التقدّم الطبي في مرض بومبي

في عام 1932 قام الطبيب الهولندي جوان كاسيانوس بومبي، المختص في علم الأمراض، بوصف حالة رضيع يبلغ من العمر 7 أشهر لديه تضخم في القلب توفي بعد فترة قصيرة من دخوله المستشفى. كانت هذه هي المرة َالأولى التي تُوصف فيها هذه الحالة التي أصبحت تُعرف لاحقًا باسم مرض بومبي (لمزيد من المعلومات عن حياة الطبيب بومبي راجع الملحق 1). بعد ثلاثين سنة، اكتشف عالم في بلجيكا أن أجسام الأشخاص المصابين بهذا المرض لا تحتوي إنزيم اسمه **حمض ألفا-غلوكوزيداز** أو **حمض المالتاز**. في العادة يتواجد هذا الإنزيم داخل حيز في الخلية يُعرف باسم **الجسيم الحال**. وكمثل كل الإنزيمات؛ لحمض ألفا غلوكوزيداز وظيفة محددة. فهو يساعد على تحليل الجليكوجين؛ وهو شكل من أشكال السكر التي يتم تخزينها في خلايا العضلات واستخدامها عندما يحتاج الجسم للطاقة. من دون هذا الإنزيم، يتراكم الجليكوجين في خلايا العضلات مما يسبب وهن في جميع عضلات الجسم. منذ اكتشاف الصلة بين حمض ألفا غلوكوزيداز ومرض بومبي والباحثون في جميع أنحاء يعملون على إيجاد سبل تحل محل الإنزيم المفقود. على الرغم من أننا لا نملك حتى الآن علاج شافي لمرض بومبي؛ إلا أن هناك طريقة علاج باستخدام إنزيم تعويضي (ERT) والذي يقوم بتزويد المرضى بحاجتهم من الإنزيم (ألفا غلوكوزيداز). يساعد الإنزيم البديل على تكسير الجليكوجين وإيقافه عن التراكم بشكل غير طبيعي في الخلايا.

العلاج ببدائل الإنزيم (ERT) هو علاج يهدف إلى استبدال إنزيم مفقود أو به نقص ملحوظ لدى الأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض بومبي. العلاج ببدائل الإنزيم ليس علاجًا شافيًا لمرض بومبي؛ أي أنه لا يصحح الجين المعيب الأساسي.

س: ما العلاج ببدائل الإنزيم؟ وكيف يمكن أن يساعد مرضى بومبي؟

ج: يعاني مرضى بومبي من نقص أو انعدام إنزيم ليزوزومي يُعرف باسم حمض ألفا غلوكوزيداز (GAA). تعمل طريقة العلاج بالإنزيم البديل على تعويض قلة أو انعدام إنزيم حامض ألفا غلوكوزيداز (GAA). وتستعمل طريقة العلاج بالإنزيم البديل في معالجة الأمراض الأخرى المتعلقة باضطرابات الاختزان في الجسيمات الحالة مثل النوع الأول من مرض غوشيه وفابري.

يُصنّع العلاج ببدائل الإنزيم باستخدام تكنولوجيا الحمض النووي المؤتلف؛ وهي عملية تسمح للعلماء بتغيير التركيب الجيني لكائن حي لإنتاج بروتينات بشرية من بينها الإنزيمات. تحدث هذه العملية على ثلاث مراحل:

المرحلة 1 - زراعة خلايا لإنتاج إنزيم بشرى:

يبدأ صنع العلاج ببدائل الإنزيم بإدخال الجين البشري لإنزيم حمض ألفا غلوكوزيداز (GAA) (الإنزيم الذي ينقص الأشخاص المصابين بمرض بومبي) في خط الخلية.

بمجرد أن تحتوي الخلايا على الجين، ستبدأ في تصنيع إنزيم GAA البشري. ولكي يحدث ذلك، يتم الاحتفاظ بالخلايا في ظروف خاصة في خزانات كبيرة تسمى المفاعلات الحيوية. يُزال السائل من المفاعل الحيوي يوميًا، ويُجمع الإنزيم الذي تنتجه هذه الخلايا من أجل تنقيته.

المرحلة 2 - تنقية الإنزيم:
يجب أن يستوفي العلاج ببدائل الإنزيم معايير عالية جدًا للنقاء والسلامة. يتم تنقية الإنزيم باستخدام عملية تُسمى كروماتوجرافيا العمود. وهي طريقة لتصنيف وعزل أجزاء من خليط لإزالة المواد غير المرغوب فيها. ترتفع درجة نقاء الانزيم عندما يتحرك الإنزيم من عمود كروماتوجرافي لآخر.

