المستويات القصوى والدنيا لعامل التخثر، ولكنني أتحدث عن مستويات عامل التخثر بوجه عام المتحققة في هذه الدراسات. وقد انخفضت بدرجة كبيرة معدلات النزف لدى المرضى بعد خضوعهم للعلاج الجيني مقارنة بمعدلات حالات النزف السنوية التي كانت تحدث لهؤلاء المرضى قبل خضوعهم للعلاج الجيني.

وإذا نظرنا إلى النسبة الإجمالية لمعدلات النزف لدى هؤلاء المرضى، فسنجد أنها تتراوح بين 70% في دراسة د/فولفغانغ ميزباخ للعامل التاسع، و96% في دراسة د/لينديسي جورج وهو ما يشير بوضوح إلى تأثير العلاج الجيني على معدل حالات النزف في مجموعة المرضى.

إذا نظرنا إلى استخدام العلاج الإحلالي بعد استخدام العلاج الجيني، فسندرى أنه يعكس تقريبًا انخفاض معدلات النزف؛ فنحن نتحدث هنا عن انخفاض استخدام عامل التخثر بنسبة تجاوزت 90% في جميع برامج الدراسات السريرية التي أجريت حتى الآن. سأعرض الآن بإيجاز بعض الدراسات الفردية، وسألقي نظرة أيضًا على بعض مستويات عوامل التخثر المتحققة.

في البداية، سأحدث عن دراسة «Spark-001» التي أجرتها شركة Spark Therapeutics للعلاج الجيني، وقد تلقى المرضى المشاركون في هذه الدراسة جرعة قدرها $10 \times 5 \times 10^{11}$ جينوم منقول لكل كجم من وزن الجسم. سلاحظ وجود الكثير من التباين بين مستويات عامل التخثر المعبر عنه جينيًا في مختلف مجموعات المرضى. وبلغ أدنى مستوى لعامل التخثر في هذه الدراسة 14%، بينما وصل أعلى مستوى إلى 81% في مجموعة من المرضى الذين حققوا مستويات مختلفة لعامل التخثر.

ولعل أكثر الأمور المثيرة للملاحظة هو أن جميع هؤلاء المرضى تلقوا الجرعة نفسها، ومع ذلك فقد كانت مستويات عامل التخثر لديهم متباينة للغاية. والملاحظة الثانية هي أن هناك فيما يبدو بعض الاتساق في التعبير الجيني، على الأقل على مدار الفترة الزمنية التي نفحصها الآن؛ والتي وصلت إلى عام بالنسبة لبعض هؤلاء المرضى.

ويبدو التعبير الجيني مستقرًا، كما يظهر قدرًا من الاستمرارية. ونستعرض الآن دراسة أخرى، وهي دراسة «BMN 270»، وقد تلقى المرضى في هذه الدراسة جرعة قدرها $10 \times 6 \times 10^{13}$ جينوم منقول لكل كجم من وزن الجسم. في هذه الدراسة الخاصة، نلاحظ وجود التباين نفسه في التعبير الجيني عن عامل التخثر الثامن (FVIII) كما نلاحظ أيضًا أن مستويات عامل التخثر لدى بعض المرضى قد ارتفعت بدرجة كبيرة جدًا لتتجاوز النطاق المرجعي الطبيعي البالغ 150 وحدة في المائة.

ومع ذلك، يبدو أن هذه المستويات قد انخفضت بوجه عام لدى بعض المرضى؛ وهذا ما نشعرنا بقلق بالغ. وفي الواقع، نأمل أن يظل مستوى عامل التخثر أعلى من المستوى اللازم لوقف النزف لنتمكّن من منع حدوث حالات نزف لدى المرضى. ما هي بعض النتائج الموجزة التي يمكن استخلاصها من هذه الدراسات؟

