

العلاجات الجديدة لداء باركنسون

د. نعى حسن* ، محمود طريفي**

*(محاضر في كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)

**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة)

الملخص

يعد مرض باركنسون (PD) ثاني أكثر أمراض التنكس العصبي شيوعاً مع تزايد حالات الإصابة في جميع أنحاء العالم المرتبطة بشيخوخة السكان. على الرغم من زيادة الوعي والتقدم البحثي الكبير، تشتمل خيارات العلاج على تجديد الدوبامين، وعلاجات الأعراض التي أدت إلى زيادة كبيرة في نوعية الحياة ومتوسط العمر المتوقع، ولكن لا توجد علاجات توقف أو تعكس تطور المرض، والذي يظل هدفاً كبيراً لم يتم تحقيقه في أبحاث مرض باركنسون. يتم تنفيذ برامج كبيرة لتطوير العلامات الحيوية لتحديد بصمات المرض التي من شأنها تحسين اختيار المريض ومقاييس النتائج في التجارب السريرية. في هذه الورقة، نلخص أهم نقاط فيزيولوجيا المرض والآليات المتعلقة بـ PD التي يمكن أن تكون بمثابة أهداف للتدخلات العلاجية التي تهدف إلى إبطاء أو تعديل تطور المرض، بالإضافة إلى التجارب السريرية السابقة والمستمرة في كل مجال، ومناقشة وجهات النظر المستقبلية.

كلمات مفتاحية - داء باركنسون، الخلايا النجمية، العلاجات، تطوير الأدوية، شادات الدوبامين، ألفا سينوكلين.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease with increasing incidence worldwide associated to the population ageing. Despite increasing awareness and significant research advancements, treatment options comprise dopamine restoration, symptomatic therapies that have significantly increased quality of life and life expectancy, however, no therapies that halt or reverse disease progression, which remain a great goal in PD research. Large biomarker development programs are undertaken to identify disease characterizations that will improve the outcome measures in clinical trials. In this review, we summarize PD-related mechanisms and pathophysiology that can shed light the targets of therapeutic interventions aiming to slow or modify disease progression, as well as previous and ongoing clinical trials in each field, and discuss future perspectives.

Keywords — Parkinson's disease, astrocytes, drug development, dopamine agonists, alpha-synuclein.

إلى فقدان الناقل العصبي الدوبامين مما يؤدي إلى الأعراض الحركية الأولية لمرض باركنسون، والتي وصفها جيمس باركنسون لأول مرة في عام 1817 باعتبارها مظهراً غير متجانس وتشمل هذه ببطء الحركة، والرنح، والرعدة، والصلابة، وعدم الاستقرار الوضعي والتي تظهر نفسها سريرياً بمجرد انخفاض مستويات الدوبامين في الجسم المخطط بنسبة 70%. من السمات المرضية الرئيسية الأخرى لمرض باركنسون وجود متضمنات بروتينية تُعرف باسم أجسام ليوي. يعد البروتين α -

1. مقدمة

داء باركنسون (PD) هو ثاني أكثر أمراض التنكس العصبي شيوعاً والذي يؤثر على 1-2% من السكان فوق سن 65 عاماً، وتشير التقديرات إلى أن عدد الحالات سوف يتجاوز 12 مليون فرد في عام 2040. يتميز مرض باركنسون بتنكس الخلايا العصبية الدوبامينية في المادة السوداء (SN) من الدماغ المتوسط، مع ما يصاحب ذلك من فقدان محاورها التي تتجه إلى الجسم المخطط على طول المسار الأسود المخطط. يؤدي هذا

synuclein (α -syn) مكوناً رئيسياً في أجسام ليوي وأشكاله الطافرة يمكن أن تسبب مرض باركنسون العائلي.

II. الفيزيولوجيا المرضية ودور الخلايا النجمية

حددت الأبحاث التي أجريت في أواخر الخمسينيات من القرن العشرين استفاد الدوبامين المخططي باعتباره السبب الرئيسي للأعراض الحركية لمرض باركنسون، على الرغم من أن وجود ميزات غير حركية تدعم مشاركة الناقلات العصبية الأخرى في أنظمة توليد الغلوتامات والكولين والسيروتونين والأدرينالين، بالإضافة إلى المعدلات العصبية الأدينوزين والإنيكيلينات. وتشير أدلة أخرى إلى أن مرض باركنسون قد ينشأ في النواة الحركية الظهرية للعصب المبهم والبلعومي اللساني وفي النواة الشمية الأمامية، مما يشير إلى نمط مرض يبدأ في جذع الدماغ ويصعد إلى مستويات قشرية أعلى. تشمل السمات النسيجية المرضية لـ PD فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية المصبغة ووجود أجسام ليوي LBS.

