

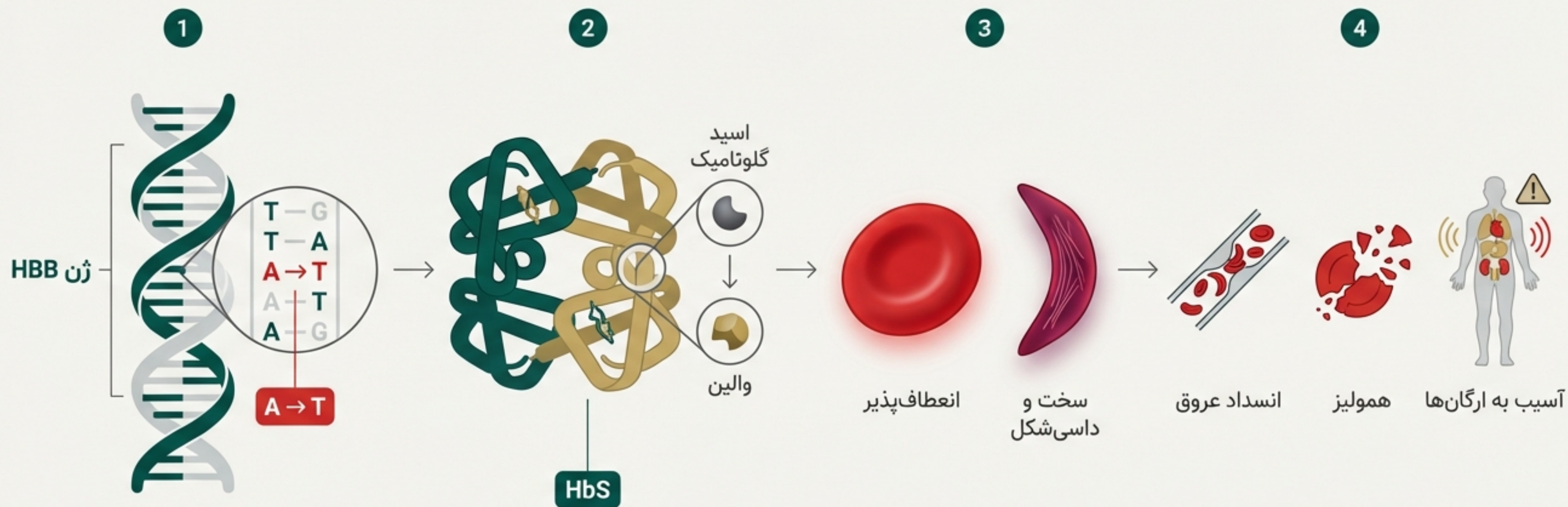


zimad

انقلاب در درمان داسی شکل: از ویرایش کد ژنتیکی تا مهندسی معماری ژنوم

تحلیلی بر گزارش جامع ۲۰۲۵ بیمارستان سنت جود و پارادایم‌های نوین درمانی

کم‌خونی داسی‌شکل: بحرانی ریشه‌دار در یک جهش نقطه‌ای



بیماری کم‌خونی داسی‌شکل (SCD) ناشی از یک جهش در ژن HBB است که منجر به تولید هموگلوبین داسی (HbS) می‌شود. در شرایط کمبود اکسیژن، HbS پلیمریزه شده، گلبول‌های قرمز را داسی‌شکل و سخت می‌کند و باعث انسداد عروق و آسیب پیشرونده به ارگان‌های حیاتی می‌شود.

هدف طلایی درمان: بیدار کردن دوباره‌ی هموگلوبین جنینی (HbF)

