

افق‌های نوین در ژن‌درمانی کوررنگی و بازسازی شبکه

گزارشی جامع از تکنولوژی‌های ۲۰۲۵،
پلاستیسیته عصبی و آینده درمان‌های IRD

تهیه و تدوین توسط تیم پژوهشی زیماد

عبور از مدیریت علائم به سوی اصلاح ریشه‌ای ژنتیک

دیدگاه سنتی: ناتوانی ایستا

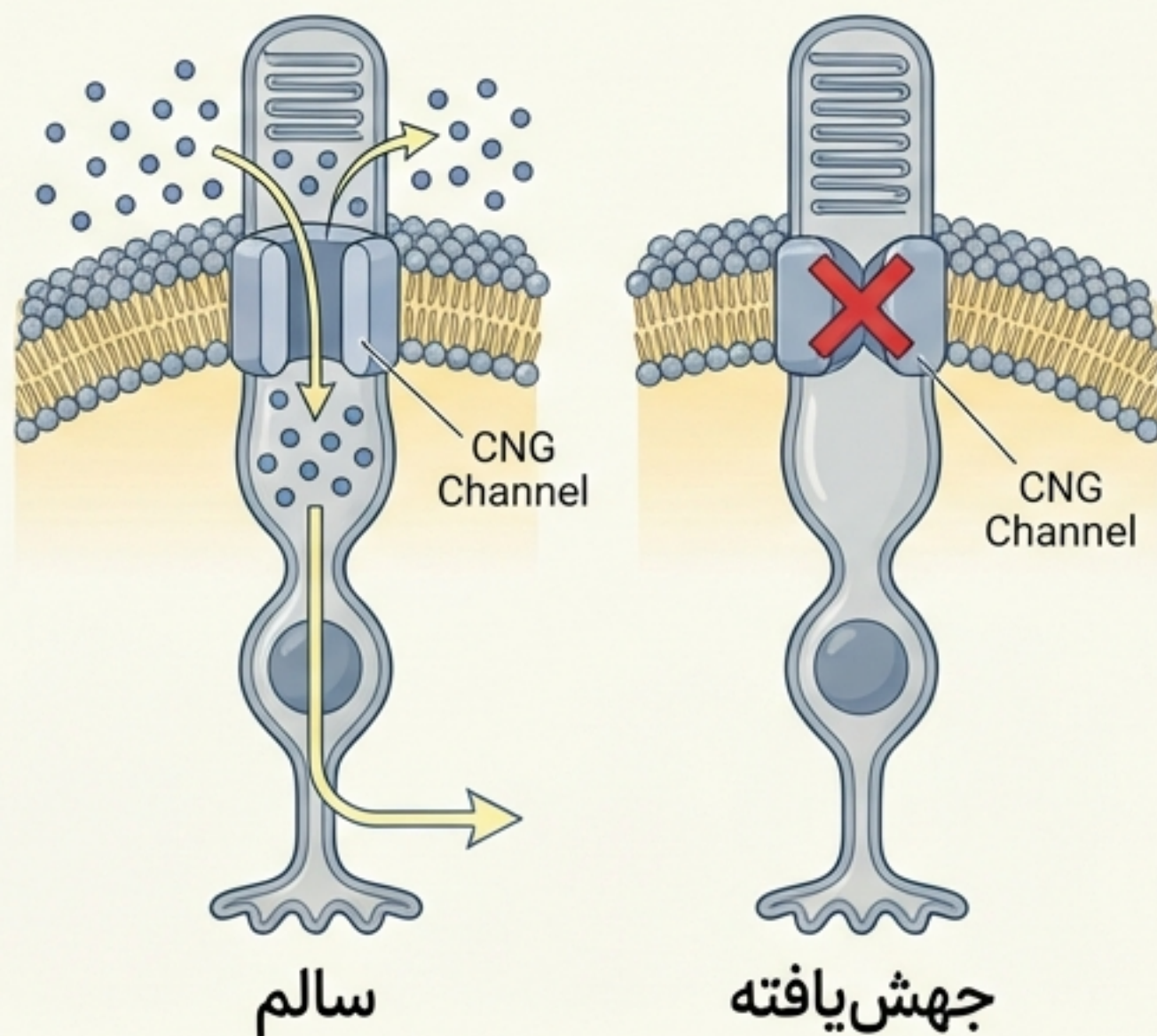
واقعیت جدید: درمان‌پذیر



تا پیش از سال ۲۰۲۴، کوری رنگ و آکروماتوپسی به عنوان ناتوانی‌های غیرقابل درمان شناخته می‌شدند. اکنون با ظهور ناقل‌های AAV و تکنولوژی کریسپر، پارادایم درمانی از "سازگاری با بیماری" به "بازیابی بینایی" تغییر کرده است.