يؤدي التنكس التدريجي للخلايا العصبية الدوبامينية في المادة السوداء المكتنزة (SNpc)، والتي تمتد إلى الجسم المخطط (المسار الأسود المخططي)، إلى فقدان وظيفة الدوبامين لدى الأفراد المصابين بداء باركنسون. عادةً، يعاني المرضى من السمات الحركية لمرض باركنسون فقط بعد فقدان 50% إلى 80% من الخلايا العصبية الدوبامينية، مما يشير إلى وجود آلية تعويضية في المراحل المبكرة من المرض.

السمة التشريحية المرضية الرئيسية الأخرى لـ PD هي وجود LBS، الموصوفة على أنها تجمعات سيتوبلازمية داخل الخلايا تتكون من البروتينات والدهون ومواد أخرى. تشير الأبحاث إلى أن تكوينها قد يكون ثانوياً لعمليات التحلل البروتيني المقاومة التي تنطوي على تردك غير طبيعي أو الإفراط في الإنتاج المتأثر بالطفرات الجينية. تم العثور على طفرات جينية تتضمن بروتين ألفا سينوكلين (α -Syn) حيث تسبب تجمع وتشكيل ألياف ليفية غير منحلولة مرتبطة بالـ LBS.

يتضمن تكوين LBS الإنتاج المفرط لأشكال غير مطوية من بروتينات اليوبيكويتين، والتي تشارك في إعادة تدوير البروتين.

بعد تراكم هذه البروتينات أمراً ثانوياً لخلل في نظام البروتيازوم اليوبيكويتين (UPS). يبدو أن تكوين LBS له دور في التنكس العصبي الذي يميز مرض PD، مع ظهور أنماط آفة مختلفة في مراحل مختلفة من المرض. ترتبط LBS أيضاً بخرف PD، على غرار وجودها في المرضى الذين يعانون من الخرف مع LBS (DLB).

على الرغم من أن أميلويد بيتا يرتبط بمرض ألزهايمر (AD) وأمراضه، تشير البيانات الحديثة إلى أن السائل الشوكي الدماغية الذي يحتوي على هذه العلامة الحيوية قد يتنبأ بالتدهور المعرفي في مرض باركنسون أيضاً. تتم أيضاً دراسة تورط الالتهاب في التسبب في مرض باركنسون، وخاصة دور السيتوكينات والوسائط الأخرى. قد تلعب الاستجابات الالتهابية الثانوية لتدرك الخلايا العصبية الدوبامينية دوراً في مرض باركنسون وتساهم في التسبب فيه. دعمت البيانات في الزجاج تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية الثانوية للخلايا العصبية الدوبامينية المصابة.

باختصار، PD هو مرض تنكسي عصبي معقد يشتمل على مجموعة من المسارات الجزيئية، والتي قد تكون جميعها متورطة في الفيزيولوجيا المرضية العصبية للمرض.

الخلايا النجمية هي أكثر أنواع الخلايا غير العصبية وفرة في الجهاز العصبي ولها مهمة أساسية تتمثل في الحفاظ على الدعم الهيكلي والتوازن. تقليدياً، تكون معروفة بقدرتها على إفراز عدد من عوامل التغذية العصبية مثل عامل التغذية العصبية المشتق من الخلايا الدبقية (GDNF) وعامل التغذية العصبية المشتق من الخلايا النجمية للدماغ المتوسط (MANF)؛ وقد ثبت أن كلاهما يوفر درجة من الحماية العصبية لخلايا الدوبامين العصبية سواء في الزجاج أو في الجسم الحي. إضافة إلى دورها في الالتهاب فقد ثبت مؤخراً أن الخلايا النجمية تصبح تفاعلية استجابةً للإشارات المفردة من الخلايا الدبقية الصغيرة مثل IL-1 α و TNF- α و C1q، وعلى هذا النحو تتبنى النمط الظاهري المسبب للالتهابات. كما يمكن للخلايا النجمية أيضاً أن تتبنى النمط الظاهري الالتهابي عن طريق الالتقام الخلوي للبروتين A الذي تطلقه الخلايا العصبية؛ حيث أنها تفرز السيتوكينات، IL-

تعبير PINK1 ، الذي يشفر الكيناز 1 للبروتين PTEN (PINK1)، هو طفرة تسبب فقدان الوظيفة المرتبطة بالبداية المبكرة لمرض PD . في الواقع، عندما يتم التخلص من PINK1 في الخلايا النجمية، يؤدي ذلك إلى ظهور انخفاض في التمايز، وانخفاض في إطلاق عامل التغذية العصبية، وإجهاد الشبكة الإندوبلازمية (ER)، وتوليد مستويات مرتفعة من iNOS، و NO، و TNF- α ، و IL-1 β عبر إشارات NF-kB مما يشير إلى الدور الأساسي لهذه الطفرة في تطور المرض.