المرحلة 3 - التعبئة والتشطيب:
بعد التنقية، يتم وضع الإنزيم في قوارير زجاجية معقمة. بعد ملء القوارير، يتم وضعها في مجفف تجميد لمدة 48 ساعة تقريبًا. في مجفف التجميد، يتبخر الماء من الانزيم ويترك مادة جافة تشبه الكعكة. في هذا الشكل، يكون الإنزيم أكثر استقرارًا. وتجرى اختبارات متعددة خلال عملية التصنيع لضمان موافاة العلاج لأعلى المعايير. حتى أن كل قارورة تُفحص قبل توفيرها للمرضى.

إن صناعة العلاج ببدائل الإنزيم عملية معقدة وتستغرق أشهر ولا يمكن إتمامها إلا بعد سنوات عديدة من التطوير والاختبارات.

يُعطى العلاج ببدائل الإنزيم **في الوريد** (يُحقن مباشرة في مجرى الدم)؛ وبذلك يصل للعضلات ويُحلل الجليكوجين الذي يُسبب ضررًا عندما يتراكم في الخلايا. على الرغم من العلاج ببدائل الإنزيم ليس علاجًا شافيًا لمرض بومبي، إلا أنه قد يبطئ من تفاقم ضعف العضلات ويمكن أن يساعد في تحسين وظائف العضلات. إن العلاج ببدائل الإنزيم هو علاج طويل الأمد يتم إعطاؤه على فترات منتظمة. وتعتمد كمية الجرعة على وزن المريض.

هناك عدد من علاجات الجيل التالي المتاحة والتي تخضع للبحث. لمزيد من المعلومات، يُرجى الرجوع إلى قسم معلومات Pompe Connections، أو موقع IPA الإلكتروني، أو الاتصال بمنظمات المرضى الوطنية لديك.

س: ما المقصود بعملية تطوير علاجات جديدة؟
ج: إن عملية تطوير واختبار والحصول على موافقة لعلاجات جديدة تتضمن العديد من الخطوات المهمة وعادةً ما تستغرق ما يقرب من عشر سنواتٍ من التجارب القبل السريرية قبل الموافقة على استخدام دواء ما. وفي ما يلي وصف عام لمراحل تطوير الأدوية في الولايات المتحدة.

الاختبارات القبل السريرية:
تجرى الاختبارات القبل السريرية لتقييم درجة أمان العلاج تحت الدراسة قبل إعطاءه للبشر وتقييم تأثيره المحتمل على المرض. في هذه المرحلة؛ يقوم العلماء باختبار العلاج في أحد المختبرات على الحيوانات من أجل جمع بيانات السلامة وتقييم النشاط البيولوجي ضد المرض المستهدف.

التجارب السريرية:
التجارب السريرية هي دراسات بحثية تختبر مدى فاعلية الأساليب الطبية الجديدة على البشر. تجيب كل دراسة على أسئلة علمية وتُحاول إيجاد سبل أفضل لمنع ورصد وتشخيص أو علاج مرض ما. وتُجرى التجارب السريرية أيضًا لمقارنة علاج جديد بعلاج متاح.

لكل تجربة سريرية بروتوكول أو خطة عمل لإجرائها. تصف الخطة ما سيتم القيام به في الدراسة، وكيف سيتم إجراءها، وسبب أهمية كل جزء فيها. لكل دراسة قواعدها الخاصة حول من يمكنه المشاركة. تحتاج بعض الدراسات إلى متطوعين مصابين بمرض معين. تتطلب دراسات أخرى أشخاص أصحاء. وبعضها يتطلب رجال فقط أو نساء فقط.

التقدّم الطبي في مرض بومبي

في الولايات المتحدة تقوم لجنة مستقلة من الأطباء؛ وخبراء الإحصاء؛ وأفراد المجتمع بمراقبة والموافقة على البروتوكول. تقوم هذه اللجنة بالتأكد من أن المخاطر صغيرة وأن الفوائد المحتملة تستحق المحاولة.

