

ژن درمانی در بتاتا لاسمی وسایر اختلالات هموگلوبین



THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION



بنیاد امور بیماریهای خاص



بنیاد امور بیماریهای خاص

ژن درمانی در بتا تالاسمی و سایر اختلالات هموگلوبین

ناشر: بنیاد امور بیماری های خاص

نویسندگان: دکتر اندرولا الفتریو، دکتر مایکل انگا سیتینیوتیس، فدراسیون بین المللی تالاسمی

مترجم: دکتر افشان شیرکوند _ فیزیک پزشکی و عضو هیات جهاد دانشگاهی

زیر نظر: دکتر آنوش نقوی _ ژنتیک پزشکی و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

تحت نظارت: معاونت آموزش و پژوهش _ مریم تیموری

نوبت و سال انتشار: نخست / ۱۴۰۱

شمارگان: ۲۰۰۰ جلد

مقدمه

بنیاد امور بیمار های خاص به عنوان یک نهاد عمومی غیردولتی فعالیت خود را از اردیبهشت ماه ۱۳۷۵ به منظور ساماندهی و ارتقای وضعیت بیماران خاص در زمینه های مختلف درمانی، دارویی، آموزشی و پیشگیری آغاز نمود. این بنیاد در کنار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان یک سازمان غیردولتی در چهارچوب سیاست های تدوین شده و با بهره گیری از کمکهای مردمی، در نیل به بهبود وضعیت بیماران عمل می نماید. یکی از اقدامات مهم فعالیت های آموزشی و پژوهشی برگزاری همایش ها و کارگاه های آموزشی، کنگره های علمی بین المللی، برگزاری کلاس های آموزشی برای کادر درمان، خانواده ها و بیماران و تألیف و ترجمه، چاپ و توزیع صدها هزار کتاب، کتابچه و پوستر آموزشی می باشد که نقش بسزائی در ارتقای سطح سواد سلامت مردم در مورد بیماریهایی همچون دیالیز، تالاسمی، هموفیلی، دیابت، ام اس، اتیسم، ای بی و انواع سرطانها داشته است. یقیناً هرچه به اطلاعات جامعه در مورد بیماریها و راههای پیشگیری از ابتلا افزوده شود از میزان موارد جدید بیماری و همچنین عوارض ناخواسته و ناتوان کننده بیماریهای خاص کاسته خواهد شد. تالاسمی یکی از بیماریهایی است که از ابتدای شکل گیری بنیاد امور بیماریهای خاص مورد توجه قرار گرفت و با تلاش و پیگیری های این بنیاد و حمایت دولت سازندگی، تالاسمی بعنوان بیماری خاص منظور و کلیه هزینه های درمانی آن رایگان گردید. گسترش مراکز درمانی تالاسمی و برنامه هایی چون آزمایش اجباری خون قبل از ازدواج جهت پیشگیری از تولد نوزاد مبتلا به تالاسمی، برگزاری همایش ها، کلاسها و کارگاههای آموزشی متعدد برای بیماران تالاسمی و کادر درمان از جمله اقدامات این بنیاد می باشد که مورد توجه سازمان های بین المللی همچون سازمان بهداشت جهانی (WHO) و فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF) قرار گرفته و سالهای متمادی است که ریاست محترم بنیاد امور بیماری های خاص بعنوان یکی از اعضای اصلی هیات مدیره فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF) و مقام مشورتی سازمان ملل می باشند و همکاری متقابلی با این نهادهای بین المللی دارند.

بنیاد امور بیماریهای خاص

سخن مترجم

ژن درمانی به عنوان روش درمان نوظهور و مرز دانش در درمان تالاسمی و دیگر بیماریهای ژنتیکی در دنیا مطرح شده است که در صورت موفقیت آمیز بودن میتواند بیمار تالاسمی را از تزریق خون بی نیاز نماید.