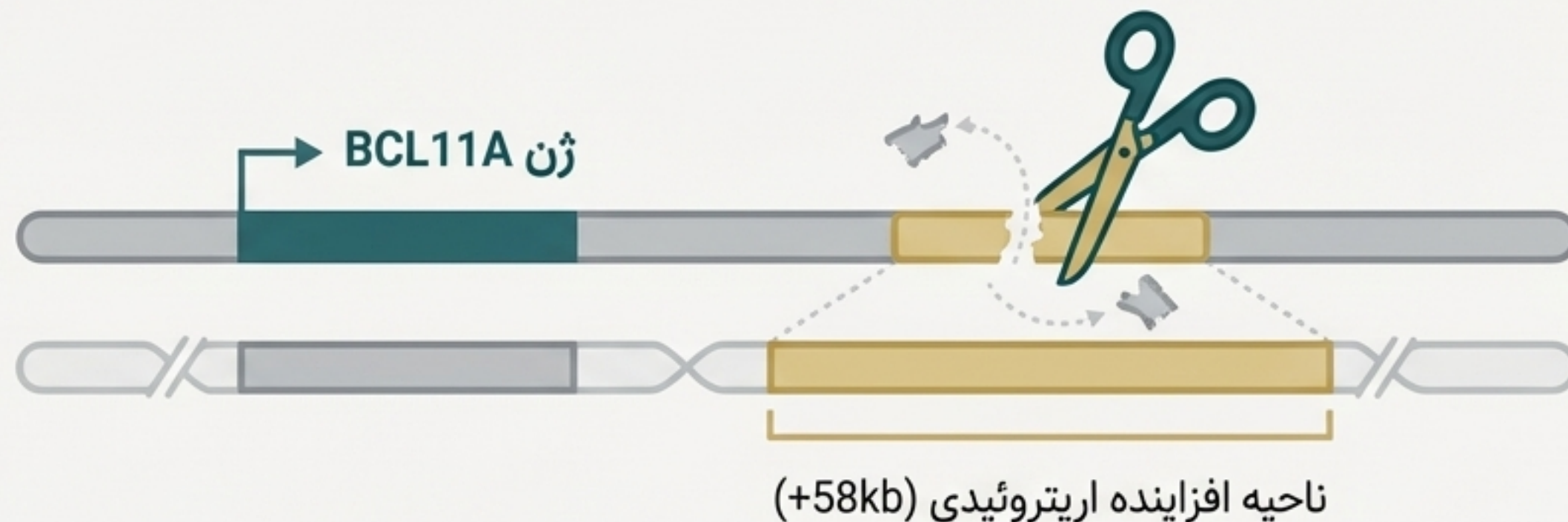


بازیگر اصلی: BCL11A، سرکوبگر کلیدی هموگلوبین جنینی

مطالعات ژنومی (GWAS) نشان داد ژن BCL11A سرکوبگر اصلی بیان گاما-گلوبین در بزرگسالی است. مهار این ژن، کلید اصلی فعال‌سازی مجدد HbF است.

راه حل فعلی: CRISPR-Cas9 و خاموش کردن هدفمند BCL11A

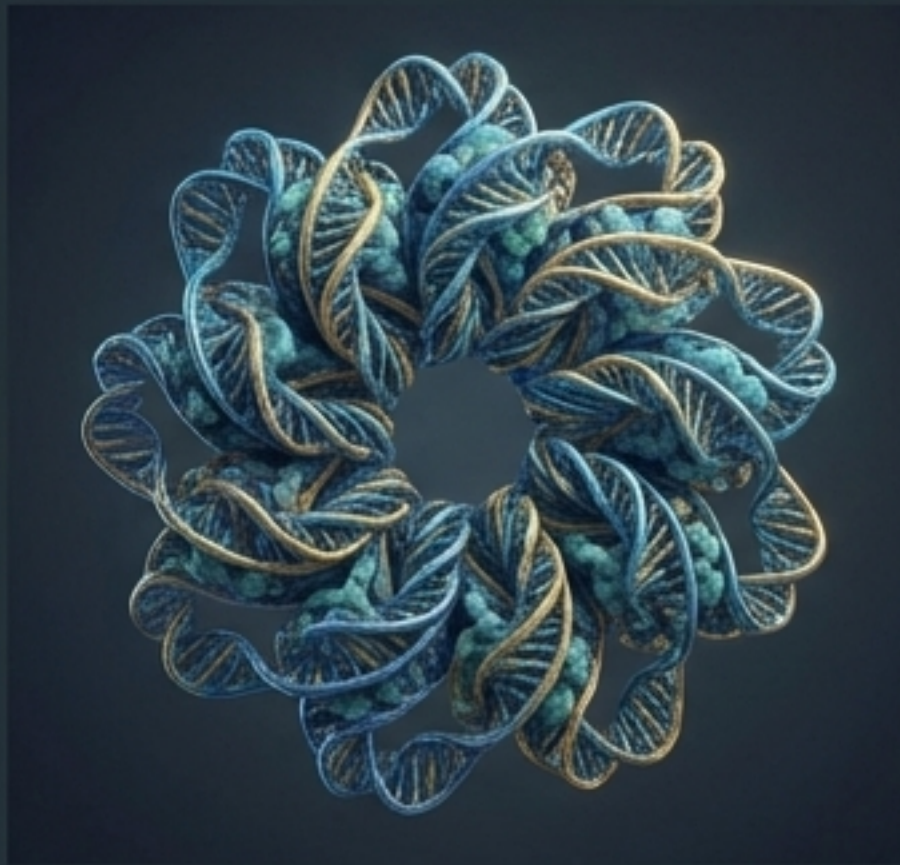
درمان تأییدشده (Casgevy) از CRISPR-Cas9 برای استراتیژ برای ایجاد شکست‌های دو رشته‌ای در ناحیه افزایشدهی (+58kb) مختص سلول‌های خونی در ژن BCL11A استفاده می‌کند.



پارادایم قدیمی: "ما فکر می‌کردیم که هدف، تخریب *توالی* DNA است."

تصور غالب این بود که با حذف توالی افزایشدهی و جایگاه‌های اتصال فاکتورهای رونویسی (مانند GATA1)، بیان ژن BCL11A کاهش می‌یابد و HbF دوباره فعال می‌شود. این داستان، همانطور که خواهیم دید، کامل نبود.

گزارش ۲۰۲۵ سنت جود پارادایم را تغییر داد: هدف، توالی نبود؛ معماری بود.

