



گزارش طرح احصاء اولویتهای پژوهشی انقلاب زیستی – شماره ۲ (ژن درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید)

کارفرما: بنیاد علم ایران

بهمن ماه ۱۴۰۲

فهرست مطالب

۷	فصل اول: تعریف، تقسیم‌بندی و شکست فناوری.....
۷	۱-۱ تعریف.....
۸	۲-۱ تاریخچه.....
۱۰	۳-۱ تقسیم‌بندی‌های مختلف ژن درمانی.....
۱۱	۱-۳-۱ تقسیم‌بندی بر مبنای نوع سلول هدف.....
۱۲	۲-۳-۱ تقسیم‌بندی روشهای ژن درمانی بر مبنای محل اعمال دستوری ژنتیکی سلول.....
۱۵	۴-۱ داروهای نوکلئیک اسیدی.....
۱۶	۱-۴-۱ الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس (ASOs).....
۲۰	۲-۴-۱ Small interfering RNA (siRNA).....
۲۱	۳-۴-۱ Editing oligonucleotide(EON).....
۲۲	۴-۴-۱ Small activating RNA (saRNA).....
۲۲	۵-۴-۱ miRNA Mimics.....
۲۲	۶-۴-۱ داروهای mRNA.....
۲۳	۷-۴-۱ آپتامر.....
۲۴	۵-۱ سیستم‌های انتقال ژن.....
۲۴	۱-۵-۱ روش‌های غیر ویروسی.....
۳۴	۲-۵-۱ وکتورهای ویروسی.....
۴۳	۶-۱ فناوری‌های ویرایش ژنوم.....
۴۳	۱-۶-۱ ویرایش ژنوم با نوکلئازهای CRISPR-Cas.....
۴۵	۲-۶-۱ ویرایش ژنوم با ویرایشگرهای بازی.....
۴۷	۳-۶-۱ ترانسپوزون‌های مرتبط با CRISPR.....
۴۸	۴-۶-۱ Prime editing.....
۴۹	۷-۱ چالش‌ها و آینده ژن درمانی.....

2 فصل دوم: تبیین اهمیت راهبردی ژن درمانی..... ۵۶

۱-۲ اهمیت ژن درمانی در اسناد مؤسسات جهانی و همایش‌ها..... ۵۶

۱-۱-۲ همایش سالانه انجمن سلول درمانی و ژن درمانی امریکا..... ۵۶

۲-۲ کلان‌روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه‌های داده مقالات علمی..... ۵۹

۱-۲-۲ روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی..... ۵۹

۳ فصل سوم: مطالعات بازار ژن درمانی..... ۷۷

۱-۳ گزارشات بازار جهانی ژن درمانی..... ۷۷

۱-۱-۳ بازار وکتورهای استفاده شده در ژن درمانی..... ۸۱

3-1-1-1 وکتورهای..... ۸۴

۲-۱-۳ سیستم‌های انتقال ژن..... ۸۶

۳-۱-۳ سیستم‌های ویرایش ژنوم..... ۹۰

۴-۱-۳ داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید..... ۹۴

۵-۱-۳ بازار مراکز هم‌آفرینی (CDMO) درمان‌های نوکلئیک اسید..... ۹۹

۶-۱-۳ انواع ژن‌های استفاده شده در ژن درمانی..... ۱۰۰

۷-۱-۳ کاربردهای ژن درمانی در درمان انواع بیماری‌ها..... ۱۰۲

۸-۱-۳ بازار ژن درمانی در مناطق مختلف جهان..... ۱۰۵

۹-۱-۳ بازیگران کلیدی این حوزه..... ۱۰۷

۱۰-۱-۳ بازار ژن درمانی سرطان..... ۱۰۹

3-2 بررسی پتنت‌های ثبت شده..... ۱۱۰

3-3 بررسی مالی و فنی شرکت‌ها و استارت آپ‌های فعال این حوزه..... ۱۱۲

۱-۳-۳ شرکت Alnylam Pharmaceutical..... ۱۱۴

۲-۳-۳ شرکت sarepta therapeutics..... ۱۱۶

۳-۳-۳ شرکت Ionis pharmaceuticals..... ۱۱۸

۴-۳-۳ شرکت Intellia Therapeutics..... ۱۲۲

5-3-3 همکاری‌ها..... ۱۲۲

6-3-3 شرکت Ultragenyx Pharmaceutical..... ۱۲۳

۷-۳-۳ نتایج بررسی Pipeline بیست و پنج شرکت..... ۱۲۴

۴-۳ منابع فصل سوم..... ۱۲۸

4 فصل چهارم: محصولات مجوزدار و کارآزمایی‌های بالینی ژن‌درمانی و بررسی شیوع بیماری‌ها ۱۳۲

۱-۴ معرفی محصولات مجوزدار ۱۳۲

۱-۱-۴ توضیح مختصر هر یک از محصولات ۱۳۶

۲-۱-۴ دسته بندی بر اساس بیماری و فناوری ۱۶۹

3-1-4 میزان شیوع بیماری‌های مشاهده شده ۱۷۰

۲-۴ بررسی کارآزمایی‌های بالینی ۱۷۲

۱-۲-۴ کارآزمایی‌های بالینی ایران ۱۷۳

۲-۲-۴ کارآزمایی‌های بالینی جهان ۱۷۶

۳-۲-۴ وضعیت شیوع بیماری‌ها در ایران ۱۸۵

۵ فصل پنجم: تحلیل نتایج و ارائه پروژه‌های پیشنهادی ۱۸۹

۱-۵ تحلیل اطلاعات و نتیجه گیری ۱۸۹

۲-۵ طرح‌های انتخابی ۱۹۵

۱-۲-۵ طرح‌های پژوهشی توسعه‌ای ۱۹۵

فصل اول



۱ فصل اول: تعریف، تقسیم‌بندی و شکست فناوری

۱-۱ تعریف

ژن‌های موجود در سلول‌های بدن نقش کلیدی در سلامت انسان دارند. درون سلول‌های بدن، هزاران ژن وجود دارد که حاوی اطلاعاتی برای تولید و تنظیم بیان پروتئین‌های مورد نیاز سلول است. سلول‌ها بلوک‌های سازنده ساختمان همه موجودات زنده هستند و بدن انسان از تریلیون‌ها سلول تشکیل شده‌است. مجموعه‌ای از سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های بدن از جمله ماهیچه‌ها، استخوان‌ها و خون را تشکیل می‌دهند. بافت‌ها و اندام‌ها به نوبه خود از تمام عملکردهای بدن پشتیبانی می‌کنند. با درک این موضوع، دانشمندان برای دهه‌ها در جهت توسعه‌ی روش‌هایی برای اصلاح یا جایگزینی ژن‌های معیوب با ژن‌های سالم برای درمان یا پیشگیری از یک بیماری یا وضعیت پزشکی تلاش کرده‌اند.