ت. SNCA

يشفر SNCA البروتين α -syn وقد ثبت أن الطفرات المغلطة missense mutations وكذلك ازدواج أو تكرار هذا الجين يؤدي إلى تطور أشكال وراثية نادرة من PD . في عام 1997، ذكر Spillantini وزملاؤه أن بروتين α -syn كان المكون الرئيسي لأجسام ليوي في أدمغة الأشخاص الذين يعانون من داء باركنسون مجهول السبب، وتم العثور على شوائب من بروتين α -syn في الخلايا النجمية وكذلك الخلايا العصبية في أدمغة الأشخاص المصابين بداء باركنسون بعد الوفاة.

ث. LRRK2 و GBA

يشفر LRRK2 بروتين كيناز 2 المتكرر الغني بالليوسين (LRRK2) وهو مسبب لشكل وراثي سائد من PD . تم التعرف على الطفرات في LRRK2 كعوامل خطر وراثية لكل من الأشكال العائلية والمجهولة من مرض باركنسون وتعد طفرة LRRK2-G2019S الطفرة الأكثر شيوعاً المرتبطة بـ بالمرض. وقد أظهرت دراسة أن هناك ضعفاً في الالتهام الذاتي في الخلايا النجمية التي تحتوي على طفرة -LRRK2 G2019S، وأنها يمكن أن تتراكم، وتنقل المركب α -syn إلى خلايا عصبية دوپامينية سليمة. وكذلك أظهرت هذه الخلايا النجمية تغيراً في الاستقلاب وزيادة في إطلاق السيروتوكينات بعد التحفيز الالتهابي. يقوم GBA بتشفير أنزيم مهم في استقلاب الغليكوليبيد، وهو بيتا غلوكوسيريبروسيداز (GCCase). أظهرت الخلايا النجمية مع

1α ، IL-1 β ، و IL-6 التي ترتبط بحمل α -syn . علاوة على ذلك، أدى تراكم α -syn في الخلايا النجمية البشرية في الزجاج إلى إجهاد خلوي شديد شمل نقص دفاعات الميتوكوندريا والدفاعات الليوزومية والشبكة الإندوبلازمية. تم تحديد طفرات أحادية المنشأ في 20 جيناً متورطة في التسبب في مرض باركنسون. تؤدي المستويات المتغيرة من هذه الجينات إلى العديد من التغييرات في وظيفة الخلايا النجمية بما في ذلك ضعف قبط الغلوتامات، والتوازن الشحمي، والخلل الليوزومي، والميتوكوندري والاستجابة الالتهابية.

ومن هذه الجينات نذكر:

أ. DJ-1/PARK7

DJ-1 المشفر بواسطة جين PARK7 هو مستشعر للإجهاد التأكسدي الذي يتحول إلى الميتوكوندريا عندما تتعرض الخلية للإجهاد التأكسدي. تم ربط طفرات DJ-1 التي تؤدي لعوز البروتين بمرض باركنسون، حيث ترتبط 1% من حالات مرض باركنسون الوراثية بهذا الجين. تُظهر الخلايا الدبقية الصغيرة المعوزة لـ DJ-1 ضعف امتصاص وتترك الـ α -syn، بالإضافة إلى ضعف الالتهام الذاتي، وزيادة الحساسية للإشارات المسببة للالتهابات مثل LPS . هذا الضعف في وظيفة الخلايا الدبقية الصغيرة جنباً إلى جنب مع زيادة الحساسية للإشارات الالتهابية قد يترك مرضى PD الذين يعانون من طفرات DJ-1 عرضة للالتهاب العصبي.

ب. PARK2 و PINK1

يتم التعبير عن كل من PARK2 و PINK1 بمستويات مماثلة في كل من الخلايا النجمية والخلايا العصبية. ومن المثير للاهتمام أن الخلايا النجمية التي لديها عوز في parkin (وهو ubiquitin ليغاز متعدد الوظائف)، والمشفرة بواسطة جين PARK2، أظهرت زيادة ناجمة عن الإجهاد وزيادة في إطلاق السيروتوكينات، إلى جانب انخفاض في إنتاج وإفراز العوامل المضادة للالتهابات وانخفاض إفراز عوامل التغذية العصبية.

تعمل الميتيل فينيدات والدكستروأمفيتامين على تحسين اليقظة أثناء النهار وهجمات النوم.

- الاكتئاب: يمكن استخدام مضادات الاكتئاب المهدئة (مثل ميرتازابين) أو الأكثر تنشيطاً (مثل سيتالوبرام) أو مركبات مثل البيوبروبيون.
- المشاكل المعرفية: تعمل مثبطات الأسيتيل كولين استراز مثل دونيبيل وريفاستيغمين على تحسين أعراض الخرف لدى مرضى PD والحالات المرتبطة به.

