

ورشة العمل رقم 289 التابعة للمركز الأوروبي للأمراض العصبية العضلية

المكان: مدينة هوفدورب، هولندا

عنوان ورشة العمل: تقييم وإدارة السميات الناشئة المرتبطة بالناقلات الفيروسية المرتبطة بالفيروس الغدي (AAV) بعد العلاج الجيني باستخدام AAV للاضطرابات العصبية العضلية

التاريخ: 26 إلى 28 سبتمبر 2025

المنظمون: Prof. Carsten Bönnemann (USA), Prof. Hildegard Büning (Germany) and Prof. Francesco Muntoni (UK).

الباحثون في بداية المسار المهني: Dr Rotem Orbach (USA) and Dr Rebeca Gil (UK)

تمت ترجمة هذا التقرير الى اللغات التالية عن طريق:

الألمانية: Hildegard Büning

الفرنسية: Serge Braun

الإيطالية: Anna Kajaste-Rudnitski

الهولندية: Elizabeth Vroom

الإسبانية: Rebeca Gil

الفنلندية: Anna Kajaste-Rudnitski

العبرية: Rotem Orbach

العربية: Basel Assaf

المشاركون:

Dr Carsten Bönnemann (USA); Dr Hildegard Büning (Germany); Dr Basel Assaf (USA); Ms Katherine Beaverson (patient representative, USA); Dr Serge Braun (France); Dr Gabriel Brooks (USA); Dr Barry Byrne (USA); Dr Ana Buj-Bello (France); Dr Jeff Chamberlain (USA); Dr Nas Dastgir (USA); Dr Anil Dhawan (UK); Dr Kevin Flanigan (USA); Ms Pat Furlong (patient representative, USA); Dr Amitava Ganguli (UK); Dr Rebeca Gil (UK); Dr Jan Kirschner (Germany); Dr Bradley Hamilton (USA); Dr Sharon Hesterlee (patient representative, USA); Dr Juliette Hordeaux (USA); Dr Anna Kajaste-Rudnitski (Italy); Dr Rohit Kohli (USA); Dr Genevieve Laforet (USA); Dr. Dan Levy (USA); Dr Hugh McMillian (Canada); Dr Yanis Mimouni (France); Dr Francesco Muntoni (UK); Dr Alex Murphy (Switzerland); Dr Kanneyboyina Nagaraju (USA); Dr Ros Quinlivan (UK); Dr Rotem Orbach (USA); Dr James Richardson (USA); Dr Isabelle Richard (France); Dr Giuseppe Ronzitti (France); Dr Ulrike Schara-Schmidt (Germany); Dr Jonathan Schwartz (USA); Dr Qi Shen (USA); Ms Elizabeth Vroom (patient representative, The Netherlands); Dr Karim Wahbi (France).

التقرير:

عُقدت ورشة العمل رقم 289 التابعة للمركز الأوروبي للأمراض العصبية العضلية (European Neuromuscular Centre – ENMC) في الفترة من 26 إلى 28 سبتمبر 2025، وجمعت 38 ممثلاً من منظمات مناصرة المرضى، والصناعات الدوائية، وخبراء الأمراض العصبية العضلية في المراحل ما قبل السريرية والسريرية من أوروبا والولايات المتحدة.

تُعد المعالجة الجينية باستخدام الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي (Adeno-associated virus - AAV) تقنية قوية للغاية، ولديها القدرة على تحسين جودة حياة المرضى المصابين بمجموعة متنوعة من الحالات العصبية العضلية بشكل

كبير. تم بالفعل اعتماد عدد من المنتجات في مجال العلاج الجيني بشكل عام، بينما لا تزال منتجات أخرى في مراحل مختلفة من التجارب السريرية. فيما يتعلق بالاضطرابات العصبية العضلية، حصل منتجان على الموافقة التنظيمية: العلاج الجيني "زولجنزما" (Zolgensma®) (onasemnogene abeparvovec, AAV9-SMN) لضمور العضلات الشوكي (Spinal Muscular Atrophy - SMA)، والذي تم إعطاؤه تجارياً لأكثر من 10,000 مريض حول العالم؛ والعلاج الجيني AAV-Rh74 microdystrophin "إيليفيدس" (delandistrogene) (moxeparvovec-rokl, Elevidys) لضمور العضلات الدوشيني (DMD)، والذي حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 2024. وقد سلطت عدة منشورات الضوء على فوائد هذه العلاجات وغيرها من العلاجات الناشئة في إدارة الاضطرابات العصبية العضلية، مع فوائد واضحة لعلاج "زولجنزما" لمرضى الضمور العضلات الشوكي، و علاج "إيليفيدس" لمرضى الضمور العضلات الدوشيني، وفي الأطفال المصابين باعتلال وهن العضلات الأنوبي الذين عولجوا باستخدام ناقل AAV8 يحتوي على الجين المفقود MTM1 (resamirigene bilparvovec). ومع ذلك، لوحظت مجموعة من الأحداث السلبية الشديدة في التجارب السريرية وظهرت في الاستخدام التجاري لهذه المنتجات الجديدة. وشملت هذه المضاعفات عدة مشاكل تؤثر على الدم، والقلب، والكبد، بعضها كان قاتلاً، بينما تم حل البعض الآخر دون مضاعفات طويلة الأمد.