تعریف ژن‌درمانی^۱ که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به کار رفته به این صورت است: ژن‌درمانی تکنیکی است که ژن‌های فرد را برای درمان بیماری اصلاح می‌کند. ژن‌درمانی انسانی به دنبال اصلاح یا تغییر در الگوی بیان یک ژن به منظور تغییر خواص بیولوژیکی سلول‌های زنده برای استفاده درمانی است.

تاکنون رویکردهای متفاوتی برای ژن‌درمانی استفاده شده‌اند:

- افزودن ژن^۲: در این رویکرد ژن فعالی اضافه می‌شود که کدکننده نسخه سالم پروتئین مورد نیاز سلول است. وکتورهایی که اغلب برای افزودن ژن سالم به سلول بیمار بکار می‌روند ویروسی هستند. این وکتورها قادر به رساندن ژن فعال به هسته سلول، جایی که DNA ذخیره می‌شود، هستند. در این مکانیسم گاهی اوقات نیاز است که ژن جدید داخل ژنوم سلول وارد شود، در حالی که در موارد دیگر، ژن وارد شده، در کنار ژنوم سلول باقی می‌ماند. در بیماری‌های مونوژنیک که درمان پایدار لازم است، ورود ژن سالم به ژنوم گزینه مناسبی خواهد بود.
- خاموش کردن ژن^۳: در این رویکرد ماده‌ی ژنتیکی تحویل داده شده از فعالیت ژن ناسالم یک سلول جلوگیری می‌کند یا آن را مهار می‌کند. خاموش کردن ژن اغلب باعث کاهش مقدار پروتئین ناسالم ساخته شده می‌شود.

1 Gene therapy

2 Gene addition (gene augmentation)

3 Gene silencing

• ویرایش ژنی^۱: ویرایش ژنی قطعات DNA را با تغییر یا حذف اطلاعات درون ژنوم فرد مبتلا تصحیح می‌کند. مواد ژنتیکی برای ویرایش یا تغییر مستقیم قطعات DNA که در داخل سلول قرار دارند، فرستاده می‌شوند تا پروتئین ساخته شده توسط نسخه ناسالم DNA را اصلاح نمایند.

در ادامه به بررسی تاریخچه ژن‌درمانی و نحوه تقسیم فناوری این حوزه پرداخته می‌شود.

۱-۲ تاریخچه

ایده انتقال ژن در انسان توسط مارتین کلین، یکی از دانشمندان پیشگام در تحقیقات ژن‌درمانی، ارائه شد. او همچنین در سال ۱۹۸۰ روش‌های اصلاح و تغییر DNA را امتحان کرده بود. در سال ۱۹۷۲، مطالعه‌ای از فریدمن و رابلین در نشریه Science با عنوان "ژن‌درمانی برای بیماری ژنتیکی انسان" منتشر شد، که از پیشنهاد راجرز (۱۹۷۰) مبنی بر استفاده از DNA سالم اگزوزن^۲ برای جایگزینی DNA معیوب در افراد دارای نقص ژنتیکی استفاده شده بود. سپس در سال ۱۹۸۴، یک سیستم ناقل رتروویروسی^۳ طراحی شد که می‌توانست به طور موثر ژن‌های خارجی را در کروموزوم‌های پستانداران وارد کند.

اولین تحقیقات بالینی ژن‌درمانی تایید شده در ایالات متحده در ۱۴ سپتامبر ۱۹۹۰، در موسسه ملی بهداشت (NIH)، به سرپرستی ویلیام فرنچ اندرسون انجام شد. اشانتی دسیلوای چهار ساله برای یک نقص ژنتیکی تحت درمان قرار گرفت. این نقص باعث کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA-SCID) می‌شود که یک کمبود شدید سیستم ایمنی است. ژن معیوب سلول‌های خونی بیمار با واریانته با عملکرد سالم جایگزین شد. سیستم ایمنی اشانتی با درمان تا حدی بازسازی شد. تولید آنزیم از دست رفته به طور موقت تحریک شد، اما سلول‌های جدید با ژن‌های کاربردی ایجاد نشدند. اثرات درمانی موقتی اما موفقیت آمیز بودند و با تزریق‌های منظم هر دو ماه یک بار موجب شد بیمار به زندگی عادی برگردد.

در سال ۱۹۹۲، کلودیو بوردیگنون، که در دانشگاه ویتا-سالوت سان رافائل کار می‌کرد، اولین روش ژن‌درمانی را با استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز به عنوان ناقل برای تحویل ژن‌هایی که برای اصلاح بیماری‌های ارثی در نظر گرفته شده بودند، ارائه کرد. در سال ۲۰۰۲، این کار منجر به انتشار اولین درمان موفق ژن‌درمانی برای ADA-SCID شد. در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۲، دو نفر از ده کودکی که در مرکز آزمایشی پاریس تحت این درمان قرار گرفته بودند، دچار یک بیماری مشابه سرطان خون شدند و موفقیت این کارآزمایی بالینی برای درمان کودکان مبتلا به SCID^۴ (نقص شدید سیستم ایمنی مرکب یا بیماری «پسر حباب‌دار») مورد تردید قرار گرفت. آزمایشات

^۱ Gene Editing

^۲ Exogenous

^۳ Retrovirus vector system

^۴ Severe Combined Immunodeficiency

بالینی به طور موقت در سال ۲۰۰۲ متوقف شد، اما پس از بررسی نظارتی پروتکل در ایالات متحده، بریتانیا، فرانسه، ایتالیا و آلمان از سر گرفته شد.