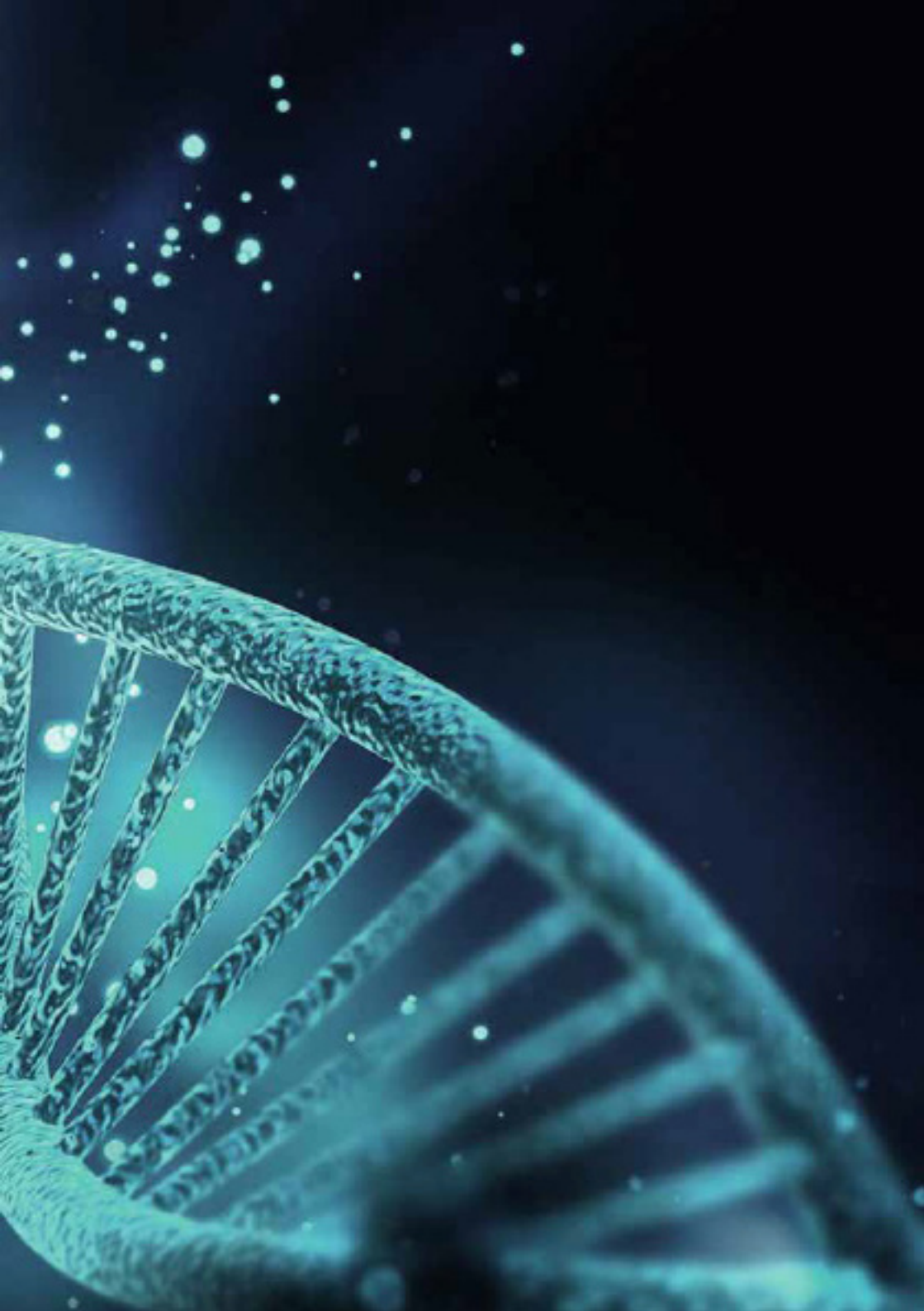
جزوه «ژن درمانی در تالاسمی»، از مجموعه انتشارات فدراسیون بین المللی تالاسمی، یک منبع علمی و حاوی اطلاعاتی ارزشمند برای بیماران تالاسمی یا خانواده های این بیماران است که به توضیح مفاهیم این روش درمانی می پردازد. این مجموعه نکات مهم و رؤس اطلاعات علمی درباره ژن درمانی، تاریخچه پیدایش و شرایط و روش مناسب برای انجام آن را بیان می کند. در این جزوه، اطلاعات پزشکی کوتاه درباره زمینه ژنتیکی بیماری ها، انواع پیوندها، کارآزمایی های بالینی و نتایج موجود درباره موفقیت های آن، دغدغه ها و نظرات بیمار آمده است. البته مطالب مندرج در این نوشتار در حدود مقدماتی توصیف شده و کسب هر گونه اطلاعات تخصصی تر و تصمیم برحسب شرایط خاص هر بیمار، به پزشک متخصص خون بیماران ارجاع می شود.

ترجمه این جزوه آموزشی-اطلاع رسانی به فارسی، بخشی از رسالت مترجم در انتقال اطلاعات علوم پزشکی به افراد تالاسمی و خانواده های آنها در سرزمین عزیزمان ایران، می باشد. به پیروی از فدراسیون بین المللی تالاسمی، مترجم این کتاب را به همه افرادی که با تالاسمی متولد میشوند، در ایران تقدیم می نماید.

البته پیشگیری از تولد موارد جدید تالاسمی در ایران آسان تر و کم هزینه تر از درمان است. اما به دلایل مختلف تولد بیمار تالاسمی در کشورمان هنوز صفر نشده است. امید است که افراد تالاسمی ایران در سایه یک زندگی خوب و درخشش آینده ای روشن با سلاح دانش برای دستیابی به اهداف متعالی خویش مبارزه کنند. همچنین چه گوارا خواهد بود که در سایه پیشرفتهای دانش و تخصص پزشکی، روش های درمانی موفق تر و آسانتری برای بیماران تالاسمی مهیا گردد.

افشان شیرکوند

فیزیک پزشک، عضو هیئت علمی



ژن درمانی در بتاتا تالاسمی و سایر اختلالات هموگلوبین

جزوه آموزشی برای بیماران

تحوالات اخیر در ژن درمانی برای بتا تالاسمی این امید را ایجاد کرده است که بیماران بتاتا تالاسمی نیازمند به تزریق خون مکرر، در آینده ای بسیار نزدیک، شانس یک درمان نهایی و زندگی بدون نیاز به درمان را داشته باشند. از چند سال پیش تاکنون، ژن درمانی برای علاج چندین بیماری جدی و به ویژه برای اختلالات ژنتیکی بسیار نوید بخش تلقی می شود.

