

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

FDA اولین درمان CRISPR برای بیماری سلول داسی شکل را تایید کرد.

در 8 دسامبر 2023، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) Casgevy، یک درمان پیشگامانه ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR از Vertex Pharmaceuticals و CRISPR Therapeutics را برای بیماری سلول داسی شکل (SCD) تایید کرد.

این درمان که به نام exagamglogene autotemcel یا exa-cel نیز شناخته می‌شود نتایج بالینی فوق‌العاده‌ای را نشان داد که به اولین بیمار، ویکتوریا گری، که در ژوئیه 2019، برمی‌گردد.

FDA همچنین تاییدیه ژن درمانی SCD دیگر، درمان لنتی ویروسی Bluebird Bio، Lyfgenia را اعلام کرد. با این حال، با توجه به بروز موارد نادر سرطان خون در بیماران، این تایید با هشدار جعبه سیاه همراه است.

جنیفر داودنا، دکترای برنده جایزه نوبل، پس از انتشار اخباری مبنی بر تایید کاسگوی توسط بریتانیا در نوامبر گذشته، گفت: «رفتن از آزمایشگاه به یک درمان تایید شده [کریسپر] تنها در 11 سال یک دستاورد واقعاً قابل توجه است. او به خصوص خوشحال بود زیرا تأیید به بیماران مبتلا به "بیماری که مدت‌هاست توسط نهادهای پزشکی نادیده گرفته شده است" کمک می‌کند.»

استراتژی Casgevy جبران جهش SCD در ژن b-globin با بازگرداندن بیان هموگلوبین جنینی (HbF) است که در داخل رحم بیان می‌شود و مدت کوتاهی پس از تولد خاموش می‌شود.

CRISPR-Cas9 در سلول‌های بنیادی جمع‌آوری شده بیماران سرکوبگر BCL11A را غیرفعال

می‌کند که به نوبه خود باعث توقف بیان HbF می‌شود.

این هدف حدود 15 سال پیش، در مطالعات بنیادی انجمن گسترده ژنوم به رهبری ویجی سانکاران، PhD، MD، رئیس خانواده Lodish در بخش هماتولوژی/انکولوژی در بیمارستان کودکان بوستون، و به طور مستقل توسط Swee Lay Thein، MD، رئیس شناسایی شد.

شاخه سلول داسی در مؤسسه ملی بهداشت (NIH) سانکاران به GEN گفت: «این تجربه بر یک درس مهم تأکید می‌کند - نقش ضروری علم اکتشافات بنیادی. بدون چنین مطالعاتی، بسیاری از این پیشرفت‌های مهم فراتر از دسترس ما باقی می‌ماند.»

تین موافقت کرد و به GEN گفت: «این یک پیروزی و یک گام بزرگ به سمت درمان برای بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل است اما بقیه بیماران را فراموش نکنیم.

ما هنوز به داروهای اصلاح‌کننده بیماری با مولکول کوچک بیشتری برای بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل نیاز داریم.»

از دیگر واکنش‌های قابل توجه به اخبار FDA، ویکتوریا گری بود.

او در لینکدین پست کرد: "من اشک‌های خوشحالی واقعی می‌ریزم و نمی‌توانم از لرزیدن دست بردارم."

در تانزانیای، جولی ماکانی، PhD، MD، پزشک و دانشمند برجسته SCD، از این خبر به عنوان "نقطه عطف مهم" برای SCD استقبال کرد، چیزی که "تاثیری عمده بر رویکرد ما" به مداخلات درمانی SCD خواهد داشت.

دو دهه پیش، او به GEN گفت: "پیام به بیماران این بود که هیچ درمانی برای SCD وجود ندارد." امروزه می‌توانیم به بیماران بگوییم که ژن درمانی برای SCD در ایالات متحده و بریتانیا در دسترس است.

Makani رهبر تلاش‌ها برای گسترش دسترسی به ژن درمانی برای بیماران SCD در آفریقا است، جایی که جهش SCD برای اولین بار بیش از 7000 سال پیش ظاهر شد.

بیماری سلول داسی شکل حدود 100000 نفر در ایالات متحده، اکثریت قریب به اتفاق آفریقایی آمریکایی‌ها و میلیون‌ها نفر دیگر در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

جهش نقطه‌ای در ژن b-گلوبین منجر به پلیمریزاسیون پروتئین هموگلوبین حامل اکسیژن می‌شود.

این به نوبه خود شکل گلبول‌های قرمز را تغییر می‌دهد و منجر به مسدود شدن رگ‌های خونی، بحران‌های دردناک و خطر آسیب اندام می‌شود.

در سال 1910، جیمز هریک، پزشک شیکاگو، گزارش موردی از یک دانشجوی دندانپزشکی 20 ساله ناشناس از جزیره گرانا‌دا در دریای کارائیب را منتشر کرد که برای اولین بار در سال 1904 توسط یکی از ساکنان، دکتر ارنست آیرونز، MD تحت درمان قرار گرفته بود.

هریک به وجود گلبول‌های قرمز عجیب و غریب اشاره کردند.

