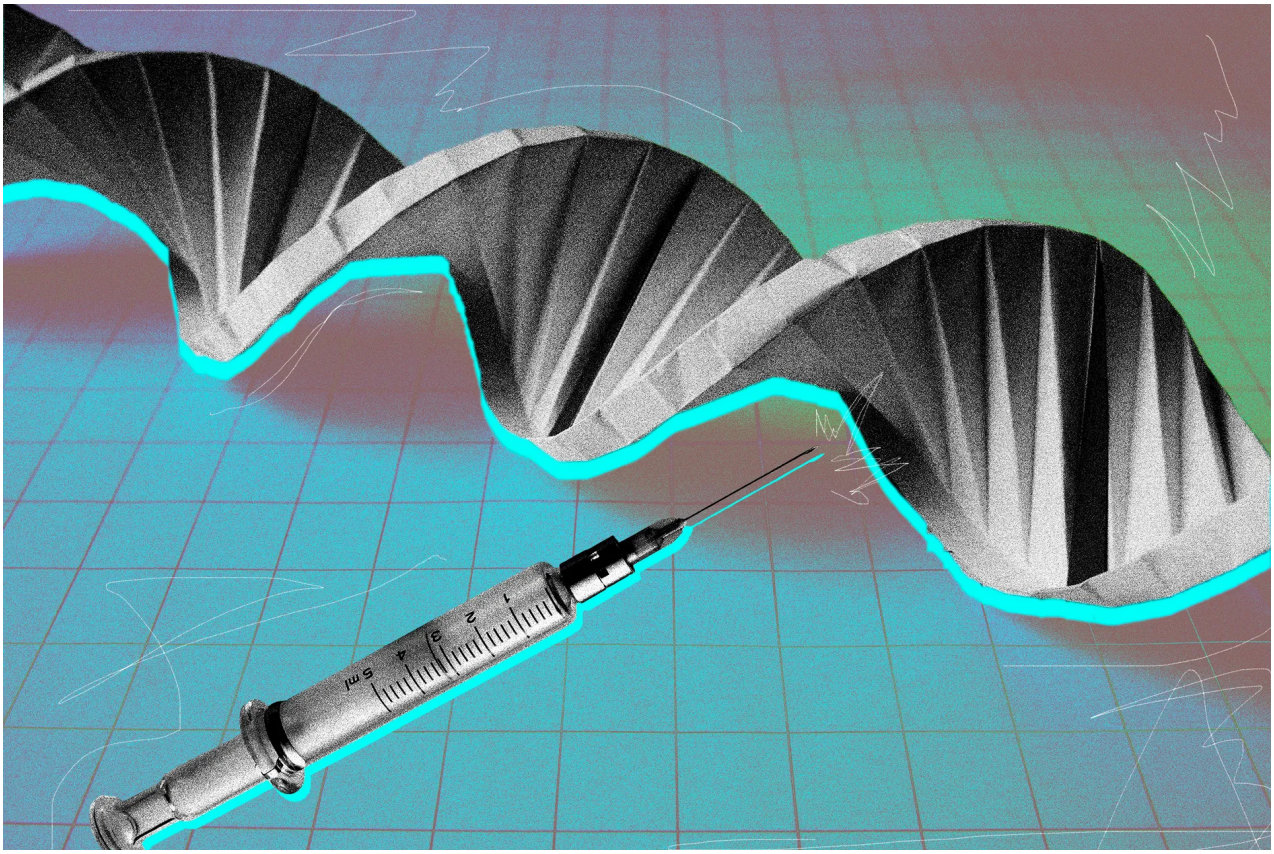
تقنية كريسبر: عصر العلاج الجيني قد بدأ



ترجمة وتحرير: نون بوست

اعتاد جيمي أولاغير أن ينتهي به الأمر في غرفة الطوارئ في كثير من الأحيان، حتى أن المستشفى خصص له سريرًا، فقد سيطر مرض فقر الدم المنجلي على حياته، وكان العيب الجيني الذي ولد به يعني أنه بدلاً من أن تكون لديه خلايا دم حمراء مرنة ومستديرة مثل معظم الناس، كانت خلايا دمه لزجة وعلى شكل هلال، وتتجمع الخلايا معًا، مما أدى إلى منع تدفق الدم وإطلاق العنان لنوبات مؤلمة من الألم، ورغم تناوله مسكنات الألم للتحكم في النوبات، إلا أن الأدوية لم تساعد دائمًا.