تاکنون موفق ترین فرآورده های ژن درمانی برای اختلالات ژنتیکی وراثتی مانند نقص سیستم ایمنی اولیه استفاده شده و بعنوان درمانی نجات بخش و زندگی بخش منجر به ارتقا چشمگیری در کیفیت زندگی بیماران شده است. بیماریهای ارثی شبکه، آتروفی عضلانی_ نخاعی و هموفیلی نمونه های دیگری از اختلالات ژنتیکی هستند و ژن درمانی امید زیادی را برای درمان بسیاری از بیماری های ژنتیکی ایجاد کرده است.

علی رغم پیشرفتهای موجود، ژن درمانی هنوز به همان اندازه که انتظار می رفت، برای درمان های بالینی در دسترس نمی باشد. با این وجود، در سالهای اخیر، تعداد آزمایش های بالینی ژن درمانی در حال انجام به سرعت افزایش یافته است و بیماران در سراسر جهان از یک طرف خوش بین و امیدوار و از طرف دیگر درباره اثر بخشی، ایمنی و دسترسی به این روش درمانی نگران می باشند. **”بیماران و سازمان های حمایت از بیماران از جدی ترین طرفداران تحقیق و گسترش ژن درمانی می باشند. سود آنها در گرفتن مدرک علمی یا عنوان، کسب درآمد یا حتی خبر نیست. منافع آنها در ارتقای سلامت و غلبه بر یک بیماری تهدید کننده حیات، و به بیان دیگر، درمان به جای مراقبت است.“ (EGAN، ژن درمانی و اخلاق: از دیدگاه بیمار، ابزاری برای مکالمه عمومی، جولای ۲۰۰۹)**

این کتابچه توسط فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF) با حمایت و راهنمایی پزشکان متخصص این فدراسیون، با هدف تقویت دانش و درک بیماران تالاسمی در سراسر جهان در مورد بسیاری از جنبه های مربوط به ژن درمانی تهیه شده است. با این حال اشاره شده است که برخی از این جنبه ها هنوز نمی توانند برای عموم منتشر شوند و در موارد دیگر، قبل از نتیجه گیری دقیق و قطعی به داده های بیشتری در طولانی مدت نیاز دارند.

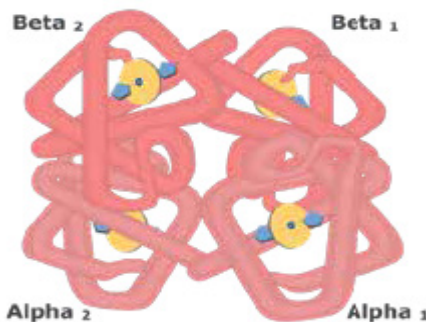
TIF از طریق این کتابچه سعی می کند تا با پشتیبانی مشاوران علمی/ پزشکی خود، تا آنجا که ممکن است، مراحل انجام این فرآیند را که منجر به این درمان جدید می شود، روشن کند و به بیشترین سوالات ممکن پاسخ دهد. در حال حاضر بسیاری از سوالات مطرح شده توسط بیماران از سراسر جهان، از طریق مطالعه جهانی TIF و براساس دیدگاه بیماران در مورد ژن درمانی جمع آوری شده است.

ژن درمانی در بتا تالاسمی

تعدادی از رویکردهای ژن درمانی برای درمان تالاسمی طی دهه‌ها، به ویژه در بیست سال گذشته ایجاد شده است. برخی از آنها به مراحل مختلف توسعه رسیده و در مرحله آزمایشهای بالینی قرار دارند. یکی از این تحقیقات توسط Bluebird Bio، یک شرکت تحقیقات بالینی و تکنولوژی، در حال اجرا می باشد و اخیراً تمام مراحل آزمایشات بالینی را که توسط نهاد نظارتی اروپا - آژانس داروهای اروپایی (EMA) تعریف شده است با موفقیت به پایان رسانده است. فرآورده تولیدی این شرکت "ZYNTÉGLO™"، در تاریخ ۲۹ مارس ۲۰۱۹، نظر مثبت EMA را برای تأیید نهایی دریافت کرده و در تاریخ ۳ ژوئن ۲۰۱۹، مجوز بازاریابی توسط کمیسیون اروپا به آن اعطا شده است. بیماران و خانواده ها می توانند از این مطالب به عنوان راهنما برای بحث بیشتر با پزشکان معالج خود استفاده کنند.

زمینه ژنتیکی بیماری‌ها

بتا تالاسمی هموزیگوت یا تالاسمی ماژور نوعی اختلال ژنتیکی خونی است که در اثر وراثت^۱ دو ژن بتاگلوبین جهش یافته (معیوب، غیر عملکردی^۲) (یک ژن معیوب از هر والد) ایجاد می شود. در نتیجه این نقص ژنتیکی، بدن فقط می تواند اندکی هموگلوبین بالغ طبیعی (HbA)، پروتئین حیاتی حامل اکسیژن در بدن، را تولید کند یا اصلاً تولید نکند.