پس از چند گزارش مورد دیگر در طول دهه بعد، ورن میسون، MD، ساکن جانز هاپکینز، اصطلاح "کم‌خونی سلول داسی شکل" را در سال 1922 ابداع کرد.

بیمار هریک چندین دهه بعد توسط مورخ تاد ساویت، دکتر، به عنوان والتر کلمنت نوئل شناسایی شد که در سال 1904 برای ثبت نام در دانشکده دندانپزشکی وارد شیکاگو شد. او به گرانا‌دا بازگشت تا مطب دندانپزشکی خود را در سال 1907 راه‌اندازی کند، اما کمتر از یک دهه بعد در سال 1916 درگذشت.

در سال 1948، یک متخصص اطفال لانگ آیلند به نام جان و اتسون، MD، استنباط کرد که سطوح بالاتر HbF، مانند بیماران SCD در مدت کوتاهی پس از تولد، با کاهش سطح داسی شکل مرتبط است.

دکتر لینوس پاولینگ، نشان داد که SCD یک بیماری ارثی مغلوب است که ناشی از تغییر مولکولی در هموگلوبین است.

هفت سال بعد، دکتر ورنون اینگرام، که در همان آزمایشگاه کاوندیش کار می کرد، جایی که کریک و واتسون مدل مارپیچ دوگانه DNA را مونتاژ کردند، جایگزینی اسید آمینه دقیق در-b گلوبین را شناسایی کرد. تقریباً در همان زمان، مطالعات اپیدمیولوژیک در شرق آفریقا توسط آنتونی آلیسون، MD، ثابت کرد که بروز SCD با نرخ مالاریا همزمان است - یک مثال واضح از بارزیت هتروزیگوت است.

اما با وجود این و سایر نقاط عطف علمی، تجربه بیماران SCD به همان میزان پیشرفت نکرده است.

همانطور که شارون بیگلی روزنامه نگار فقید علمی می گوید: "سیستم مراقبت های بهداشتی ایالات متحده بزرگسالان مبتلا به سلول داسی شکل را می کشد."

Dhruv Khullar در نیویورک نوشت: "اگر ما واقعاً بخواهیم بیماری سلول داسی شکل را درمان کنیم، ویرایش ژنوم فقط ما را به این نتیجه می رساند. ما باید سیستم پزشکی خود را نیز بازنویسی کنیم."

حتی امروزه، بیش از یک قرن پس از اولین گزارش مورد، بیماران SCD هنوز در معرض پروفایل و سوء ظن کارکنان بیمارستان در جستجوی داروهای ضد درد هستند.

الکساندرا پاور هیز، دکتر و پاتریک مک گان، پزشک خون، در مجله پزشکی نیوانگلند نوشت: «ممکن است هیچ جمعیتی از بیمارانی وجود نداشته باشد که مراقبت های بهداشتی و نتایج آنها بیشتر از بیماران مبتلا به SCD تحت تأثیر نژادپرستی باشد».

بدتر شدن اوضاع، بسیاری از بیماران SCD فاقد اطلاعات اولیه و/یا دسترسی به داروهای ژنریک و ابزارهای غربالگری هستند که می تواند از عوارض بیماری جلوگیری کند.

مک گان می گوید: «داشتن بیماران نوجوانی که هرگز کلمه هیدروکسی اوره را نشنیده اند، مضحک است. حتی یک ثبت ملی از بیماران SCD وجود ندارد، بنابراین هیچ کس نمی تواند دقیقاً بگوید چند نفر تحت تأثیر قرار گرفته اند.»

بیش از 50 سال پیش، رئیس جمهور نیکسون قانون کنترل سلول داسی شکل را امضا کرد و مراکز درمانی جدید ایجاد کرد و بودجه را افزایش داد.

در مطالعه‌ای که در سال 2020 منتشر شد، جان جی استروس، MD، هماتولوژیست دانشگاه دوک و همکارانش استدلال کردند که بر اساس معیارهای بسیاری، از جمله بودجه فدرال، حمایت بشردوستانه، و تاییدیه‌های دارویی جدید، پشتیبانی از تاخیرهای SCD که باعث فیبروز کیستیک می‌شوند، حتی با وجود فیبروز کیستیک تقریباً یک سوم از تعداد بیماران در ایالات متحده را تحت تأثیر SCD قرار می‌دهد.

در آگوست 2022، فایزر شرکت بیوتکنولوژی بیوتکنولوژی جهانی خون درمانی (GBT) را به مبلغ 5.4 میلیارد دلار خریداری کرد. داروی مولکول کوچک GBT Oxbryta به مولکول b-globin متصل می‌شود و از پلیمریزاسیون جلوگیری می‌کند.

اما ارزش رویکردهای ژن درمانی و سلول درمانی در این است که نوید درمان‌های «یک و انجام شده» را می‌دهند که به اهدای سلول‌های بنیادی به یکی از بستگان وابسته نیست.