من الواضح -على الأقل وفقًا للبيانات الحالية المنشورة- أن هناك تعبيرًا جينيًا مستدامًا عن عامل التخثر للجينات العلاجية في معظم المرضى. كما يمكننا القول بحدوث انخفاض في معدلات النزف التي يتعرض لها المرضى عند مقارنتها بحقبة العلاج قبل الجيني. ومن البديهي أن نتوقع أنه إذا انخفضت معدلات النزف لدى المرضى، فسيفخفض أيضًا استخدامهم لعوامل تخثر خارجية بديلة؛



وبطبيعة الحال، فإنّ السلامة هي أهم جانب من جوانب العلاج الجيني. ما هي بعض خصائص السلامة في برامج العلاج الجيني؟ يمكنني تلخيصها بإيجاز كما يلي: لم نلاحظ حتى الآن حدوث أيّ أحداث ضارة خطيرة مرتبطة بالعلاج الجيني. وبعبارة أخرى، لم يتسبب العلاج الجيني في موت أيّ مريض، كما لم يُحجز أيّ مريض في المستشفى نتيجة أيّ مضاعفات سببها علاجه جينياً.

عندما بدأ التعبير الجيني عن عامل التخثر في المرضى، لم تتكون أيّ مثبطات لعامل التخثر في أجسامهم، وهذا في حد ذاته أمر جيد؛ لأنّ معالجة المثبطات كما نعلم عمل معقّد جدّاً ومكلف للغاية. لم تحدث أيّ حالات وفاة حتى الآن في برامج العلاج الجيني الحالية.

وإذا أردنا تليخيص الأحداث الضارة التي حدثت خلال تنفيذ هذه البرامج، فيمكننا القول أنّ حدوث عدوى لدى المرضى -على الأقل في بعضهم- من الأمور شائعة الحدوث حالياً. حدثت عدوى لدى 6 مرضى في دراسة د/أميت ناتواني، و9 مرضى في دراسة د/ليندسي جورج، وفي دراسة د/فولفغانغ ميزباخ، أصيب 3 مرضى بحمى؛ والحمى عموماً لا تُعدّ عدوى، لكن يمكننا الافتراض أنّ حدوث حالات الحمى هذه كان مرتبطاً بوجود عدوى كامنة لم تُحدّد بشكل جيد.

ولعل الأمر الأكثر أهمية هو: ما مدى شدة هذه الأحداث الضارة؟ إذا أردنا الإيجاز، فيمكننا القول بأنّ غالبية هذه الأحداث الضارة كانت من الدرجة الأولى أو الثانية في عدد قليل جدّاً من المرضى. وفي الحقيقة، فقد تعرّض مريض واحد فقط من المرضى المشاركين في جميع هذه البرامج إلى حدث ضار من الدرجة الرابعة، وهو ما يشير مجدّداً إلى أنّ ملف برنامج العلاج الجيني المنشور مقبول فيما يتعلّق بجانب السلامة؛ وهو أمرٌ يسعدنا بكل تأكيد.

كانت أولى المشاكل التي توقّعنا حدوثها بوضوح عندما بدأ العلاج الجيني هو التهاب الكبد (ارتفاع مستويات ناقلات الأمين). وسأذكر بإيجاز حالات ارتفاع مستويات ناقلات الأمين المسجّلة في الدراسات المنشورة. سأبدأ بالإشارة إلى أنّ علاج هذا الحالات يتمّ بإعطاء مركبات الستيرويدات.

وفي الواقع، فقد استخدمت جميع البرامج التي نتحدث عنها الآن الستيرويدات في علاج ارتفاع مستويات ناقلات الأمين. وكان عدد المرضى الذين تلقوا الستيرويدات في هذه البرامج متغيراً جدّاً؛ ففي دراسة د/ليندسي جورج عولج مريضان فقط بالستيرويدات، بينما وصل عددهم إلى 7 مرضى في دراسة د. سافيتا رانجاراجان الخاصة بعامل التخثر الثامن. وإذا نظرنا إلى عدد المرضى الذين شاركوا في هذه الدراسات ولم يتلقوا علاجاً بالستيرويدات، فنجد أنّ غالبيتهم لم يتلقوه.