بیمار مبتلا به این نقص ژنتیکی تنها می تواند با مراقبت های تخصصی مختلف، با تزریق منظم و مادام العمر سلول های قرمز خون اهدایی (RBC) حاوی هموگلوبین سالم، زنده بماند. بعلاوه، همزمان با کامل شدن چرخه حیات RBC ها در خون و تجزیه شدن آنها (روند زیستی طبیعی بدن)، این سلولها هموگلوبین حاوی آهن را آزاد می کنند. بنابراین، علاوه بر درمان تزریق خون، این بیماران برای رفع این آهن

اضافی به شلات کننده های آهن نیز نیاز دارند که در صورت عدم رسیدگی به این بار اضافی آهن، آسیب شدیدی به اندام های حیاتی بدن وارد شده و منجر به بالا رفتن میزان عوارض و مرگ زودرس می شود.

۱- زمانی که هر دو والد ناقل ژن تالاسمی باشند، در هر بارداری ۲۵ درصد شانس داشتن فرزند مبتلا به تالاسمی را دارند. برای جلوگیری از داشتن فرزند مبتلا، زوج ها می توانند قبل از تصمیم گیری برای ازدواج، آزمایش یا غربالگری تالاسمی را انجام دهند. ناقل بودن تالاسمی را میتوان با یک آزمایش خون ساده تشخیص داد.

۲- جزوه آموزشی شماره ۱ فدراسیون بین المللی تالاسمی: پیوند مغز استخوان در بتا تالاسمی

تا آنجا که به درمان های رادیکال مربوط می شود، تا همین اواخر، تنها درمان مورد تأیید برای بتا تالاسمی پیوند سلولهای بنیادی مغز استخوان اهدا کننده سالم بود، روشی که به عنوان پیوند مغز استخوان^(۳) (BMT) یا پیوند سلولهای بنیادی خونساز (HSCT) شناخته می شود (که به طور مفصل در جزوه آموزشی پیوند مغز استخوان در تالاسمی شرح داده شده است^(۴)). با این حال، بهترین نتایج زمانی بدست می آید که اهدا کننده، خواهر یا برادر^(۵) با حداکثر تشابه ژنتیکی باشد اما چنین اهدا کننده ای برای بیش از ۳۰٪ بیماران در هر کشور در دسترس نیست. رویکرد دیگر این است که از انواع اهداکنندگان جایگزین، با هدف افزایش درصد نتایج موفقیت آمیز پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا استفاده کنند. اما، مراکز مرجع پیوند مغز استخوان بسیار محدودی در دسترس می باشد.

ژن درمانی آرزوی دیرینه جامعه جهانی بیماران تالاسمی بوده و رویکرد دیگری در درمان اساسی، مستقل از محدودیت ها یا عوارض جانبی احتمالی ناشی از پیوند مغز استخوان است، اما نگرانی ها و چالش های خاص خود را نیز به همراه دارد و نیازمند بحث های تخصصی پزشکی بین متخصصین و بیماران است.



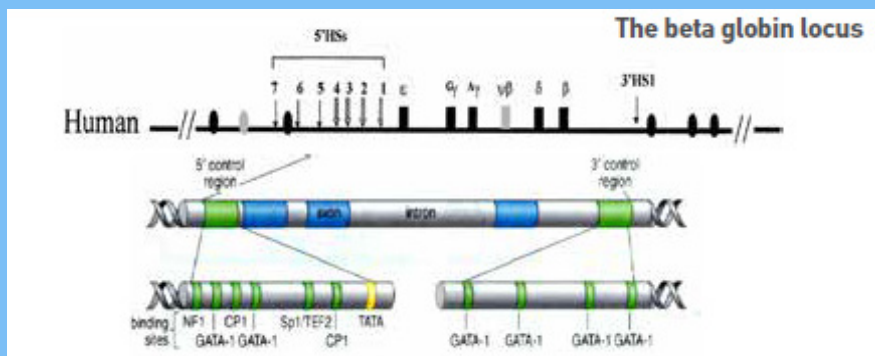
ژن درمانی چیست؟

سابقه: از دهه ۱۹۸۰ ژن درمانی برای بیماری های مختلف ژنتیکی مورد مطالعه قرار گرفته است. از آن زمان تاکنون بیش از ۱۸۰۰ آزمایش ژن درمانی انجام شده است. مطالعات بالینی ژن درمانی وسیع در بتا تالاسمی در سال ۲۰۱۲ مورد تأیید قرار گرفت. همانطور که قبلاً ذکر شد، ژن درمانی، روشی است که هدف آن بهبود بیماریهای ژنتیکی با جایگزینی یا اصلاح ژن معیوب یا غیر عملکردی در DNA بیمار است. در مورد بتا تالاسمی، جهش در ژن بتا گلوبین منجر به کاهش یا عدم تولید هموگلوبین، پروتئین حامل اکسیژن حیاتی بدن، می شود. اگر این ژن جهش یافته با ژن عملکردی جایگزین شود، انتظار می رود که تولید هموگلوبین، بازیابی شده و در نتیجه سلولهای قرمز خون بیمار عملکرد طبیعی خواهند داشت.

۳- Bone Marrow Transplantation: پیوند مغز استخوان به عنوان HSCT آلوتنیک نیز شناخته می شود، زیرا در آن از سلول های بنیادی اهداکننده استفاده می شود «allo» (به یونانی به معنای «دیگر»). از سوی دیگر، ژن درمانی، از سلول های بنیادی درمان شده خود بیمار استفاده می شود و در پیوند اتولوگ به بیمار بازگردانده می شود («اتو» به یونانی به معنای «خود» است)
۴- جزوه آموزشی شماره ۱ فدراسیون بین المللی تالاسمی: پیوند مغز استخوان در بتا تالاسمی
۵- اهداکننده خواهر یا برادر کاملاً منطبق، برادر یا خواهر بیمار است که سلولهایش HLA یکسان با بیمار دارند. HLA ها پروتئین هایی هستند که در سطح تقریباً تمام سلول های بدن یافت می شوند.