کوررنگی قرمز-سبز: ۸٪ از مردان (نژاد اروپای شمالی)
آکروماتوپسی (Achromatopsia): ۱ در ۳۳,۰۰۰ نفر (میانگین جهانی)
ژن‌های درگیر: CNGA3 ، CNGB3 ، OPN1LW

مبانی پاتوفیزیولوژی: وقتی کانال‌های ارتباطی قطع می‌شوند



- **معماری شبکیه:** بینایی رنگی وابسته به عملکرد صحیح سلول‌های مخروطی (Cones) در ناحیه فویا است.
- **مکانیزم شکست:** در بیماران مبتلا به جهش‌های CNGA3 و CNGB3، کانال‌های کاتیونی وابسته به نوکلئوتید حلقوی (CNG) عملکرد خود را از دست می‌دهند.
- **نتیجه:** با وجود حضور فیزیکی سلول، فرآیند فتوترانسدکشن (Phototransduction) متوقف شده و هیچ سیگنال الکتریکی به مغز ارسال نمی‌شود.

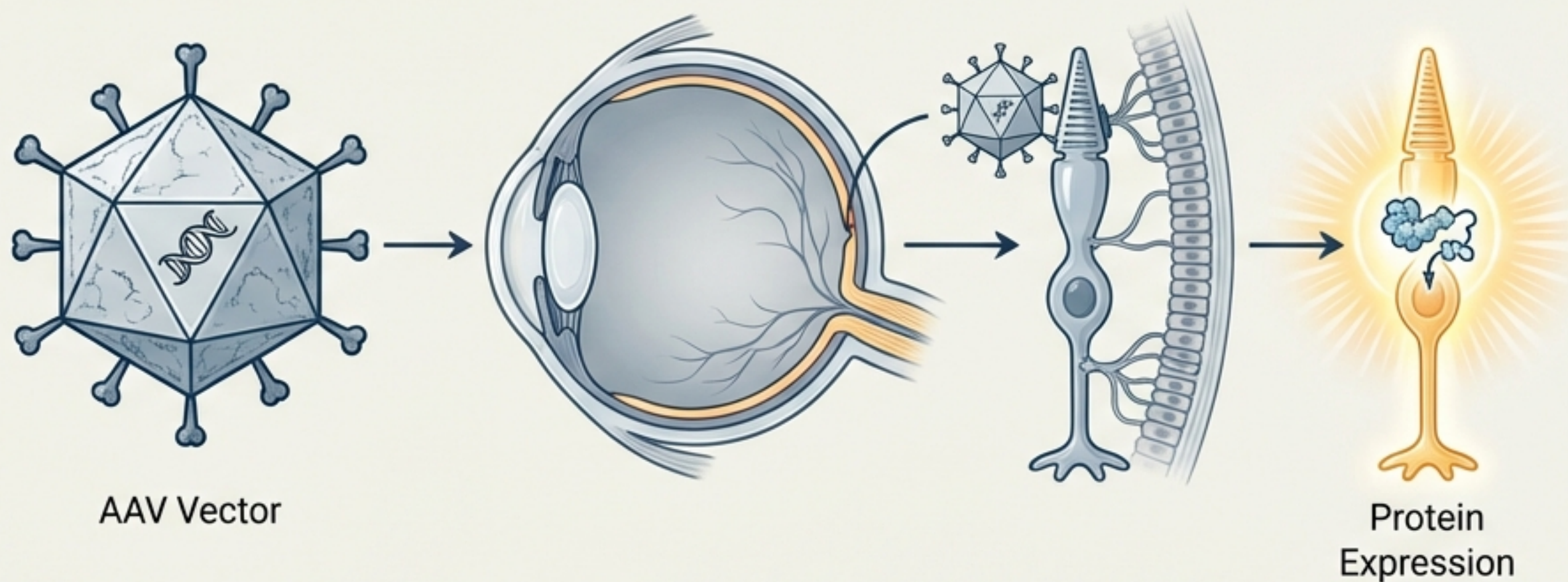
انقلاب در پلاستیسیته عصبی: مطالعه جی نیتز