الألم والأعراض الحسية: غالباً ما يتناسب الألم مع درجة الخلل الحركي. تكون خيارات العلاج هي استخدام توكسين البوتولينوم الموضعي، وحقن الأبوبورفين تحت الجلد أو الغابابنتين، والبريغابالين في حالة اعتلال الأعصاب المؤلم الإضافي.

- هشاشة العظام وتشوهات الهيكل العظمي: تعتبر تشوهات القدمين واليدين وانحناء العمود الفقري شائعة وتساهم بها هشاشة العظام. تكون الخيارات العلاجية هي مكملات الكالسيوم بالإضافة إلى فيتامين D3.

ت. العلاجات الجينية

العلاج الجيني هو تقنية تعديل الجينوم سريعة التطور تهدف إلى علاج المرض عن طريق التعديل الوراثي لمجموعات من الخلايا التي تكون إما ضعيفة وظيفياً بشكل مباشر أو قادرة على تخفيف أعراض المرض. تعتمد هذه التقنية على استخدام ناقل لنقل DNA أو RNA أو أوليغونوكليوتيدات مضادة للتعبير أو إنزيمات تعديل DNA أو RNA إلى خلايا محددة لتعديل التعبير الجيني. تتوفر أدلة سريرية متزايدة على أساليب العلاج الجيني المستندة إلى النواقل الفيروسية في مرض باركنسون، كنتيجة للدراسات التي أجريت على النماذج الحيوانية التي قدمت دليلاً على سلامة وفعالية عائلتين من النواقل الفيروسية، والتي تتميز بالتعبير الجيني الدائم في الخلايا العصبية والحد الأدنى من توليد المناعة (التمنيع): الفيروسات الغدية (AAVs) والفيروسات البطيئة (LVs).

ركزت التجارب السريرية للعلاج الجيني في مرض باركنسون على 4 طرق مستهدفة رئيسية: (1) استعادة تخليق الدوبامين،

طفرتي GBA1 مختلفتين (N370S/N370S) وN370S/c.84insG أيضاً تراكم غير طبيعياً لـ α -syn وكان لها استجابة التهابية معززة. تتوافق هذه الدراسات مجتمعة مع دور طفرات LRRK2 و GBA1 في تراكم α -syn وزيادة الاستجابة الالتهابية في الخلايا النجمية كمساهمين في إمرضية PD.

III. علاجات مرض باركنسون

أ. علاج الأعراض الحركية

يستجيب تعذر الحركة والصلابة والسماط السريرية المرتبطة بها بشكل أساسي وبدرجة أقل الرعاش لتحفيز الدوبامين في مرضى PD. ومن الأدوية المستخدمة في هذا المجال:

مثبطات مونو أمين أوكسيداز B مثل السيليجيلين والراساجيلين. شادات الدوبامين DA: مثل Ergoline و cabergoline و ropinirole و rotigotine و pramipexole و apomorphine.

مضادات NMDA: مثل أمانتادين

المضادات الكولينرجية.

الليفودوبا LD: يعد المركب الأكثر فعالية والأفضل تحملاً للسيطرة على الأعراض الحركية لدى مرضى PD. يشارك مع Benserazide (BE) أو Carbidopa (CD) مما يسمح بتخفيض الجرعة الفموية من LD بمقدار أربعة إلى خمسة أضعاف. يشارك مع entacapone لتحسين وصوله إلى الدماغ.

ب. علاج الأعراض غير الحركية

من المهم علاج الأعراض غير الحركية في مرض باركنسون.

- اضطرابات النوم: يشتكي ما يصل إلى 75% من مرضى باركنسون من اضطرابات النوم. يمكن استخدام أدوية الميلاتونين متأخرة التحرر والأدوية المحفزة للغابا مثل الزولبيديم أو زوبيكلون.
- النعاس: يشكو مرضى PD المعالجين بالأدوية المعاوضة للدوبامين مما يسمى "هجمات النوم" المفاجئة أثناء النهار. قد

المرحلة الأولى، لم يُظهر GDNF الذي تم إيصاله مباشرة إلى putamen المرضى أي آثار جانبية سريرية خطيرة، وتقليل خلل الحركة وزيادة كبيرة في تخزين الدوبامين البطني الذي تم تقييمه بواسطة PET.