در زیر توضیحات ساده ای از فرآیند آورده شده است:

۱. **نمونه گیری خون از بیمار:** سلولهای بنیادی مشتق شده از مغز استخوان (محل تولید اصلی آنها) از خون محیطی بیمار استخراج و در آزمایشگاه های تخصصی تخلیص می شوند. قبل از این مرحله به بیماران داروهای خاصی داده می شود تا سلولهای بنیادی از مغز استخوان آزاد شده و در خون به جریان درآیند. هرچه تعداد بیشتری از سلولهای بنیادی در آزمایشگاه تخصصی جمع آوری و پردازش شود، شانس دستیابی به موفقیت ژن درمانی بیشتر خواهد بود. در آزمایشات بالینی ثابت شده است که هرچه "دوز" بالاتری از سلولهای بنیادی "اصلاح شده" به بیمار تزریق شود، بیان ژن عملکردی بتاگلوبین که در نهایت منجر به تولید هموگلوبین A (HbA) می شود بالاتر خواهد بود و نهایتاً می تواند بیمار را از تزریق خون بی نیاز کند.



۲. **اصلاح سلول های خونی در آزمایشگاه:** یک کپی سالم / عملکردی از یک ژن بتا گلوبین، که در شرایط خاص در آزمایشگاه های تخصصی تولید شده است، با استفاده از "حامل یا وکتور" به سلولهای های بنیادی نمونه، همانطور که در بالا توضیح داده شد، انتقال داده می شود. میکرو ارگانیسم ها، که کوچکترین آنها ویروس ها هستند و نوع خاصی از آنها که لنتی ویروس ها نامیده می شوند، به عنوان حامل یا وکتور برای انتقال ژن عملکردی به سلولهای بنیادی که از آنها به عنوان سلولهای بنیادی اصلاح شده نام برده می شود، بکار می روند. این نوع ویروس، قبل از هرگونه دستکاری در آزمایشگاه، توانایی انتقال مواد ژنتیکی خود به DNA سلولهای انسانی و ایجاد بیماری را دارد و به همین دلیل به عنوان وکتور در ژن درمانی استفاده می شود. این ویروس در آزمایشگاه اصلاح ژنتیکی می شود و برای بیمار در

۶- در ژن درمانی، ویروس ها به عنوان حامل استفاده می شوند، زیرا توانایی طبیعی انتقال مواد ژنتیکی به سلول را دارند. این ویروس قبلاً در آزمایشگاه از نظر ژنتیکی اصلاح شده است تا اطمینان حاصل شود که می تواند وارد جریان خون بیمار شده تا ژن سالم را بدون آسیب رساندن به بیمار، که به عنوان مثال باعث ایجاد هیچ بیماری عفونی نشود، تحویل دهد. به دلیل استفاده از آن به عنوان وسیله ای برای انتقال ژن سالم به سلول های بیمار، ویروس مورد استفاده در ژن درمانی ویروس حامل نامیده می شود.

هنگام استفاده به منظور انتقال ژن عملکردی (ژن انتخابی) به سلولهای بنیادی، کاملاً ایمن و بی خطر است. زمانی که این فرآیند در آزمایشگاه به پایان می رسد، بیمار برای دریافت این سلولهای بنیادی اصلاح شده ژنتیکی حاوی ژن "سالم" یا عملکردی به گردش خون، نیاز به آماده سازی توسط پزشکان دارد. این فرآیند پیوند اتولوگ^۷ نامیده می شود.

پیوند اتولوگ در مقایسه با پیوند آلوژنیک

همانطور که در بالا توضیح داده شد در ژن درمانی سلولهای بنیادی بیمار، اصلاح شده و مجدداً وارد جریان خون میشود (اتولوگ). بر خلاف پیوند مغز استخوان (BMT) آلوژنیک^۸ که سلولهای بنیادی از یک اهدا کننده (مانند خواهر و برادر) تهیه و وارد خون بیمار می گردد. به طور خاص، برداشت "سلولهای بنیادی اصلاح شده" که در آنها ژن عملکردی بتا گلوبین وجود دارد با کمک حامل ویروسی منتقل شده و به خون بیمار برای وارد شدن به جریان خون (دقیقاً مانند تزریق خون) برگردانده می شود. این سلول ها به مغز استخوان بیمار که خانه طبیعی آنهاست انتقال داده می شوند و به زودی شروع به تولید سلولهای قرمز حاوی هموگلوبین سالم میکنند.