وقال أولاغير أمام لجنة استشارية تابعة لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية في تشرين الأو/لأكتوبر الماضي: "لقد كان الأمر مثل السيرك، أنتقل من متخصص إلى متخصص، ويُنتهك جسدي باستمرار بكميات لا حصر لها من الحبوب الطبية، كل ذلك على أمل العثور على قطعة صغيرة من شعور أن تكون على قيد الحياة".

وعندما سنحت له الفرصة للمشاركة في تجربة سريرية تستخدم تقنية التعديل الجيني "كريسبر" في محاولة لإصلاح مرضه بشكل دائم؛ لم يتردد، وبعد مرور أكثر من ثلاث سنوات على تلقيه العلاج لمرة واحدة، أصبح أولاغير لا يشعر بأي ألم تقريبًا، وقال خلال شهادته: "لقد ارتفعت جودة حياتي إلى آفاق جديدة".

وتمت الموافقة على العلاج الذي تلقاه أولاغير في المملكة المتحدة في 16 تشرين الثاني/نوفمبر، وفي الولايات المتحدة في 8 كانون الأول/ديسمبر، وفي أوروبا في 15 كانون الأول/ديسمبر تحت الاسم التجاري "كاسجيفي"، وهو أول علاج طبي متاح للعامة في العالم يستخدم تقنية كريسبر، والمزيد منه في طور

الإعداد؛ حيث من المتوقع أن تُحدث هذه التكنولوجيا تغييرًا جذريًا في حياة المرضى الذين يعانون من فقر الدم المنجلي، وفي العديد من الأشخاص الآخرين.

وتقول جينيفر دودنا، عالمة الكيمياء الحيوية بجامعة كاليفورنيا في بيركلي، والتي تقاسمت جائزة نوبل في الكيمياء سنة 2020 لدورها في تطوير تقنية تعديل الجينات: "إنها بداية عصر أدوية تقنية كريسبر"، وأضافت معلقة على الموافقة على كاسجيفي: "أعتقد أن هذا يشير إلى أننا على حافة تحول حقيقي في الطب".

قامت دودنا مع إيمانويل شاربنتييه، الذي يعمل حاليًا في وحدة ماكس بلانك لعلوم مسببات الأمراض في ألمانيا، بوصف تقنية كريسبر لأول مرة كنظام لتعديل الجينوم في مجلة العلوم في حزيران/يونيو 2012، وقاموا باستخراج وتبسيط تقنية كريسبر من الجهاز المناعي للبكتيريا، التي تقاوم الفيروسات المهاجمة عن طريق تقطيع الحمض النووي للغزاة.

لقد غيّر هذا الاكتشاف العلم إلى الأبد، فأدوات تحرير الجينوم مثل نوكلياز إصبع الزنك ونوكلياز المستجيب الشبيه بمنشط النسخ (TALENs) كانت موجودة بالفعل، لكن تقنية كريسبر أثبتت أنها أكثر كفاءة بكثير، ناهيك عن أنها أسهل وأرخص في الاستخدام، ويمكن استخدام تقنية كريسبر لتعطيل الجينات للتحقق من وظيفتها، لكن قوتها الحقيقية تكمن في قدرتها على تغيير الحمض النووي للكائن الحي، فقد بحث العلماء منذ فترة طويلة عن القدرة على تصحيح الجينات المعيبة لعلاج الأمراض في مصدرها، ويقدم كريسبر طريقة للقيام بذلك.

لقد استغرق الأمر ما يزيد قليلاً عن 11 سنة – بسرعة البرق بالنسبة للجداول الزمنية لتطوير الأدوية – حتى تنتقل تقنية كريسبر من أداة تستخدم في المختبرات إلى علاج حقيقي يمكن وصفه للمرضى، يقول فينج تشانج: "أنا متحمس جدًا، أعتقد أن هذا يعد حدثًا مهمًا بالنسبة للمجال بأكمله"، وتشانج هو عالم الكيمياء الحيوية في معهد برود التابع لمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا وجامعة هارفارد، وأظهر في كانون الثاني/يناير 2013 أنه من الممكن استخدام تقنية كريسبر لتعديل خلايا الفئران والبشر.

