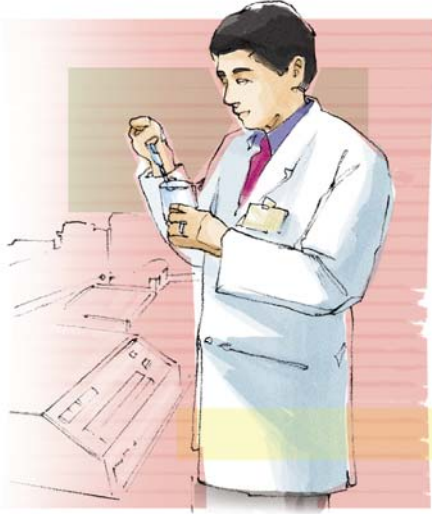




التقدم الطبي في علاج مرض بومب



في عام 1932 قام الطبيب الهولندي جي سي بومب المختص في علم الامراض 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 لاحقاً باسم مرض بومب (لمزيد من المعلومات عن حياة الطبيب بومب راجع الملحق 1). بعد ثلاثين سنة أكتشف عالم في بلجيكا أن أجسام الأشخاص المصابين بهذا المرض لا تحتوي انزيم اسمه أسيد ألفا-جلوكوسيديز أو حمض ملتانز.

في العادة يتواجد هذا الانزيم داخل حيز في الخلية يُعرف باسم الجسيم الحال. وكمثل كل الأنزيمات،

لحامض 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 بومب والباحثون في جميع أنحاء يعملون على إيجاد سبل لحل محل الانزيم المفقود.

على الرغم من أننا لا نملك حتى الآن علاج شافي لمرض بومب، إلا أن هناك طريقة علاج باستخدام انزيم تعويضي (ERT) يُدعى مايوزايم والذي يقوم بتزويد المرضى بحاجتهم من انزيم ألفا غلوكوزيداز. إن مادة ألفا غلوكوزيداز الفعالة في مايوزايم هي نسخة عن ألفا غلوكوزيداز البشري، ويتم انتاجها بطريقة تُعرف باسم "تكنولوجيا الحمض النووي المؤتلف". يساعد الانزيم البديل على تحليل الجليكوجين ويُوقف تراكمه الغير طبيعي في الخلايا. منحت المفوضية الأوروبية بتاريخ 29-3-2006 ترخيص لتسويق مايوزايم في كل أنحاء أوروبا. كما وقامت مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية بتاريخ 28-4-2006 بترخيص تسويق مايوزايم (ألفا غلوكوزيداز) في الولايات المتحدة الأمريكية.

من المفترض أن يعمل مايوزايم كبديل للانزيم المفقود أو الموجود بكميات ضئيلة جداً لدى الأشخاص المصابين بمرض بومب. طريقة العلاج هذه تُسمى العلاج البديل أو (ERT). ولا تُعد علاج شافي للمرض، فهي لا تقوم بتعديل الخلل الوراثي الكامن. 1. توضح هذه النشرة التطورات الطبية التي قد تُقودنا إلى طرق علاجية معتمدة أخرى لكل شخص مصاب بمرض بومب.

سؤال: ما هو "علاج الانزيم البديل"؟ وكيف يمكن أن يساعد مرضى بومب؟

جواب: يعاني مرضى بومب من نقص أو انعدام انزيم ليزوزومي يُعرف باسم حامض ألفا غلوكوزيداز (GAA). تعمل طريقة العلاج بالانزيم البديل مايوزايم على تعويض قلة أو انعدام انزيم حامض ألفا غلوكوزيداز (GAA). وتستخدم طريقة العلاج بالانزيم البديل في معالجة الأمراض الأخرى المتعلقة بنقص ليزوزومي مثل النوع الأول من مرض غويشة وفابري. 2
يُصنع مايوزايم باستخدام تقنية تُعرف بـ"تكنولوجيا الحمض النووي المؤتلف"، وهي عملية يقوم بها العلماء بتغيير تركيب كائن حي لغايات إنتاج بروتينات بشرية من بينها الانزيمات. تضم هذه العملية التي تتم في منشآت جنزايم ثلاث مراحل:

المرحلة الأولى: زراعة خلايا لإنتاج انزيم بشري

تبدأ عملية إنتاج مايوزايم بزراعة جين بشري مسؤول عن إنتاج انزيم حامض ألفا غلوكوزيداز (GAA) في خلايا مبيض الهامستر الصيني. ويبدأ إنتاج انزيم GAA البشري حالما تُزرع خلايا الجين. ومن أجل هذه الغاية توضع الخلايا في ظروف خاصة داخل خزانات كبيرة تسمى المفاعلات الحيوية. يُزال السائل من المفاعل الحيوي يوميا، ويُجمع الانزيم المُنتج من أجل تنقيته.