وإذا أردنا تليخيص بيانات هذه الدراسات، فنلاحظ أنّ هذه البيانات تدل على وجود ارتباط ضعيف أو عدم اتساق بين حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين ومستويات عامل التخثر الثامن داخلي المنشأ. وبعبارة أخرى، لم يظهر وجود أيّ علاقة بين فقدان التعبير الجيني عن عامل التخثر الثامن وبين حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين لدى هؤلاء المرضى.

والسؤال الذي نطرحه على أنفسنا الآن بعد أن بدأت حقبة العلاج الجيني هو: ما هي توقّعات المرضى وتصوراتهم فيما يتعلّق بالعلاج الجيني؟ والإجابة هي أنّ الأمر يتوقف على المكان الذي يُستخدم فيه العلاج الجيني، وما إذا كان بإمكان المرضى الحصول عليه أم لا. وفي تقديري، فإنّ العلاج الجيني يحمل الكثير من الوعود لمرضانا.

فبعض المرضى سيتمّ علاجهم جينياً مرة واحدة فقط. وبعبارة أخرى، سيستخدم هؤلاء المرضى العلاج الجيني مرة واحدة فقط في حياتهم. فمن المتوقع أن يعمل العلاج الجيني على إعادة التوازن لعملية إيقاف النزف والحفاظ عليها عند مستوى مستقر. وبالرغم من أنّ العلاج الجيني قد لا يعالج بعض المرضى بصورة كاملة، إلا أنّه سيوفر لهم مستويات علاجية لعوامل التخثر. وبعبارة أخرى، سيوفر العلاج الجيني لبعض المرضى مستويات طبيعية أو شبه طبيعية لعوامل التخثر.



وعلى الرغم من ارتفاع التكاليف الأولية للعلاج الجيني، إلا أننا نتوقع تحقيق وفورات سنوية في هذه التكاليف مستقبلاً. يعتقد معظم المرضى أنه بمجرد حصولهم على العلاج الجيني، فسيتوقفون عن التردد على مراكز علاج الهيموفيليا التي يتعين عليهم زيارتها طوال حياتهم للحصول على الرعاية التي يحتاجونها وكذلك العلاج البديل الذي يتلقونه حالياً.

هذه هي بعض توقعات المرضى، ولكن ما هي الحقائق الواقعية؟ نحن نتوقع بالطبع أن يستمر أثر العلاج الجيني لفترة طويلة الأجل. لكننا لا نملك أي بيانات تشير إلى مدى طول هذه الفترة. ونحن نشعر بالقلق إزاء حقيقة أن أكثر فئات مرضى الهيموفيليا ضعفاً، وأقصد هنا الأطفال، غير مؤهلين حتى الآن لبرامج العلاج الجيني الحالية.

كما نشعر بالقلق إزاء حقيقة أن المرضى الذين توجد لديهم مناعة مسبقة ضد الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغدية (AAV) غير مؤهلين حالياً لبرامج العلاج الجيني الحالية؛ وسينغير هذا الأمر بالتأكيد مع مرور الوقت. كما أننا غير متأكدين حتى الآن من مدة استمرارية العلاج الجيني أو إمكانية إعادة إعطاء جرعات علاجية للمرضى إذا بدأ التعبير الجيني لديهم في الانخفاض. ونتوقع أيضاً أن تكون التكلفة الأولية للعلاج الجيني عالية.

كما تواجهنا بعض المخاطر غير المعروفة التي تتعلق بالمناعة، والإجهاد الخلوي الناجم عن إفراط التعبير الجيني عن البروتينات في الخلايا، كما يُحتمل أن نواجه مع مرور الوقت مشكلة فيما يتعلق بمدى اندماج جينات الناقل الفيروسي في مجموعة الجينات المضيفة؛ إلا أننا لم نلاحظ حدوث ذلك في البشر حتى الآن. ويمكننا تلخيص الحقائق الكثيرة المعروفة المتعلقة بالعلاج الجيني في النقاط التالية: باستخدام الأساليب الحالية للعلاج الجيني، يمكننا تحقيق مستويات علاجية لعوامل التخثر؛ وتتوقف هذه المستويات على مقدار الجرعة.