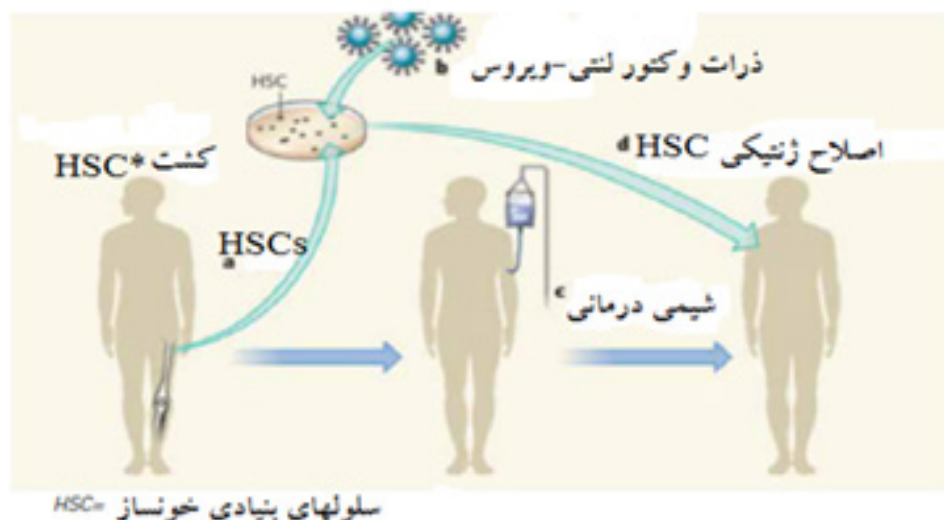


۳. **آماده سازی شرایط بیمار:** قبل از دریافت "سلولهای بنیادی اصلاح شده استخراجی" از بیمار به بدن او (پیوند اتولوگ)، بیمار روندی را تحت عنوان میلوآبلیشن^۹ در بیمارستان طی می کند. این روند (شرایط - آماده سازی) مغز استخوان بیمار را برای دریافت سلولهای بنیادی اصلاح شده ژنتیکی آماده می کند. رژیم آماده سازی شامل داروهای شیمی درمانی است (که معمولاً در زمینه درمان سرطان استفاده می شود) و برای از بین بردن سلولهای بنیادی تالاسمیک موجود و ایجاد فضای مغز استخوان برای گرفتن پیوند، استقرار و رشد سلولهای بنیادی اصلاح شده لازم است. پیوند درصد بالایی از سلولهای بنیادی اصلاح شده ژنتیکی در مغز استخوان بیمار، پیش شرط تولید هموگلوبین است.

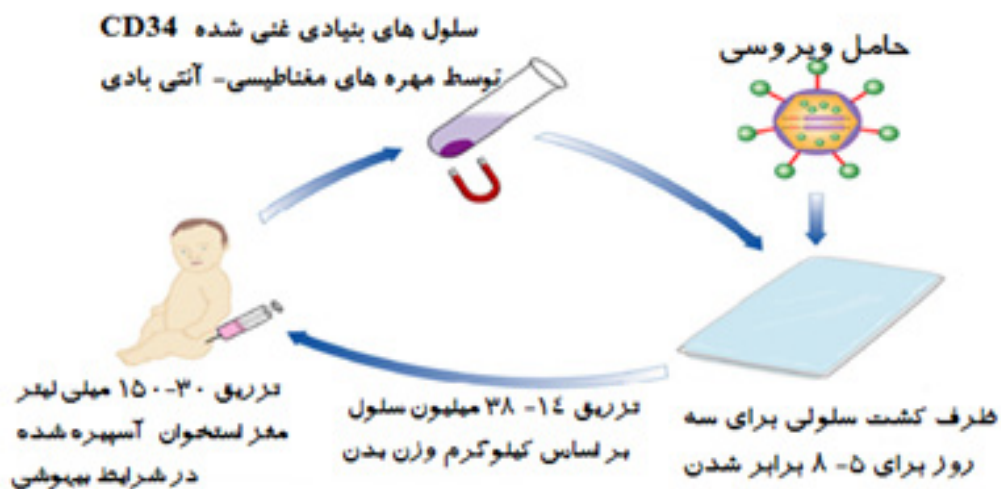
۷- پیوند اتولوگ به این معنی است که پیوند از سلول های اصلاح شده ژنتیکی اتولوگ تشکیل شده است.

۸- آلوژنیک - تعریف - در جای دیگری غیر از جایی که یافت می شود شکل گرفته است.

۹- Myeloablation



شکل: ژن درمانی در تالاسمی (پرسونس - نیچر ۲۰۱۰)



ژن درمانی: کارآزمایی های بالینی و نتایج

شواهدی از نتایج کارآزمایی های بالینی که توسط شرکت بیو بلوبرد^{۱۰} انجام شده است، نشان داد که پس از انتقال سلولهای بنیادی "اصلاح شده" در بیماران بتا-تالاسمی با سابقه تزریق خون مکرر که تحت ژن درمانی قرار گرفته اند:

۱. اکثریت (۴ از ۵) بیمارانی که به نوع خفیف بیماری مبتلا هستند (کسانی که دارای ژنوتیپ غیر از β^0 / β^0 و یا ژنوتیپ β^+ هستند) مدت کوتاهی پس از ژن درمانی، از تزریق خون بی نیاز شده اند.
۲. بیشتر بیماران با شکل شدیدتر تالاسمی (مانند بیمارانی که ژنوتیپ β^0 / β^0 دارند و به طور معمول هموگلوبین A تولید نمی کنند) بصورت قطعی از تزریق خون بی نیاز نمیشوند اما کاهش قابل توجهی در نیاز سالیانه به تزریق خون دارند.