شکستن افسانه "دوره بحرانی"



- **آزمایش:** تزریق ژن اپسین L انسانی به شبکه میمون‌های سنجابی نر (که طبیعتاً کوررنگ هستند).
- **یافته کلیدی:** ۲۰ هفته پس از تزریق، میمون‌های بزرگسال توانایی تشخیص رنگ را به دست آوردند.
- **نتیجه‌گیری:** برخلاف باورهای قدیمی، مغز بزرگسالان دارای مدارهای "مخالف‌خوان" (Opponent circuits) خفته‌ای است که به محض دریافت ورودی صحیح، فعال می‌شوند.

مهندسی ناقل‌های ویروسی: اسب تروآ برای نجات شبکه



ناقل (Vector):

استفاده از ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) به دلیل ایمنی بالا و عدم بیماری‌زایی.

هدف‌گیری دقیق: استفاده از پروموتور اختصاصی PR1.7 برای اطمینان از بیان ژن فقط در سلول‌های مخروطی.

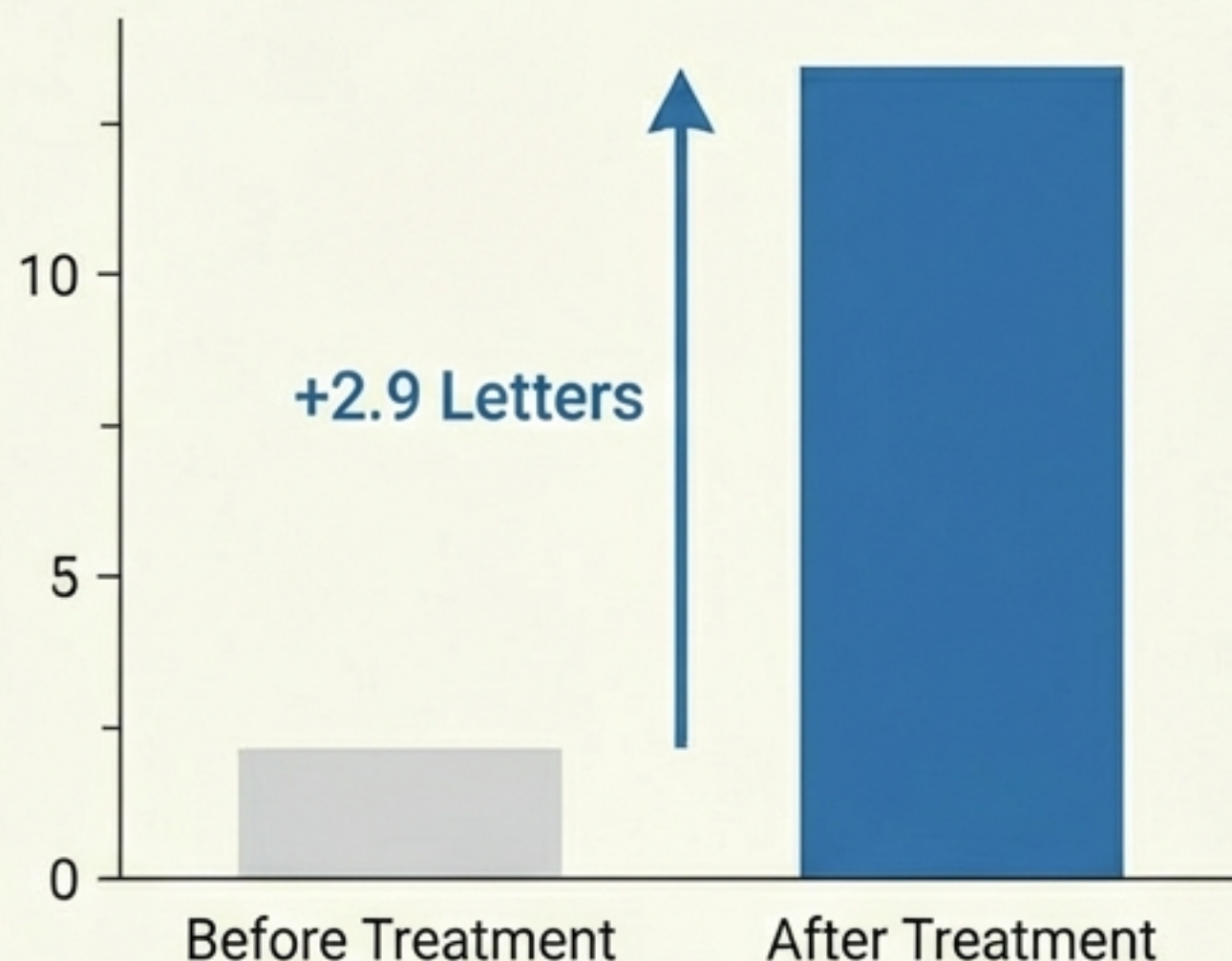
روش تحویل: تزریق زیرشبکیه‌ای (Subretinal) استاندارد فعلی با استفاده از AAV8 و نسل جدید کپسیدهای مصنوعی (مثل AAVv128) برای تزریق برای تزریق داخل زجاجیه‌ای.

