

گزینه‌های بیشتر برای ویرایش ژن در هموگلوبینوپاتی‌ها

ex vivo سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای خون‌ساز خود بیمار، که در آن یک یا چند نسخه سالم از ژن معیوب وارد سلول می‌شود یا ژن هدف مورد ویرایش قرار می‌گیرد، گزینه‌ای جذاب به شمار می‌آیند. این رویکرد به‌ویژه برای بیمارانی که اهداکننده HLA-سازگار ندارند و نیز برای بزرگسالانی که پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در آنها با خطر بالای مرگ یا عوارض شدید همراه است، اهمیت دارد. راهبردهای ویرایش ژن یا مستقیماً جهش ژنتیکی عامل بیماری را هدف قرار می‌دهد یا تولید هموگلوبین جنینی (HbF) را افزایش می‌دهد. هموگلوبین جنینی از تترامر $\alpha_2\gamma_2$ تشکیل شده است و می‌تواند اثرات بیماری را تا حد زیادی خنثی کند. یکی از این روش‌ها که اخیراً برای بیمارانی بالای ۱۲ سال مبتلا به بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون یا بیماری سلول داسی‌شکل از سوی نهادهای نظارتی تأیید شده است، از سامانه CRISPR-Cas9 استفاده می‌کند. در این روش، تقویت‌کننده اختصاصی اریثروئیدی ژن BCL11A غیرفعال می‌شود. BCL11A یک فاکتور رونویسی است که با اتصال به پروموتور دو ژن زنجیره γ ، تولید هموگلوبین جنینی را در اواخر دوران جنینی و پس از تولد خاموش می‌کند. در دو کارآزمایی اولیه که از فرآورده اگزاگامگلوژن اتولوگ (exa-cel) در بیمارانی ۱۲ تا ۳۵ ساله استفاده شد، ۹۱ درصد بیمارانی مبتلا به بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون از تزریق خون بی‌نیاز شدند و در ۹۷ درصد مبتلایان به بیماری سلول داسی‌شکل نیز بحران‌های انسداد عروقی به دلیل افزایش گسترده هموگلوبین جنینی متوقف شد.

بتا تالاسمی و کم‌خونی داسی‌شکل، که هر دو ناشی از اختلال در تولید هموگلوبین است، شایع‌ترین بیماری‌های تک‌ژنی ارثی خون در جهان به شمار می‌رود. هر سال حدود ۶۰ هزار کودک با بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون متولد می‌شود و نزدیک به ۵۰۰ هزار نفر نیز به کم‌خونی داسی‌شکل مبتلا می‌شود.

در گذشته، بیمارانی مبتلا به این اختلالات به ندرت بیش از دو یا سه دهه نخست زندگی خود را پشت سر می‌گذاشتند. با این حال، پیشرفت در راهبردهای درمانی، از جمله دسترسی به فرآورده‌های خونی ایمن و بهبود درمان‌های حمایتی و مرسوم، موجب افزایش امید به زندگی و ارتقای کیفیت زندگی بیمارانی، به‌ویژه در کشورهای پردرآمد، شده است. با وجود این پیشرفت‌ها، همچنان نیاز مبرمی به درمان‌های مؤثر و دسترسی وجود دارد که بتوانند بیمارانی مبتلا به بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون را از نیاز به تزریق خون بی‌نیاز کنند و در مبتلایان به بیماری سلول داسی‌شکل، از بروز بحران‌های دردناک انسداد عروقی - که از ویژگی‌های اصلی بیماری است - جلوگیری نمایند.

برای سال‌های طولانی، تنها درمان بالقوه این بیماری‌ها پیوند آلونژنیک سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) بود. با این حال، وجود اهداکننده سازگار از نظر HLA تنها برای ۲۰ تا ۲۵ درصد بیمارانی امکان‌پذیر است و خطرات مرتبط با پیوند - که عمدتاً ناشی از واکنش‌های آلوراکتیو میان اهداکننده و گیرنده است - تعداد بیمارانی را که می‌توانند با موفقیت تحت این درمان قرار گیرند محدود کرده است. در این میان، راهبردهای ژن‌درمانی مبتنی بر دستکاری

اکنون سه مطالعه منتشرشده در این شماره از مجله، رویکردهای جدیدی برای ویرایش ژن را معرفی می‌کنند و نشان می‌دهند که این روش‌ها نیز می‌توانند مزایای درمانی مشابهی برای بیماران مبتلا به بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون و بیماری سلول داسی شکل فراهم آورند. فرانگول و همکاران و هانا و همکاران، ایمنی و اثربخشی اتوگتمسل ریزگامگلوژن (رنی-سل) را ارزیابی کردند. در این روش، به جای Cas9 از نوکلئاز Cas12a استفاده می‌شود تا جایگاه‌های اتصال BCL11A در پروموتورهای دو ژن زنجیره γ مختل شوند. این رویکرد به ترتیب در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون و بیماری سلول داسی شکل بررسی شد.

