

باربرا كونكل:

اسمي باربرا كونكل، وأعمل أستاذة في كلية الطب بجامعة واشنطن، ورئيسة لفريق الباحثين العلميين في بنك الدم ومعهد البحوث الطبية «Bloodworks Northwest»، كما أعمل مديرة مشاركة لمركز واشنطن لاضطرابات النزف. سأتحديث اليوم عن العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا، وتحديدًا عن استخدام الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُدِيَّة (AAV) في العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا.

والهدف التعليمي من هذه الندوة هو التعرف على الخصائص الرئيسية للتجارب السريرية الحالية للعلاج الجيني لحالي الهيموفيليا (أ) و (ب). آلية العلاج الجيني بسيطة للغاية؛ فكل ما في الأمر أننا نضع جينًا علاجيًا في ناقل AAV فيروسي، ثم نحقق هذا الناقل في أحد الأوردة المحيطة لمريض يحتاج إلى العلاج الجيني. ويعمل الناقل الفيروسي مع المحفّزات -التي سنتحدث عنها لاحقًا- على توجيه الجين العلاجي إلى خلايا كبد المريض؛ وهي الخلايا المستهدفة في حالة العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا. ويبقى الجزء الأكبر من الجينات المنقولة بفيروس AAV خارج الصبغية (الكروموسوم)؛ وتبدأ بعد ذلك عملية إنتاج بروتينات التخثر. ومع ذلك، فهناك الكثير من الأمور المجهولة التي نحتاج إلى فهمها بشكل أفضل فيما يتعلق بما يحدث داخل الخلايا المستهدفة. استخدمت فيروسات AAV في العلاج الجيني لأمراض مختلفة، وقد أُجري عدد كبير من التجارب قبل السريرية للعلاج الجيني على نماذج حيوانية، كما أُجريت أكثر من 200 تجربة سريرية على مدار الثلاثين عامًا الماضية.

سنتحدث الآن عن فيروسات AAV... يظهر أمامنا أعلى هذه الشريحة فيروس AAV بزي النمط. وهذه الفيروسات تحتوي على جينات تنسخ «Rep gene» وجينات قفصية «Cap gene»؛ حيث يتم إزالة هذه الجينات من الفيروس قبل استخدامه كناقل للجينات العلاجية. ينتمي هذا الفيروس لعائلة "الفيروسات الصغيرة"، ويبلغ حجمه 4700 قاعدة تقريبًا، ويحتوي على جينوم DNA مفرد الشريط.

وبسبب إزالة الجينات المذكورة آنفًا، يكون الفيروس غير قادر التكاثر بنفسه ويحتاج إلى فيروس مساعد لإتمام عملية التكاثر؛ وقد اكتشفت هذه الفيروسات في مزارع الفيروسات الغُدِيَّة، وهذا في الواقع هو السبب في تسميتها بالفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُدِيَّة (AAV)، وهذه الفيروسات تصيب البشر ولكنها غير مُمرضة.

وكما سنرى في شريحة لاحقة، فإنّ الأنماط المصلية لهذه الفيروسات المستخدمة في العلاج الجيني تكون طبيعية أو معدلة جينيًا. تتحكم قفصية الناقل الفيروسي في المكان الذي يذهب إليه الناقل عبر ما يُسمى بالانتحاء النسيجي الذي يستهدف خلايا مُضيّفة معينة. وقد ثبت أنّ هذه النواقل الفيروسية غير اندماجية بشكل عام، وأنها توقّر تعبيرًا جينيًا طويل الأجل في الخلايا التالية للتفتل، وهي نواقل مُهمّة للغاية وثبتت سلامتها في التجارب قبل السريرية التي أُجريت على نماذج حيوانية وفي التجارب السريرية التي أُجريت على البشر.

سنتحدث الآن عن مدى احتمالية تكوّن أجسام مُضادة لأنماط مصلية مختلفة لفيروسات AAV. تشير الدراسات إلى أنّ 30 إلى 50% تقريبًا من مرضى الهيموفيليا يحملون أجسامًا مُضادة لفيروسات AAV، ومعظمهم يحملون أجسامًا مُضادة لفيروسات AAV من النمط المصلي 2 (AAV2).