نتایج بالینی انسانی: پروژه RD-CURE

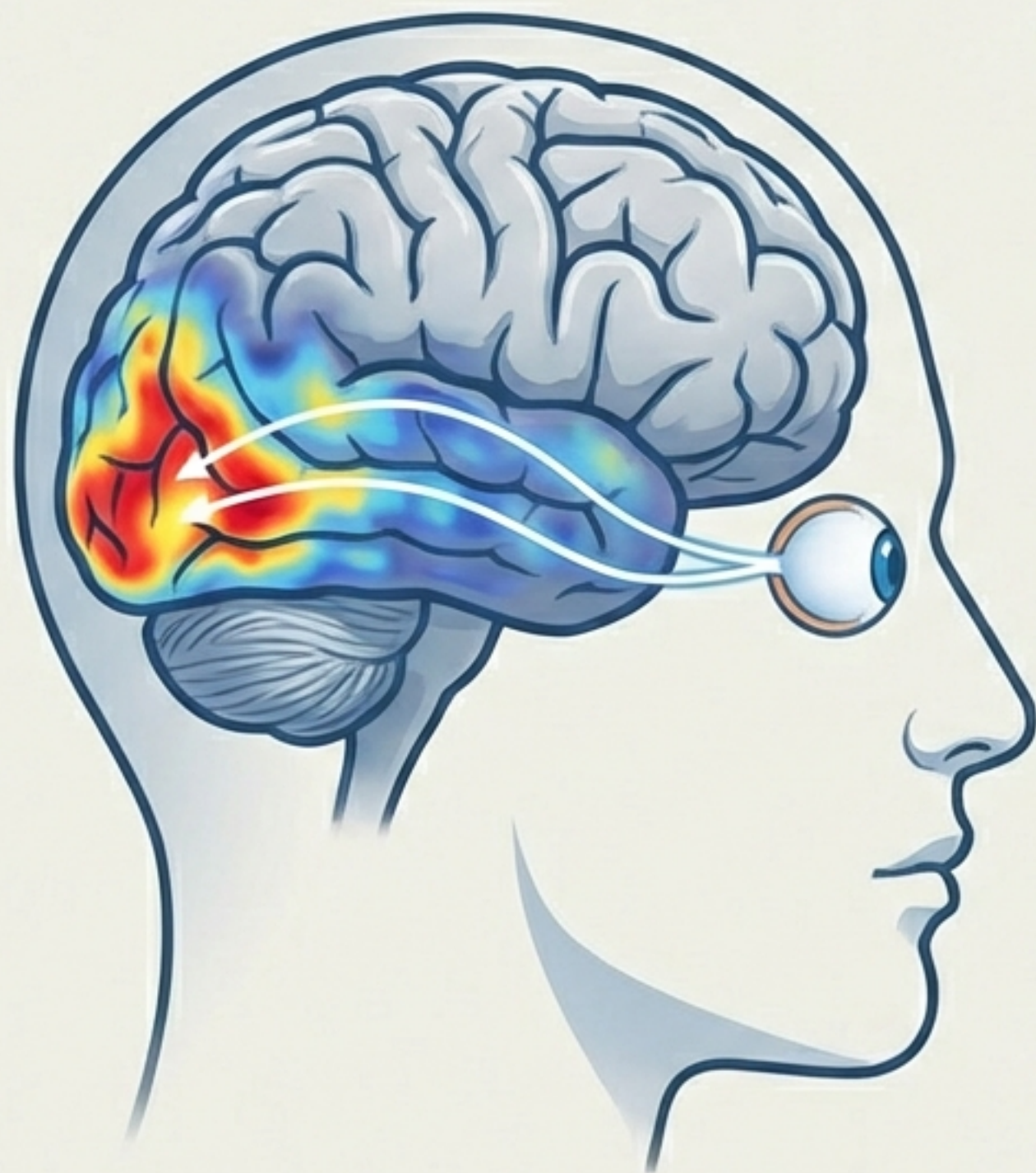
گزارش کارآزمایی دانشگاه‌های توپینگ و مونیخ (LMU)

