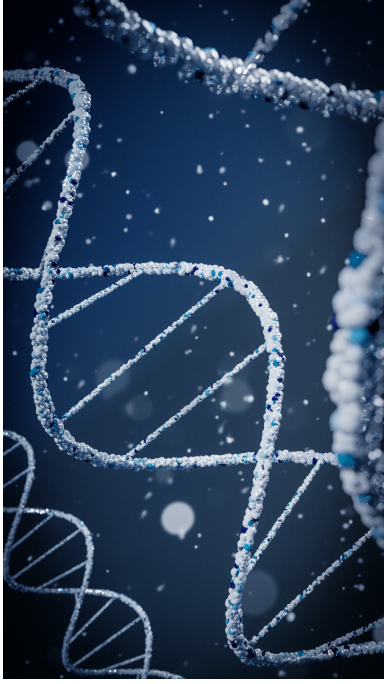




دليل إلى العلاج بالخلايا والعلاج الجيني



يُحدث العلاج الجيني ثورةً في الطب للأشخاص الذين يعانون من حالات مرضية نادرة تهدد حياتهم، مما يتيح لهم إمكانية التمتع بحياة أطول وأكثر صحة. في بعض الحالات، يمكن أن يوفر العلاج لمرة واحدة فوائد مدى الحياة. يجب أن توفر هذه العلاجات فوائد كبيرة للمرضى وأسرهم وللمجتمع على نطاق واسع.

العلاج الجيني هو الاسم الجماعي للعلاجات، حيث يتم إصلاح المادة الجينية للمريض أو إعادة هيكلتها للتأثير العلاجي.

يتمثل مفهوم العلاج الجيني في إصلاح مشكلة جينية من مصدرها. على سبيل المثال، في مرض وراثي (عادةً ما يكون متنحياً) تؤدي طفرة في جين معين إلى إنتاج بروتين غير وظيفي، ويمكن استخدام العلاج الجيني لتوصيل نسخة من هذا الجين لا تحتوي على الطفرة الضارة، وبالتالي تنتج بروتيناً وظيفياً. يُشار إلى هذه الاستراتيجية باسم العلاج ببدائل الجينات.

لا تزال العلاجات الجينية قيد البحث عن مرض بومبي، على الرغم من أن عمليات التطوير أصبحت مفهومة جيداً من خلال العلاجات المرخصة للأمراض الأخرى. تعد الأبحاث والتجارب السريرية مهمة للغاية، وقيمة للغاية، لضمان سلامة وفعالية هذه العلاجات على المدى الطويل. من المحتمل أن يستغرق الأمر عدة سنوات لتطوير علاج جيني ناجح لمرض بومبي قد يلبي أو لا يلبي التوقعات الحالية.

يتم تصنيف العلاج الجيني إلى نوعين

العلاج الجيني للخلايا الجسدية

في العلاج الجيني للخلايا الجسدية (SCGT)، تؤثر الجينات العلاجية على المريض فقط، ولا يرثها النسل. يمثل العلاج الجيني الجسدي البحث الأساسي والسريري السائد، والذي يُستخدم فيه الحمض النووي العلاجي لعلاج المرض. مثل هذه الاضطرابات الجينية الفردية، مثل مرض بومبي، هي مرشحة جيدة للعلاج للخلايا الجسدية.

الخط الجرثومي

في العلاج الجيني للخط الجرثومي (GGT)، يتم تعديل الخلايا الجرثومية (الحيوانات المنوية والبويضات وخلايا البويضة المخصبة) بإدخال جينات وظيفية في جيناتها. يؤدي تعديل الخلية الجرثومية إلى احتواء جميع خلايا الكائن الحي على الجين المعدل. وبالتالي، فإن التغيير قابل للتوريث وينتقل إلى الأجيال اللاحقة. تحظر العديد من الدول استخدام العلاج الجيني للخط الجرثومي على الإنسان لأسباب فنية وأخلاقية، ونظراً لعدم وجود معرفة كافية بالمخاطر المحتملة على الأجيال القادمة وزيادة المخاطر مقابل العلاج الجيني للخلايا الجسدية.