در سال ۲۰۰۳، یک تیم تحقیقاتی برای اولین بار ژن‌ها را وارد مغز کردند. آنها از لیپوزوم‌های پوشیده با پلیمری به نام پلی اتیلن گلیکول استفاده کردند که به اندازه کافی کوچک هستند تا از سد خونی مغزی عبور کنند. سپس در سال ۲۰۰۶، محققان استفاده موفقیت‌آمیز از ژن‌درمانی را برای درمان دو بیمار بالغ با بیماری گرانولوماتوز مزمن وابسته به X^1 ، بیماری که سلول‌های میلوئیدی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و به سیستم ایمنی آسیب می‌رساند، اعلام کردند. این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که نشان می‌دهد ژن‌درمانی می‌تواند سیستم میلوئید را درمان کند. در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸، مردی با بیماری HIV با پیوند مکرر سلول‌های بنیادی خونساز با جهش مضاعف دلتا-۳۲ که گیرنده CCR5 را از کار می‌اندازد، درمان شد. این درمان در سال ۲۰۱۱ توسط جامعه پزشکی پذیرفته شد اما نیاز به برداشتن کامل مغز استخوان داشت که برای بیمار بسیار ناتوان کننده است.

در جولای ۲۰۱۲، آژانس دارویی اروپا^۲ برای اولین بار یک ژن‌درمانی را در اروپا و همچنین در ایالات متحده توصیه کرد. در این ژن‌درمانی از داروی Alipogene tiparvovec (Glybera) برای جبران کمبود لیپوپروتئین لیپاز استفاده شد که این نقص می‌تواند باعث پانکراتیت شدید^۳ شود. این توصیه در نوامبر ۲۰۱۲ توسط کمیسیون اروپا تأیید شد و عرضه تجاری آن در اواخر سال ۲۰۱۴ آغاز شد. انتظار می‌رفت که Alipogene tiparvovec حدود ۱/۶ میلیون دلار برای هر بیمار در سال ۲۰۱۲ هزینه داشته باشد که در سال ۲۰۱۵ به ۱ میلیون دلار تغییر یافته و آن را به گران‌ترین داروی جهان در آن زمان تبدیل کرد.

در سال ۲۰۱۶، دانشمندان چینی گزارش کردند که آزمایشی را برای اصلاح ژنتیکی سلول‌های T از ۱۰ بیمار بالغ مبتلا به سرطان ریه و تزریق مجدد سلول‌های T اصلاح شده به بدن آنها برای حمله به سلول‌های سرطانی آغاز کرده‌اند. در این مطالعه آنها پروتئین PD-1 سلول‌های T را با استفاده از CRISPR-Cas9 حذف کردند.

در سال ۲۰۱۹، سازمان غذا و داروی آمریکا داروی Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) را برای درمان آتروفی عضلانی نخاعی^۴ در کودکان زیر دو سال تأیید کرد. قیمت این دارو ۲/۱۲۵ میلیون دلار در هر دوز تعیین شد که آن را به گران‌ترین داروی تاریخ تبدیل کرد. در ماه می، آژانس دارویی اروپا، Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) را برای درمان بیماران تالاسمی بتا دوازده ساله و بالاتر تأیید کرد. در ژوئیه، Allergan و Editas Medicine فاز I/II کارآزمایی بالینی AGN-151587 را برای درمان آموروزیس مادرزادی لبر^۵ اعلام کردند. این

^۱ X-linked chronic granulomatous disease

^۲ European Medicines Agency

^۳ Severe pancreatitis

^۴ Spinal muscular atrophy

^۵ Leber congenital amaurosis (LCA)

اولین مطالعه‌ی درمان از طریق ویرایش ژن انسانی به صورت *in vivo* و مبتنی بر CRISPR است که در آن ویرایش در داخل بدن انسان انجام می‌شود. اولین تزریق سیستم CRISPR-Cas در مارس ۲۰۲۰ تایید شد. در سال ۲۰۲۲، اولین ژن‌درمانی برای بیماری Tay-Sachs اعلام شد که از یک ویروس مرتبط با آدنو برای ارائه نسخه‌ی صحیح ژن HEXA بر روی سلول‌های مغزی که باعث این بیماری می‌شود، استفاده می‌کرد. سازمان غذا و داروی آمریکا در می ۲۰۲۳، Vyjuvek را برای درمان زخم در بیماران مبتلا به اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک^۱ (DEB) تایید کرد. این فرآورده‌ی درمانی به صورت یک ژل موضعی تولید شد که حاوی ناقل ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) کدکننده‌ی ژن زنجیره‌ی کلاژن نوع VII آلفا ۱ (COL7A1) به عنوان ماده‌ی موثره بود. یک کارآزمایی نشان داد که ۶۵ درصد از زخم‌های تحت درمان با Vyjuvek کاملاً بسته شده‌بودند در حالی که تنها ۲۶ درصد از زخم‌های تحت درمان با دارونما^۲ در ۲۴ هفته‌ی بسته شده‌بودند. همچنین استفاده از آن به عنوان قطره‌ی چشمی برای بیماران مبتلا به DEB که به دلیل تاول‌های گسترده دچار از دست دادن بینایی شده بودند گزارش شده است و نتایج خوبی را به همراه داشت.