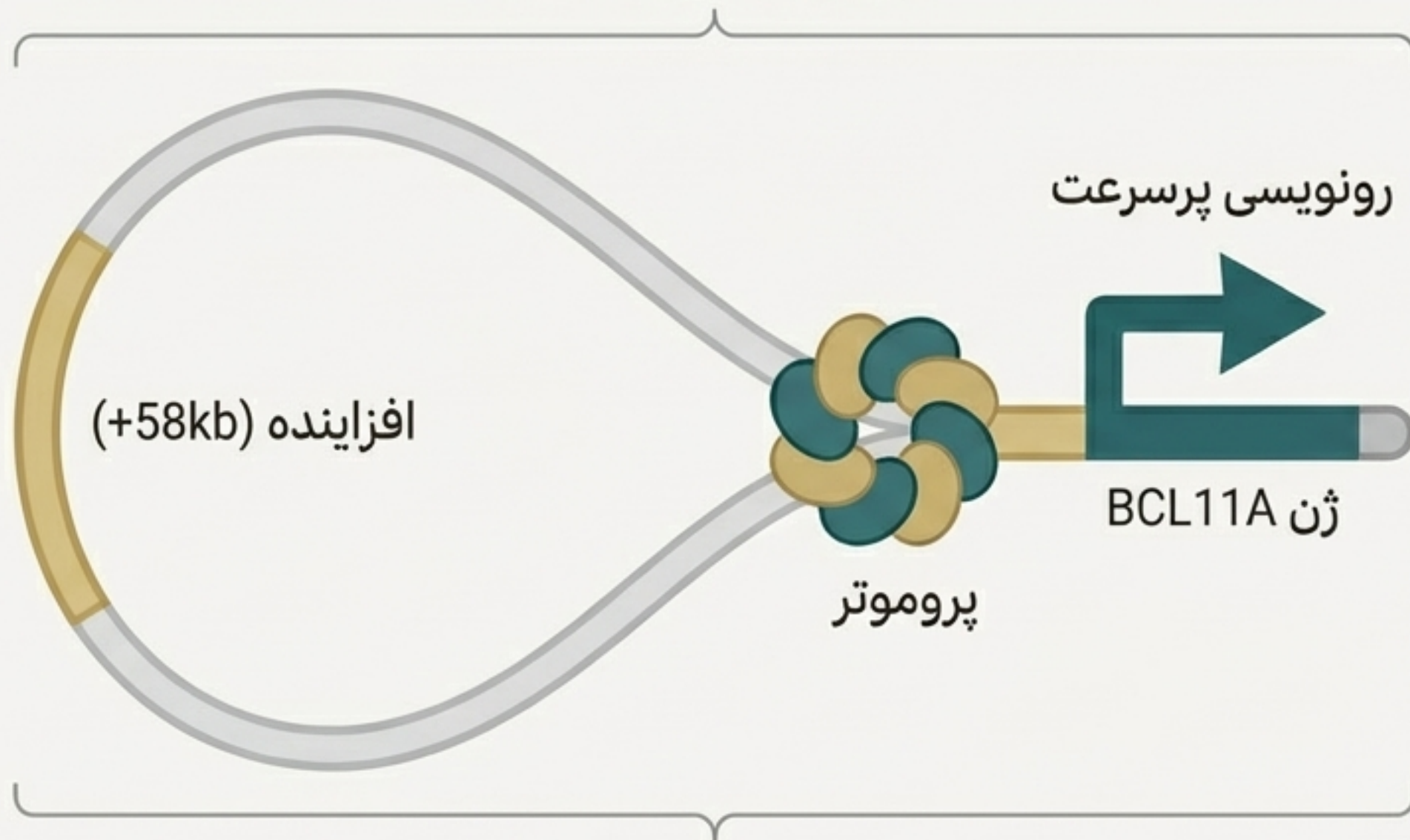


یافته‌های نوامبر ۲۰۲۵ در نشریه Blood نشان داد که اثر درمانی CRISPR ناشی از حذف یک توالی خطی نیست، بلکه از "فروپاشی یک ساختار سه‌بعدی پیچیده" به نام **روزت کروماتینی (Chromatin Rosette)** نشأت می‌گیرد.

"این یک تغییر پارادایم بنیادی است: هدف درمان، تغییر کد ژنتیکی نیست، بلکه تخریب معماری فیزیکی است که ژن بیماری‌زا را فعال نگه می‌دارد."

روزت کروماتینی: یک شاهکار معماری سه‌بعدی در ژنوم

روزت کروماتینی



روزت کروماتینی

1. تسهیل رونویسی (Transcription Facilitation)



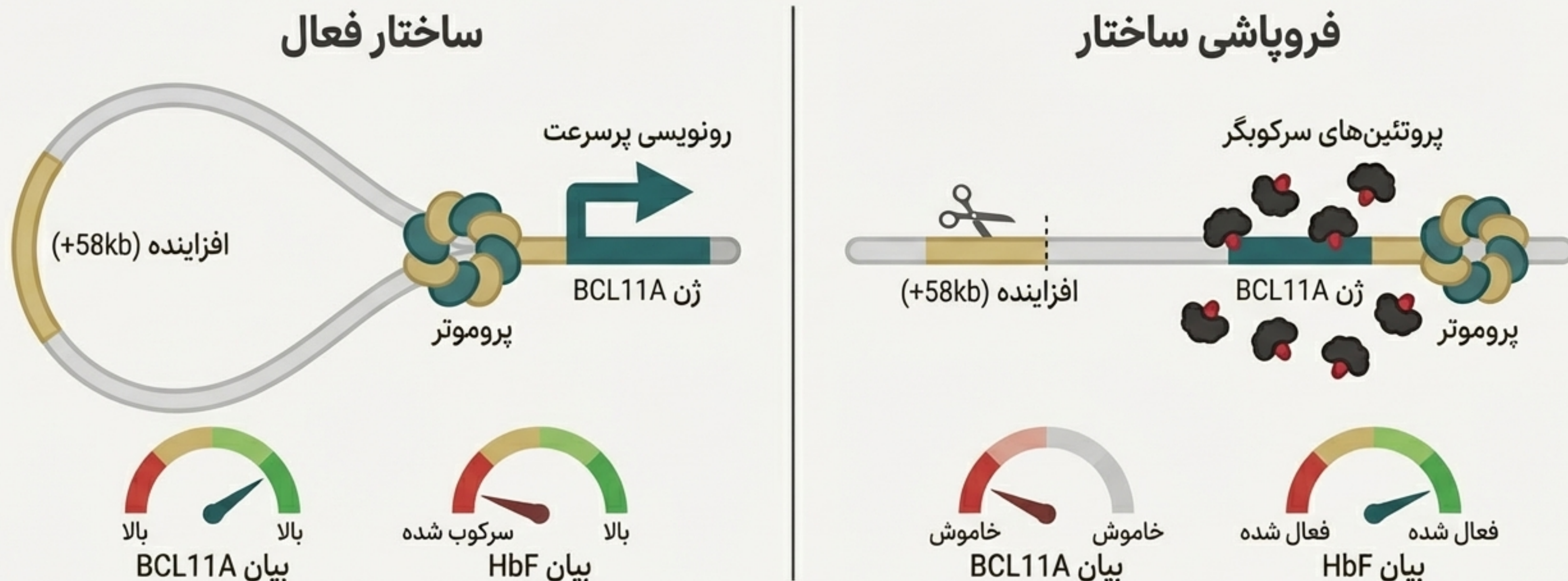
با نزدیک کردن فیزیکی افزایشده و پروموتور، ماشین رونویسی را متمرکز کرده و بیان بالای BCL11A را تضمین می‌کند.