العلاجات الجينية لمرض بومبي

هناك حاليًا ثلاث استراتيجيات مختلفة للعلاج الجيني للخلايا الجسدية يجري استكشافها لمرض بومبي:

1. الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي (AAV)

للتكاثر، تُدخل الفيروسات مادتها الجينية إلى الخلية المضيفة، مما يحدد الأجهزة الخلوية للمضيف لاستخدامها كمخططات للبروتينات الفيروسية. يستغل العلماء ذلك عن طريق استبدال المادة الجينية للفيروس بمادة جينية علاجية.

في العلاج القائم على AAV، يتم استخدام غلاف الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي (AAV). هذا فيروس غير ضار. تمت إزالة الجينات المسببة للمرض من ناقل AAV بحيث لم يعد فعالاً، وتمت إضافة الجين المقصود. هناك أنواع فرعية مختلفة من AAV، والتي يُشار إليها برقم. على سبيل المثال، يستهدف النوع الفرعي AAV5 أو AAV8 الكبد ويستهدف النوع الفرعي AAV1 خلايا العضلات.

نادرًا ما يتم دمج بنية الناقل/الجين داخل الجينوم البشري (داخل الكروموسومات التي تحمل الحمض النووي) ولكنها تستمر ككيان كروموسومي إضافي. وهذا له عواقب لأنه عندما تنقسم الخلية، لا يتكرر بنية AAV مثل كل أنواع الحمض النووي الأخرى. لذلك، سيتم تخفيف فيروس AAV بمرور الوقت، مع انقسام الخلايا (مثل خلايا الدم الجذعية).

بالنسبة لمرض بومبي، سيتم عادةً تصميم العلاج لاستهداف خلايا الكبد أو العضلات. المخ محمي من الإصابة بالعدوى بواسطة غشاء يُعرف باسم الحاجز الدموي الدماغي (BBB) لذا من غير المتوقع أن تصحح هذه الأنواع من العلاجات الجينية لـ AAV الخلايا المريضة في المخ أو الجهاز العصبي المركزي (CNS). هناك ناقلات AAV أخرى يمكن أن تستهدف الدماغ، ولكن لا يتم النظر فيها حاليًا في علاج مرض بومبي.

سيتم إعطاء العلاجات الجينية لـ AAV بشكل عام كتسريب وريدي (IV) واحد لمرة واحدة، على الرغم من أنه من المحتمل أن تصر الأنظمة الصحية على المراقبة المنتظمة لسنوات عديدة بعد التسريب.

يشمل نوعا العلاجات الجينية لـ AAV:

الكبد المستهدف

توفر هذه العلاجات الحمض النووي العلاجي للكبد لإنتاج نسخة صحية باستمرار من الإنزيم الناقص في مرض بومبي (ألفا غلوكوسيداز أو GAA). ثم يتم توصيل هذا الإنزيم الصحي إلى الخلايا في الجسم (باستثناء الجهاز العصبي)، خاصة خلايا العضلات، على غرار التسريب المستمر للعلاج بيدائل الإنزيم (ERT).

العضلات المستهدفة

توفر هذه العلاجات الحمض النووي العلاجي مباشرةً لخلايا العضلات (الألياف) لتجاوز الخلل الجيني في الحمض النووي للعضلات. يجب أن تكون خلايا العضلات المعالجة قادرة على إنتاج إنزيم GAA لاستعادة وظيفة العضلات الطبيعية ووقف تقدم المرض.