المرحلة الثانية: تنقية الانزيم

يجب أن تستوفي مايوزايم معايير عالية جدا للنقاء والسلامة. يُنقى الانزيم باستخدام عملية تسمى "كروماتوجرافيا العمود" وهي طريقة لتصنيف وعزل اجزاء من خليط لإزالة المواد الغير المرغوب فيها. ترتفع درجة نقاء الانزيم كلما تنقل من عمود كروماتوجرافي لآخر.

المرحلة الثالثة: التعبئة والإنهاء

بعد التنقية، يُوضع الانزيم في قوارير زجاجية معقمة. تُوضع القوارير بعد تعبئتها في مجفف تجفيد لمدة 48 ساعة. في مجفف التجفيد، يتبخر الماء من الانزيم ويترك مادة جافة تشبه الكعكة. يكون الانزيم بهذا الشكل أكثر استقرارا. وتجرى اختبارات متعددة خلال عملية التصنيع لضمان موافاة مايوزايم لأعلى المعايير. حتى أن كل قارورة تُفحص قبل توفيرها للمرضى.

إن صناعة مايوزايم عملية معقدة وتستغرق أشهر ولا يمكن إتمامها إلا بعد سنوات عديدة من التطوير والاختبارات. 3 يُحقن مايوزايم مباشرة بالوريد، وبذلك يصل للعضلات ويُحلل الجليكوجين الذي يُسبب ضرراً عندما يتراكم في الخلايا. يُعتبر علاج الانزيم البديل علاج طويل المدى يُعطى على فترات منتظمة (مرة بالأسبوع أو مرتين بالشهر). تعتمد كمية الجرعة على وزن المريض.

حالياً، مايوزايم علاج مُرخص ومتوافر بكميات تجارية في العديد من البلدان حول العالم.

لمرضى الولايات المتحدة الأمريكية فقط:

سُوق مايوزايم في الولايات المتحدة الأمريكية تحت اسم مايوزايم (160L) و لميوزايم (4000L). يعود سبب تغيير الاسم من مايوزايم إلى لميوزايم لإصرار إدارة الغذاء والدواء على أن إنتاج مايوزايم على نطاق واسع (4000L) تم في مفاعلات بيولوجية ذات خصائص بيوكيميائية مختلفة قليلا عن مايوزايم الأصلي (160L) الذي أُنتج على نطاق أصغر، وبالتالي يجب أن يُصنف باسم مختلف.

التقدم الطبي في علاج مرض بومب

وسيشار في هذا الكتيب لكل من مايوزايم ولمايوزايم باسم مايوزايم.

المعلومات في هذا الكتيب هي عن التطور الطبي في علاج مرض بومب. وتم الحصول عليها من شركات التقنية الحيوية وهي تعكس فلسفة الشركة.

سؤال: ماذا يُقصد بـ NeoGAA؟ وما هي آلية عمله؟

جواب: NeoGAA هو جزيء بحث وهو الاسم الداخلي لمشروع علاج الانزيم البديل المؤتلف لشركة جنزايم المرشح للتطوير لعلاج مرضى بومب. وهو مصمم لتحسين توصيل انزيم حمض ألفا غلوكوزيداز المؤتلف (rhGAA) لجسيمات الحال في خلايا العضلات عن طريقة زيادة مانوز-6- فوسفات الكربوهيدرات على سطح جزيئة البروتين لاستهداف مستقبلات مانوز-6- المسؤولة عن الامتصاص الخليوي.

وقد أجرت شركة جنزايم بحوث مستفيضة على مدى عدة سنوات بهدف زيادة فاعلية تأثير rhGAA على خلايا العضلات. وقد نُشر العديد من الأوراق العلمية حول الدراسات التي أجريت على استخدام NeoGAA في نموذج فأر بومب والتي أظهر قدرته على إزالة الجليكوجين من أنسجة العضلات بفاعلية أكبر من مايوزايم (ألفا-جلوكوسيداز). وهناك نتائج أخرى من نموذج فأر بومب أظهرت أن NeoGAA قد زاد قوة ووظيفة العضلات بشكل أكبر جدا من مايوزايم. 4

وتعكف جنزايم على استكمال حزمة البيانات اللازمة التي توثق تطبيق الفحص دواء جديد (IND) لـ NeoGAA من أجل الشروع في تجارب سريرية لتقييم سلامة وفعالية استخدام NeoGAA.

سؤال: ما هي دراسة EMBASSY؟

جواب: EMPASSY هي دراسة تقوم بها جنزايم تقوم فيها باستخدام ألفا-جلوكوسيداز على البالغين من المصابين بمرض بومب، وهي اختصار لعبارة:

Exploratory Muscle Biopsy and Biomarker Assessment Study

أي (دراسة اكتشاف خزعة العضلات وتقييم العلامة البيولوجية). تهدف الدراسة لتقييم مدى إزالة الجليكوجين من الأنسجة العضلية في البالغين الذين يعانون من مرض بومب من خلال تحليل الأنسجة، والتصوير والعلامات البيوكيميائية. تم تصميم هذه الدراسة لمعرفة المزيد عن استجابة المريض لعلاج الانزيم البديل ويمكن أيضاً أن تساعد في تصميم التجارب السريرية للدراسات المستقبلية لمرض بومب. للمزيد من المعلومات يرجى زيارة موقع Clinicaltrials.gov أو سجل الاتحاد الأوروبي للتجارب السريرية. 5