وقد أُجريت دراسة سريرية لتقييم مدى احتمالية تكوّن أجسام مُضادة لفيروسات AAV في سنّ مبكرة لدى مرضى الهيموفيليا، وجمعت طوال مدّة هذه الدراسة عينات من 62 طفلًا. وكما هو موضّح في الرسم البياني على يمين هذه الشريحة، نلاحظ أنّ هؤلاء الأطفال قد تكونت لديهم أجسام مُضادة لهذه الفيروسات (فيروسات AAV2 في مُعظم الحالات). وقد أُجريت هذه الدراسة لتقييم مدى احتمالية تكوّن أجسام مُضادة لفيروسات AAV2، وAAV5، وAAV8 على وجه التحديد.

ولنتمكّن من استخدام نواقل AAV في العلاج الجيني لمرضى الهيموفيليا، فقد تواصلت الجهود على مدار السنين الماضية لتحسين التعبير الجيني للجينات المنقولة بواسطة هذه النواقل. وحاول العلماء في البداية تقليل الاستجابة المناعية لقفيفة فيروس AAV عن طريق إزالة الجسيمات الفارغة منها؛ وعلى الرغم من أنّ هذه الفكرة تبدو فكرة جيدة، إلا أنّ تأثيرها على تغيير الاستجابة المناعية لا يزال غير واضح.

كما استخدمت أنواع مصليّة مختلفة لفيروسات AAV، حيث استخدمت في البداية فيروسات AAV2، ثمّ أنواع مصليّة أخرى، وقد ثبت وجود تباين فيما بين هذه الأنماط المصليّة المختلفة فيما يتعلق بدرجة تكوّن أجسام مُضادة لها في المرضى وكذلك فيما يتعلق بعملية الانتحاء النسيجي لكل منها.

ويجري العمل حاليًا على تطوير محفّزات للكبد (HSPs) لضمان استهداف نواقل AAV لخلايا الكبد. المحفّز الذي يظهر في الشكل الموضّح في هذه الشريحة هو محفّز CMV (فيروس مضخم للخلايا)، لكنّ هناك محفّزات أخرى أُستخدمت أيضًا.

يعمل العلماء حاليًا على تحسين الشفرة الجينية لزيادة مستويات عاملي التخثر الثامن والتاسع. فيما يتعلّق بجينات عامل التخثر الثامن، يجري حاليًا استخدام جينات محذوفة النطاق ب B-domain-deleted (FVIII) بهدف تقليص حجم هذه الجينات حتى يمكن تعبئتها في فيروسات AAV.

أمّا فيما يتعلّق بجينات عامل التخثر التاسع، فيجري حاليًا استخدام جينات طافرة (Factor IX Padua)، وهي جينات مفرطة النشاط اكتشفت في مدينة بادوا بإيطاليا وتعمل على زيادة إنتاج مستوى هذا العامل بدرجة كبيرة للغاية. ويرجع تحقيق هذه الزيادة الكبيرة إلى إحداهن تغيير في تسلسل الأحماض الأمينية لهذه الجينات. ولذلك تحدث زيادة ملحوظة في مستويات العامل التاسع لدى المرضى بعد حقنهم بهذه الجينات الطافرة.

أجريت أول تجربة سريرية على العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا باستخدام فيروسات AAV في مستشفى فيلادلفيا للأطفال، ولم ينتج عن هذه التجربة -التي أجريت عن طريق الحقن العضلي لجينات عامل التخثر التاسع (FIX)- حدوث أيّ تعبير جيني جهازي. لكنّ المثير في الأمر هو أنّه عند عودة المرضى المشاركين في هذه التجربة إلى المستشفى في وقت لاحق وأخذ خزعات عضلية منهم لوحظ وجود تعبير جيني دائم لديهم عن العامل التاسع.

أجريت أول تجربة سريرية لنقل الجينات العلاجية إلى خلايا الكبد عن طريق التسريب الوريدي للعامل التاسع باستخدام فيروس AAV2، وبالنظر إلى الرسم البياني على يمين هذه الشريحة، نلاحظ حدوث زيادة في مستويات هذا العامل؛ حيث يُظهر الخط الأحمر حدوث زيادة في البداية بنسبة 12% تقريبًا؛ وهو أمر مدهل. ومع ذلك، فقد حدث ارتفاع في مستويات إنزيمات الكبد (ناقلات أمين الألانين "ALT" تحديدًا)، وهو ما أدى إلى حدوث انخفاض في التعبير الجيني عن العامل التاسع. وقد كان هذا الأمر مفاجئًا جدًّا لعدّة أسباب، منها أنّه على الرغم من أنّ إجراء تجارب سابقة على نماذج حيوانية من الكلاب؛ إلا أنّ تلك النتائج لم تتحقق فيها، وبالطبع نحن لا يمكننا عقد مقارنات بين النتائج التي تتحقق في النماذج الحيوانية والنتائج التي تتحقق في البشر؛ ولكنّ الأمر كان بالفعل مفاجئًا للغاية.