تتكوّن التجارب السريرية من 4 مراحل:

المرحلة الأولى من التجارب السريرية

تُجرى المرحلة الأولى من التجارب السريرية لاختبار تدخل طبي حيوي جديد لأول مرة على مجموعة صغيرة من الأشخاص (على سبيل المثال، من 20 إلى 80 شخصًا) لتقييم السلامة (على سبيل المثال، لتحديد نطاق جرعة آمن وتحديد الآثار الجانبية). [2]

المرحلة الثانية من التجارب السريرية

تُجرى المرحلة الثانية من التجارب السريرية لدراسة تدخل في مجموعة أكبر من الأشخاص (عدة مئات) لتحديد الفعالية (أي ما إذا كانت تعمل على النحو المنشود) ولتقييم سلامتها بشكل أكبر. [2]

المرحلة الثالثة من التجارب السريرية

تُجرى المرحلة الثالثة من الدراسات لدراسة فعّالية التدخل لدى مجموعات كبيرة من المشاركين في التجربة (من عدة مئات إلى عدة آلاف) من خلال مقارنة التدخل بالتدخلات القياسية أو التجريبية الأخرى (أو بالرعاية القياسية غير التدخلية). تُستخدم المرحلة الثالثة من الدراسات أيضًا لمراقبة الآثار العكسية وجمع المعلومات التي ستسمح باستخدام التدخل بأمان. [2]

المرحلة الرابعة من التجارب السريرية

تُجرى دراسات المرحلة الرابعة بعد تسويق التدخل. تم تصميم هذه الدراسات لمراقبة فعّالية التدخل المعتمد لدى عامة الناس وجمع معلومات عن أي آثار عكسية مرتبطة بالاستخدام على نطاق واسع على مدى فترات زمنية أطول.[2]

بمجرد طرح العلاج في السوق، قد يتم إجراء دراسات إضافية لتقييم فعالية العلاج وسلامته أثناء الاستخدام الروتيني أو لتقييم فاعلية العلاج على عينات جديدة من المصابين بالمرض.[1]

س: ما فوائد ومخاطر المشاركة في تجربة سريرية؟

ج: بالنسبة للأمراض النادرة مثل مرض بومبي، قد تتيح المشاركة في التجربة البحثية مجال للاضطلاع على العلاجات التجريبية التي يمكن أن تحسن وتنقذ حياة المرضى أو تزيد من أعمارهم. قد يُوفر الاضطلاع المستفيض على وسائل المعالجة التجريبية

[1] فهم التجارب السريرية: http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand

[2] https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials

علاج للمرضى ذو الحالات الشديدة والذين قد لا يتأهلون بدون ذلك لمرحلة التجارب السريرية. يمكن أن تُعطي الدراسات العشوائية التي يلتحق بها عدد أكبر من المرضى (ولكن يتم توزيعهم على مجموعات مختلفة للمقارنة بين المعالجات) الأشخاص الذين يعانون من أمراض أقل شدة فرصة للبدأ بعلاج قبل أن تضعف العضلات لتصل لمرحلة العجز الضئيل. نظرًا لمراقبة صحتك عن كثب، فإن التسجيل في تجربة سريرية يمنحك أيضًا إمكانية الوصول إلى الرعاية الطبية من خبراء في مرض بومبي.

قبل أن تقرر المشاركة في التجارب السريرية، من المهم أن توازن بين المخاطر المحتملة والفوائد. اقرأ البروتوكول وتحدث مع مقدم الرعاية الصحية المتابع لك (أو مقدم الرعاية الصحية المتابع لطفلك) للحصول على فكرة أفضل عن فرص الحصول على قبول للمشاركة في التّجارب السريرية؛ وكم يستغرق من الوقت قبل أن تبدأ بالعلاج. فكّر في كيفية تأثير المشاركة في التجربة على صحتك، وعائلتك، ووظيفتك، وأي شيء آخر قد يهمك. من الضروري معرفة نوع الدعم الذي سيكون متاحًا إذا كنت ترغب في المشاركة. ومن الضروري أيضًا أن تتأكد ما إذا كان سيتم تغطية نفقاتك في حال كان يجب عليك السفر إلى حيث تُجرى الدراسة.

س: كيف يمكنني معرفة التجارب السريرية التي تجرى في منطقتي؟ يُرجى الاطلاع على قسم "المزيد من المعلومات" وكتيب Pompe Connections للعلاج الجيني.

تهدف هذه النشرة إلى تقديم معلومات عامة تتعلق بالموضوع الذي يتم تناوله. ويتم توزيعها كخدمة عامة من قبل الجمعية الدولية لمرض بومبي، مع العلم أن الجمعية لا تقدم أي خدمات طبية أو مهنية. يعتبر الطب علم مستمر التغيّر. إن الخطأ البشري والتغيرات في الممارسة تجعل من المستحيل تحقيق دقة متناهية عند تقديم مواد معقدة كهذه. يلزم تأكيد هذه المعلومات من مصادر أخرى، خاصةً طبيب المريض.