سؤال: ما هو BMN 701؟ وكيف يعمل هذا العلاج؟

جواب: قامت شركة بيومارين الدوائية (BioMarin) بتاريخ 17 أغسطس 2010 بامتلاك شركة زيستور (ZyStor) لانتاج العلاجات وهي شركة خاصة تعمل في مجال التكنولوجيا الحيوية وتطوير طرق المعالجة بالانزيم البديل لعلاج اضطرابات التخزين الليزوزومية. في ذلك الوقت أصبح 701-ZC يعرف باسم 701-BMN. وفي 30 آب، 2010 تلقت BioMarin موافقة من ادارة الغذاء و الدواء الأمريكية لصناعة دواء

كجزء من تقييمهم للدواء اليتيم، خلّصت إدارة الغذاء والدواء أن BMN-701 مختلف بما فيه الكفاية عن ألفا غلوكوزيداز (مايوزايم) مما يسمح بعمل دواء وحيد مميز. لهذا السبب كان الإشراف السريري على ألفا غلوكوزيداز غير ضروري لضمان حصرية الدواء اليتيم ل BMN 701.

ومن المحتمل أن ل BMN-701 القدرة على توصيل أنزيمات أكثر لجسيمات الحالة مقارنة بطرق استهداف مانوز -6- الفوسفات التقليدي باستخدام تكنولوجيا (GILT) .

إن تكنولوجيا الإستهداف الليوزومية بارتباط بالجليكوزيل المستقلة (GILT) هي تكنولوجيا الإستهداف الأولى التي تعتمد على البيبتيد والتي تعمل على إيصال الإنزيم البديل بفاعلية إلى الجزء الليوزومي من الخلية في العديد من الأنسجة. إن BMN 701 بروتين مؤتلف يشمل تكنولوجيا (GILT) مركبة مع حامض ألفا غلوكوزيداز، مما يوفر بالتالي فاعلية وصول أكبر للإنزيم البديل. تبين بعد التجارب قبل سريرية أن BMN 701 آمن وفعال جدا. وعند تجربته على حيوانات أعطيت جرعة أصغر من تلك العلاجات المرخص بها لمرض بومب ظهرت فاعليته قبل سريرية. ويُتوقع أن يُجرب BMN 701 لأول مرة على البشر ستكون على المرضى الذين أصيبوا بمرض بومب بمرحلة متأخرة.7

تُعد موافقة ادارة الغذاء والدواء الأمريكية على تجربة BMN 701 خطوة مهمة لتطوير علاج محسن لمرضى بومب. وستُظهر الدراسات السريرية ما إذا كان الأسلوب العلاجي الجديد لديه نفس التأثير على البشر كما ظهر بالتجارب قبل سريرية.8

إن كنت ترغب بمعرفة المزيد عن قانون الدواء اليتيم، قم بزيارة الموقع التالي:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094512.pdf>

سؤال: ما المقصود ب "المقترن الدوائي العلاجي"؟

جواب: تعكف شركة أميوكس (Amicus) للعلاجات على تطوير أدوية مقترنة ذات جزيئات صغيرة تُعطى عن طريق الفم. تنطوي تكنولوجيا المقترن الدوائي على استخدام جزيئات صغيرة تقوم بربط وتثبيت بروتينات مختارة داخل الخلية مما يؤدي إلى تحسين طبي، وانتقال، ونشاط البروتين. تقوم شركة أميوكس ضمن برنامجها على إنتاج دواء لمرض بومب بعمل تجارب لاستخدام المقترن الدوائي AT2220 لغايات لربط جزيئات انزيم GAA (حامض ألفا غلوكوزيداز أو حامض غلوكوزيداز) الغير مستقلة. وبالتالي استعادة وظيفته البيولوجية وهي تحليل طبقة الجليكوجين في الجسيمات. ما زالت أميوكس مستمرة في تطوير برنامجها لتقييم استخدام المقترن الدوائي بالإضافة إلى نظام علاج الانزيم البديل لغايات توسيع مجال تكنولوجيا العلاج المقترن.9

تستهدف تكنولوجيا المقترن الدوائي مرض جيني بشري ينتج من سوء طبي البروتينات. تستخدم شركة أميوكس أدوية ذات جزيء صغير أو "مقترن" يقوم باختيار بروتين مستهدف وربطه وزيادة استقراره. يساعد ربط الجزيء الوسيط البروتين أن يأخذ شكله الصحيح ذو الثلاث أبعاد. يسمح هذا للبروتين