۳-۱ تقسیم‌بندی‌های مختلف ژن‌درمانی

انواع مختلف ژن‌درمانی بر اساس معیارهای متنوعی دسته‌بندی شده‌اند. لازم به ذکر است که در این نوشتار منظور از ژن‌درمانی، درمان‌های مبتنی بر اصلاح و ویرایش ژنوم و نیز استفاده از داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید در بیماری‌های انسان است. هر چند عنوان کلی ژن‌درمانی بر درمان‌های مبتنی بر تغییر و اصلاح ژنوم اطلاق می‌شود اما به علت نزدیکی مفهوم داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، این دسته را نیز در این گزارش بررسی خواهیم نمود. بنابراین روش اول تقسیم‌بندی در این گزارش بر مبنای روش‌های اصلاح و دستکاری ژنوم و یا استفاده از داروهای مبتنی بر اسید نوکلئیک است. نوع دیگری دسته‌بندی که به نوع سلول هدف بستگی دارد، دسته‌بندی بر اساس دستکاری سلول ژرم لاین یا سلول سوماتیک خواهد بود.

روش دیگر بر مبنای نحوه و محل انجام درمان به دو دسته برون‌تنی و درون‌تنی تقسیم می‌شود. به طور کلی نوع انتقال ژن در نگاهی دیگر می‌تواند مبنای دسته‌بندی قرار گیرد. انتقال ژن می‌تواند فیزیکی، شیمیایی یا با استفاده از ویروس باشد. در واقع حامل‌های انتقال ژن می‌توانند ویروسی یا غیر ویروسی باشند و حامل‌های غیر ویروسی خود به دسته‌های متفاوت دیگری تقسیم‌بندی می‌شوند.

1 Dystrophic epidermolysis bullosa

2 Placebo

رویگرد دیگری که می‌توان برای دسته‌بندی ژن‌درمانی اتخاذ کرد، تقسیم‌بندی بر مبنای کاربرد آن است. در این نوع دسته‌بندی روش‌های مختلف ژن‌درمانی‌های را بر اساس بیماری هدف تقسیم‌بندی می‌کنند. سرطان، بیماری‌های مونوژنیک، برخی بیماری‌های چشمی، بیماری‌های قلبی عروقی و ... جزو اهداف ژن‌درمانی بوده‌اند. روش دیگر دسته‌بندی بر اساس استراتژی ژن‌درمانی است. استراتژی ژن‌درمانی با توجه به هدف می‌تواند افزودن یک ژن سالم، حذف یک ژن معیوب، ویرایش ژن، جایگزینی ژن، سرکوب و یا تقویت بیان یک ژن باشد. بنابراین می‌توان با زوایای دید مختلفی به این روش درمان نگریست. لازم به ذکر است هر نوع دسته‌بندی لزوماً مستقل از دسته‌های دیگر فضای کلی ژن‌درمانی را تقسیم نمی‌کند و این دسته‌ها با هم هم‌پوشانی دارند. در ادامه به بررسی تفصیلی برخی از این دسته‌بندی‌ها می‌پردازیم.

۱-۳-۱ تقسیم‌بندی بر مبنای نوع سلول هدف

۱-۳-۱-۱ ژن‌درمانی ژرم‌لاین (Germline Gene Therapy (GGT)):

قبل از شکافتن جنین، ژن مورد نظر را می‌توان به سلول‌های زایا (اسپرم یا سلول تخمک)، سلول تخم بارور شده یا جنین وارد کرد، این روش انتقال ژن به عنوان ژن‌درمانی ژرم‌لاین نامیده می‌شود. ژن‌درمانی با استفاده از سلول‌های زایا منجر به تغییرات دائمی می‌شود که به نسل‌های بعدی منتقل می‌گردد. اگر تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی^۱ صورت پذیرد می‌توان در مراحل اولیه رشد جنینی و در مواردی مثل لقاح آزمایشگاهی^۲ ژن‌درمانی را انجام داد، در این حالت تمامی سلول‌های جنین در حال رشد تحت تاثیر دست‌ورزی ژنتیکی قرار خواهند گرفت. جذابیت ژن‌درمانی لایه‌زاینده، پتانسیل آن برای ارائه یک اثر درمانی دائمی برای همه کسانی است که ژن هدف را به ارث می‌برند. درمان‌های موفق لایه‌زایا امکان حذف بعضی بیماری‌ها را از خانواده و در نهایت از بین جمعیت برای همیشه فراهم می‌کند. با این حال، این نوع ژن‌درمانی چالش برانگیز است. برخی افراد این نوع درمان را غیر طبیعی می‌دانند و آن را به «نقش خدا را بازی کردن» تشبیه می‌کنند. دیگران در مورد جنبه‌های فنی نگرانند، آنها نگران هستند که تغییر ژنتیکی ایجاد شده توسط ژن‌درمانی لایه‌زایا ممکن است در واقع مضر باشد و پتانسیل اثرات منفی پیش‌بینی نشده‌ای بر روی نسل‌های آینده داشته باشد و از همین جهت این نوع ژن‌درمانی در اتحادیه اروپا و آمریکا ممنوع می‌باشد.

۱-۳-۱-۲ ژن‌درمانی سلول سوماتیکی (Somatic cell gene therapy (SCGT)):

در ژن‌درمانی با سلول‌های سوماتیک، ژن‌های مورد نظر به هر سلولی غیر از گامت، سلول زایا، گامتوسیت یا سلول‌های بنیادی تمایز نیافته منتقل می‌شوند. چنین تغییراتی فقط بر روی بیمار تأثیر می‌گذارد و به فرزندان او به ارث نمی‌رسد.

^۱ Preimplantation genetic diagnosis (PGD)

^۲ In vitro fertilization (IVF)

سلول‌های سوماتیک غیر تولید مثلی هستند. این روش به عنوان یک رویکرد محافظه کارانه‌تر و ایمن‌تر در نظر گرفته می‌شود زیرا همانطور که ذکر شد تنها سلول‌های هدف را در بیمار تحت تأثیر قرار داده و به نسل‌های آینده منتقل نمی‌شود. به عبارت دیگر، اثر درمانی با فردی که درمان را دریافت می‌کند، پایان می‌یابد. با این حال، این نوع درمان مشکلات منحصر به فرد خود را دارد. اغلب اثرات درمانی آن کوتاه مدت است، به این دلیل که سلول‌های اکثر بافت‌ها در نهایت می‌میرند و با سلول‌های جدید جایگزین می‌شوند، در نتیجه درمان‌های مکرر در طول عمر فرد برای حفظ اثر درمانی مورد نیاز است. انتقال ژن به سلول یا بافت هدف نیز مشکل‌ساز است. با این حال، صرف نظر از این مشکلات، ژن‌درمانی سلول سوماتیک برای بسیاری از اختلالات از جمله فیبروز کیستیک^۱، دیستروفی عضلانی دوشن^۲، سرطان و برخی بیماری‌های عفونی مناسب و قابل قبول است. پزشکان حتی می‌توانند با انجام این درمان در رحم، به طور بالقوه یک اختلال تهدید کننده زندگی را اصلاح یا درمان کنند که اگر قبل از تولد درمان نشود، ممکن است به طور قابل توجهی سلامت یا رشد کودک را مختل کند.