ويمكننا تقليل الحاجة إلى استخدام عوامل تخثر خارجية بديلة أو الاستغناء عن استخدامها. ويمكننا معالجة المرضى الذين ترتفع لديهم مستويات ناقلات الأمين باستخدام الستيرويدات. وحتى الآن، لم تتكون لدى أي مريض مثبتات لعوامل التخثر بعد بدء التعبير الجيني عن هذه العوامل.

كما أن هناك مخاطر كثيرة غير معروفة؛ ومنها: أننا لا نعلم ما إذا كان بإمكاننا إعطاء علاج جيني لمرضى مصابين بفيروسات نشطة مثل فيروس العوز المناعي البشري (HIV) أو فيروسي التهاب الكبد الوبائي (ب) و (ج). كما أننا لا نعلم -كما أشرنا سابقاً- ما إذا كان بإمكاننا إعادة إعطاء علاج جيني للمرضى الذين لم يحدث لديهم تعبير جيني عن عوامل التخثر. وما زلنا بحاجة لدراسة مدى سلامة استخدام العلاج الجيني للأطفال. كما نتوقع القيام مستقبلاً بعمليات تطهير إقحامي (خلق طفرة جينية)؛ لكننا ما زلنا نهمل الكثير بخصوص هذا الأمر.

ونحن غير متأكدين حتى الآن من مدة استمرارية التعبير الجيني عن عوامل التخثر؛ ولعل الأمر الأكثر أهمية هو عدم معرفتنا للعوامل التي تؤثر على تباين التعبير الجيني لدى المرضى عند إعطائهم جرعات علاجية متساوية.

وفي النهاية، يمكننا القول بإيجاز أن بعض دراسات العلاج الجيني الحالية لا تزال جارية لتقييم مدى فعالية العلاج الجيني، وبعضها تجاوز هذه المرحلة ليبدأ في تقييم مدى سلامة العلاج الجيني، وبعضها أثبت بالفعل سلامة العلاج وفعالته، كما تقدم العمل في بعض هذه الدراسات ليصل إلى المرحلة الثالثة منها. فيما يتعلق بسلامة العلاج الجيني، يمكننا القول أن جانب السلامة سيظل دائماً هاجسنا الأول في العلاج الجيني؛ ولا يزال معظمنا يراقب عن كثب هذا الجانب المهم.

لا توجد حتى الآن أي مخاوف تشير القلق بشأن مدى سلامة العلاج الجيني. كما أن فعاليته تبدو مبشرة إلى حد كبير؛ فقد تحقق لدى بعض المرضى -على الأقل في الفترة الزمنية التي راقبناهم فيها- تعبير جيني مستدام؛ كما توقف بعضهم تماماً عن تلقي علاجاً إكلينياً. ومع ذلك، فنحن ما زلنا بحاجة إلى بحث أمرين مهمين؛ الأول هو الاستجابة المناعية التي تحدث لدى بعض المرضى، وهذا ما يجري دراسته حالياً،



كما نأمل أن نفهم أسباب حدوث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين لدى بعض المرضى؛ بينما لا يحدث ذلك مع مرضى آخرين. والأمر الثاني، هو أننا بحاجة دائمة إلى تقييم نسبة الفوائد المتوقَّعة والمخاطر المحتملة للعلاج الجيني. فعلى الرغم من توفر فهم واضح لدينا لعدد من جوانب العلاج الجيني، إلا أن هناك جوانب أخرى ما زلنا بحاجة لفهمها جيِّداً. ونأمل أن نتوصل مع مرور الوقت إلى فهم شامل لجميع جوانب العلاج الجيني لنتمكن من تحسين حياة المرضى.

وبطبيعة الحال، قد يستغرق الأمر بعض الوقت قبل أن يتمكن جميع مرضى الهيموفيليا -بما في ذلك المرضى من الأطفال والمراهقين ومن ذوي المناعة المسبقة- من الاستفادة من هذا التقدّم المذهل في علاج مرضهم. أشكركم على إهتمامكم .