تنتج بعض الأمراض التي تصيب الإنسان من طفرات في بعض الجينات. وفي الكثير من الحالات يؤدي ذلك إلى إنتاج بروتينات ضعيفة الإستقرار. قد لا تكون هذه تأخذ هذه البروتينات المشوة شكلها ثلاثي الأبعاد الصحيح وتسمى بالعادة في حالتها هذه بروتينات مشوة. يُميز الخلايا البروتينات المشوة بالعيوب الموجودة فيها، وبالتالي يتم استبعادها قبل وصولها لموقعها المحدد في الخلية. إن قلة النشاط الحيوي في تلك البروتينات أو انعدامه بالكامل يؤدي إلى قصور في الوظيفة الخلية، وفي النهاية إلى المرض. يُعد اضطراب التخزين الليزوزومي، ومرض فابري، وغوشية، وبومب أمثلة قليلة يكون سبب المرض الرئيسي فيها هو عيب في طي البروتين.

بالإضافة إلى النهج الأحادي في معالجة مرض فابري، تقوم أميوكس بتقييم استخدام المقترن الدوائي بالإضافة لنموذج علاج الانزيم البديل كنوع من التوسع في استخدام تكنولوجيا المقترن لمعالجة اضطرابات التخزين الليزوزومية. تم ترسيخ مفهوم مدعم بالأدلة قبل السريرية لمرضي فابري وبومب.

المزوجة بين المقترن الدوائي و علاج الانزيم البديل

تحدثت أميوكس سابقا عن نتائج ما قبل سريرية واعدة تُظهر أن المزوجة بين المقترن الدوائي وعلاج الانزيم البديل يساهم في التغلب على أوجه القصور الرئيسية لنموذج علاج الانزيم البديل. ظهر في الدراسة أن إضافة المقترن الدوائي يمنع فقدان نشاط علاج الانزيم البديل في الدورة الدموية، ويزيد من امتصاص الأنسجة، ويتخلص من طبقة كبيرة من الجليكوجين في النماذج الحيوانية التي جُرب العلاج عليها. وترعى الشركة حاليا المرحلة الثانية أ من الدراسة السريرية لأسلوب المعالجة بالمزوجة بين AT1001 وعلاج الانزيم البديل في علاج مرض فابري.

نبذة عن AT2220

تُظهر البيانات من المرحلة الأولى من الدراسات التي أجريت على 72 من المتطوعين الأصحاء أن تأثير جميع الجرعات من AT2220 كان بشكل عام آمن ومُتحمل، ولم تظهر أي حالات خطيرة بسبب الدواء. وبناءً على هذه البيانات وبيانات السلامة المُشجعة التي ظهرت في التجارب القبل سريرية، بدأت أميوكس بالمرحلة الثانية من التجارب السريرية ل AT2220 كعلاج أحادي للبالغين المصابين بمرض بومب. والذي شمل علاج أولي باستخدام جرعة كبيرة من AT2220. ظهرت على اثنين من المرضى في التجربة أعراض سلبية صُنفت على أنها خطيرة وقد تكون لها علاقة بالعلاج باستخدام AT2220، ونتيجة لذلك توقف العمل على هذا العلاج في يناير 2009، وعاد المرضى بالتالي لنقطة البداية. قامت أميوكس بعمل تحقيق مفصل بهذه الأحداث شملت التجارب القبل السريرية الإضافية والمرحلة الأولى من الدراسات وقررت في النهاية أن تستمر في تطوير المزوجة بين AT2220 والعلاج الانزيمي البديل وعدم استخدامه لوحده فقط. 11

أدت المعلومات الناتجة من دراسات الشركة ونقاشاتها مع إدارة الغذاء والدواء الأمريكية إلى رفع المنع عن AT2220 في آذار 2011. ما زال مشروع أميوكس على مرض بومب يتقدم، ومن المتوقع أن تبدأ المرحلة الثانية أ من التجارب السريرية والمقترن الدوائي والميوزيم في النصف الثاني من عام 2011.

سؤال: ما هو العلاج الجيني؟ وكيف يمكن أن يساعد مرضى بومب؟

جواب: ظهر مفهوم العلاج الجيني في أواخر 1970s بعد تطوير تكنولوجيا الحمض الجيني المؤتلف. حالياً، يجري تقييم العديد من أساليب العلاج الجيني في النماذج الحيوانية من الأمراض البشرية والتجارب السريرية. وعلى الرغم من عدم وجود تطبيقات ناجحة تماماً من العلاج الجيني، إلا أنه قد تم إحراز تقدماً كبيراً في هذا المجال.

تُعتبر الجينات لبنات بناء الوراثة وتنتقل من الأباء للأبناء، فهي تحتوي على تسلسل محدد من القواعد (الأدينين [A]، الثايمين [T]، السيتوزين [C]، وجوانين [G]) التي تضم ترميز تعليمات حول كيفية صنع البروتينات. على الرغم من أن الإهتمام الكبير الذي تحظى به الجينات، إلا أن البروتينات هي التي تؤدي معظم وظائف الحياة، وحتى أنها تُشكل الهياكل الخلية. تحدث الاضطرابات الوراثية عندما يحدث تغيير على الجينات بحيث تصبح البروتينات المشفرة غير قادرة على أداء وظائفها الطبيعية.