تعد الموافقة على "كاسجيفي" دليلاً على أن تعديل شيفرة الحياة ليس ممكنًا فحسب، بل إنه قادر أيضًا على تحقيق نتائج تغير حياة المرضى، لكن السعر المرتفع لكريسبر والتعقيدات المحيطة بإدارته قد يحد من استخدامه في المستقبل المنظور؛ حيث تبلغ تكلفة عقار "كاسجيفي" 2.2 مليون دولار لكل مريض في الولايات المتحدة، ويتطلب العلاج إقامة طويلة في المستشفى.

مرض موهن

لقد كان مرض الخلايا المنجلية مفهومًا جيدًا لعقود من الزمن، مما يجعله الهدف الأول المناسب لتقنية كريسبر، وقد تم اكتشاف سببه، وهو الهيموجلوبين غير الطبيعي، في سنة 1949 من قبل الكيميائي لينوس بولينج، والهيموجلوبين هو البروتين الموجود في خلايا الدم الحمراء والذي يحمل الأكسجين في جميع أنحاء الجسم؛ حيث أظهر بولينج أن الهيموجلوبين له بنية كيميائية متغيرة لدى الأشخاص المصابين بمرض فقر الدم المنجلي. وكانت هذه هي المرة الأولى التي يتم فيها وصف المرض على المستوى الجزيئي.

وفي سنة 1956، اكتشف فيرنون إنجرام أن طفرة واحدة في جين "إتش بي بي" تنتج الهيموجلوبين غير الطبيعي، يحصل كل شخص على نسختين من هذا الجين، واحدة من كل من الوالدين، ولكي يصاب الشخص بمرض فقر الدم المنجلي، يجب أن يرث الجين المتحور من كلا الوالدين.

ويغير الهيموجلوبين غير الطبيعي شكل خلايا الدم الحمراء، ويحولها من أقراص إلى منجل؛ حيث تلتصق الخلايا المشوهة معًا في الأوعية وتقطع تدفق الدم والأكسجين، مما يسبب ألمًا شديدًا، كما أن الخلايا

المنجلية هشة أيضًا وتموت بسرعة أكبر من الخلايا الطبيعية.

ويقول ألكسيس طومسون، خبير الخلايا المنجلية ورئيس قسم أمراض الدم في مستشفى الأطفال في فيلادلفيا: "الألم هو أسوأ جزء بالنسبة للمرضى، إنهم يعانون من آلام موهنة حقًا."

وبمرور الوقت، تؤدي الخلايا المنجلية إلى إتلاف الأعضاء وتؤدي إلى الوفاة المبكرة، وفي المتوسط، يعيش المرضى المصابون بمرض فقر الدم المنجلي في الولايات المتحدة إلى 52.6 سنة، أي أقل بعقدين من بقية السكان.

كان أول دواء لعلاج الخلايا المنجلية هو هيدروكسي يوريا، ولم تتم الموافقة عليه حتى سنة 1998، وكان الدواء الوحيد في السوق حتى سنة 2017، ومنذ ذلك الحين أُتيحت ثلاثة أدوية أخرى للحد من أزمات الألم، لكنها لا تساعد جميع المرضى.

ويمكن علاج المرض عن طريق زرع نخاع العظم، والذي يتضمن استبدال الخلايا الجذعية للمريض بخلايا سليمة من متبرع حتى يتمكن المريض من تكوين خلايا دم حمراء طبيعية، لكن قليلين هم من يجرون عمليات زرع الأعضاء، لأنها تتطلب متبرعًا وثيق الصلة بالمريض وتنطوي على مخاطر جسيمة؛ حيث قد تهاجم الخلايا الجذعية المتبرع بها جسم المتلقي أو تفشل في تولي دور إنتاج خلايا دم جديدة.

