

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

**FDA اولین ژن درمانی را برای درمان بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل**

**تایید می کند.**

امروز، سازمان غذا و داروی ایالات متحده دو درمان نقطه عطف به نام‌های Casgevy و Lyfgenia را تایید کرد که نشان‌دهنده اولین ژن درمانی برای درمان بیماری سلول داسی شکل (SCD) در بیماران 12 سال و بالاتر است. علاوه بر این، یکی از این درمان‌ها، Casgevy، اولین درمان مورد تایید FDA است که از نوعی فناوری جدید ویرایش ژنوم استفاده می‌کند، که نشان‌دهنده پیشرفت نوآورانه در زمینه ژن درمانی است.

بیماری سلول داسی شکل گروهی از اختلالات خونی ارثی است که تقریباً 100000 نفر را در ایالات متحده تحت تأثیر قرار می‌دهد، این بیماری در آمریکایی‌های آفریقایی تبار شایع است و در حالی که شیوع کمتری دارد، آمریکایی‌های اسپانیایی تبار را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. مشکل اصلی در بیماری سلول داسی شکل، جهش در هموگلوبین است، پروتئینی که در گلبول‌های قرمز خون یافت می‌شود و اکسیژن را به بافت‌های بدن می‌رساند. این جهش باعث می‌شود گلبول‌های قرمز به شکل هلالی یا داسی شکل پیدا کنند. این گلبول‌های قرمز داسی‌دار جریان را در رگ‌های خونی محدود می‌کنند و اکسیژن رسانی به بافت‌های بدن را محدود می‌کنند که منجر به درد شدید و آسیب اندام به نام رویدادهای انسداد عروق (VOE) یا بحران‌های انسداد عروق (VOCS) می‌شود. تکرار این رویدادها یا بحران‌ها می‌تواند منجر به ناتوانی‌های تهدید کننده زندگی و یا مرگ زودرس شود. بیماری سلول داسی شکل یک اختلال خونی نادر، ناتوان کننده و تهدید کننده زندگی است و ما هیجان زده هستیم که این زمینه را به ویژه برای افرادی که زندگی آنها به دلیل این بیماری به شدت مختل شده است، با تایید دو ژن درمانی، پیش ببریم.

نیکول وردون، M.D.، مدیر دفتر محصولات درمانی در مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک FDA گفت: ژن درمانی نوید ارائه درمان های هدفمندتر و موثرتر را دارد، به ویژه برای افراد مبتلا به بیماری های نادر که گزینه های درمانی فعلی محدود است.

Casgevy، یک ژن درمانی، برای درمان بیماری سلول داسی شکل در بیماران 12 ساله و بالاتر با بحران های مکرر انسداد عروق تایید شده است.

Casgevy اولین درمانی مورد تایید FDA است که از CRISPR/Cas9، نوعی فناوری ویرایش ژنوم استفاده می کند. سلول های بنیادی خونساز (خون) بیماران با ویرایش ژنوم با استفاده از فناوری CRISPR/Cas9 اصلاح می شوند.

CRISPR/Cas9 می تواند برای برش DNA در نواحی مورد نظر هدایت شود و امکان ویرایش دقیق (حذف، افزودن یا جایگزینی) DNA را در محل برش داده شده فراهم می کند.

سلول های بنیادی خون اصلاح شده به بیمار پیوند زده می شوند و در مغز استخوان تکثیر می شوند و تولید هموگلوبین جنینی (HbF)، نوعی هموگلوبین که تحویل اکسیژن را تسهیل می کند را افزایش می دهند. در بیماران مبتلا به سلول داسی شکل، افزایش سطح HbF از داسی شدن گلبول های قرمز خون جلوگیری می کند.

Lyfgenia یک ژن درمانی مبتنی بر سلول است.

Lyfgenia از یک ناقل لنتی ویروسی برای اصلاح ژنتیکی استفاده می کند و برای درمان بیماران 12 ساله و بالاتر مبتلا به بیماری سلول داسی شکل و سابقه رویدادهای انسداد عروق تایید شده است.

Lyfgenial، سلول های بنیادی خون بیمار برای تولید HbAT87Q، (یک هموگلوبین مشتق از ژن درمانی که مشابه هموگلوبین A عمل می کند)، اصلاح ژنتیکی میکند.

گلبول های قرمز حاوی HbAT87Q خطر کمتری برای داسی شدن و مسدود شدن جریان خون دارند. سپس این سلول های بنیادی اصلاح شده به بیمار تحویل داده می شود.