من أجل مواصلة تطوير هذه المنتجات وتحسين ملف الفوائد/المخاطر الخاص بها، خُصصت ورشة العمل لمراجعة النتائج الحديثة المتعلقة بهذه الأحداث السلبية الشديدة بشكل منفرد وتعاوني. وشملت المناقشات التعلم حول طيف هذه المظاهر وأسبابها، ودور النماذج البحثية المختلفة في فهم العملية التي تسببها، والفعالية المحتملة للعلاجات الموجودة التي تعمل على الجهاز المناعي في الوقاية أو التخفيف من هذه الأحداث السلبية. كما تم نقاش حالات جديدة وناشئة للسمية المرتبطة بالعلاج الجيني باستخدام AAV في البشر، وتمت مناقشة تأثير الأساليب العلاجية المختلفة.

عملت أربع مجموعات عمل مخصصة بجد خلال الأشهر الستة التي سبقت الاجتماع، مع عدة اجتماعات عبر الإنترنت، لإعداد الأسس لورشة العمل. ركزت هذه المجموعات الأربع على: 1. الأحداث السلبية المضادة للجين المنقول؛ 2. اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة الخثاري (Thrombotic microangiopathy)؛ 3. الأحداث السلبية المتعلقة بالكبد؛ 4. الأحداث السلبية المتعلقة بالقلب.

اتبعت المحاضرات والمناقشات في الاجتماع المواضيع التي حددتها مجموعات العمل الأربع، وعلى وجه الخصوص:

1. الأحداث السلبية المضادة للجين المنقول: تحديث حول أي أحداث سلبية جديدة مرتبطة بالجينات المنقولة، كمثال على ذلك رفض البروتين الجديد الناتج عن الجين المنقول من قبل الجهاز المناعي للمريض، حيث يتعرف الجسم أحياناً على البروتين الجديد الناتج عن هذا الجين المنقول على أنه جسم غريب. ركز هذا النقاش على النتائج طويلة الأمد للأحداث المبلغ عنها سابقاً، ودور أدوية تثبيط المناعة المختلفة، والإمكانية النظرية لحدوث أشكال منخفضة الدرجة من الرفض المزمن للبروتين الجديد. وتم التركيز على الحاجة إلى توصيف هذه الأحداث بدقة باستخدام طرق مخبرية متقدمة مثل علم الأنسجة، والكيمياء النسيجية histochemistry، و الكيمياء النسيجية المناعية immunohistochemistry، للتمييز بين حالة رفض جهاز المناعة للبروتين الجديد عن حالة المرض الأصلي و المستمره في المريض، وتطوير استراتيجيات لمساعدة الجهاز المناعي على تحمل الجين العلاجي.

2. اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري: العلامات السريرية لهذا الاعتلال تظهر في الدم، والأوعية الدموية، وأنظمة التخثر في الأعضاء المختلفة. تم التركيز على خط الدفاع الأول في الجسم، المعروف بالمناعة الفطرية، وهي استجابة مناعية غير محددة للعوامل الغريبة التي تدخل الجسم، مثل ناقل AAV. تشمل العوامل التي قد تُحفز هذا الحدث السلبى مكونات الغطاء البروتيني ل ناقل ال AAV المستخدم، والجرعة المستخدمه من العلاج الجيني، ووجود أحماض نووية أخرى قد تلوث العلاج. وشملت المناقشة أيضاً العلاجات المثبطة للمناعة التي تم استخدامها أو يمكن استخدامها للوقاية أو إدارة هذه المضاعفات.