هماتولوژیست NIH، جان تیسدیل، MD، که بیماران SCD را با Bluebird Bio's lovo-cel، نوعی ژن درمانی که از یک ناقل لنتی ویروسی استفاده می‌کند، معالجه کرده است، دو سال پیش در Minutes 60 معرفی شد. این برنامه شامل نظری از مدیر سابق NIH فرانسیس کالینز بود. او گفت: این به نظر یک درمان است.

در همین حال، Beam Therapeutics و Editas Medicine نیز SCD را در میان برنامه‌های ویرایش ژن اصلی خود دنبال می‌کنند. در بیمارستان کودکان بوستون، دیوید ویلیامز، MD، و

اریکا اسریک، MD، داده‌های بالینی امیدوارکننده‌ای را در مورد درمان بیماران SCD با استفاده از رویکرد RNA منتشر کرده‌اند که دوباره مسیر BCL11A را هدف قرار می‌دهد.

Vertex با در نظر گرفتن برنامه exa-cel که توسط CRISPR Therapeutics راه اندازی شده بود، نتایج اولیه exa-cel را در مجله پزشکی نیوانگلند در سال 2021 منتشر کرد.

این نتایج نه تنها نشان دهنده پیشرفت بزرگی در درمان SCD بود، بلکه اعتبار اولیه اولیه قول بالینی را نیز نشان داد.

اورنوف با نوشتن در ژورنال CRISPR پیشنهاد کرد که ویکتوریا گری - که از سال 2019 در یک سری مصاحبه در رادیو عمومی ملی نشان داده شده است به "مجموعه نام هایی که با حروف طلایی در تاریخ زیست پزشکی نوشته شده اند" اضافه شود.

این لیست شامل جیمز فیپس (پسری که توسط ادوارد جنر واکسینه شد)، آلبرت الکساندر (اولین دریافت کننده پنی سیلین)، لوئیز براون (اولین نوزاد لوله آزمایش) و امیلی وایتهد (پیشگام گیرنده آنتی ژن کایمیریک سلول T) می باشد.

نتایج مثبت کارآزمایی exa-cel به ده‌ها بیمار SCD تعمیم داده شده است، بدون اینکه عوارض جانبی جدی گزارش شده باشد، اگرچه چند بیمار به تجربه برخی از وقایع انسداد عروق ادامه داده‌اند.

تنها نگرانی بالقوه در میان تنظیم‌کننده‌های FDA، احتمال اثرات خارج از هدف ناشی از CRISPR بود.

پنج هفته پیش، یک جلسه کمیته مشورتی FDA گروهی از کارشناسان را برای بررسی این موضوع تشکیل داد. محققین Vertex، به رهبری مدیر ارشد علمی، دیوید آلتشولر، دکترای دکترا، اکثر نگرانی‌های همیشگی پانل را در مورد ویرایش خارج از هدف برآورده کردند و بر برنامه‌هایی برای نظارت بر سلامت طولانی‌مدت داوطلبان آزمایشی exa-cel تأکید کردند.

نگرانی FDA قابل درک است. در آگوست 2022، Graphite Bio، یک شرکت ویرایش ژن در Bay Area که توسط پزشک و دانشمند دانشگاه استنفورد، متیو پورتئوس، MD، PhD، تأسیس شد، آزمایش ویرایش ژن SCD خود را راه‌اندازی کرد. اما پنج ماه بعد، این شرکت به طور داوطلبانه آزمایش را پس از اینکه اولین بیمارش دچار عوارض شد، متوقف کرد.

Graphite Bio متعاقباً آزمایش را به طور کامل متوقف کرد، اندازه آن را کاهش داد و با LENZ Therapeutics، یک شرکت بیوتکنولوژی که در حال توسعه درمان‌های چشمی است، با ادغام معکوس موافقت کرد.

Porteus از آن زمان شرکت جدیدی به نام Kamau Therapeutics را راه‌اندازی کرد و حقوق برنامه SCD را به دست آورد و معتقد بود که عوارض جانبی که برای اولین بیمار متحمل شده است ناشی از دارویی است که برای درمان تعداد کم پلاکت‌ها استفاده می‌شود و به ویرایش ژن ربطی ندارد.

بلافاصله پس از تایید Casgevy، Vertex، لیست قیمت را 2.2 میلیون دلار اعلام کرد، در حالی که Bluebird قیمت Lyfgenia را 3.1 میلیون دلار اعلام کرد. اما پروتکل ویرایش ژنوم ex vivo که شامل شیمی درمانی، برداشت سلول‌های بنیادی و هفته‌ها بستری در بیمارستان می‌شود، به راحتی مقرون به صرفه یا مقیاس پذیر نخواهد بود.

چگونه این پیشرفت‌های درمانی به میلیون‌ها بیمار SCD که در آفریقا، آسیا و فراتر از آن زندگی می‌کنند ترجمه می‌شود؟

برای بیماران SCD که از "مشهورترین جهش نقطه ای در ژنتیک" رنج می‌برند، همانطور که جان ایوانز، مدیر عامل Beam آن را می‌نامد، Casgevy پایان سفر نیست، فقط شروعی است که مدت‌ها انتظارش را می‌کشیدیم.

<https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/fda-approves-the-first-crispr-therapy-for-sickle-cell-disease/>