2. حفاظت اپیژنتیکی (Epigenetic Insulation)



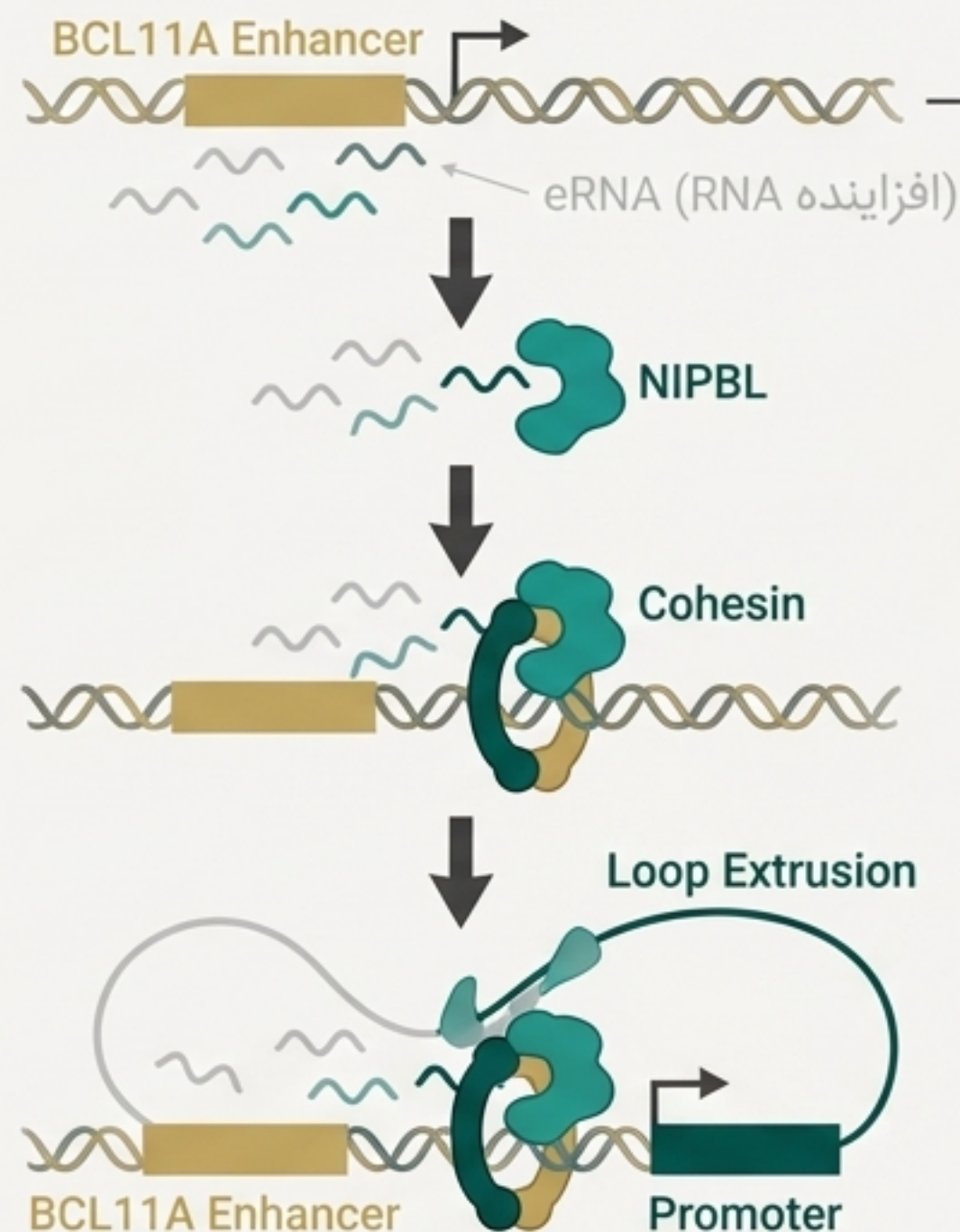
ساختار روزت مانند یک 'عایق' عمل کرده و مانع از ورود سیگنال‌های سرکوبگر از نواحی مجاور به داخل ژن BCL11A می‌شود.