عامل التغذية العصبية الدوباميني الدماغي (CDNF) هو بروتين إضافي، يبلغ طوله 161 حمضاً أمينياً، وله خصائص متميزة هيكلياً ووظيفياً مقارنة بعوامل التغذية العصبية الأخرى، بما في ذلك تنظيم موت الخلايا المبرمجة واستجابة البروتين غير المطوي، وتقليل إفراز الخلايا الدبقية للسيتوكينات المسببة للالتهابات. يستهدف CDFN الخلايا المصابة بشكل تفضيلي وينتشر على نطاق واسع داخل الأنسجة - وهي خاصية قد تؤدي إلى فوائد تتجاوز المسار الأسود المخطط وتخفيف الأعراض الحركية. تم الانتهاء مؤخراً من تجربة سريرية من المرحلة الأولى تهدف إلى التحقق من سلامة ومدى تحمل التسريب داخل الـ putamen لـ CDFN في المرضى الذين يعانون من PD المتقدم والتقلبات الحركية.

كان النيورتورين، وهو مشابه بنيوياً بنسبة 42% لعامل التغذية العصبية GDNF المعبر عنه في المادة السوداء والجسم المخطط، هدفاً آخر للعلاج الجيني بواسطة AAV2 (CERE-120). كشفت دراسة مفتوحة التسمية في المرحلة الأولى ذات الجرعة المتصاعدة والمصممة لتقييم السلامة والتحمل والنشاط البيولوجي لـ CERE-120 عن عدم وجود آثار جانبية مهمة سريرياً وتحسين النتيجة الحركية في كل من حالة إعطاء وإيقاف الدواء، دون خلل الحركة المزعج بعد سنة من العلاج.

من أجل استعادة السيطرة المثبطة للنواة تحت المهاد (STN) في المرضى الذين يعانون من PD، تم تقديم العلاج الجيني باستخدام ناقلات AAV لتوصيل الغلوتامات ديكاربوكسيلاز (GAD) إلى STN. GAD، وهو الإنزيم الذي يحفز تكوين الناقل العصبي المثبط حمض غاما أمينوبوتيريك (GABA)، له شكلين GAD65 و GAD67، يتم التعبير عنهما بواسطة جينين مختلفين. يرتبط تعبير ونشاط GADs بشكل مباشر بمستويات GABA والنقل العصبي المرتبط بغابا اللاحق في المشبك المثبط. أظهرت تجربة المرحلة الأولى سلامة وتحمل الحقن

(2) الحماية العصبية، (3) التعديل العصبي الوراثي، و (4) معالجة المتغيرات المرضية الخاصة بالمرض.

استهدفت تجارب PD التي تركز على استراتيجيات استعادة الدوبامين إما ديكاربوكسيلاز الحمض الأميني L العطري (AAVC) وحده باستخدام AAV2 كحوامل (AAV2-AAVC) أو ثلاثي من الإنزيمات الرئيسية في مسار التخليق الحيوي للدوبامين، بما في ذلك AADC، وتيروزين هيدروكسيلاز (TH) و GTP- سيكلوهيدرولاز (GCH1) باستخدام lentivectors (AAVC-GCH1-TH-AAVC؛ ProSavin) [^]. أثبتت التجارب السريرية للمرحلة الأولى من AAV-AAVC السلامة والتحسن الكبير في كل من الأعراض الحركية وغير الحركية وفقاً لتقييم مقياس تصنيف مرض باركنسون الموحد (UPDRS)، وهو انخفاض في مدة التوقف عن العمل دون زيادة تأثير خلل الحركة في الوقت المحدد، فضلاً عن زيادة في امتصاص متتبع AADC في تصوير PET، والذي تم استخدامه كمقياس للتعبير الجيني. أظهرت دراسة المرحلة Ib تحسناً يعتمد على الجرعة في النتائج السريرية، بما في ذلك زيادة مدة العلاج دون خلل الحركة ونوعية الحياة، وتقليل أدوية الدوبامين، والنشاط الأنزيمي لـ AADC الذي تم تقييمه بواسطة PET.

أما بالنسبة لـ TH-AAVC-LVGCH1، فقد أظهرت نتائج تجربة المرحلة الأولى/الثانية في موقعين للدراسة (فرنسا والمملكة المتحدة) سلامة وتحمل ProSavin® على المدى الطويل، بالإضافة إلى تحسن الأعراض الحركية.