مزايا العلاجات الجينية لـ AAV

- توصيل الجين بطريقة سهلة نسبيًا
- نادرًا ما يتم دمجها في الحمض النووي المضيف
- فرص الإصابة بالورم ضعيفة
- مستقل عن طفرة إنزيم GAA لدى المريض

عيوب العلاجات الجينية لـ AAV

- سيتم تطوير الاستجابة المناعية لناقل AAV بحيث لا يمكن تكرار العلاج
- لن يكون جميع المرضى مؤهلين بسبب الأجسام المضادة الموجودة مسبقًا

دليل إلى العلاج بالخلايا والعلاج الجيني

- سيفقد العلاج الفعالية بمرور الوقت.
- يمكن أن تحدث سُمية الكبد بجرعات فيروسية عالية
- سيتم تخفيف فيروس AAV لدى الأطفال من خلال نمو الطفل بمرور الوقت.
- لا يمكن علاج مرضى بومبي الطفلي التقليدي عبر الكبد قبل سن 4 سنوات تقريبًا بسبب نمو العلاج وتخفيفه
- صعوبة الوصول إلى الدماغ.

2. العلاج الجيني بالفيروسات البطيئة

العلاج الجيني بالفيروسات البطيئة هو تقنية تقوم بأخذ الخلايا الجذعية للمريض من نخاعه العظمي، وتعديلها خارج الجسم (خارج الجسم الحي) في بيئة معقمة، ثم تستبدل الخلايا المعدلة مرة أخرى إلى الجسم. ونظرًا لأن التقنية تنطوي على تعديل دائم للخلايا الجذعية، فإنها لديها القدرة على توفير علاج مدى الحياة بعد تدخل واحد. كما يوفر تأثيرًا علاجيًا في الجهاز العصبي المركزي. يتم تقديم مثال حديث من خلال موافقة وكالة الأدوية الأوروبية على العلاج الجيني بالفيروسات البطيئة لعلاج الجهاز العصبي المركزي في مرض حثل المادة البيضاء المتبدل اللون، وهو اضطراب مرتبط بمرض بومبي.

تتضمن عملية العلاج عدة خطوات قد يستغرق لإكمالها بضعة أسابيع:

1. تجهيز الجسم بحيث يتم إطلاق الخلايا الجذعية المأخوذة من نخاع العظم في مجرى الدم.
2. إزالة الدم من المريض لجمع ما يكفي من الخلايا الجذعية المأخوذة من نخاع العظم.
3. تعديل الخلايا الجذعية التي تم جمعها في منشأة معقمة عن طريق إدخال ناقل فيروسي بطني يحتوي على الجين العلاجي.
4. تحضير نخاع العظم باستخدام عامل تكييف مسبق مثل بوسولفان.
5. إعطاء تسريب وريدي (IV) للخلايا الجذعية المعدلة المأخوذة من نخاع العظم
6. يصبح نخاع العظم مصنعًا حيًا للبروتين العلاجي من خلال توفير مصدر مستمر لعلاج ببدائل الإنزيم في الدم.
7. تمر الخلايا المشتقة من نخاع العظم بالحاجز الدماغي الدموي وتفرز البروتين العلاجي في الجهاز العصبي المركزي.

مزايا العلاجات الجينية بالفيروسات البطيئة

- تدخل واحد للعلاج مدى الحياة
- يمكنه أيضًا علاج الجهاز العصبي المركزي
- مستقل عن طفرة إنزيم GAA
- أظهر أمانًا في تجارب سريرية متعددة لأمراض أخرى وتمت الموافقة عليه مؤخرًا لعلاج مرض حثل المادة البيضاء المتبدل اللون
- يجب أن يكون مناسبًا لمرضى بومبي الطفلي التقليدي بغض النظر عن العمر
- عدم استبعاد المرضى بناءً على الأجسام المضادة للفيروسات

عيوب العلاجات الجينية بالفيروسات البطيئة

- يندمج في الحمض النووي للخلايا الجذعية المأخوذة من نخاع العظم: جرعة منخفضة تُستخدم لتقليل خطر تلف الحمض النووي.
- تُعد عوامل التكييف المسبق باضعة وتتطلب جرعات دقيقة لتجنب الآثار الجانبية. هذا الإجراء جزء من أنظمة زراعة نخاع العظم القياسية التي تعتبر، حتى الآن، هي إجراءات سريرية تُطبَّق في جميع أنحاء العالم، وهي آمنة جدًا.

3. النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ (ASO أو AON)

النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ قادرة على التأثير على معالجة الحمض النووي الريبوزي وتعديل التعبير عن البروتين. يمكن تطبيق هذا النوع من العلاج على طفرات GAA التي تؤثر على معالجة الحمض النووي الريبوزي على سبيل المثال. في مرضى بومبي متأخر الظهور من أصل أوروبي، يحمل حوالي 90% من جميع المرضى نفس طفرة GAA (IVS1) $c.-32-13T>G$ التي تؤثر على معالجة الحمض النووي الريبوزي (RNA). تم توليد النوكليوتيدات

دليل إلى العلاج بالخلايا والعلاج الجيني

الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ التي يمكنها تصحيح معالجة الحمض النووي الريبوزي في الخلايا من مرضى IVS1، وكذلك للمرضى الذين يعانون من طفرات أخرى أكثر ندرة.

المربع 1: الحمض النووي الريبوزي هو النسخة المصنوعة من الحمض النووي والتي يتم إنتاج البروتين منها. الحمض النووي الريبوي، مثل البروتين، قصير العمر ويجب إنتاجه عند الطلب لإنتاج البروتين. الحمض النووي الريبوزي لا يغير الحمض النووي، بل هو مجرد نسخة منه. بعد الاستخدام، يتدهور. لذلك يجب أيضًا إعطاء النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ التي تُعدّل (تصحح) الحمض النووي الريبوزي على أساس منتظم. يتم تعديل النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ كيميائيًا لتعزيز استقرارها؛ بمجرد أن تستوعبها الخلايا، تصبح أكثر استقرارًا بكثير مقارنةً بالبروتينات. لذلك من المتوقع أنه عند تطبيقه في العيادة، تحتاج النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ إلى تسريبات منتظمة أقل تكرارًا مقارنةً بالعلاج ببدائل الإنزيم.

مزايا النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ العلاجية لمرض بومبي

- استعادة إنتاج بروتين GAA الطبيعي
- آلية مختلفة عن العلاج ببدائل الإنزيمات وبالتالي يمكن أن تكون مفيدة للمرضى الذين لا يستجيبون بشكل جيد للعلاج ببدائل الإنزيمات
- قد يكون الجمع بينه وبين العلاج ببدائل الإنزيمات ممكنًا
- ذات صلة لمعظم المرضى الذين يعانون من مرض بومبي متأخر الظهور من أصل أوروبي حيث يحمل هؤلاء طفرة IVS1 التي يمكن تصحيحها باستخدام النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ

عيوب النوكليوتيدات الصغيرة المعاكسة لاتجاه النسخ العلاجية لمرض بومبي

- إعطاء العلاج مدى الحياة - ليس علاجًا يُؤخذ مرة واحدة
- الآثار الجانبية غير المعروفة في هذا الوقت
- غير مناسب لمرضى بومبي الطفلي التقليدي
- طفرة محددة: فقط المرضى الذين لديهم طفرة معينة

الاستجابة المناعية للعلاجات الجينية

كما هو الحال مع العلاجات الأخرى، مثل العلاج ببدائل الإنزيمات (ERT)، قد تحدث استجابة للجسم المضاد للعلاجات الجينية. في الحالات الخفيفة، يمكن التعامل معها بالعقاقير الشائعة حتى تهدأ الأعراض، ولكن قد يطور بعض الأشخاص أجسامًا مضادة معادلة للعلاج مما يمنع المادة الفعالة من العمل كما ينبغي.