يُعتبر العلاج الجيني تقنية لتصحيح الجينات التي تحمل عيباً وتسبب تطور المرض.

بعض أنواع الفيروسات المختلفة والتي تعمل كناقلات للعلاج الجيني:

- **الفيروسات الارتجاعية:** وهي فئة من الفيروسات التي تستطيع أن تعمل نسخ من الحمض النووي المزدوج من جينوم الحمض النووي الريبي الجينوم الخاص بها. إن نسخ الجينوم تلك تستطيع أن تندمج في صبغيات الخلايا المضيفة. يُعد فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) فيروس ارتجاعي.
- **الفيروسات الغدية:** وهي فئة من الفيروسات ذات جينوم ذو حمض نووي مزدوج وتُسبب التهابات في الجهاز التنفسي والمعوي، والعين لدى البشر. ويُعد الفيروس المسبب لنزلات البرد مثال على هذا النوع من الفيروسات.
- **الفيروسات المرتبطة بالغدية:** وهي فئة صغيرة من الفيروسات ذات الحمض النووي الأحادي التي يمكنها إضافة موادها الجينية في موقع معين على الكروموسوم 19.

سؤال: ما هي العوامل التي منعت العلاج الجيني من أن يصبح وسيلة معالجة فعالة لمعالجة الأمراض الوراثية؟

جواب: لقد منعت العوامل التالية العلاج الجيني من أن يصبح أداة فعالة لمعالجة الأمراض الوراثية:

- **طبيعة العلاج الجيني قصيرة المدى:** قبل أن يصبح العلاج الجيني علاجاً دائماً لأية حالة، يجب أن يبقى الحمض النووي العلاجي فاعلاً وأن تكون الخلايا التي تحتوي على الحمض النووي العلاجي طويلة الأمد ومستقرة. إن مشاكل دمج الحمض النووي العلاجي في الجينوم وطبيعة الانقسام السريعة للعديد من الخلايا تحول دون تحقيق العلاج الجيني لأية فوائد على المدى الطويل. وسوف يضطر المرضى للخضوع لجولات متعددة من العلاج الجيني.
- **الاستجابة المناعية:** في أي وقت يتم إدخال جسم غريب على الأنسجة البشرية، يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الغزاة. إن خطر تحفيز الجهاز المناعي بطريقة تقلل من فعالية العلاج الجيني هو احتمال قائم دائماً. بالإضافة إلى ذلك، استجابة الجهاز المناعي المتقدمة ضد الغزاة والتي شُهدت من قبل تجعل من الصعب تكرير العلاج الجيني على المرضى.

- **مشاكل الناقلات الفيروسية:** قد تسبب الفيروسات، عندما تكون ناقل الإختيار في معظم دراسات العلاج الجيني، مجموعة متنوعة من المشاكل للمريض مثل التسمم، والاستجابات المناعية الالتهابية، والتحكم في الجينات وقضايا الاستهداف. بالإضافة إلى ذلك، هناك دائماً الخوف من أن الناقل الفيروسي سيتعبد قدرته على التسبب بالمرض عندما يصبح داخل جسم المريض.
- **اضطرابات متعددة الجينات:** هناك فرصة كبيرة لاحتمالية نشوء حالات أو اضطرابات من العلاج بالجينات. للأسف، يُعد السبب للعديد من الاضطرابات الأكثر شيوعاً، مثل أمراض القلب وارتفاع ضغط الدم والزهايمر، والتهاب المفاصل، وداء السكري، هو التأثيرات المجتمعة للتغيرات في جينات عديدة. سيكون من الصعب معالجة الاضطرابات الناشئة عن الجينات أو الوظائف المتعددة باستخدام العلاج الجيني. 12

سؤال: كيف يمكن أن يساعد العلاج الجيني المصابين بأمراض التخزن الليزوزومية:

جواب: جاء مفهوم العلاج الجيني لأمراض التخزين الليزوزومية من اكتشاف أن سبب هذه الفئة من الأمراض الوراثية يرجع حصراً إلى وراثية متنحية، وأن جين أحادي يكون سبب جميع مظاهر المرض الأساسي. بالتأكيد هناك العديد من التشوهات الثانوية التي ترتبط مع الفيزيولوجيا المرضية الرئيسية ولن تؤدي إلى المرض في حال غياب الطفرات المسببة الأولية.

من أحد الأسباب المهمة لقرار مواصلة العلاج الجيني لأي حالة هو الفهم التام للفيزيولوجيا المرضية (التغيرات الفنية المرتبطة أو الناتجة عن مرض أو إصابة) المتعلقة بوظيفة الجين على وجه التحديد: هل تنتج الحالة فقط بسبب الجين المستهدف؟ هل يلزم تعبير النسيج المقيد، وما هي الآثار المناعية لتعبير التحوير؟ من المحتمل أن يكون نهج زيادة أو استبدال العلاج الجيني مناسباً بشكل أفضل مع هذه المعايير، وبالتالي مناسبة لحالة المتنحية مثل أمراض بومب.