وفي وقت لاحق، تم حقن أحد المرضى بفيروسات AAV2، لكنّ ذلك لم يُحدث التأثير العلاجي المطلوب بسبب وجود مناعة مُسبقة لهذه الفيروسات لدى هذا المريض. لذا، فقد أُجريت العملية نفسها بعد ذلك مع مريض آخر لفهم الاستجابة المناعية على نحو أفضل، ولكن لوحظ مُجددًا حدوث ارتفاع في مستويات إنزيمات الكبد لدى هذا المريض، مع عدم حدوث تعبير جيني عن العامل التاسع.



تحقق أول تعبير جيني طويل الأجل في التجربة السريرية التي أجرتها مستشفى سانت جود لبحوث الأطفال بالتعاون مع كلية لندن الجامعية (UCL)؛ ويظهر على يمين هذه الشريحة رسومات بيانية للنتائج المنشورة لهذه التجربة. استمرت متابعة المرضى المشاركين في هذه الدراسة لمدة وصلت إلى 8 سنوات، وقد استمر التعبير الجيني لديهم طوال هذه المدة. تمثل الخطوط ذهبية اللون مستويات عامل التخثر، بينما تمثل الأسهم زرقاء اللون جرعات عامل التخثر التي تم إعطاؤها للمرضى عن طريق التسريب الوريدي؛ ونلاحظ ارتفاع مستوى عامل التخثر وانخفاضه مع كل عملية تسريب وريدي، لكن التعبير الجيني عن هذا العامل استقر بعد ذلك عند زيادة مقدار الجرعة بنسب تتراوح بين 2% و6%. عندما حدثت زيادة حادة في إنزيمات ALT لدى المريض الخامس؛ كما هو موضح بالرسم البياني أخضر اللون، خضع هذا المريض للعلاج بدواء «بريدنيزون»، وهو ما أدى في النهاية إلى استمرار التعبير الجيني عن عامل التخثر. ولذلك، تُستخدم هذه الطريقة العلاجية حاليًا في التجارب السريرية للعلاج الجيني.

نستعرض الآن جدولًا لبيانات المراحل الأولى والثانية والثالثة لبعض التجارب السريرية التي أجريت باستخدام فيروسات AAV. والبيانات الموضحة في هذا الجدول بيانات مُوجزة وليست تفصيلية؛ حيث إن الغرض منها هو توضيح بعض ما توصلنا إليه في مجال العلاج الجيني. ونظرًا لأن هذا المجال سريع التطور؛ فقد تكون هذه البيانات غير محدثة بطبيعة الحال.

يوضح العمود الأول في هذا الجدول أنواع حالات الهيموفيليا التي عولجت في هذه التجارب السريرية (ست تجارب لعلاج الهيموفيليا أ، وثلاث تجارب لعلاج الهيموفيليا ب)، ويظهر في العمود الثاني أسماء الجهات الراعية لهذه التجارب، وفي العمود الثالث تظهر أسماء هذه التجارب. أما العمود الرابع فيوضح النواقل الفيروسية المستخدمة في هذه التجارب، ويمكنكم ملاحظة أنه قد تم استخدام أنماط مصلية مختلفة لهذه النواقل، وكذلك استخدام بعض النواقل المعدلة جينيًا مثل: «AAV-Spark100» الذي طورته شركة Spark للعلاج الجيني، و«AAVhu37» الذي طورته شركة Ultragenyx للأدوية.

ويظهر في العمود الخامس الخلايا المستخدمة في تصنيع هذه النواقل (خلايا حشرات وخلايا ثدييات). تتميز خلايا الحشرات بقدرتها الإنتاجية العالية للبروتينات، كما أن التعديلات الإنزيمية التي تحدث للبروتينات بعد تخليقها الحيوي (PTM) تكون متباينة؛ إلا أننا لا نعرف في الوقت الحالي مدى أهمية ذلك من الناحية السريرية! ويوضح العمود الأخير في هذا الجدول مراحل هذه التجارب السريرية. ونلاحظ أن التجربة السريرية لشركة «BioMarin» هي الأكثر تقدمًا بين هذه التجارب؛ حيث وصل العمل فيها إلى المرحلة الثالثة. وقد استخدم في هذه المرحلة جرعتين مختلفتين قدرهما  $10 \times 4$  جينوم/كجم و  $10 \times 6$  جينوم/كجم.