يتم إجراء البحث لفهم استجابة الأجسام المضادة للعلاجات الجديدة ومن المحتمل تطوير تدابير لمنع الأجسام المضادة أو إزالتها أثناء العلاج. سيزيد ذلك من تعقيد بروتوكولات العلاج الجيني، ولكن يجب أن يكون مطلوبًا فقط في أثناء العلاج، لذلك بالنسبة لمعظم الأشخاص، مرة واحدة فقط في حياتهم.

من أمثلة العلاج لإدارة الأجسام المضادة فسادة البلازما، أو تبادل البلازما العلاجية (TPE). وهي عملية نقل دم يتم فيها سحب دم المريض من وريد، ويتم استبدال البلازما التي تحتوي على الأجسام المضادة ببلازما مفلترة أو غير متأثرة، ثم يتم استبدال الدم. يتوفر مثال على هذه العملية هنا:

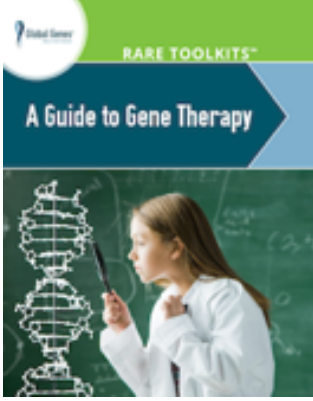
<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

قراءة المزيد حول العلاج بالخلايا والعلاج الجيني

هناك عدد متزايد من الموارد عبر الإنترنت لمعرفة المزيد عن الخلايا والعلاجات الجينية. يمكن لمنظمة بومبي الوطنية أن تزودك بالمعلومات ويمكنك العثور على مزيد من المعلومات على المواقع الإلكترونية مثل:

1. كتيب علم العلاج الجيني - يمكنك تنزيل هذا الكتيب من

<https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>



2. هذا الفيديو من ASGCT:

www.asgct.org/education/pompe-disease

3. مجموعة أدوات Global Genes التي تركز على العلاج الجيني

<https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>

العلاج الجيني: تمت الإجابة عن أسئلتك

فيديو مقدم في شكل أسئلة وأجوبة، مقدم من المنظمة الوطنية للاضطرابات النادرة (NORD).



أحدث إضافة إلى مكتبة فيديوهات NORD للأمراض النادرة هي مجموعة من أربعة مقاطع فيديو حول تعديل الجينوم.

معلومات عن التجارب السريرية

هناك العديد من المجموعات البحثية التي تبحث العلاج الجيني لمرض بومبي، كل منها في مراحل مختلفة. قد تم بالفعل اختبار بعض هذه العلاجات المحتملة في التجارب السريرية بينما لا يزال بعضها الآخر في مرحلة ما قبل السريرية ويتم اختباره على الحيوانات.

يمكن العثور على معلومات حول الدراسات البحثية التي تختار مرضى بومبي على المواقع الإلكترونية الدولية والوطنية، على سبيل المثال:

▪ www.ClinicalTrials.gov
▪ www.clinicaltrialsregister.eu

وعلى موقع IPA الإلكتروني على www.worldpompe.org.

شكر وتقدير

نود أن نشكر مستشارينا الطبيين على مساهماتهم ومراجعة هذه الوثيقة:

الدكتور بيم بيجنابيل، المركز الطبي لجامعة إراسموس، روتردام، هولندا.

البروفيسور الفخري أرنولد ريويسر، المركز الطبي لجامعة إراسموس، روتردام، هولندا.

إخلاء المسؤولية: لا تصادق IPA على أي من المنتجات أو الأدوية أو العلاجات أو المعلومات الواردة في هذه الصفحات. المقالات الموجودة على موقع IPA مخصصة لأغراض إعلامية فقط. ننصحك بشدة بمناقشة جميع الأدوية و/أو العلاجات و/أو المنتجات مع طبيبك.