سؤال: إذا كان علاج الانزيم البديل ERT يستخدم لعلاج مرض بومب، فلماذا الحاجة إلى العلاج الجيني؟

إن من شأن نجاح استراتيجية العلاج الجيني لمرض بومب معالجة العديد من مظاهر المرض والتي

تستهدف هذه الدراسة قصور الجهاز التنفسي وهو أكثر مظاهر مرض بومب تهديداً للحياة. عينة

سيقوم العلماء في تجارب العلاج الجيني المقبلة بدمج الجين الصحيح لإنتاج حمض ألفا غلوكوزيداز

ويتم الآن دراسة ما إذا كان العلاج الجيني هو وسيلة لزيادة فاعلية المعالجة الحالية لمرضى بومب،
التي تنطوي على حقن في الوريد لتحل محل انزيم حمض ألفا غلوكوزيداز المفقود. 15

سؤال: هل تُعد زراعة نخاع العظم خياراً لعلاج مرض بومب؟

جواب: نخاع العظم هو النسيج الرخو داخل العظام حيث تُنتج خلايا جذعية جديدة. الخلايا الجذعية هي خلايا غير ناضجة في نخاع العظم والتي تنتج جميع خلايا الدم. يتكون الدم من:

- خلايا الدم الحمراء (التي تحمل الأكسجين إلى الأنسجة)
- خلايا الدم البيضاء (التي تحارب العدوى)
- الصفائح الدموية (التي تساعد على تجلط الدم)

تكون الخلايا الجذعية الطبيعية قادرة على ايجاد خلايا جديدة تحتوي على الانزيم المفقود في أجسام مرضى بومب. زراعة نخاع العظم BMT هي وسيلة لاستبدال خلايا نخاع العظام الجذعية التي ليس لديها ما يكفي من الانزيم بخلايا جذعية طبيعية ستقوم بتزويد العضلات بحمض ألفا غلوكوزيداز. لقد جُرب هذا الأسلوب لكنه لم ينجح إلى الآن.

سؤال: ما المقصود ب عملية تطوير علاجات جديدة؟

جواب: إن عملية تطوير واختبار والحصول على موافقة لعلاجات جديدة تتضمن العديد من الخطوات المهمة وعادة ما تستغرق ما يقرب من عشر سنوات من التجارب قبل السريرية قبل الموافقة على استخدام دواء ما. وفيما يلي وصف عام لمراحل تطوير الأدوية في الولايات المتحدة.

الاختبارات قبل السريرية

تُجرى الاختبارات قبل السريرية لتقييم درجة أمان العلاج تحت الدراسة قبل إعطائه للبشر وتقييم تأثيره المحتمل على المرض. في هذه المرحلة، يقوم العلماء باختبار العلاج في احد المختبرات على الحيوانات من أجل جمع بيانات السلامة وتقييم النشاط بيولوجي ضد المرض المستهدف.

التجارب السريرية

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

¹ Science Daily <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>

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

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.

تجري التجارب السريرية على 4 مراحل

• **المرحلة 1 من التجارب السريرية:** يُجرب العلاج قيد الدراسة لأول مرة على البشر. تُجرى المرحلة الأولى من التجارب على متطوعين أصحاء (ما بين 20 و 80). تهدف تجارب المرحلة 1 إلى تقييم مدى سلامة العلاج على البشر من خلال إعطاءهم مجموعة من الجرعات. تقدم المرحلة 1 بيانات حول تأثير الدواء على الجسم و تأثير الجسم على الدواء.

• **المرحلة 2 من التجارب السريرية:** تشمل المرحلة 2 عدد أكبر من المشاركين (من 100 إلى 300) الذين يعانون من المرض قيد الدراسة. يسعى الباحثون في تجارب المرحلة 2 لجمع بيانات أكبر حول السلامة ومزيد من الأدلة الأولية حول فوائد (فعالية) الدواء. ويقومون بتطوير وصقل أساليب بحث للمزيد من التجارب على الدواء. في حال أظهرت المرحلة 2 من التجارب أن الدواء فاعل وأن المخاطر مقبولة، طبعاً بعد الأخذ بعين الاعتبار فاعلية وشدة المرض، ينتقل الدواء إلى المرحلة 3.

• **المرحلة 3 من التجارب السريرية:** في تجارب المرحلة 3، يُجرب الدواء على عدد أكبر من المرضى، وتُوفّر المعلومات اللازمة لتقييم استخدام العلاج على مجموع المصابين بالمرض. تُجرى المزيد من الاختبارات في هذه المرحلة لتحديد فعالية المنتج، ورصد آثاره الجانبية. تظهر على الأغلب الآثار الجانبية الأقل شيوعاً عندما يكون يزداد عدد المشاركين في الدراسة والذين يتم فحصهم على مدى فترات أطول من الوقت.