أما فيما يتعلق بالتجربة السريرية الخاصة بشركة «Spark»، فقد تم إعطاء جرعات متصاعدة للمرضى في المرحلتين الأولى والثانية ( $10 \times 5$  جينوم/كجم، و  $10 \times 1$  جينوم/كجم، و  $10 \times 2$  جينوم/كجم) لتحديد مقدار الجرعة التي سيتم استخدامها في المرحلة الثالثة. في المرحلتين الأولى والثانية من هذه التجربة، تجري حاليًا مرحلة مراقبة مدتها 6 أشهر على الأقل لمستويات عامل التخثر الثامن لدى المرضى المشاركين، ويُطلب منهم تسجيل تفاصيل نظامهم العلاجي أو حالات النزف التي تحدث لهم في مفكراتهم اليومية الورقية أو الإلكترونية؛ وذلك حتى يتسنى إجراء مقارنة بين حالتهم الصحية قبل العلاج الجيني وبعده.

وكما هو موضح بالجدول، هناك ثلاث تجارب سريرية يتم إجراؤها حاليًا للعلاج الجيني لمرض الهيموفيليا (ب). التجربة الأولى خاصة بشركة «Pfizer»، والجرعة المستخدمة فيها ( $10 \times 5$  جينوم/كجم) تعادل إحدى الجرعات المستخدمة في المرحلتين الأولى والثانية من تجربة شركة «Spark»، وهذه التجربة في المرحلة الثالثة حاليًا. والتجربة الثانية خاصة بشركة «UniQure»، وهي في المرحلة الثالثة أيضًا. أما التجربة الثالثة، وهي خاصة بشركة «Freeline»، فلم تصل بعد إلى المرحلة الثالثة.



ما النتائج التي حققتها هذه التجارب حتى الآن؟ توضح لنا بعض النتائج المنشورة لبعض هذه التجارب المرحلة التي وصل إليها العلاج الجيني حاليًا. في المرحلة الأولى والثانية لتجربة «AMT-061» الخاصة بشركة «UniQure» -والتي استخدم فيها ناقل AAV5 الفيروسي لنقل الجين الطافر (Factor IX Padua) كما هو موضح على يسار الشريحة- بلغ المستوى المتحقق للعامل التاسع 7,5% تقريبًا. وهذه النتيجة مُشجعة للغاية، فأنا مثلاً لم أسمع عن تحقق مثل هذه النتيجة عندما بدأت عملي في مجال علاج الهيموفيليا، وحتى أثناء عملي في هذا المجال، كان أقصى ما نصبو إليه -كما تعلمون- هو تخفيف شدة حالة الهيموفيليا لدى المرضى؛ لذا فتحقيق هذه المستويات المرتفعة يُعدّ بالفعل نجاحًا، فقد نتج عن هذه التجارب السريرية تحقيق تعبير جيني دائم عن عامل التخثر لدى المرضى بنسبة تصل إلى 6%، وهو ما أدى إلى توقف حالات النزف التي تحدث لهم وكذلك إلى توقفهم عن استخدام عوامل تخثر خارجية بديلة.

كما حققت تجارب سريرية أجريت مؤخرًا نسبًا أعلى من ذلك. ففي إحدى التجارب السريرية، تم حقن ثلاثة مرضى بالجين الطافر (Factor IX Padua) عبر ناقل AAV5 فيروسي، وكما يوضح الرسم البياني على يسار هذه الشريحة، فقد استمر التعبير الجيني عن هذا العامل لمدة وصلت إلى 36 أسبوعًا ((عُرِضت هذه النتائج لاحقًا في الاجتماع السنوي للجمعية الأمريكية لأمراض الدم (ASH)).