3. الأحداث السلبية المتعلقة بالكبد: عند إعطاء AAV عن طريق الوريد بجرعات عالية، يكون الكبد هو العضو الأول الذي يلتقي بهذا الناقل، مما قد يؤدي إلى استجابة مناعية فطرية مبكرة، أو لاحقاً استجابة مناعية موجهة تكيفية ضد غطاء الفيروس البروتيني التي لا تزال موجودة في الكبد. تم التركيز بشكل خاص على الاستجابة المناعية التكيفية الشديدة التي أدت مؤخراً إلى وفاة مريض يعانون من اضطرابات عصبية عضلية. تناولت المناقشة كيفية تحديد وتصنيف المرضى حسب المخاطر قبل العلاج الجيني باستخدام AAV؛ وأنظمة تثبيط

المناعة التي يمكن النظر فيها في هذه الحالات الطبية الطارئة سريعة التطور. وتم التأكيد عدة مرات على أن فهم ديناميكيات هذه الأحداث لا يزال غير مكتمل، وأنه يجب اكتساب المزيد من المعرفة من خلال أخذ خزعات كبدية للمرضى الذين يُلاحظ لديهم تورط كبدي شديد أو معرضين لخطر كبير.

4. الأحداث السلبية المتعلقة بالقلب: ركزت المناقشة بشكل خاص على التعلم من حالتين لأفراد مصابين بضمور العضلات الدوشيني، توفوا خلال الأسبوع الأول من إعطاء العلاج الجيني، مما يشير إلى وجود تفاعل معقد مع استجابة مناعية فطرية مبكرة مفرطة، أدت أيضاً إلى مرض رئوي خلالي. في إحدى الحالات، ساعد التشريح في تفسير هذه المضاعفة غير المفهومة جيداً والتي يمكن أن تحدث بعد العلاج الجيني باستخدام AAV .

في جلسة منفصلة، ركزت عدة محاضرات على فهم المضاعفات السريرية المحددة التي بدأت تظهر حديثاً أو يتم التعرف عليها فقط الآن بعد العلاج الجيني باستخدام AAV ، بما في ذلك أعراض شديدة متعددة الأجهزة تُعرف باسم متلازمة تسرب الشعيرات الدموية. كان من المهم هنا فهم كيف يمكن أن تؤدي التغيرات المرضية الموجودة مسبقاً، مثل حالات الالتهاب أو تلف الأوعية الدموية في المريض قبل تلقي العلاج الجيني، إلى تفاقم هذه الآثار الجانبية أو المساهمة فيها أو حتى تحفيزها. كما تم مناقشة فرص توظيف طرق مخبرية جديدة لتقييم الجهاز المناعي للشخص قبل العلاج الجيني والتنبؤ بكيفية استجابته بعد العلاج.

تناول الجزء الأخير من الاجتماع الحاجة إلى مراجعة ومشاركة إجراءات التشغيل القياسية (standard operating procedures) والإرشادات السريرية لجمع البيانات حول هذه الأحداث، حيث ستسمح هذه الجهود بتقييم أفضل لمدى مناسبة كل مرشح جديد للعلاج باستخدام AAV ومستوى المخاطر الشخصي للمرشح قبل تلقي العلاج الجيني. والأهم من ذلك، تم الاعتراف بقيمة مشاركة البيانات ومقارنتها بشكل مفتوح حول هذه التحديات الناشئة المرتبطة بالعلاج الجيني باستخدام AAV على مستوى غير تنافسي، وتمت مناقشة استراتيجيات فعالة لجمع البيانات ومشاركتها.

تم الاتفاق على عدة خيارات تعاون مستقبلية، بدءاً من سجلات المرضى الذين عولجوا بهذه العلاجات، إلى مجموعات عمل واجتماعات مستقبلية لمواصلة تحسين البروتوكولات الخاصة بمراقبة وإدارة الأحداث السلبية الأكثر شيوعاً. ومن أبرز نتائج الاجتماع أنه يتم الآن إنشاء إطار تعاوني لفهم عميق لتداعيات استخدام AAV كناقل علاجي في البشر، وتطوير نهج لمعالجة التحديات والسمية المتأصلة بشكل استباقي ومتمركز حول المريض، بحيث يمكن تحقيق الفوائد المحتملة لهذا المفهوم العلاجي الثوري والناشئ بالكامل.

يتم حالياً إعداد تقرير كامل عن المؤتمر وسيُنشر في مجلة Neuromuscular Disorders .