این روش اگرچه می‌تواند برای همه انواع سلول‌های سوماتیک قابل استفاده باشد، اما رایج‌ترین هدف آن سلول‌های مغز استخوان است. سلول‌های موجود در مغز استخوان تنها سلول‌هایی هستند که می‌توانند در طول زندگی تقسیم شوند و انواع مختلفی از سلول‌های خونی را تولید کنند. به همین دلیل است که میزان موفقیت SCGT برای اختلالات خونی مانند تالاسمی، کم خونی داسی شکل و هموفیلی بیشتر است. در این فرآیند، از ویروسی مانند ویروس مرتبط با آدنو^۳ (AAV) که معمولاً به عنوان یک ناقل در ژن‌درمانی سوماتیک استفاده می‌شود، برای دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌های مغز استخوان جدا شده از بیمار استفاده می‌شود. پس از الحاق ژن در سلول هدف، سلول‌های ترانسفورم شده را در آزمایشگاه تکثیر می‌کنند سپس مجدداً به داخل مغز استخوان بیمار تزریق می‌کنند. به طور خلاصه، نتایج هر ژن‌درمانی سوماتیکی به بیمار محدود شده و به فرزندان او منتقل نمی‌شود. تمام ژن‌درمانی‌های انجام شده بر روی انسان‌ها تا به امروز روی سلول‌های سوماتیک بوده، در حالی که مهندسی ژنتیکی ژرم‌لاین در انسان چالش برانگیز و ممنوع است.

۲-۳-۱ تقسیم‌بندی روش‌های ژن‌درمانی بر مبنای محل اعمال دست‌ورزی ژنتیکی سلول

۱-۳-۲-۱ ژن‌درمانی درون تنی (In vivo gene therapy):

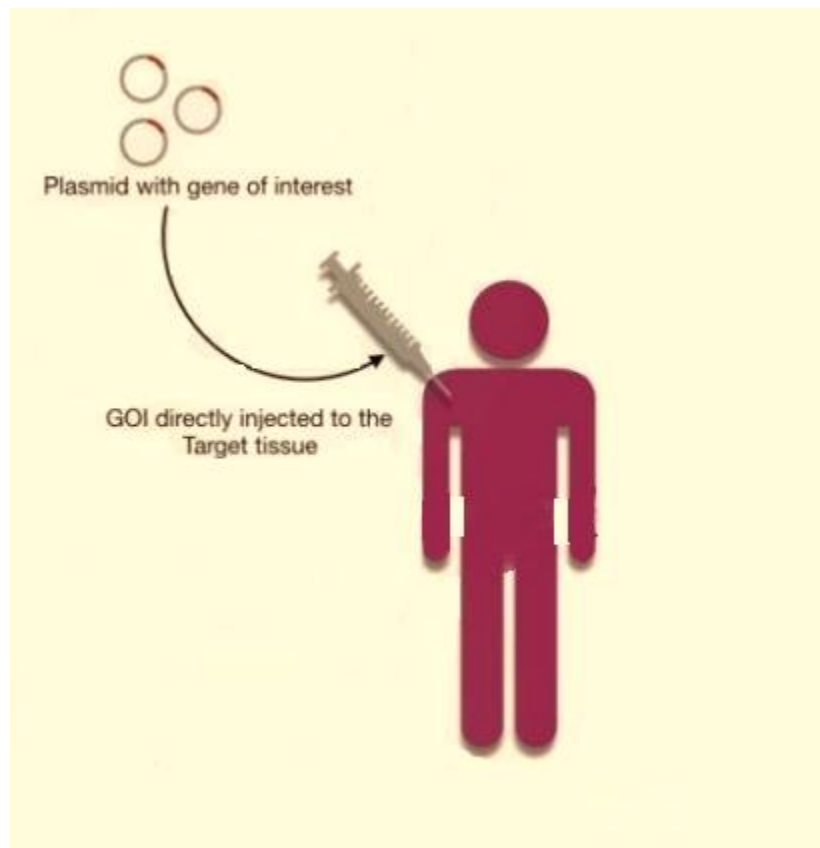
در ژن‌درمانی درون تنی، ژن اگرچه مستقیماً به سلول هدف در درون بدن وارد می‌شود. در این نوع ژن‌درمانی، ژن مورد نظر می‌تواند از طریق اسپری بینی یا تزریق یا روش‌های دیگر، به بدن وارد شود.

^۱ Cystic fibrosis

^۲ Duchenne muscular dystrophy (DMD)

^۳ Adeno associated virus (AAV)

اثر ژن‌درمانی درون‌تنی می‌تواند تنها به برخی از اندام‌های بدن محدود شود. در این حالت ژن مورد نظر فقط به ناحیه آسیب دیده و نه تمام بافت‌های بدن وارد می‌شود. نمونه بیماری‌های مناسب برای ژن‌درمانی *in vivo* فیبروز کیستیک و دیستروفی عضلانی دوشن هستند. در فیبروز کیستیک، ژن اگزوزن (یا ترانس ژن) از طریق اسپری بینی (آئروسول) وارد ریه می‌شود در حالی که در DMD، یک ژن دیستروفین از طریق تزریق به سلول عضلانی وارد می‌گردد. با این حال، در ژن‌درمانی درون‌تنی این احتمال وجود دارد که برخی از سلول‌های اطراف هدف مورد نظر آلوده شده و باعث عوارض جانبی شود، در نتیجه در ژن‌درمانی *in vivo* نیاز به پلت فرم‌های انتقالی مناسب و داروهای ژن‌درمانی است که اثرات خارج از هدف کمتری داشته باشند تا این روش به گزینه‌ی مناسبی برای درمان بیماری‌ها تبدیل شود. همچنین تمرکز بر بهبود روش‌های تحویل هدفمند می‌تواند منجر به کاهش عوارض جانبی شود.