العلاج التحويلي

ولا يتطلب دواء "كاسجيفي"، الذي تصنعه شركة كريسبر للعلاجات في سويسرا وشركة فيرتيكس للصناعات الدوائية في بوسطن، وجود متبرعين، بل يتم استخراج الخلايا الجذعية الخاصة بالمريض من نخاع عظامه وتعديلها في المختبر، ثم يتم حقن الخلايا المعدلة في المريض مرة أخرى؛ حيث تنتقل إلى النخاع العظمي، وتقيم وتبدأ في إنتاج خلايا الدم الحمراء السليمة.

لا يستخدم العلماء تقنية كريسبر لإصلاح جين "إتش بي بي" المتحور بشكل مباشر، فرغم كل الضجيج الذي أثير حول تقنية كريسبر، إلا أنها ليست جيدة في استبدال الجينات، لكنها جيدة في إجراء تخفيضات مستهدفة في الجينوم؛ حيث يستهدف كاسجيفي جينًا يسمى "بي سي إل 11 أي"، والذي يمنع الجسم عادةً من إنتاج نسخة جنينية من الهيموجلوبين، ففي الأشهر القليلة الأولى من الحياة، تنخفض مستويات الهيموجلوبين الجنيني ويبدأ الجسم في إنتاج الهيموجلوبين البالغ بدلاً من ذلك، ويؤدي إجراء قطع في الجين إلى وقف هذه العملية، مما يسمح للخلايا بتكوين النوع الجنيني وتجاوز النوع غير الطبيعي للبالغين.

في سنة 1948، لاحظت طبيبة الأطفال جانيت واتسون أن الأطفال المصابين بمرض الخلايا المنجلية كانت لديهم خلايا دم طبيعية عندما كانوا رضع، ولكن الخلايا أصبحت منجلية بعد حوالي ستة أشهر، وتكهن العلماء بأن الشكل الجنيني من الهيموجلوبين يمنع عملية التحول المنجلي، ولكن يتم إيقافه بعد وقت قصير من الولادة، لذا اعتقدوا أنهم إذا تمكنوا من اكتشاف طريقة لتشغيل إنتاج الهيموجلوبين الجنيني، فسيتمكنون من التغلب على الطفرة التي تسبب الخلية المنجلية، وقد استغرق البحث في ذلك عقودًا.

وفي منتصف العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، وجدت الأبحاث التي أجراها مختبر ستيوارت أوركين في مستشفى بوسطن للأطفال هذا المفتاح: "بي سي إل 11 أي". لقد أظهروا في البداية أنهم قادرون على تصحيح مرض فقر الدم المنجلي في الفئران عن طريق إزالة الجين بالكامل. ثم حددت المجموعة جزءًا فقط من الجين الذي يمكن تعطيله مع الاستمرار في تشغيل الهيموغلوبين الجنيني، وهو نهج أكثر أمانًا، لأن الجينات غالبًا ما يكون لها وظائف عديدة. وفي سنة 2015، أظهروا أنه يمكن تحرير

هذا الامتداد من الحمض النووي باستخدام تقنية كريسبر لتعزيز الهيموغلوبين الجنيني في الفئران والخلايا البشرية.

ويعاني بعض الأشخاص من حالة وراثية ينتجون فيها الهيموغلوبين الجنيني بعد مرحلة الطفولة ويكونون أصحاء تمامًا، وقد استخدمت شركتا "كريسبر ثيرابيتكس" و"فيرتكس" هذه الرؤية لتطوير علاج "كاسغيفي"، وأطلقت الشركات تجربة سريرية في سنة 2018. ومن بين 31 مريضًا يعانون من أزمات ألم متعددة سنويًا، لم يعاني 29 منهم من أي أزمات ألم خلال الـ 12 شهرًا التالية للعلاج، وقال طومسون إنه "ليس من المبالغة القول إن العلاج الجيني لهذه الحالة هو علاج تحويلي".

وبالنسبة لأولاغير؛ منحه العلاج الحرية ليكون أبًا حاليًا. وهو حاليًا قادر على وضع خطط طويلة المدى مع عائلته، ولم يعد يشعر بالقلق بشأن ما إذا كان سيصاب بأزمة ألم أخرى، وقال للجنة إدارة الغذاء والدواء: "لقد منحني العلاج الجيني القدرة على السيطرة الكاملة على حياتي".