اثر واقعی CRISPR: فروپاشی ساختار، نه حذف توالی



شکست DNA در ناحیه افزایشده باعث از هم پاشیدن ساختار ریزت می‌شود. با از بین رفتن عایق اپی ژنتیکی، پرتتیک، پروتئین‌های سرکوبگر به ناحیه هجوم آورده و ژن BCL11A را برای همیشه خاموش می‌کنند.

مکانیسم مولکولی: داربست RNA و موتور پروتئینی نگهدارنده روزت



این RNAها به عنوان یک **داربست (Scaffold)** برای حفظ ساختار عمل می‌کنند.

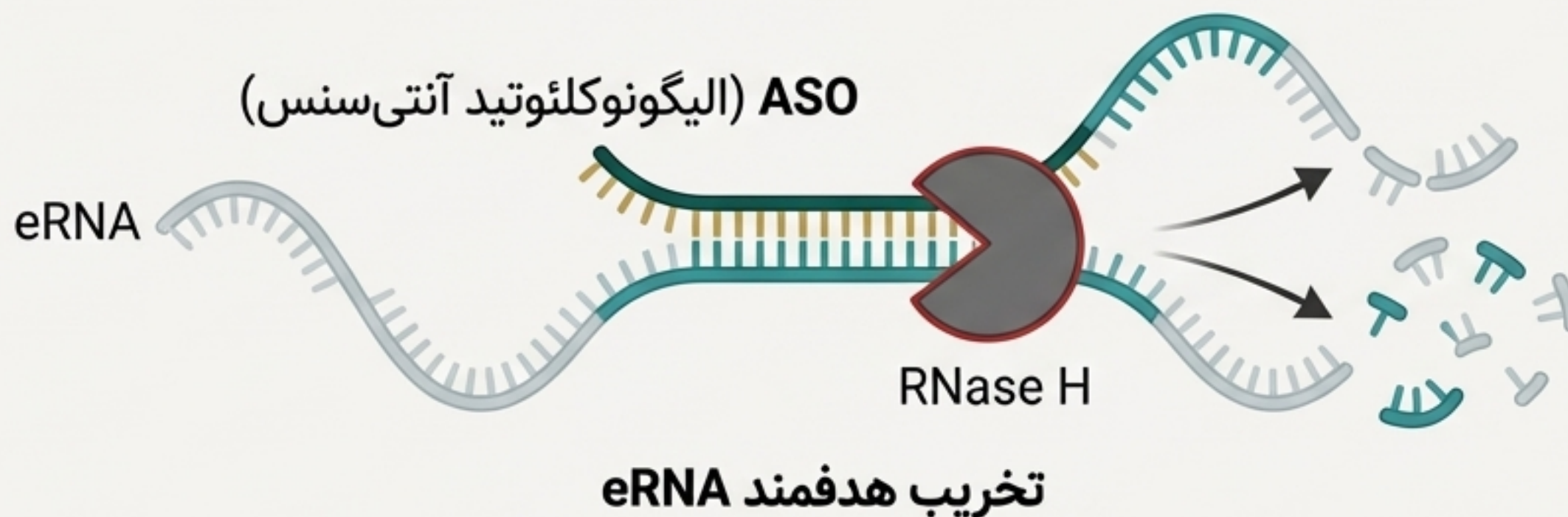
NIPBL فاکتور اصلی بارگذارنده کوهسین است.

این محور (eRNA-NIPBL-Cohesin) ساختار روزت را ایجاد و پایدار می‌کند.

تخریب eRNA، کل این زنجیره را مختل کرده و باعث فروپاشی روزت می‌شود.

یک راه حل هوشمندانه‌تر: هدف‌گیری داربست RNA با ASO

“اگر داربست شکننده eRNA نقطه ضعف ساختار بیماری‌زا است، چرا از “پتک” ویرایش دائمی DNA (CRISPR) استفاده کنیم، وقتی می‌توان از “اسکالپل” دارویی استفاده کرد؟”



پیامد ساختاری

تخریب eRNA با ASO، دقیقاً مشابه اثر CRISPR، مانع بارگذاری NIPBL/Cohesin شده و ساختار روزت را فرو می‌پاشد.

پیامد درمانی

بیان BCL11A خاموش شده و تولید HbF به سطوح درمانی افزایش می‌یابد—بدون هیچ تغییری در کد DNA.