- مطالعه: NCT02610582 (فاز ۱/۲).
- ایمنی: تایید عدم سمیت ناقل AAV8 و نبود عوارض جانبی جدی.
- کارایی: بهبود میانگین ۲.۹ حرف در حدت بینایی و افزایش حساسیت به کنتراست.
- اهمیت: اثبات اینکه شبکه انسان حتی پس از دهه‌ها نابینایی مطلق رنگ، قابل بازسازی است.

Improvement in Visual Acuity



مغز چگونه 'دیدن' را یاد می‌گیرد؟

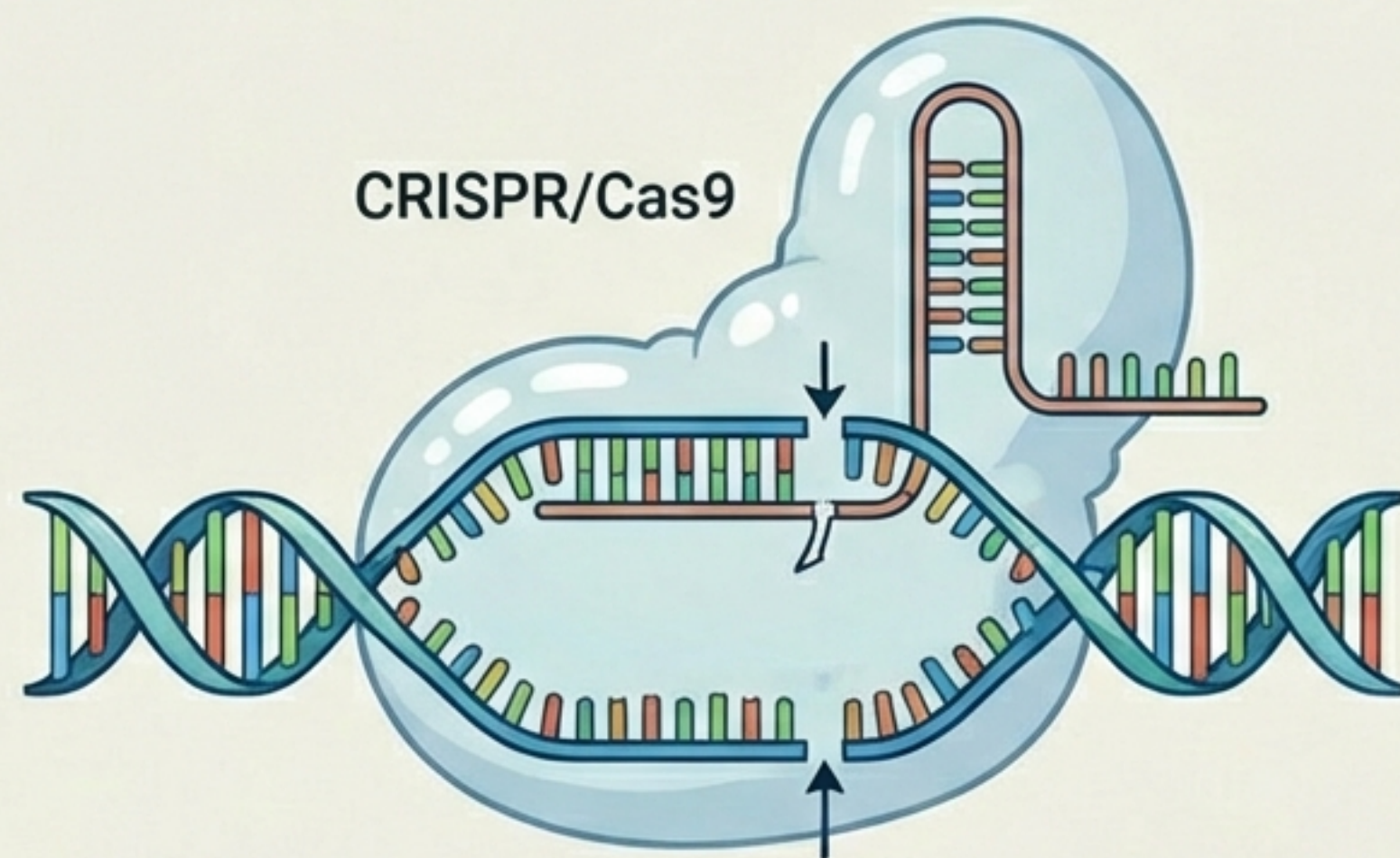


گرافیک معکوس: مغز پریمات‌ها دارای الگوریتم‌های درونی برای تبدیل تصاویر ۲ بعدی شبکه به مدل‌های ۳ بعدی رنگی است.

شواهد fMRI: شکل‌گیری مسیرهای بصری جدید در بیماران درمان شده پس از فعال‌سازی مخروطی‌ها.

یادگیری خودنظارتی: قشر بینایی از نوسانات سیگنال و حرکات طبیعی چشم برای استنباط ابعاد رنگ استفاده می‌کند.