قدم علاجان جينيان لعامل التغذية العصبية، يتم تقديمهما عبر ناقلات AAV2 إما النيورتورين (AAV2-NRTN) أو عامل التغذية العصبية المشتق من خط الخلايا الدبقية (-AAV2 GDNF) لمرضى PD. GDNF هو بروتين مكون من 134 حمضاً أمينياً وهو العامل التغذوي الأكثر فعالية للخلايا العصبية الدوبامينية. بعد سنوات من الدراسات في النماذج قبل السريرية بما في ذلك تسريب GDNF-transgene بالإضافة إلى التسريب المباشر لبروتين GDNF داخل البرانشيم أو داخل البطينات، تم تطوير العديد من التجارب السريرية للتحقيق في فعالية العلاج بـ GDNF في تدبير PD. في تجربة السلامة في

ولم يتأثر الامتصاص بالطعام. وبناءً على هذه النتائج، تم تأمين المزيد من التمويل للاختبار على مرضى PD .
بروتينات الصدمة الحرارية (HSPs) هي عبارة عن مرافقات جزيئية صغيرة تعمل على توازن البروتين وتمنع تراكم البروتين وسميته في ظروف الإجهاد الخلوي. تمت ملاحظة العديد من HSPs كمكونات لمتضمنات جسم ليوي، وقد تبين أن التلاعب في تعبيرها في النماذج المختبرية والحيوية يعدل من تجمع α -syn وسميته، مما يشير إلى أن استعادة الثبات البروتيني الفيزيولوجي يمكن أن يكون بمثابة هدف علاجي في الأمراض العصبية.

3) العلاجات المناعية التي تستهدف α -syn :

تشمل أساليب التمتع النشطة الجهود المبذولة لتطوير لقاحات تستهدف النهاية N أو C α -syn أو أشكال تجمعاته. أظهرت التجارب السريرية المبكرة للبيبتيدات المحاكية لـ α -syn وهي PD01A و PD03A في مرضى PD والشواهد الصحية سلامة جيدة وتحملًا، فضلاً عن التمتع المستدام بمرور الوقت، وتجارب المرحلة الثانية هي قيد التنفيذ لاختبار الفعالية السريرية. يعتمد التمتع السلبي على فرضية مفادها أن إعطاء الأجسام المضادة عن طريق الوريد بشكل مزمّن سيوقف تكوين وانتشار مجاميع α -syn المسببة للمرض، وربما يعدل مسار المرض. تم الانتهاء من دراسة المرحلة الأولى وما زال هناك العديد منها مستمراً، ومع ذلك، كانت المشكلة الرئيسية هي أن 0.1-0.2% فقط من الأجسام المضادة تصل إلى الجهاز العصبي المركزي، وأنها تعمل ضد الانتشار خارج الخلوي ولكنها غير قادرة على اختراق الخلايا. أخيراً، لا يزال من غير الواضح ما هي الأنواع الجزيئية من α -syn المسؤولة عن إصابات PD وكيف (أو إذا كانت) تختلف عن تلك التي تسبب الاعتلالات السينوكليينية الأخرى.

ج. العلاجات التي تستهدف الغلوكوسيريبروسيداز

الغلوكوسيريبروسيداز (GCase) هو هيدروكسيلاز ليزوزومي يتكون من 497 حمض أميني، والذي يحلل الغلوكوسيريبروسيد إلى سيراميد وغلوكوز. يصاب الأفراد المتجانسون للمتغيرات

الأحادي لـ AAV-GAD تحت المهاد، بالإضافة إلى تحسينات كبيرة في النتيجة الحركية، في الغالب على جانب الجسم الذي كان مقابلاً للجراحة لمدة تصل إلى 12 شهراً بعد العلاج. دفعت هذه النتائج إلى إجراء تجربة عشوائية من المرحلة الثانية والتي أظهرت تحسناً أكبر بكثير في مجموعة AAV-GAD مقارنة بالمجموعة الوهمية، على مدى 6 أشهر من المتابعة. كشفت فحوصات FDG-PET قبل الجراحة وبعد 6 و 12 شهراً من الجراحة عن تطور دورة دماغية فريدة تعتمد على العلاج ومتعددة المشابك تربط STN بالمناطق القشرية الحركية، والتي ترتبط بالتحسن السريري لدى المرضى المعالجين بـ AAV2-GAD.

ث. استهداف ألفا سينوكلين

ألفا سينوكلين (α -syn) هو بروتين متوافر بكثرة في الدماغ، ويعد تجمع α -syn وتراكمه بشكل أجسام ليوي، السمة المرضية المميزة لمرض باركنسون. تتجه العلاجات الحالية المعدلة للمرض على استهداف انتشار وإنتاج وتجمع وتدرج α -syn .

1) تقليل التعبير عن ألفا-سينوكلين:

لقد ثبت أن التلاعب بمستويات α -syn عن طريق كتم الجينات مع التدخل بـ RNA مفيد في تقليل التعبير عن α -syn وتحسين الوظيفة الحركية في الدراسات التجريبية، ومع ذلك فإن التوازن الدقيق ضروري لتجنب السمية العصبية السوداوية المخطئية الناجمة عن فرط قلة التنظيم. تعتبر متيلة DNA في SNCA intron 1 منظمًا لنسخ α -syn، وتختلف مستويات المتيلة في PD مقارنة بعناصر التحكم، مما يوفر هدفاً للتحكم الدقيق في مستويات تعبير α -syn .