وبلغت النسبة المتوسطة لمستوى عامل التخثر التاسع لدى المرضى الثلاثة 45%، واستمرت لمدة 36 أسبوعًا. والأمر المثير للاهتمام أنه لم يتم إعطاء المرضى المشاركين في هذه التجربة أي أدوية مثبّطة للمناعة؛ وذلك على الرغم من أنهم كانوا يحملون أجسامًا مضادة لفيروسات AAV5؛ وإن كانت بكمية منخفضة، وهو الأمر الذي يثير تساؤلًا بشأن إمكانية حقن المرضى بناقل فيروسية مُعيّنة إذا ثبت أنهم يحملون أجسامًا مضادة لها. ويجري حاليًا تنفيذ المرحلة الثالثة من هذه التجربة باستخدام جرعة قدرها  $10 \times 2$  جينوم/كجم.

نستعرض الآن بيانات محدّثة على مدار عامين لتجربة سريرية استخدم فيها ناقل AAV مؤتلف (-Spark 9001) لحقن الجين الطافر (Factor IX Padua)، ونلاحظ أنّ التعبير الجيني قد استمر في المرضى المشاركين في هذه التجربة لمدة وصلت إلى 29 شهرًا. وعلى الرغم من وجود تباين في مستويات التعبير الجيني عن عامل التخثر، إلا إنه قد ثبت أنّ هذه المستويات المتحققة يمكنها إنهاء الحاجة إلى حقن المرضى بعوامل تخثر خارجية بديلة فضلًا عن إنهاء حالات النزف التي يتعرّضون لها؛ الأمر الذي سيكون له أثر كبير من الناحية السريرية.

نستعرض الآن نتائج مقايسة كروموجينية لتجربة «BMN 270»، والتي أنجزت مرحلتها الأولى والثانية على مدار ثلاثة أعوام، ويجري الآن تنفيذ مرحلتها الثالثة باستخدام جرعة قدرها  $10 \times 6$  جينوم/كجم. باستخدام هذا الجين العلاجي «BMN 270»، تحققت سريعًا في البداية مستويات طبيعية لعامل التخثر الثامن لدى المرضى، لكنّها انخفضت تدريجيًا مع مرور الوقت، ومع ذلك فقد ظلت هذه المستويات في نطاق متوسط يبلغ 40% تقريبًا؛ وهو بالتأكيد تقدّم ملحوظ. ونظرًا لأنّ هذه التجربة هي الأكثر تطورًا بين التجارب السريرية الحالية للعلاج الجيني للعامل الثامن، فسيتعين علينا الانتظار لمعرفة النتائج التي ستحققها التجارب الأخرى.

نستعرض الآن النتائج المحدّثة التي قدّمت في الاجتماع الأخير للجمعية الأمريكية لأمراض الدم (ASH) لتجربة سريرية أخرى أجريت للعلاج الجيني للعامل الثامن؛ وهي تجربة «Alta». وهذه التجربة لا تزال في مرحلتها الأولى والثانية.

ويظهر في أعلى هذه الشريحة أنّ المرضى المشاركين في هذه التجربة قد خضعوا للعلاج باستخدام جرعات مختلفة. وقد وصل مقدار أعلى جرعة مستخدمة إلى  $10 \times 3$  جينوم/كجم. وقد أحدثت هذه الجرعات المختلفة تأثيرات علاجية مختلفة. ويُظهر الرسم البياني الموجود على يسار هذه الشريحة مستويات العامل الثامن في شكل مقياس خطي، وهو ما يفصل نتائج التجربة على نحو جيد.

بينما يُوضّح المقياس اللوغاريتمي الموجود على يمين هذه الشريحة أنّ المرضى الذي تلقوا جرعات عالية تحققت لديهم مستويات طبيعية للعامل الثامن. ومرة أخرى، هذه النتائج مجرد نتائج أولية، وسيتعين علينا متابعة هؤلاء المرضى بانتظام لمعرفة مدى استقرار مستويات عامل التخثر لديهم. وسيُحدّد لاحقًا مقدار جرعات العامل الثامن التي ستستخدم في المرحلة الثالثة من هذه التجربة السريرية التي تجريها شركة «Pfizer».

وبوجه عام، هناك بعض الأمور الإيجابية للغاية فيما يتعلق باستخدام فيروسات AAV في العلاج الجيني، كما توجد بعض التحديات.