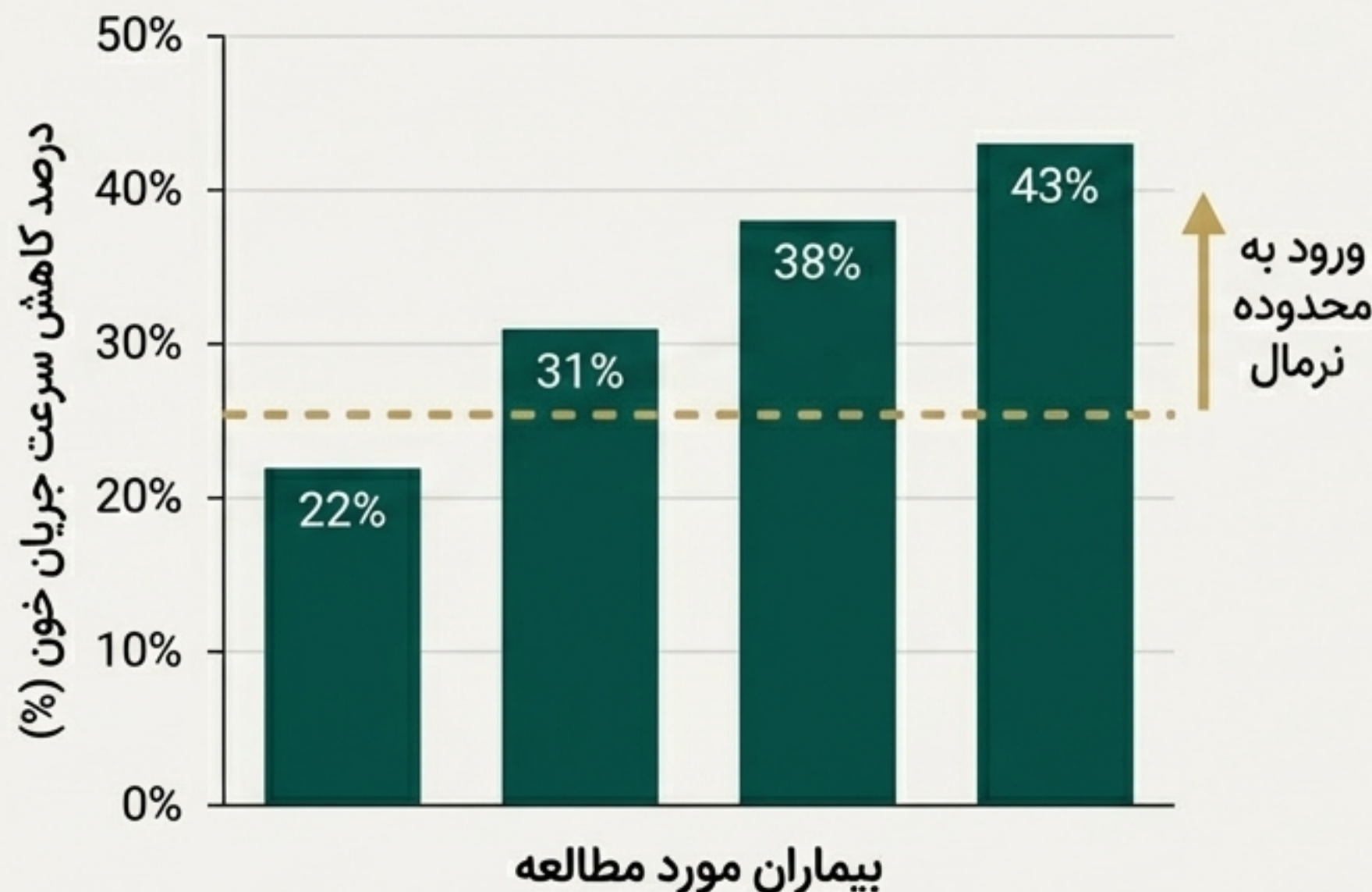
عصر نوین درمانی: مزایای چشمگیر ASO در برابر ویرایش ژنوم

ژن درمانی CRISPR		درمان مبتنی بر ASO
	تغییر ژنتیکی	**موقتی و قابل بازگشت. در صورت بروز عوارض، درمان قابل توقف است.
	شیمی درمانی	**بدون نیاز به شیمی درمانی.
	فرآیند تولید	**ساده و ارزان (شیمیایی). تولید صنعتی و مقیاس پذیر.
	دسترسی جهانی	**پتانسیل بالا. قابل استفاده در کشورهای در حال توسعه (آفریقا، هند).
		**پیچیده و گران (Ex vivo). فرآیند سلولی اختصاصی برای هر بیمار.
		**بسیار محدود. مناسب برای مراکز پیشرفته.

اثبات بالینی: ژن درمانی، همودینامیک مغز را نرمال می کند

پیشگیری از سکته: یکی از خطرناک ترین عوارض SCD

کاهش سرعت جریان خون در شریان های مغزی پس از ژن درمانی



- در بیمارانی که ژن درمانی دریافت کردند، سرعت جریان خون مغزی مغزی (که در SCD به طور خطرناکی بالاست) بین ۲۲٪ تا ۴۳٪ کاهش یافته و به سطح نرمال رسید.
- این اثر محافظتی بر روی مغز در پیگیری های یک و دو ساله پایدار باقی ماند.

“این نزدیک ترین شواهد فیزیولوژیک است که نشان می دهد ژن درمانی می تواند از آسیب های نورولوژیک بلندمدت جلوگیری کند.”
- دکتر آکشی شارما، بیمارستان سنت جود.