شکل ۱-۱ مکانیسم *In vivo* gene therapy

۱-۳-۲ ژن‌درمانی برون‌تنی (Ex vivo gene therapy):

در ژن‌درمانی برون‌تنی، سلول‌های آسیب‌دیده جداسازی می‌شوند، در آزمایشگاه (سیستم خارج از بدن) اصلاح شده و دوباره به بدن بیمار وارد می‌شوند. در اینجا هیچ یک از فرآیندها/مراحل ژن‌درمانی در داخل بدن انجام نمی‌شود، از این رو به آن برون‌تن می‌گویند. بعلاوه محقق می‌تواند کل فرآیند را کنترل کند، بنابراین روش حاضر ایمن‌تر است و کنترل بیشتری به دانشمندان می‌دهد.

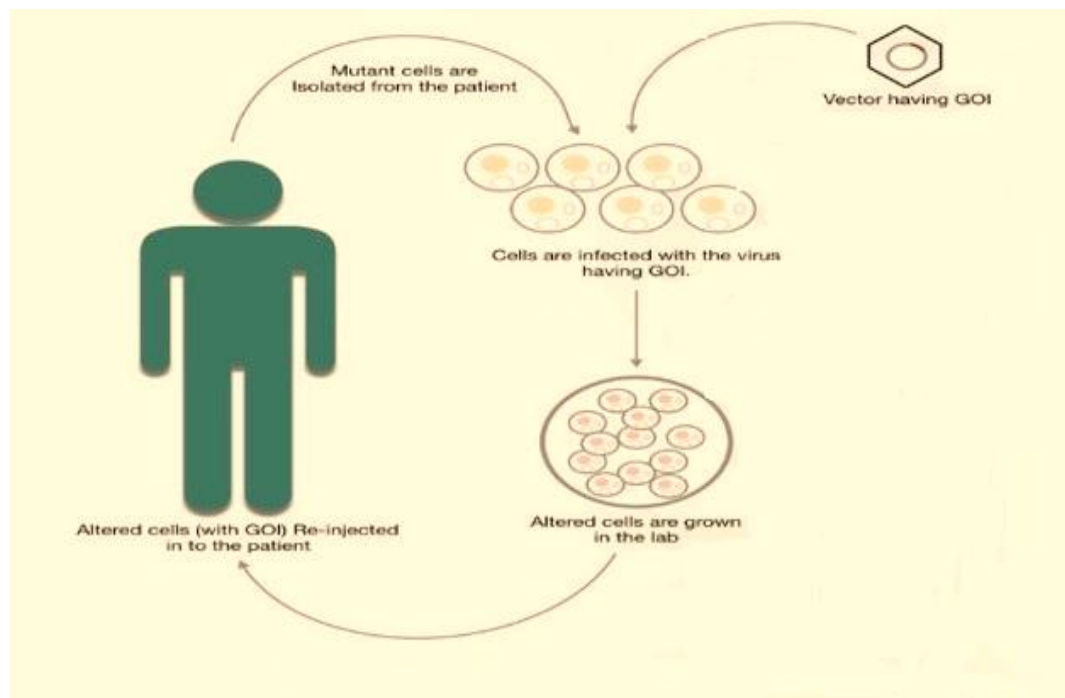
این تکنیک برای آن دسته از سلول‌هایی که قدرت تقسیم دارند، مناسب است. برای مثال مغز استخوان یا سلول‌های خونی از این نوع سلول‌ها هستند و اغلب برای ژن‌درمانی ex vivo استفاده می‌شوند. دلیل انتخاب سلول‌های در حال تقسیم فعال برای دست‌ورزی ژنتیکی این است که تعداد سلول‌های حامل نسخه‌ی تصحیح شده‌ی ژن مورد نظر می‌تواند سریع‌تر در اثر تقسیم سلولی در بدن بیمار افزایش یابد. با توجه به تکرار استفاده از سلول‌های خونی در این استراتژی، ژن‌درمانی ex vivo مثال‌های فراوانی در برخی از اختلالات مربوط به سیستم خونی دارد. تالاسمی^۱، کم‌خونی داسی شکل^۲، ترومبوز^۳ و هموفیلی^۴ را می‌توان با استفاده از این روش درمان کرد. سلول‌های ایمنی T نیز در تکنولوژی CAR-T و نیز برخی ژن‌درمانی‌های بیماری HIV به صورت برون‌تنی دستکاری شده و برای درمان بیماری استفاده شده‌اند. همچنین در پاپ لاین شرکت‌ها دستکاری انواع دیگر سلول‌ها به صورت برون‌تنی برای درمان فیبروز کیستیک یا بیماری پروانه‌ای دیده می‌شود.

^۱ Thalassemia

^۲ Sickle cell anemia

^۳ Thrombosis

^۴ Hemophilia



شکل ۲-۱ مکانیسم Ex vivo gene therapy

۴-۱ داروهای نوکلئیک اسیدی

در ژن درمانی In vivo فناوری و محصولی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد داروهای نوکلئیک اسیدی^۱ است که پلتفرم‌های انتقال مخصوصی برای آنها ایجاد شده است و در ادامه به بحث گذاشته خواهند شد. داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید انواع مختلفی دارند و به طور خلاصه به دسته‌های زیر تقسیم می‌شوند:

از میان تمام ساختارهای موجود که بالقوه می‌توانند به عنوان داروهای نوکلئیک اسیدی استفاده شوند از جمله DNA پلاسمیدی، mRNA، miRNA، siRNA، الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس^۲، اپتامر و ریبوزایم و ... ، تاکنون فقط siRNA، ASO و اپتامرها توانسته‌اند برای بیماری‌های مختلف ژنتیکی و غیر ژنتیکی تاییدیه اروپا یا امریکا را دریافت کنند. در ادامه به بررسی جزئی‌تر برخی از این دسته‌ها می‌پردازیم.