• **المرحلة 4 من التجارب السريرية:** في الولايات المتحدة، حالما يتم الانتهاء من التجارب السريرية، يُقدّم طلب إنتاج دواء جديد (NDA) إلى إدارة الغذاء والدواء (FDA) للمراجعة. يتضمن الطلب كافة البيانات العلمية التي جمعتها الشركة حول سلامة وفعالية العلاج الذي تم اختباره. تُراجع إدارة الغذاء والدواء الطلب، وفي حال تمت الموافقة عليه، يصبح بالإمكان تسويق وتوزيع العلاج الجديد. قد تُجرى دراسات إضافية بعد أن يصبح العلاج متوافراً في السوق لتقييم فعاليته وما إذا كان آمناً خلال الاستخدام الروتيني أو لتقييم فاعلية العلاج على عينات جديدة من المصابين بالمرض. 16

سؤال: ما هي فوائد ومخاطر المشاركة في التجارب السريرية؟

جواب: بالنسبة للأمراض النادرة مثل مرض بومب، قد تتيح المشاركة في التجربة البحثية مجال للاضطلاع على العلاجات التجريبية التي يمكن أن تحسن وتنقذ حياة المرضى، أو تزيد من أعمارهم. قد يُوفّر الاضطلاع المستقيض على وسائل المعالجة التجريبية 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 للبدء بعلاج قبل أن تضعف العضلات لتصل لمرحلة العجز الضئيل.

التقدم الطبي في علاج مرض بومب

لأن صحتك ستكون مُراقبة عن كثب، سيُوفر لك الإشتراك في التجارب السريرية الفرصة للحصول على رعاية طبية من خبراء في مرض بومب.

قبل أن تقرر المشاركة في التجارب السريرية من المهم أن توازن بين المخاطر المحتملة والفوائد. اقرأ البروتوكول وتحدث مع مقدم الرعاية الصحية الخاصة بك (أو مقدم الرعاية الصحية لطفلك) للحصول على فكرة أفضل عن فرص الحصول على قبول للمشاركة في التجارب السريرية، وكم يستغرق من الوقت قبل أن تبدأ بالعلاج. فكر كيف يمكن أن تؤثر المشاركة في التجارب على صحتك وأسرتك، عملك، وكل الأشياء الأخرى المهمة لك. من الضروري معرفة نوع الدعم الذي سيكون متاحاً إذا كنت ترغب في المشاركة. ومن الضروري أيضاً أن تتأكد ما إذا كان سيتم تغطية نفقاتك في حال كان يجب عليك السفر إلى حيث تُجرى الدراسة.

سؤال: كيف يمكنني معرفة التجارب السريرية التي تجري في منطقتي؟

جواب: لمعرفة المزيد عن التجارب السريرية في جميع أنحاء العالم التي هي الآن توظف مرضى بومب، قم بزيارة المواقع التالية:

• ClinicalTrials.gov

وهو موقع تسجيل وقاعدة بيانات لنتائج التجارب السريرية بدعم من الإتحاد والقطاع الخاص والتي أجريت في الولايات المتحدة وحول العالم. يقدم هذا الموقع معلومات حول غرض التجارب، والذين يجوز لهم الإشتراك والمواقع وأرقام الهاتف وتفاصيل أخرى. ينبغي أن تستخدم هذه المعلومات بجانب مشورة المتخصصين في الرعاية الصحية. www.clinicaltrials.gov

• سجل الإتحاد الأوروبي للتجارب السريرية: يسمح لك هذا السجل هذا بالبحث عن المعلومات المتعلقة بالتجارب السريرية في دول الإتحاد الأوروبي والدول الأعضاء في المنطقة الاقتصادية الأوروبية (EEA)، والتجارب السريرية التي تجري خارج الإتحاد الأوروبي والمنطقة الاقتصادية الأوروبية إذا كانت تشكل جزءاً من خطة دراسة الأطفال (PIP). وينبغي أن تستخدم هذه المعلومات بجانب مشورة المتخصصين في الرعاية الصحية.

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

للمزيد من المعلومات

ستساعدك هذه المواقع على البقاء على اطلاع بالنتائج والبحوثية والتقدم العلاجي لمرض بومب:

• للمزيد من المعلومات حول النماذج الحيوانية:

○ فهم بحوث الحيوان

http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your_health/pompe_disease?print=true

○ مرض بومب- دور أساسي لبحوث الحيوان

<http://speakingofresearch.com/2010/01/25/pompe-disease-%E2%80%93-a-starring-role-for-animal-research/>

• للمزيد من المعلومات حول التجارب السريرية، قم بزيارة المواقع التالية:

www.clinicaltrials.gov

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

• جمعية مرض بومب الدولية (IPA) هي اتحاد لمجموعات مرضى بومب في جميع أنحاء العالم. للعثور على وسيلة الاتصال لبلدك، قم بزيارة موقع الجمعية www.worldpompe.org. حيث تُنشر آخر

• موقع ClinicalTrials.gov

وهو موقع تسجيل وقاعدة بيانات لنتائج التجارب السريرية بدعم من الإتحاد والقطاع الخاص والتي أجريت في الولايات المتحدة وحول العالم. يقدم هذا الموقع معلومات حول عرض التجارب، والذين يجوز لهم الاشتراك والمواقع وأرقام الهاتف وتفاصيل أخرى. وينبغي أن تستخدم هذه المعلومات بجانب مشورة المتخصصين في الرعاية الصحية.