فراتر از آزمایشگاه: بهبود کیفیت زندگی در کارآزمایی SAGES1



سلامت جسمانی



عملکرد اجتماعی



سلامت عاطفی

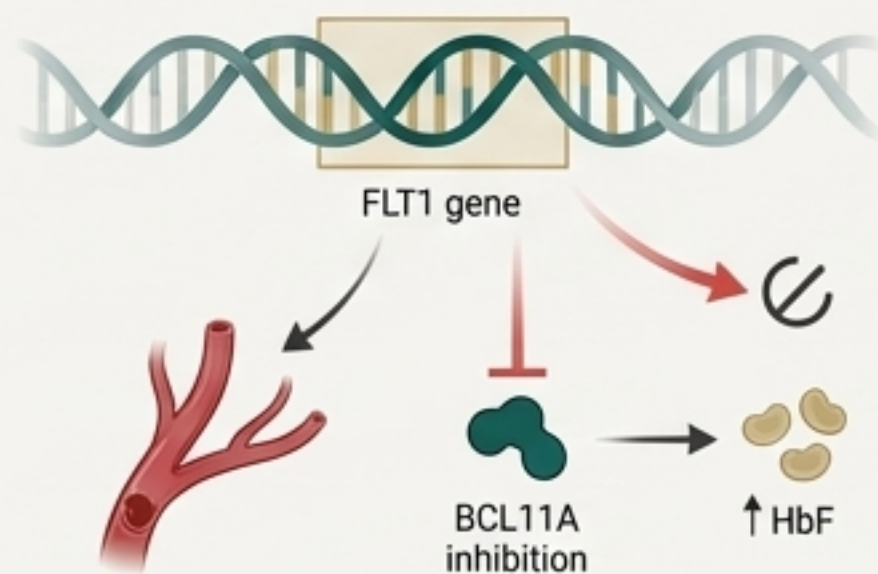
- گزارش‌های سال ۲۰۲۵ از کارآزمایی SAGES1 (با استفاده از CRISPR-Cas9) بهبودهای چشمگیری را در کیفیت زندگی بیماران نشان می‌دهد.
- بیماران در تمام شاخص‌های کلیدی سلامت جسمانی، عملکرد اجتماعی و سلامت عاطفی بهبود معناداری را تجربه کردند.
- این بهبودها شش ماه پس از درمان آغاز شده و پایدار باقی می‌مانند، که نشان‌دهنده موفقیت بالینی استراتژی خاموش کردن BCL11A است.

افق‌های در حال گسترش: اهداف و فناوری‌های نسل بعد

هدف ژنتیکی جدید

ژن FLT1

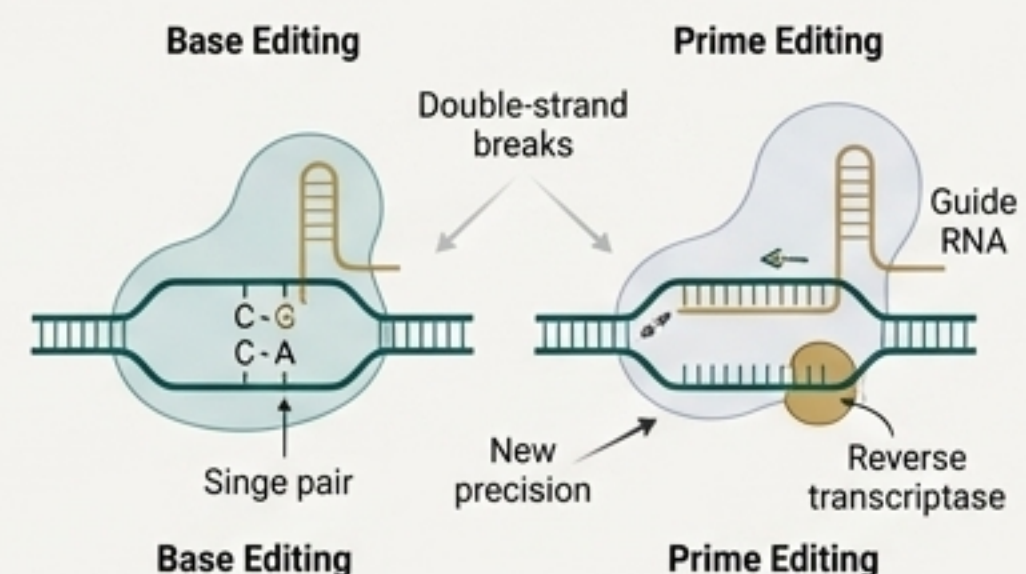
واریانت‌های ژن FLT1 (مرتبط با توسعه عروقی) با سطوح HbF مرتبط هستند. سرکوب FLT1 می‌تواند به عنوان یک درمان مکمل در کنار مهار BCL11A عمل کند.



ویرایش دقیق‌تر

ویرایش باز (Base Editing) و پرایم (Prime Editing)

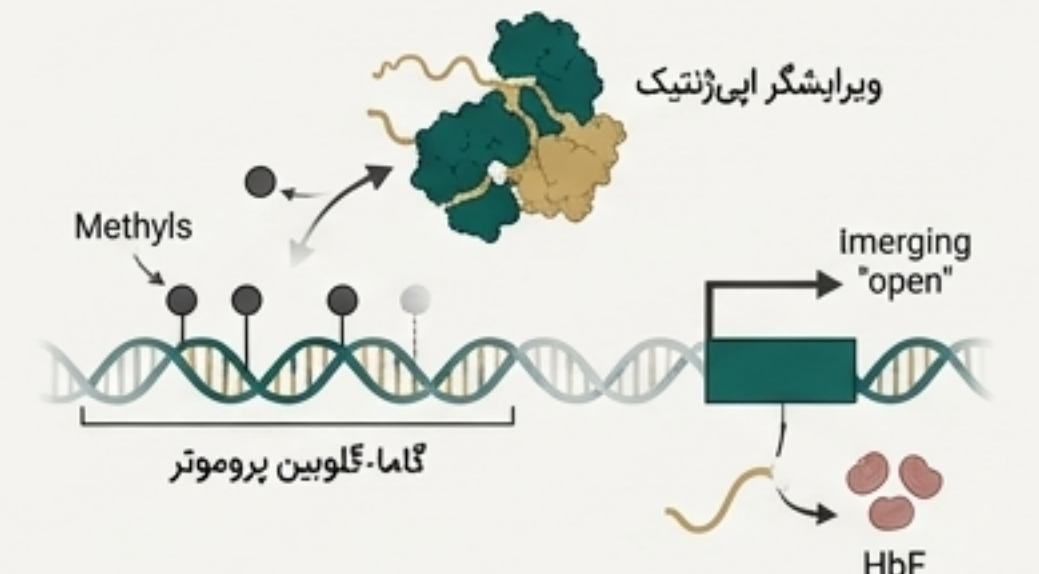
این روش‌ها بدون ایجاد شکست دو رشته‌ای، بازهای DNA را تغییر می‌دهند. این تکنیک‌ها با افزایش دقت و کاهش ریسک‌های ژنومی، ایمنی درمان را متحول می‌کنند.