من سيحصل عليه؟

ويبقى أن نرى كم عدد المرضى الذين سيستفيدون من علاج "كاسغيفي"، ويؤثر مرض فقر الدم المنجلي على أكثر من 100 ألف شخص في الولايات المتحدة، معظمهم من أصول أفريقية ومنطقة البحر الكاريبي. ويعدّ البالغون والأطفال بعمر 12 سنة فما فوق والذين يعانون من أزمات الألم المتكررة مؤهلين لتلقي العلاج، وقالت شركة "فيرتكس" إن حوالي 16 ألف مريض في الولايات المتحدة و2000 مريض في المملكة المتحدة قد يتأهلون.

لكن بسعر 2.2 مليون دولار، يعد علاج "كاسغيفي" الآن واحدًا من أغلى الأدوية في العالم، ولم تعلن شركات التأمين بعد ما إذا كانت ستغطي تكلفة العلاج. ووجد معهد المراجعة السريرية والاقتصادية، وهو معهد أبحاث مستقل غير ربحي في بوسطن، أن نقطة سعر تصل إلى 2 مليون دولار ستكون فعالة من حيث التكلفة بالنظر إلى التكاليف المرتفعة مدى الحياة لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض فقر الدم المنجلي الحاد. وفي رسالة بالبريد الإلكتروني إلى مجلة "وايرد"، قالت هيذر نيكولز، المتحدثة باسم شركة ""فيرتكس"، إن "الشركة أطلقت برنامج مساعدة المرضى الذي يربط المرضى ومقدمي الرعاية لهم بمدير الرعاية".

وحتى الآن، تقدم تسعة مراكز فقط في جميع أنحاء الولايات المتحدة حاليًا برنامج علاج "كاسغيفي"، مما قد يحد من إمكانية الوصول إليه. وتقول شركة ""فيرتكس" إن عدد المواقع المشاركة سينمو في الأسابيع والأشهر المقبلة، وعلى الرغم من الوعد بمستقبل خال من الألم، فإن العملية الشاقة للحصول على عقار "كاسغيفي" قد تكون رادعًا للبعض.

ويمكن أن يستغرق جمع الخلايا الجذعية من الدم ساعات، وقد تكون هناك حاجة إلى جلسات متعددة للحصول على ما يكفي من الخلايا لتحريرها. ويلي ذلك نظام تكييف قاسي؛ حيث يجب أن يخضع المرضى للعلاج الكيميائي لقتل أي خلايا مريضة باقية وإفساح المجال في نخاع العظم للخلايا المعدلة حديثًا، ويمكن أن يسبب العلاج الكيميائي تقرحات في الفم، والتعب، وتساقط الشعر، والغثيان، وغيرها من الآثار الجانبية غير السارة.

ويمكن أن يؤدي ذلك أيضًا إلى العقم، وتخطط شركة "فيرتكس" أيضًا لتقديم دعم الخصوبة للمرضى المؤمن عليهم تجاريًا، لكن الفائدة لن تمتد إلى متلقي برنامج "ميديكيد". في الولايات المتحدة، يمكن أن يكلف تجميد البويضات والحيوانات المنوية آلاف الدولارات، ناهيك عن تكلفة التلقيح الاصطناعي.

كما يحتاج المرضى إلى دخول المستشفى لأسابيع بينما تشق الخلايا المعدلة طريقها إلى نخاع العظم وتبدأ في تكوين خلايا دم جديدة، وقد أمضى أولاغير إجمالي 17 أسبوعًا في المستشفى للحصول على

علاج "كاسغيفي".

من جانبه؛ أوضح شارل عازار، المدير الطبي لمركز العلاج الشامل لأمراض فقر الدم المنجلي في مستشفى "ماساتشوستس" العام، وهو أحد المراكز الأولية التي تقدم علاج "كاسغيفي"، قائلًا: "أعرف أنه سيكون هناك العديد من المرضى الذين لن يسلكوا هذا الطريق بسبب مشاكل الخصوبة والحاجة إلى البقاء في المستشفى لفترة من الوقت".