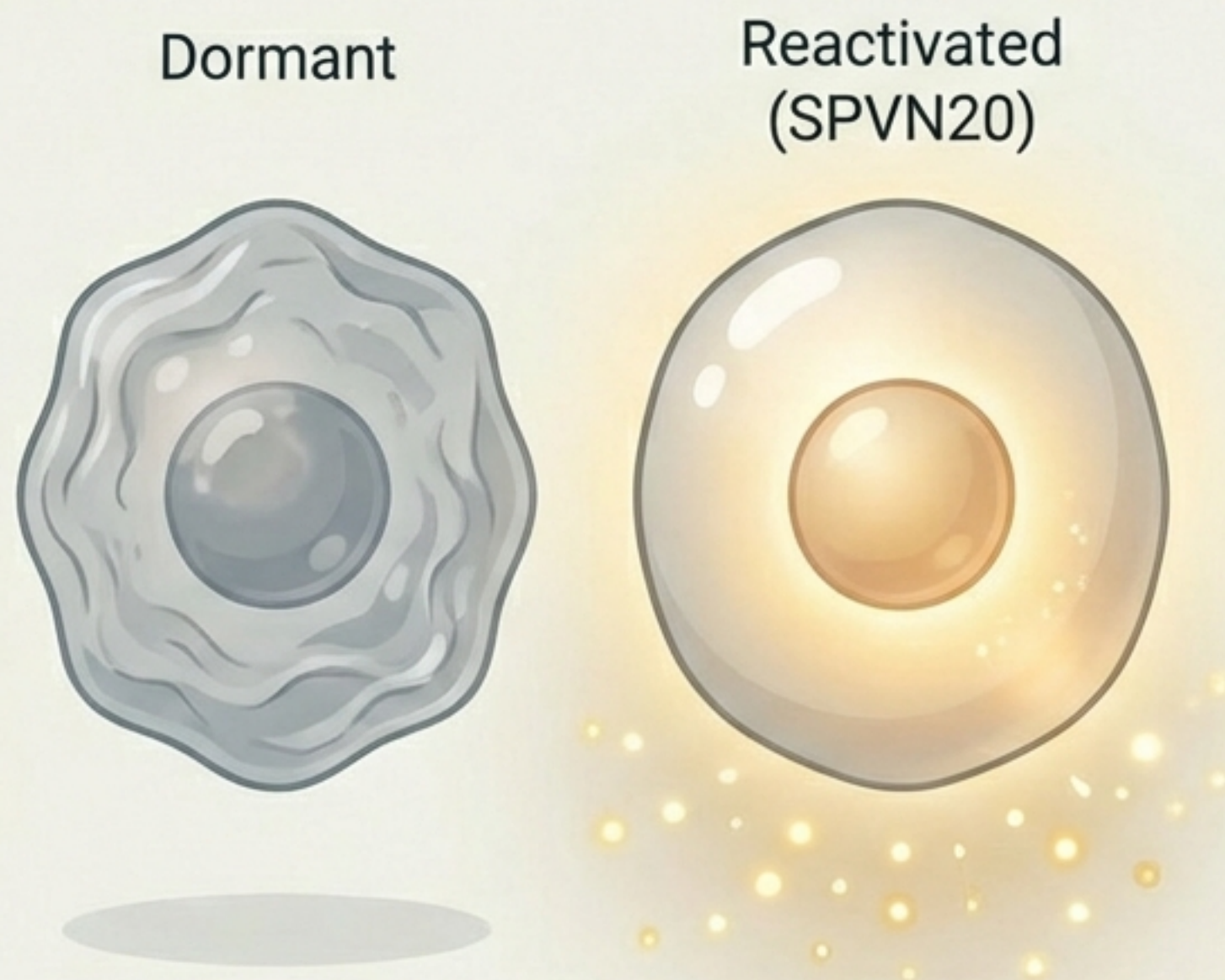
فراتر از جایگزینی: انقلاب ویرایش ژنوم



تفاوت رویکرد: حرکت از "اضافه کردن ژن" به "اصلاح دقیق غلط املایی" در DNA.