2) منع تجمع α -syn :

تم تطوير معبد أوليغوميري anle138b، يمنع تكوين أوليغوميرات مرضية في الزجاج، وكذلك في العديد من نماذج الفئران مع PD. تم الانتهاء من أول تجربة سريرية بشرية على متطوعين أصحاء في آب 2020، ولم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية عند تناول جرعات تصل إلى 300 ملغ. كما تجاوزت المستويات البلازمية تلك المطلوبة للفعالية في النماذج الحيوانية،

المركزي، وتبطئ تراكم بروتينات α -syn ويويكوتين وتاو وتحسن النتائج المعرفية والسلوكية في نموذج الفأر مع PD المرتبط بGBA. بعد ذلك، تم إجراء دراسة عالمية من أجل تقييم السلامة والتحمل والفعالية لـ venglustat، وهو مثبط تقارغي لسينثاز الغلوكوزيل سيراميد يخترق الدماغ ويعرف أيضاً باسم GZ/SAR402671. حتى الآن، تم تعيين 270 مشاركاً، أي حاملي طفرة GBA مع PD، ومن المتوقع أن تكتمل الدراسة في عام 2024.

ح. العلاجات التي تستهدف LRRK2

يعد الكيناز المتكرر 2 الغني باللوكين (LRRK2) عضواً في عائلة البروتين (ROC) Ras-of-complex. تعد المتغيرات المرضية لجين LRRK2 سبباً مهماً وشائعاً نسبياً لمرض باركنسون الجسيمي السائد، خاصة في مجموعات عرقية معينة. يتم ملاحظتها أيضاً في المرضى الذين يعانون من داء باركنسون المتقطع، والذي يظهر عادةً على شكل داء باركنسون متأخر الظهور يشبه إلى حد كبير داء باركنسون مجهول السبب من حيث المظاهر السريرية والاستجابة للفيودوبا. يمثل Gly2019Ser، وهو الأكثر شيوعاً بين المتغيرات المرضية LRRK2، والمتمركز في مجال كيناز البروتين، 4% من حالات PD العائلية و1% من حالات PD المتفرقة في جميع أنحاء العالم. أظهرت البيانات الجينية والكيميائية الحيوية أن المتغيرات المرضية LRRK2 -وخاصة Gly2019Ser والمتغيرات في مجالات GTPase Roc وCOR للبروتين- تسبب فرط نشاط كيناز LRRK2 السام والمكتسب للوظيفة. بدعم من هذه البيانات، ركزت الأساليب العلاجية الجديدة لل PD المرتبطة بـ LRRK2، وكذلك PD مجهول السبب، على تطوير واستخدام مثبطات كيناز LRRK2.

بعد التثبيط الناجح لنشاط LRRK2 بواسطة مثبطات جزيئية صغيرة التي أدت إلى تباطؤ تراكم α -syn والتعكس العصبي في النموذج الحيواني، تم تقديم مثبطات كيناز LRRK2 المعروفة باسم DNL201 وDNL151 للإعطاء لكل من المتطوعين الأصحاء والمرضى الذين يعانون من PD في التجارب السريرية.

المرضية لGBA، وهو الجين الذي يشفر GCCase، يصابون بمرض غوشيه بسبب التخزين المفرط للغلوكوسيريبروسيد في الكبد والطحال والعظام ونقي العظام. الأفراد الذين هم متغايرو الزيوجات بالنسبة للمتغيرات المرضية لـ GBA لديهم خطر متزايد للإصابة بالثلث الرعاشي والخرف، في حين أن المتغيرات المرضية لـ GBA هي السبب الجيني المعروف الأكثر شيوعاً لمرض باركنسون. أيضاً، المرضى الذين يعانون من PD الذين يحملون متغيرات GBA المرضية لديهم عمر مبكر لبدء المرض، وتطور أكثر سرعة وانخفاض البقاء على قيد الحياة مقارنة بالمرضى الذين لا يحملون متغيرات GBA المرضية. يؤدي نقص GCCase إلى تراكم الغلوكوسيريبروسيد في الخلايا العصبية مما يؤدي إلى تحفيز تكوين الأوليغوميرات السامة على التوالي وانخفاض تحلل البروتينات الليزوزومية الذي يؤثر بشكل تفضيلي على α -syn. على العكس من ذلك، يمنع ارتفاع α -syn التنقل داخل الخلايا والوظيفة الليزوزومية لـ GCCase الطبيعي في الخلايا العصبية، مما يشير إلى وجود حلقة مرضية ثنائية الاتجاه بين GCCase و α -syn في PD وغيره من الاعتلالات السينوكلينية. بدعم من هذه النتائج، تم تقديم العديد من الاستراتيجيات العلاجية التي تركز على GCCase في السنوات الأخيرة.