<http://clinicaltrials.gov/>

• سجل الإتحاد الأوروبي للتجارب السريرية: يسمح لك هذا السجل هذا بالبحث عن المعلومات المتعلقة بالتجارب السريرية في دول الإتحاد الأوروبي والدول الأعضاء في المنطقة الاقتصادية الأوروبية (EEA)، والتجارب السريرية التي تجرى خارج الإتحاد الأوروبي والمنطقة الاقتصادية الأوروبية إذا كانت تشكل جزءاً خطة دراسة الأطفال (PIP). وينبغي أن تستخدم هذه المعلومات بجانب مشورة المتخصصين في الرعاية الصحية.

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

• مركز بومب إراسمس إم سي روتردام (Pompe Centre Erasmus MC Rotterdam): يعد هذا المركز مبادرة من الباحثين والأطباء في جامعة إراسمس، ومستشفى صوفيا للأطفال، والمستشفى التعليمي. يهدف هذا المركز أن يكون مكان تتجمع فيه الخبرات في هذا المرض. ولتحقيق هذا الدور يقوم بإنشاء، وجمع، ونقل المعلومات التي يراها مهمة للمحافظة على سلامة المرض ولفهم المرض بجميع جوانبه الجزيئية، والسريرية، والعلاجية.

<http://www.pompecenter.nl/en/?Home>

• موقع مجتمع بومب الإلكتروني: يوفر الموقع الإلكتروني لمجتمع مرضى بومب والذي أنشئته شركة جنزايم معلومات شاملة حول المرض، بالإضافة لمصادر، ووسائل الدعم لمواجهة التحديات التي قد يسببها.

www.pompe.com

• الدليل العملي للكلية الأميركية لعلوم الوراثة الطبية (ACMG): دليل تشخيص وإدارة مرض بومب 2006. المجلد 8. رقم 5. صُمم هذا دليل هذا ليكون مصدر تعليمي للأطباء وغيرهم من مقدمي الرعاية الصحية.

• بايومارين (BioMarin): تقوم هذه الشركة بتطوير وتسويق المستحضرات الصيدلانية البيولوجية المبتكرة للأمراض والحالات الطبية الخطيرة.

<http://www.bmrn.com/about-us/index.php>

• مركز باول للعلاج الجيني: تعد المهمة الأساسية لهذا المركز في جامعة فلوريدا هي دمج بحوث الجزيئية الجينية مع طرق توصيل العناية الطبية من خلال تطوير استراتيجيات علاجية جديدة لعلاج الأمراض البشرية التي تنطوي على نقل جين. تعد فكرة العلاج الجيني نتيجة منطقية وطبيعية للتقدم الذي حصل في العشرين سنة الأخيرة في مجال علوم الوراثة الطبية وبيولوجيا الجزيئات.

• شركة أميوكس للدوائيات: تركز هذه الشركة البيوصيدلانية على اكتشاف، وتطوير، وتسويق أدوية ذات جزيئات صغيرة جديدة تعطى عن طريق الفم وتعرف بالمقترن الدوائي لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض الوراثية لدى البشر

<http://www.amicustherapeutics.com/default.asp>

تهدف هذه النشرة إلى تقديم معلومات عامة تتعلق بالموضوع المُعطى. ويتم توزيعها كخدمة عامة من

Appendix

1. [www.myozyme.com/patients/ what is myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what-is-myozyme.aspx)
2. [www.myozyme.com/patients/ what is myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what-is-myozyme.aspx)
3. [www.myozyme.com/patients/ what is myozyme/enzyme replacement therapy and myozyme.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what-is-myozyme/enzyme-replacement-therapy-and-myozyme.aspx)
4. Zhu et al., Mol Ther, 2009, 17 , 954-963
5. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288027?term=Myzoyme&rank=12>
6. www.pharmopro.com/news.2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation/
7. www.apjohnventures.com/documents/ZyStorPR3Q09.pdf
8. www.pharmopro.com/news.2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation/
9. www.amicustherapeutics.com/about/profile.asp
10. www.amicustherapeutics.com/technology/pharmacologicalchaperones.asp
11. <http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=555245>
12. Human Genome Project (HGP)
http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml
13. Pompe Disease Gene Therapy: Human Molecular Genetics, 2011 (Apr16, 2011)
14. Science Daily
<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>
15. Science Daily
<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100126101409.htm>
16. Understanding Clinical Trials <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>