هر دو محصول از سلول های بنیادی خون خود بیمار ساخته شده اند که اصلاح شده اند و به عنوان تزریق یک باره و تک دوز به عنوان بخشی از پیوند سلول های بنیادی خون ساز (خون) بازگردانده می شوند.

قبل از درمان، سلول های بنیادی خود بیمار جمع آوری می شود و سپس بیمار باید تحت تهویه میلوآبلا تیو (شیمی درمانی با دوز بالا)، فرآیندی که سلول ها را از مغز استخوان خارج می کند تا با سلول های اصلاح شده در Casgevy و Lyfgenia جایگزین شوند قرار می گیرد.

بیمارانی که Casgevy یا Lyfgenia دریافت کرده اند در یک مطالعه طولانی مدت برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی هر محصول دنبال می شوند.

پیتر مارکس، دکتر، مدیر مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیکی سازمان غذا و داروی آمریکا، گفت: این تأییدیه ها نشان دهنده یک پیشرفت پزشکی مهم با استفاده از ژن درمانی های نوآورانه مبتنی بر سلول برای هدف قرار دادن بیماری های بالقوه ویرانگر و بهبود سلامت عمومی است.

اقدامات امروزی به دنبال ارزیابی های دقیق داده های علمی و بالینی مورد نیاز برای حمایت از تایید است که نشان دهنده تعهد FDA برای تسهیل توسعه درمان های ایمن و موثر برای شرایطی است که اثرات شدیدی بر سلامت انسان دارد.

پشتیبانی از داده ها Casgevy

ایمنی و اثربخشی Casgevy در یک کارآزمایی تک بازوی چند مرکزی در حال انجام در بیماران بزرگسال و نوجوان مبتلا به SCD مورد ارزیابی قرار گرفت.

بیماران سابقه حداقل دو VOC شدید تعریف شده توسط پروتکل در طول هر یک از دو سال قبل از غربالگری داشتند. نتیجه کارآیی اولیه، رهایی از اپیزودهای شدید VOC برای حداقل 12 ماه متوالی در طول دوره پیگیری 24 ماهه بود.

در مجموع 44 بیمار با Casgevy تحت درمان قرار گرفتند. از 31 بیمار با زمان پیگیری کافی برای ارزیابی، 29 نفر (93.5٪) به این نتیجه دست یافتند.

همه بیماران تحت درمان پیوند موفقیت آمیزی را به دست آوردند و هیچ بیمار شکست پیوند یا رد پیوند را تجربه نکرد.

شایع ترین عوارض جانبی کاهش سطح پلاکت ها و گلبول های سفید خون، زخم های دهان، تهوع، درد عضلانی اسکلتی، درد شکم، استفراغ، نوتروپنی تب دار (تب و کاهش تعداد گلبول های سفید خون)، سردرد و خارش بود.

#### پشتیبانی از داده ها Lyfgenia

ایمنی و اثربخشی Lyfgenia بر اساس تجزیه و تحلیل داده های یک مطالعه چند مرکزی تک بازویی 24 ماهه در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل و سابقه VOE بین سنین 12 تا 50 سال است.

اثربخشی بر اساس وضوح کامل VOEs (VOE-CR) بین 6 تا 18 ماه پس از انفوزیون با Lyfgenia ارزیابی شد.

بیست و هشت (88٪) از 32 بیمار VOE-CR در این دوره زمانی به دست آوردند.

شایع ترین عوارض جانبی شامل استوماتیت (زخم های دهانی لب ها، دهان و گلو)، سطوح پایین پلاکت ها، گلبول های سفید و گلبول های قرمز خون، و نوتروپنی تب (تب و کاهش تعداد گلبول های سفید خون)، مطابق با شیمی درمانی بود.

بیماری زمینه ای بدخیمی خونی (سرطان خون) در بیماران تحت درمان با Lyfgenia رخ داده است.

یک هشدار جعبه سیاه در برچسب Lyfgenia با اطلاعات مربوط به این خطر گنجانده شده است. بیماران که این فرآورده را دریافت می کنند باید مادام العمر از نظر این بدخیمی ها تحت نظر باشند.

هر دو برنامه Casgevy و Lyfgenia نام‌های بررسی اولویت، داروی یتیم، Fast Track و Regenerative Medicine Advanced Therapy را دریافت کردند.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>