^۱ Nucleic acid drugs

^۲ Antisense oligonucleotide (ASO)

Table 1. The nucleic acid drugs approved by FDA and EMA.					
	Drug	Company	Indication	Approved Time	ref.
ASO	Fomivirsen (Vitravene)	Isis/Novartis	CMV retinitis	1998	(116)
	Mipomersen (Kynamro)	Genzyme	hoFH	2003	(117)
	Eteplirsen (Exondys 51)	Sarepta	DMD	2016	(118)
	Nusinersen (Spinraza)	Ionis/Biogen	SMA	2016	(111)
	Inotersen (Tegsedi)	Ionis/Akcea/PTC	hATTR	2018	(119)
	Volanesorsen (Waylivra)	Ionis/Akcea/PTC	FCS	2019 ^[a]	(120)
siRNA	Golodirsen (Vyondys 53)	Sarepta	DMD	2019	(152)
	Patisiran (Onpattro)	Alnylam	hATTR	2018	(104)
Aptamers	Givosiran (Givlaari)	Alnylam	AHP	2019	(153)
	Macugen Pegaptanib)	Eyetech/Pfizer	AMD	2004	(142)

[a] Volanesorsen (Waylivra) is approved in the EU, but is still at NDA stage in the USA. Others were approved by the FDA. CMV, cytomegalovirus; hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; AHP, acute hepatic porphyria; DMD, Duchenne muscular dystrophy; FCS, familial chylomicronaemia syndrome; FPL, familial partial lipodystrophy; hATTR, hereditary transthyretin amyloidosis; SMA, spinal muscular atrophy; AMD, age-related macular degeneration.

شکل ۱-۳ داروهای نوکلئیک اسیدی تایید شده توسط FDA و EMA

۱-۴-۱ الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس^۱ (ASOs)

الیگونوکلوئوتید آنتی سنس (ASO)، DNA تک رشته‌ای کوتاه ۳۰-۱۳ نوکلئوتیدی است که با RNA سلولی جفت باز واتسون کریکی می‌دهد. استفاده کردن از یک الیگونوکلوئوتید با توالی مکمل ژن هدف، باعث تشکیل ساختار دو رشته‌ای DNA/RNA و منجر به مهار بیان ژن می‌شود.

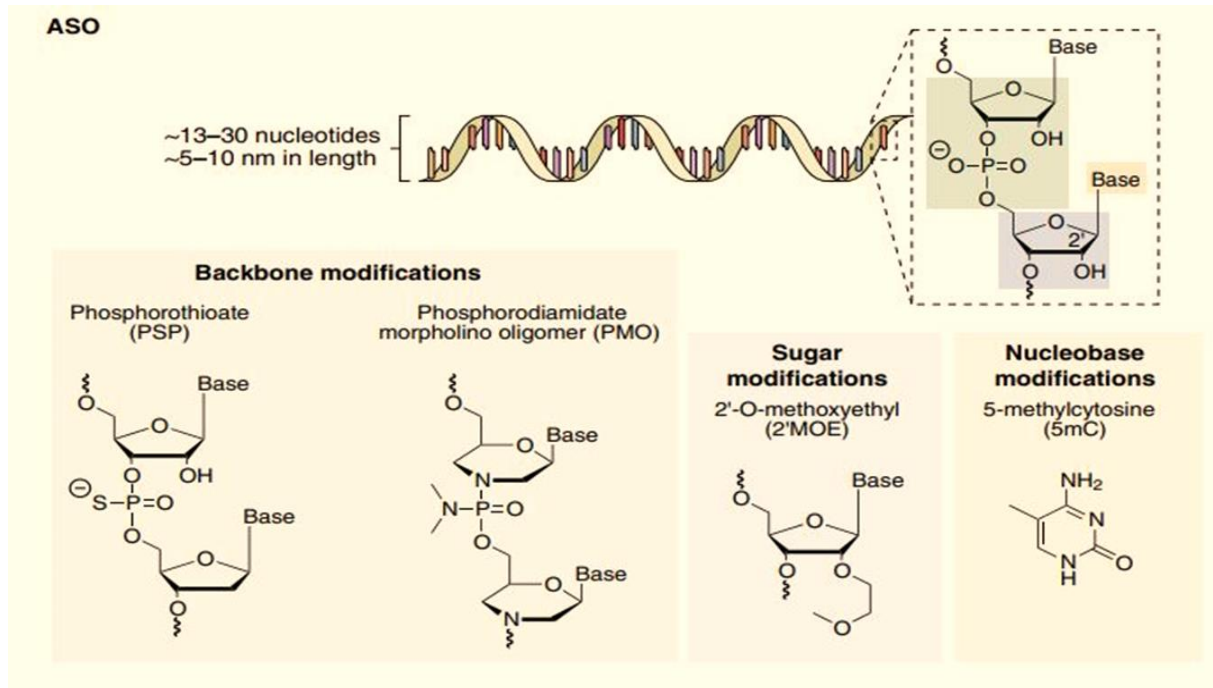
ASOها می‌توانند از طریق مکانیسم‌هایی از جمله تغییر پردازش و پیرایش pre-mRNA، مهار رقابتی، ایجاد ممنوعیت فضایی برای ریبوزوم‌ها، و تخریب اتصالات RNA هدف، تولید پروتئین در مرحله‌ی پس از رونویسی را تنظیم کنند، مکانیسم آخر از مسیرهای تخریب RNA درونی با واسطه RNase H1 (که توسط دوبلکس DNA:RNA به کار گرفته می‌شود) یا Argonaute 2 (که توسط دوبلکس RNA:RNA بکار گرفته می‌شود) استفاده می‌کند. توانایی اتصال به pre-mRNA، ASOها را قادر ساخته‌است که فرآیندهای اسپلایسینگ را به طور چشمگیری هدف قرار دهند و نیز باعث افزایش تعداد توالی RNA قابل انتخاب برای اتصال ASO می‌شود. به عنوان مثال، در ژن HTT که پروتئین هانتینگتین را کد می‌کند تنها ۷ درصد از ۲۸۴۲ پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی^۲ شناخته شده را می‌توان در mRNA بالغ (با استفاده از siRNAها) هدف قرار داد، اما قبل از بلوغ mRNA می‌توان ۱۰۰٪ این پلی مورفیسیم‌های تک نوکلئوتیدی را توسط ASOs هدف قرار داد.