كانت المرافقات الجزيئية الصغيرة القادرة على عبور الحاجز الدماغي الدموي وزيادة نشاط GCCase الليزوزومي في الخلايا العصبية واحدة من هذه الاستراتيجيات الجديدة. يمكن أن ترتبط هذه المرافقات بالإنزيم المرضي في الشبكة الإندوبلازمية (ER) مما يمكنها من تلبية متطلبات مراقبة الجودة الخاصة بالتنقل الليزوزومي. وبالتالي، فإن نقل الإنزيم إلى الليزوزوم يمكن أن يقلل من التدرج المرتبط بالـ ER ويزيد من وظيفة الليزوزوم. تم العثور على العلاج باستخدام هيدروكلوريد الأمبروكسول الجزيئي لتحسين نشاط الليزوزومات في خطوط الخلايا الليفية المتولدة من خزعات الجلد لمرضى PD، مما أدى إلى تجربة سريرية مفتوحة غير خاضعة للتحكم.

ثبت أن مثبطات سينثاز الغلوكوزيل سيراميد تقلل من مستويات الغلوكوزيل سيراميد والغلوكوزيل سفينغوسين في الجهاز العصبي

IV. الاستنتاجات

انتقلت الاتجاهات الحالية في أبحاث PD من علاجات تجديد الدوبامين وعلاجات الأعراض إلى علاجات شخصية تستهدف استعادة السلامة الجزيئية والتشريحية والوظيفية لحلقات الدماغ الخاصة بأمراض معينة. إن التقدم التكنولوجي الكبير في أساليب معالجة الجينات، وأجهزة وبرامج تقييم وحالة مرضى باركنسون DBS، والتصوير العصبي، بالإضافة إلى زيادة الوعي بالقضايا المنهجية التي أعاققت حتى الآن الأبحاث العلاجية ل PD، أدى إلى استراتيجيات علاجية وغير دوائية جديدة تخضع للتقييم المستمر. بالإضافة إلى ذلك، فإن التقدم في أبحاث العلامات الحيوية وتحديد العلامات القوية، والمتعددة الوسائط، للتسبب في المرض وتطور المرض له أهمية قصوى لنجاح إجراء التجارب السريرية حول PD التي تهدف إلى سد العجز طويل الأمد في تعديل المرض، وخيارات العلاج المصممة بشكل فردي.

المراجع:

- [1]. A. N. M. Copas, S. F. McComish, J. M. Fletcher and M. A. Caldwell, "The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes?", *Frontiers in Neurology*, May 2021.
- [2]. G.DeMaagd, "Parkinson's disease and its management", *Pharmacy & Therapeutics*, 2015.
- [3]. Thomas Muller, "Drug therapy in patients with Parkinson's disease", *Translational Neurodegeneration*, 2012.
- [4]. T. Ntetsika, P. Papathoma and O. Markaki, "Novel targeted therapies for Parkinson's disease", *Molecular Medicine*, 2021.

لقد تم بالفعل إثبات السلامة والتحمل والمشاركة المستهدفة ل DNL201 في المرحلة الأولى. تشمل مثبطات كيناز LRRK2 الأخرى التي هي قيد التطوير النشط في النماذج قبل السريرية MLI-2 و PF-06685360 .

هناك استراتيجية أخرى لتقليل تنظيم نشاط LRRK2 وهي استخدام أوليغونوكليوتيدات مضادة للحساسية (ASOs) لتقليل مستويات تعبير LRRK2. يحمل هذا النهج ميزة حصر LRRK2 الانتقائي للجهاز العصبي المركزي عن طريق حقن العلاج داخل البطين، وتجنب الآثار الضارة لفقد LRRK2 المحيطي، مثل التغيرات في الكلى والرئة التي لوحظت في الفئران ذات الجين LRRK2 المعطل. أدى حقن ASOs الذي يستهدف LRRK2 عن طريق الحقن داخل البطين في الفئران ذات Gly2019ser إلى انخفاض متضمنات α -syn و فقدان الخلايا العصبية الدوبامينية السوداء، والتي كان لها أيضاً تأثير مخفف على العجز الحركي. بناءً على هذه البيانات، ستقوم دراسة المرحلة الأولى، العشوائية، ثلاثية التعمية، المضبوطة بالدواء الوهمي بتقييم سلامة ومدى تحمل الإعطاء داخل القرب ل BIIB094 في المرضى الذين يعانون من PD. كهدف ثانوي، ستقوم الدراسة بتقييم ملف الحرائك الدوائية ل BIIB094. ستشمل الدراسة كلا من المرضى الذين لديهم أو ليس لديهم وجود مؤكد لمتغيرات LRRK2 المرضية أو المرضية المحتملة.