اطلاعات در دسترس در مورد پیشرفتهای اخیر تا به امروز:

ZYNTEGLOTM محصول جدید شرکت بیو بلوبرد و گزینه جدید درمانی برای بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور بر اساس انتقال ژن عملکردی بتا گلوبین به سلولهای بیماران است. با استفاده از وکتور لنتی ویروس، نسخه های کاربردی ژن بتا گلوبین اصلاح شده به سلول های بنیادی خود بیمار اضافه می شود و بدین ترتیب علت اصلی ژنتیکی بیماری را برطرف می کند.

به عنوان یک سلول درمانی بسیار پیشرفته، این روند فقط باید در یک مرکز درمانی واجد شرایط و توسط پزشکی با تجربه در زمینه پیوند سلول های بنیادی انجام شود. در این پیوند از محصول ZYNTEGLOTM استفاده می شود که برپایه اطلاعات منتشر شده در توصیف آن، برای بیماران بتا تالاسمی ۱۲ ساله و بالاتر وابسته به تزریق (TDT) که ژنوتیپ β^0 / β^0 ندارند و پیوند سلول های بنیادی خون ساز (HSCT) برای آنها مناسب است، اما اهدا کننده HSC مرتبط با HLA سازگار موجود نیست، استفاده می شود. شایعترین عوارض جانبی غیر هماتولوژیک مشاهده شده در مطالعات مربوط به استفاده از این محصول عبارتند از:

- استوماتیت (التهاب دهان)

- نوتروپنی تب دار (تب در هنگام نوتروپنی)

- اپیستاکسی (خون دماغ)

- بیماریهای انسدادی عروق کبد^{۱۱}

- درد شکم

نکته قابل توجه این است که تمام عوارض جانبی با رژیم آماده سازی میلوآبلاژی قابل توجیه است (و به محصول ژن درمانی لنتیگلوبین مربوط نمیشود) و همه آنها با یا بدون درمان برطرف می شوند. نظر مثبت کمیته محصولات دارویی برای استفاده انسان (CHMP) آژانس دارویی اروپا (EMA) در تاریخ ۲۹ مارس ۲۰۱۹ در پذیرش محصول ZYNTEGLOTM، گامی برای دسترسی بیماران به ژن درمانی است. نظر مثبت در تاریخ سوم ژوئن ۲۰۱۹ برای اعطای مجوز بازاریابی به کمسیون اروپا ارسال شد.

اکنون بحث در مورد شناسایی مراکزی که دارای معیارهای کامل علمی / پزشکی / کیفی برای انجام ژن درمانی هستند و همچنین تصمیم‌گیری درباره قیمت و بازپرداخت در سطح هر کشور عضو، آغاز شده است. چنین بحث‌هایی قطعاً شرایط موجود مرتبط با شیوع بیماری و هزینه‌های بالینی و سایر مراقبت‌های بیماران در یک کشور و استفاده بالقوه از این محصول به عنوان یک رویکرد درمانی در زمینه سیستم ملی بهداشت آن کشور را در نظر گرفته و به حساب می‌آورد.

کارآزمایی‌های بالینی نیز برای بیماری سلول داسی شکل (SCD) آغاز شده است، اگرچه در مقایسه با کارآزمایی‌های تالاسمی هنوز در مراحل اولیه است. فرآیندهای استفاده شده، مشابه فرآیندهای توصیف شده در بالا، با استفاده از حامل ویروسی و پیوندهای از بافت خودی^{۱۲} می‌باشد.

هزینه:

تمامی روش‌های پیشرفته سلول درمانی، شامل ژن درمانی هزینه‌بر هستند، زیرا توسعه و تولید هزینه بالایی دارد. بخش مهمی از هزینه کلی ژن درمانی هزینه بالای حامل ویروسی است، که به واسطه کمیت و نوع حامل ویروسی که با مهارت‌های بالای انسانی تولید می‌شود، نیازهای ایمنی، اثر بخشی کیفیت و نظارتی منطبق با محصولات دارو درمانی پیشرفته (ATMP) و (GMP) (شرایط خوب تولید)، تعیین می‌شود.

بعلاوه ژن درمانی باید در سالهای آینده مقرون به صرفه باشد. امید است که تولید و تایید محصولات جدید باعث افزایش رقابت بین تولیدکنندگان و کاهش هزینه ژن درمانی شود. اگرچه ممکن است هزینه ژن درمانی در ابتدا زیاد به نظر برسد، اما کاهش آتی هزینه‌های تولید و پتانسیل درمانی طولانی مدت آن می‌تواند به کاهش هزینه‌ها در طولانی مدت منتهی شود که به نوبه خود میتواند باعث تسهیل در پرداخت گردد.

با این حال، کارایی و هزینه های طولانی مدت آن هنوز نیاز به ارزیابی دارد تا دید وسیعتری نسبت به اثرات طولانی مدت آن بر روی سیستم های مراقبتی به وجود آید.