در مطالعه سوم، گوپتا و همکاران ایمنی و اثربخشی اتوگتمسل ریزگلوژن (ریستو-سل) را ارزیابی کردند. این روش از فناوری «ویرایش باز» بهره می‌گیرد و با ایجاد جایگزینی‌های A به G در همان پروموتورها، بدون ایجاد شکست دوشسته‌ای در DNA، تولید هموگلوبین جنینی را افزایش می‌دهد. موفقیت درمان در هر سه مطالعه

چشمگیر بود. حذف نیاز به تزریق خون در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی و کنترل بحران‌های انسداد عروقی در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل، با نتایج مطالعات محوری ex-cel قابل مقایسه بود. همچنین به نظر می‌رسد نسبت آلل‌های ویرایش‌شده در مغز استخوان و خون محیطی در طول زمان پایدار می‌ماند.

گوپتا و همکاران همچنین بازیابی نسبتاً سریع شمار نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها را گزارش کردند؛ یافته‌ای که می‌تواند بار درمانی را برای بیماران و مراکز درمانی کاهش دهد. افزون بر این، میانگین هموگلوبین جنینی درون‌زاد تا ماه چهارم به بیش از ۶۰ درصد هموگلوبین کل رسید که از مقادیر گزارش‌شده در بسیاری از مطالعات دیگر بالاتر است.

در مجموع، یافته‌های فرانگول و همکاران، هانا و همکاران و گوپتا و همکاران، جایگاه ویرایش ژن را به عنوان یک درمان بالقوه برای هموگلوبینوپاتی‌ها بیش از پیش تقویت می‌کند. هرچند مطالعه گوپتا و همکاران هنوز مقدماتی است، اما می‌تواند مسیر یک گزینه درمانی جدید را در آینده هموار کند.



با این حال، شرکت Editas Medicine - حامی مالی مطالعات رنی-سل - در پی بازنگری در اولویت‌های توسعه بالینی خود و تمرکز بیشتر بر ویرایش ژن in vivo، تصمیم به توقف توسعه این برنامه درمانی گرفت. بنابراین، با وجود نتایج امیدوارکننده ایمنی و اثربخشی که توسط فرانگول و هانا و همکاران گزارش شده است، توقف توسعه رنی-سل به معنای از دست رفتن یکی از گزینه‌های بالقوه درمانی برای بیماران است؛ از این رو، این دو مطالعه را می‌توان نمونه‌ای از موفقیتی دانست که با تلاش فراوان به دست آمده اما به مرحله بهره‌برداری بالینی نرسیده است.

از محدودیت‌های هر سه مطالعه می‌توان به مدت کوتاه پیگیری و تعداد اندک شرکت‌کنندگان اشاره کرد؛ موضوعی که به‌ویژه در مطالعه بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون، که تنها ۹ بیمار رنی-سل دریافت کردند، اهمیت بیشتری دارد. برای ارزیابی دقیق ایمنی درازمدت و اطمینان از پایداری مزایای درمان، پیگیری‌های طولانی‌تر ضروری است.

نکته پایانی به پایداری این رویکردها و دسترسی عادلانه بیماران در سراسر جهان مربوط می‌شود. ژن‌درمانی‌های ex vivo در حال حاضر بسیار پرهزینه و نیازمند زیرساخت‌های تخصصی هستند و به همین دلیل برای درمان تعداد زیاد بیماران یا استفاده گسترده در کشورهای کم‌برخوردار - جایی که بخش عمده مبتلایان به بتا تالاسمی و بیماری سلول داسی شکل زندگی می‌کنند - مناسب نیستند.

از این رو، پژوهشگران و پزشکان فعال در حوزه هموگلوبینوپاتی‌ها مسئولیتی اخلاقی بر عهده دارند تا راهبردهایی را شناسایی و توسعه دهند که امکان دسترسی گسترده‌تر به ژن‌درمانی‌های درمان‌بخش را فراهم کند. هرچند ویرایش ژن in vivo هنوز فاصله قابل توجهی با کاربرد بالینی گسترده دارد، اما ممکن است در آینده راه‌حلی برای رفع این چالش باشد.

منبع:

Locatelli F. More options for gene editing in hemoglobinopathies. N Engl J Med. 2026;394(13):1338-1340. doi:10.1056/NEJMe2602194.