رویکرد اپی‌ژنتیک

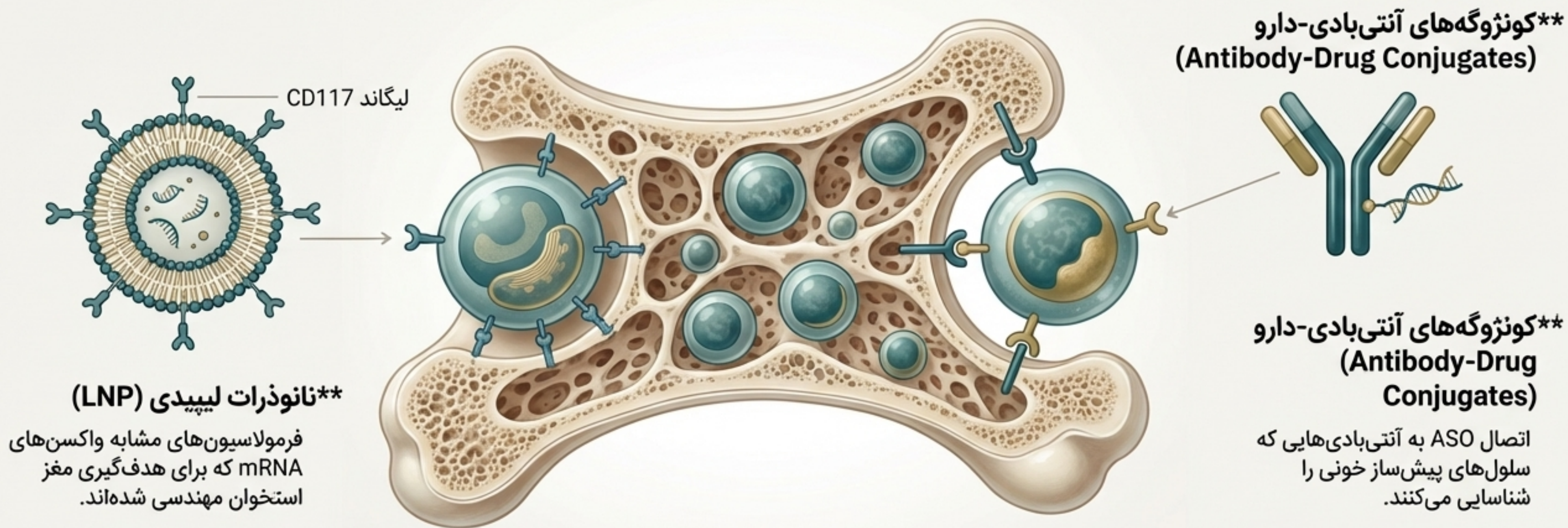
ویرایشگرهای اپی‌ژنتیک (Epigenetic Editors)

تحقیقات سنت جود ثابت کرد که حذف متیلاسیون از پروموتور گاما-گلوبین به تنهایی برای فعال‌سازی مجدد HbF کافی است و مسیر درمانی جدیدی را باز می‌کند.



چالش اصلی پیش رو: رساندن دارو به مغز استخوان

اصلی‌ترین مانع برای جایگزینی CRISPR با ASO، رساندن (Delivery) دارو به سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) در مغز استخوان است.



تحقیقات فشرده بر روی این سیستم‌های نوین تحویل، کلید تحقق پتانسیل کامل درمان‌های دارویی است.

آینده پزشکی ژنتیک از 'ویرایش کد' به 'مهندسی معماری ژنوم' در حال تغییر است.

zimad

- کشف روزت کروماتینی درک ما از تنظیم ژن را دگرگون کرد.
- محور eRNA-NIPBL یک نقطه ضعف قابل هدف‌گیری را آشکار ساخت.
- داروهای ASO راه را برای درمان‌های ایمن‌تر، ارزان‌تر و در دسترس‌تر هموار می‌کنند.

با گذار از درمان‌های سلولی پیچیده به داروهای دقیق، ما به آینده‌ای نزدیک می‌شویم که در آن درمان‌های پیشرفته برای میلیون‌ها بیمار در سراسر جهان، به ویژه در مناطقی با بیشترین بار بیماری، یک واقعیت است.

برای اطلاعات بیشتر و دسترسی به تحقیقات پیشرو، به سایت ما مراجعه کنید: zimad.org