دغدغه ها

برخی از دغدغه های ایمنی در سالهای اخیر در مورد ژن درمانی به صورت زیر است:

۱. امکان تداخل ژن سالم با ژن های دیگر
۲. امکان بروز عوارض زودهنگام یا طولانی مدت شیمی درمانی استفاده شده برای انجام ژن درمانی (بروز عفونت ها، خونریزی، القای ناباروری، تغییرات هورمونی)

دیدگاه های بیماران

نتایج نظرسنجی فدراسیون بین المللی تالاسمی مارس ۲۰۱۷ - مارس ۲۰۱۹

دیدگاه های بیماران از طریق تجزیه و تحلیل پاسخهای هزار شرکت کننده از ۶۲ کشور جهان، در آخرین نظر سنجی انجام شده توسط این فدراسیون، بدست آمده است:

* اکثر بیماران ۱۲-۲۰ ساله با ژن درمانی آشنا نبودند و تعداد معدودی از آنها، آگاهی و دانش محدودی داشتند.

* اکثر بیماران با سن ۲۱ تا ۵۰ سال، در مورد ژن درمانی اطلاعات بهتری داشتند اما هنوز کافی نبوده و ابراز ترس و عدم اطمینان در مورد عوارض جانبی شیمی درمانی (به عنوان مثال، ریزش مو، ناباروری) استفاده از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) مشتق شده از وکتور ویروسی و قابلیت خطر ابتلا به سرطان نسبت به همسالان جوان تر داشتند.

* هر دو گروه سنی تا حد زیادی بر کارآیی روش در تبدیل بیماری خود به یک بیماری مستقل از تزریق خون متمرکز شدند و مشتاق به دانستن موارد زیر بودند:

۱. معیارهای ورود و خروج
۲. مراکز و معیارهای انتخاب آنها برای انجام ژن درمانی
۳. نگرانی از اینکه آیا دولت ها حتی فکر می کنند که این روش را در زمینه سیستم های بهداشتی خود که اکثریت آنها در سراسر جهان تحت فشارهای اقتصادی هستند و تلاش برای دستیابی به پوشش جهانی دارند، بررسی کنند.

به طور خلاصه، یافته های ما نشان داد، فراهم کردن آموزش دقیق بیماران در مورد ژن درمانی با در نظر گرفتن این واقعیت که بسیاری از شرکت کنندگان در نظرسنجی ها، صرف نظر از سن، سطح قابل توجهی از ترسشان در بسیاری از موارد از تصورات غلط در مورد ژن درمانی، خطرات و عوارض آن ناشی می شود، از اهمیت خاصی برخوردار است.

دیگر روشهای درمانی برپایه ژن

امروزه روشهای دیگر درمان برپایه ژن برای درمان بیماریهای ژنتیکی در دست انجام است. به عنوان مثال ویرایش ژنوم، یکی دیگر از رویکردهای مبتنی بر ژن است. این روش به دانشمندان اجازه می دهد تا در آزمایشگاه، نوعی جراحی ژنتیکی برای اصلاح نقص DNA، به منظور اصلاح عامل ایجاد بیماری و نه صرفاً علائم بیماری انجام دهند. از نظر فنی، ابزارهای ویرایش ژنوم قادر هستند که ژن ها را با اضافه کردن، جایگزینی و یا حذف بخشهایی از DNA، تغییر داده و بنابراین جهش مسئول ایجاد بیماری را اصلاح نمایند. آخرین سیستم ویرایش ژنوم CRISPR / Cas9 نام دارد.

اطلاعات منتشر شده نشان میدهد که این تکنولوژی سریعتر، ارزان تر و دقیق تر از سایر سیستمها است. همچنین از نظر فنی استفاده آن آسان است، به این معنی که ممکن است قابل دستیابی برای تعداد زیادی از دانشمندان و آزمایشگاه ها باشد. نکته مهم این است که این فناوری هنوز در حال توسعه است و ممکن است چند سالی بگذرد تا ویرایش ژنوم به طور مستقیم بتواند به نفع مبتلایان به بیماری های نادر از جمله بتا تالاسمی استفاده شود.



اگرچه قابلیت طیف گسترده ای از کاربردهای بالینی آینده بسیار امیدوارکننده است، اما قبل از اینکه این تکنیک به درد بیماران بخورد، باید بر چالش های علمی قابل توجه آن غلبه کرد. اخیراً (۲۰۱۸)، اولین آزمایش بالینی با استفاده از ویرایش ژنوم برای ژن درمانی بتا تالاسمی در آلمان آغاز شده است (شناسه ClinicalTrials.gov: NCT03655678).

بنابراین رویکردهای مبتنی بر ژنوم، به طور کلی، پیامدهایی برای جوامع ملی و بین المللی دارد. بحث های اولیه در مورد ایمنی، مسائل اخلاقی، تأثیر و هزینه های قبل از ورود این تکنیک ها به کلینیک، نه تنها برای پزشکان، دانشمندان، متخصصین اخلاق و سیاست گذاران، بلکه مهمتر از همه برای بیماران باید در اولویت باشد.

بنابراین نقش فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF) در آگاهی بخشی و آموزش به موقع، همکاری نزدیک با هر سازمان ملی بیماری در سراسر جهان برای شروع و انجام بحث های اولیه با متخصصین مراقبت های بهداشتی و سیاست گذاران ملی بسیار مهم است. علاوه بر این، TIF وظیفه ویژه ای برای نمایاندن دیدگاه جهانی بیماران در مورد ژن درمانی در مجامع منطقه ای، اروپایی و بین المللی از جمله سازمان بهداشت جهانی (WHO) دارد.

انتشارات فدراسيون بين المللى تالاسمى



چگونه می توانیم سفارش دهیم: <https://thalassaemia.org.cy/education>