وبالنسبة لأولئك الذين يفعلون ذلك؛ يقول إن الموارد مثل السكن ورعاية الأطفال والغذاء ستكون ضرورية لمساعدة المرضى وأسرهم. ويقول نيكولز، المتحدث باسم شركة "فيرتكس" إن الشركة ستساعد في السفر والإقامة وقد تساعد في تغطية نفقات معينة مثل الفنادق والنقل والوجبات.

الخلية المنجلية وما بعدها

قد يكون مرض فقر الدم المنجلي هو أول مرض يتم علاجه باستخدام تقنية كريسبر، لكنه لن يكون الأخير؛ حيث يقوم الباحثون بإعداد أداة تحرير الجينات ضد السرطان وفيروس نقص المناعة البشرية وغيرها من الأمراض الوراثية، لكنها لا تستطيع حتى الآن معالجة كل مرض.

أولاً، لا يزال توصيل نظام "كريسبر" إلى الخلايا أو الأعضاء التي تريد تحريرها يمثل تحديًا. ومن خلال إخراج الخلايا من الجسم وتحريرها في المختبر، يتجنب علاج "كاسغيفي" هذه المشكلة. ولكن هذا النهج مكلف ومعقد وله استخدامات محدودة. وهناك طريقة أخرى تستخدم الحقن الوريدي لتوصيل كريسبر في فقاعات صغيرة تسمى الجسيمات النانوية الدهنية التي يمتصها الكبد. لكن بعض الأمراض فقط يمكن علاجها بهذه الطريقة. ومن الناحية المثالية، سيتم إعطاء كريسبر على شكل حقنة أو حتى على شكل أقراص بدلاً من عملية زرع الخلايا المعقدة.

وتعد الأشكال الأحدث من "كريسبر"، بما في ذلك التحرير الأساسي، بإجراء تعديلات أكثر دقة. ومن خلال تحرير القواعد، يمكن للعلماء ببساطة تبديل رسول الحمض النووي بآخر من أجل تصحيح طفرة أو تعطيل الجين. وقد أظهرت التجربة الأولى لعلاج تحرير القاعدة تلميحات مبكرة بأنه قد يخفض نسبة الكوليسترول المرتفع.

واستخدم تشانغ، من معهد "برود"، مؤخرًا خوارزمية بحث لاكتشاف المئات من أنظمة كريسبر الجديدة المختبئة في البكتيريا المأخوذة من مصانع الجعة، وبحيرات القطب الجنوبي، وحتى لعاب الكلاب. ويمكن تسخير هذه الأنظمة الجديدة لتحرير الخلايا البشرية بدقة أكبر.

ومع ذلك، لا تزال التأثيرات طويلة المدى لتقنية كريسبر" غير معروفة، ويأمل العلماء أن يكون تعديل الجينات علاجًا دائمًا، ويتم تنفيذه مرة واحدة، لكن سيتعين عليهم متابعة المرضى لسنوات لمعرفة ذلك على وجه اليقين.

ولهذا السبب يتردد عازار في وصف تقنية كريسبر بأنه علاج. وأوضح قائلا "نحن لا نعرف ما هي التأثيرات طويلة المدى. نحن لا نعرف كيف ستبدو معدلات المضاعفات، أو ما إذا كان هذا سيكون له فائدة في تقليل الوفيات أو ما إذا كان هذا سيمنع حقًا المضاعفات التي تهدد الحياة".

وكانت دودنا أكثر تفاؤلاً، حيث صرّحت أمام الجمهور في بث "وايرد" المباشر" في كانون الأول/ديسمبر قائلة "أشعر بسعادة غامرة حيال ذلك. أعتقد أننا يجب أن نكون حذرين، لأن تقنية كريسبر لا تزال في بدايتها. ولكن حتى الآن، يبدو أن الأشخاص الذين يتلقون هذا العلاج الفردي قد شُفيوا بالفعل من آثار مرضهم".

المصدر: وايرد

رابط المقال: https://www.noonpost.com/187149/