وأحد هذه التحديات يتعلق بفئات المرضى المؤهلين للعلاج الجيني، ويمكن إجمال ذلك فيما يلي:

لا يُستخدم العلاج الجيني حاليًا إلا مع المرضى الذين لم يسبق حملهم مثبّطات لعوامل التخثر. ومع ذلك، فهناك عدد من الدراسات الجارية حاليًا لبحث إمكانية إشراك المرضى الذين يحملون مثبّطات لعوامل التخثر في التجارب السريرية؛ ولذلك فمن المرجح ألا تستمر هذه المشكلة في المستقبل. وكذلك لا يُستخدم العلاج الجيني إلا مع المرضى البالغين من الذكور. العلاج الجيني لعامل التخثر يُستخدم حاليًا مع المرضى المُصابين بحالات هيموفيليا متوسطة الشدة/شديدة (بنسبة أقل من 1% في حالة عامل التخثر الثامن؛ على الرغم من وجود تساهل إلى حد ما فيما يتعلق بهذه النسبة، وبنسبة 2% أو أقل في حالة عامل التخثر التاسع). لا يُستخدم العلاج الجيني مع المرضى الذين توجد لديهم مناعة مُسبقة لنواقل AAV الفيروسية. ومع ذلك، فقد تحقق لدى المرضى الذين شاركوا في تجربة شركة «UniQure» لعلاج حالات الهيموفيليا (ب) مستويات علاجية ملحوظة لعامل التخثر التاسع، وذلك على الرغم من ثبوت حملهم أجسامًا مضادة -وإن كانت بكمية منخفضة- لهذه النواقل الفيروسية؛ وسواء كان السبب في ذلك يرجع إلى انخفاض كمية الأجسام المضادة أم إلى النوع المصلي المستخدم؛ وهو الأمر الذي نهله تمامًا، إلا أنّ ذلك قد يشجّع على إشراك المرضى الذين يحملون مثبّطات لهذه النواقل -أو الذين سبق لهم حملها- في التجارب السريرية مستقبلًا. وقد أجرت شركة «Spark» تجربة سريرية لمعالجة هذه المشكلة، كما تعمل شركات أخرى على وضع بروتوكولات لإجراء تجارب سريرية في المستقبل للتغلب على هذا التحدي.

لا يُستخدم العلاج الجيني مع المرضى الذين توجد لديهم مناعة مُسبقة لفيروسات AAV، وكذلك مع المرضى المُصابين بحالات هيموفيليا متوسطة الشدة. لا يُستخدم العلاج الجيني مع المراهقين؛ حيث تواجهنا مشكلة تتعلق بصعوبة إدماج فيروسات AAV في خلاياهم المستهدفة؛ وهي خلايا الكبد في حالة الهيموفيليا، ممّا يؤدي إلى عدم حدوث تعبير جيني عن عوامل التخثر. وينطبق الأمر نفسه بطبيعة الحال على الأطفال الصغار؛ فكلما انخفض عمر المريض زادت احتمالية عدم فعالية العلاج.

على الرغم من عدم استخدام العلاج الجيني مع المرضى من الإناث، إلا إنّ هناك شركات تعمل حاليًا على وضع بروتوكولات لإجراء تجارب سريرية على استخدام هذا العلاج مع الإناث المُصابات بحالات هيموفيليا شديدة. كما أنّ هناك سؤالًا مطروحًا بشأن إمكانية إعادة علاج المرضى الذين تحقق لديهم تعبير جيني لفترة مؤقتة وتوقف بعدها، أو المرضى الذين شاركوا في مراحل مبكرة لتجارب سريرية ولم يؤدّ ذلك إلى تحقيق النتيجة العلاجية المرجوة؛ لكننا لا نملك إجابة لهذا السؤال حاليًا نظرًا لعدم إجراء أيّ تجارب سريرية لتقييم إمكانية إعادة العلاج.

ما مخاطر العلاج الجيني لمرض الهيموفيليا باستخدام فيروسات AAV؟ لدينا بالفعل حاليًا علاج جيني جيد لمرض الهيموفيليا. وإذا تحدّثنا عن مزايا هذا العلاج، فيمكننا بالتأكيد القول أنّ فوائده التي تعود على المرضى تفوق بدرجة كبيرة مخاطره المحتملة.

يمكن إجمال بعض مخاطر العلاج الجيني المعلومة لدينا فيما يلي:



يمكن أن يتسبب العلاج الجيني في حدوث تسمم كبدى قصير الأجل؛ وقد لوحظ حدوث ذلك لدى بعض المرضى في جميع التجارب التي أجريت حتى الآن. وقد عولجت تلك الحالات باستخدام جرعات ستيرويدات لمدة قصيرة الأجل. نحن نعلم -استنادًا إلى العديد من التجارب السريرية التي أجريت سابقًا- أنّ بعض المرضى قد احتاجوا لعلاج طويل الأجل بأدوية مثبّطة للمناعة؛ وهو ما يثير مخاوف بشأن حدوث تسمم كبدى. ستكون أجسام المرضى المُعالجين جينيًا أجسامًا مُضادة لنواقل AAV الفيروسيّة، ممّا سيحول دون إعادة إعطائهم جرعات إضافية بواسطة هذه النواقل.