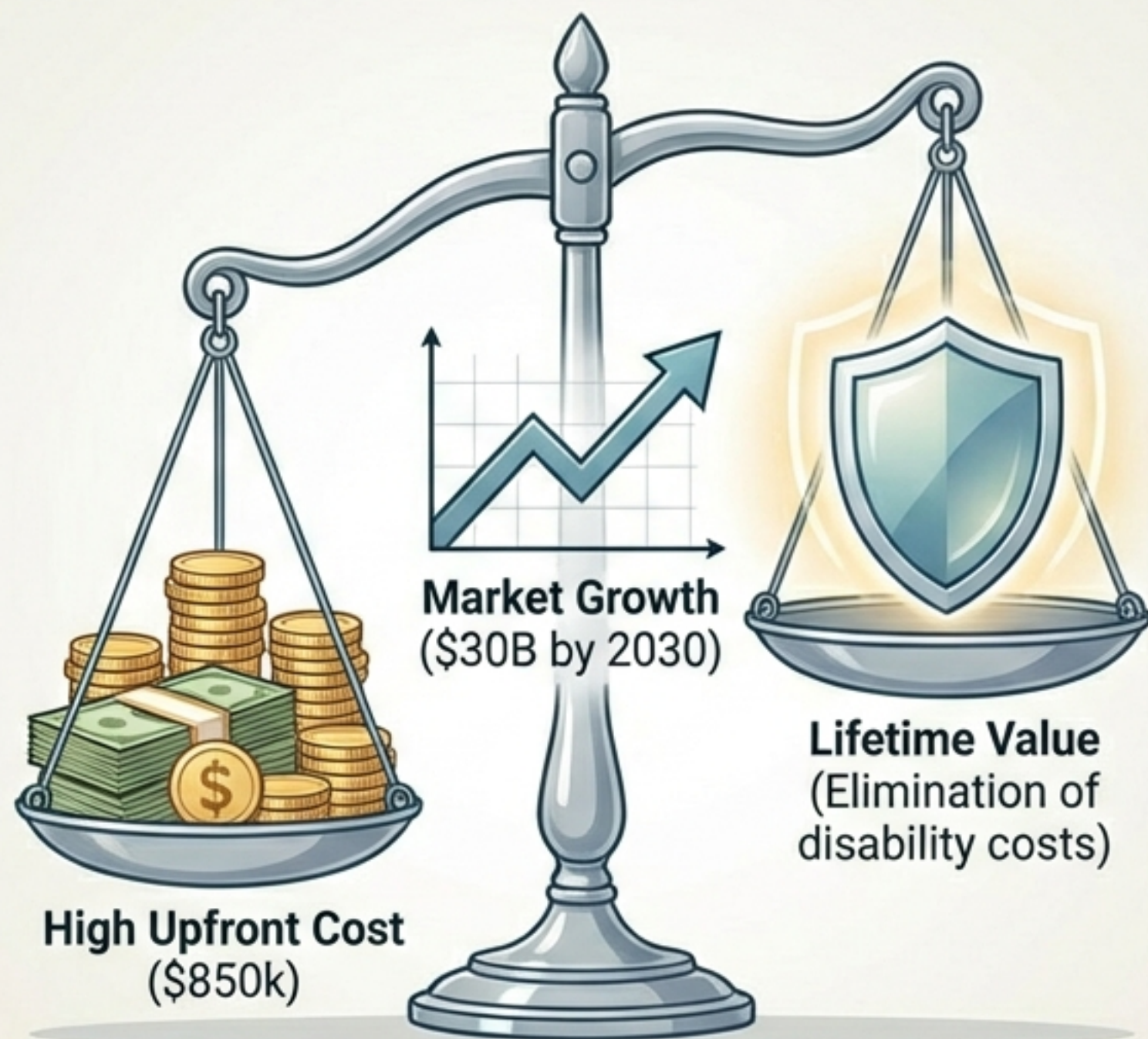
- **تکنولوژی‌های ۲۰۲۵:** استفاده از Base Editing و Editing Prime برای اصلاح جهش بدون شکستن دو رشته DNA.
- **مطالعه موردی:** EDIT-101: اولین استفاده مستقیم کریسپر در بدن انسان برای اصلاح جهش CEP290 با موفقیت در بهبود حساسیت بصری.

استراتژی‌های مستقل از ژن: بیدار کردن مخروطی‌های خفته



- چالش: درمان بیمارانی که جهش‌های ناشناخته دارند یا در مراحل پیشرفته بیماری هستند.
- راهکار SparingVision: تکنولوژی SPVN20.
- مکانیسم: تحویل ژن کانال پتاسیم GIRK به مخروطی‌های غیرفعال (Dormant Cones).
- نتیجه: بازگرداندن قابلیت تبدیل سیگنال نوری به الکتریکی، فارغ از نوع جهش اولیه.

اقتصاد درمان: هزینه در برابر ارزش



- **قیمت‌گذاری فعلی:** درمان‌هایی نظیر Luxturna حدود ۸۵۰,۰۰۰ دلار (برای هر دو چشم).
- **حجم بازار:** پیش‌بینی عبور از ۳۰ میلیارد دلار تا سال ۲۰۳۰.
- **تحلیل هزینه-فایده:** درمان تک‌دوز (One-time cure) در مقابل حذف هزینه‌های مراقبتی مادام‌العمر.

نقشه راه ۲۰۲۶ و فراتر از آن

۲۰۲۵: عبور از موانع فیزیکی چشم.

۲۰۲۶: تمرکز بر پیشگیری از آسیب ساختاری شبکیه.

آینده: درمان‌های کم‌تهاجمی بدون جراحی سنگین.

بهینه‌سازی کپسیدهای AAV

درمان کودکان
(Pediatrics)

تزریق‌های فوق‌مشیمیه &
درمان دوچشمی

پایان دنیای خاکستری

ترکیب بیولوژی مولکولی و پلاستیسیته مغز، غیرممکن را ممکن کرده است.
گام اول برای درمان، انجام تست ژنتیک دقیق برای شناسایی نوع جهش است.

Zimad

zimad.org