لاحظنا وجود تباين كبير بين مستويات التعبير الجيني عن عامل التخثر في مختلف مجموعات المرضى، وهو ما يمكن تفسيره جزئيًا بتباين الاستجابات المناعية للخلايا التائية التي تستهدف قفيصة فيروس AAV، ولكننا لاحظنا أيضًا وجود التباين نفسه لدى بعض المرضى على الرغم من وجود هذه الاستجابات المناعية لديهم بدرجة منخفضة أو عدم وجودها على الإطلاق. وهناك نظريات مختلفة لتفسير أسباب حدوث ذلك؛ ومع ذلك فالأمر لا يزال مجهولًا لنا حتى الآن.

يمكن إجمال بعض المخاطر المجهولة للعلاج الجيني فيما يلي:

نحن لا نعلم مدى احتمالية حدوث تسمم كبدى طويل الأجل؛ وليس لدينا حتى الآن أي دليل يثبت إمكانية حدوث ذلك، لكن يتعين علينا دراسة هذه المسألة بشكل وافٍ لأهميتها الشديدة. معدّل اندماج الجينات العلاجية التي تنقلها فيروسات AAV -كما ذكرت سابقًا- في الخلايا المستهدفة ضعيف للغاية، وإذا أخذنا في الاعتبار الحجم الكبير للجرعات المُستخدمة حاليًا، فقد يشكل هذا الأمر خطورة حقيقية.

لذا، يجب علينا التأكّد من مراقبة جميع المرضى الذين يتلقون علاجًا جينيًا لأمراض مختلفة باستخدام فيروسات AAV؛ وأن نولي هذا الأمر اهتمامًا كبيرًا. ليس هناك أي دليل حتى الآن يثبت انتقال فيروسات AAV للخلايا الجنسية للمرضى. كما أنّ النتائج المنشورة للتجارب قبل السريرية لا تثبت حدوث ذلك في النماذج الحيوانية. وعلى الرغم من اكتشاف وجود فيروسات AAV مُفرزة عبر السائل المنوي لبعض المرضى المشاركين في بعض التجارب السريرية، إلا أنّه لم يثبت وجودها في خلاياهم الجنسية؛ لذا فالأمر مُطمئن حتى الآن.

وفي النهاية، يمكننا القول بإيجاز أنّ العلاج الجيني باستخدام فيروسات AAV أثبت نجاحه في زيادة مستويات عاملي التخثر الثامن والتاسع لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا. وقد ساعدت جميع المستويات العلاجية المحققة على تقليل استخدام المرضى لعوامل تخثر خارجية بديلة فضلًا عن الحدّ من حالات النزف التي يتعرّضون لها. لا توجد حتى الآن أيّ مخاوف تثير القلق بشأن سلامة العلاج الجيني للهيموفيليا؛ وذلك بناءً على نتائج التجارب السريرية التي أجريت حتى الآن. ومع ذلك، فنحن بحاجة إلى إجراء متابعة طويلة الأجل للمرضى الذين يخضعون لهذا العلاج لرصد أيّ علامات مثيرة للقلق فيما يتعلق بالسلامة.

على الرغم من وجود نتائج تشير إلى استمرارية تأثير العلاج الجيني لعدّة سنوات، إلا أنّنا بحاجة إلى مزيد من المعلومات لتقييم مدى فعالية هذا العلاج على المدى الطويل حتى نتسكّن من معرفة المدّة المتوقّعة لاستمرارية تأثيره. هل سيستمر تأثيره مدى الحياة؟ أم إنّ تأثيره سيكون مؤقتًا؟ نحن بحاجة إلى بيانات طويلة الأجل لمعرفة ذلك. كما يجب علينا استحداث أساليب جديدة لاستخدام فيروسات AAV وغيرها من النواقل الفيروسيّة في العلاج الجيني حتى نتسكّن من معالجة فئات أوسع من مرضى الهيموفيليا، بما في ذلك الأطفال الصغار.

شكرًا جزيلًا.