احتمال سمیت‌های بالقوه ناشی از اثر خارج از هدف یک ملاحظه‌ی مهم برای هر استراتژی درمانی مبتنی بر اسید نوکلئیک است. اندازه مولکولی، طراحی دقیق توالی و در نتیجه احتمال اثر خارج از هدف بسیار پایین، به ASOها در مقایسه با سایر داروهای اسید نوکلئیک پتانسیل درمانی ویژه‌ای می‌بخشد. به عنوان مثال، تنظیم ژن با microRNA (miRNA) مصنوعی متکی بر مکمل بودن توالی بین ۳' mRNA هدف در منطقه ترجمه نشده و

^۱ Anti sense oligonucleotides

^۲ Single nucleotide polymorphisms

اولین هفت تا هشت نوکلئوتید از انتهای 5' miRNA می‌باشد (توالی بذر^۱). از همین جهت اتصال mRNA-miRNA در خارج توالی بذر miRNA متغیر است، به طوری که یک miRNA واحد ممکن است با mRNAهای متعدد برهمکنش داشته باشد.



شکل ۴-۱ ساختار ASO به همراه مودیفیکیشن‌های آن

برای پایدارتر کردن داروهای مبتنی بر ASO در شرایط بدن و عدم حذف سریع این داروها در گردش خون، تغییرات شیمیایی مختلفی بر روی این الیگونوکلئوتیدها انجام شده است. نمونه‌هایی از این گونه تغییرات شامل مواردی است که در آن پیوند فسفودی‌استر به فسفورتیوات^۲ تبدیل می‌شود. تغییر دیگر یک جایگزینی در موقعیت ۲' قند در اسید نوکلئیک می‌باشد. ۲'-O-متیل، ۲'-O-متوکسی اتیل، و ۲'-fluoro رایج‌ترین تغییرات قطعات قندی اسیدهای نوکلئیک هستند که هم پایداری نوکلئازی و هم تمایل به اتصال را افزایش می‌دهند. به علاوه پیوند فسفورتیوات نسبت به نوکلئازها بسیار مقاوم است و توسط RNase H شناسایی می‌شود، و در اغلب موارد در تمام موقعیت‌های ASO قرار می‌گیرد. همچنین اسیدهای نوکلئیک با قند اصلاح شده در ASO به دلیل تمایل بالا در اتصال به RNA، انتظار می‌رود آنها یک دو رشته‌ای پایدار را تشکیل دهند. با این حال، توسط RNase H

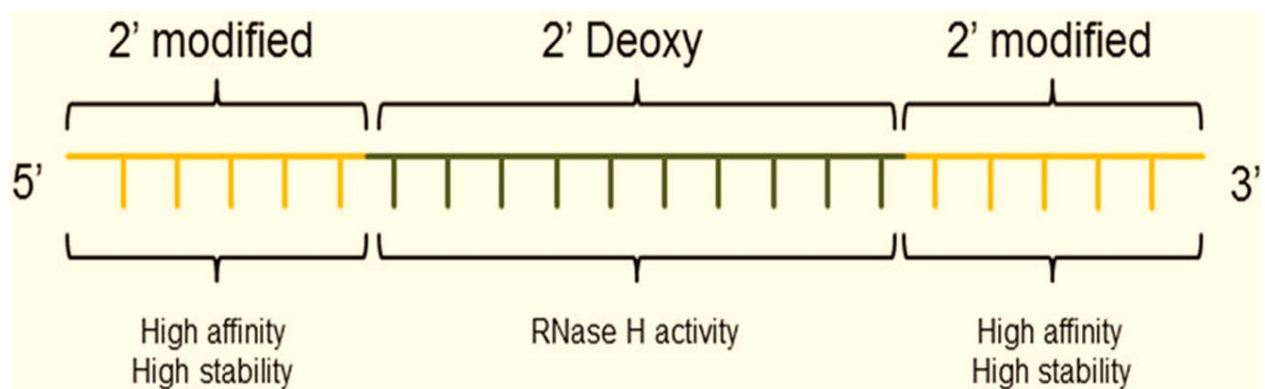
^۱ Seed sequence

^۲ Phosphorothioate

شناسایی نمی‌شوند. بنابراین می‌توان از ساختار gapmer استفاده کرد که در آن اسیدهای نوکلئیک با قند اصلاح شده در هر دو انتهای ASO قرار می‌گیرند و DNA طبیعی در مرکز قرار می‌گیرد (شکل ۴-۱). این مکانیسم در برخی داروها دیده می‌شود.

ASOها زودتر از سایر داروهای اسید نوکلئیک مطالعه شدند. Fomivirsen، یک ASO است که برای درمان cytomegalovirus retinitis بکار می‌رفت و به عنوان اولین داروی اسید نوکلئیک در ایالات متحده در سال ۱۹۹۸ تایید شده‌است. به علاوه spinraza نیز که یک داروی ASO می‌باشد برای درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به SMA توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تایید شده است. از داروهای نوع gapmer می‌توان mipomersen و inotersen را نام برد که بعد از spinraza تایید شدند.

mipomersen برای درمان هایپر کلسترولمیا خانوادگی^۱ استفاده می‌شود. این دارو بصورت زیر جلدی تجویز می‌شود و mRNA آپولیپوپروتئین (apoB-100) را هدف قرار می‌دهد که نتیجه آن تخریب mRNA ژن apoB-100 و مهار ترجمه پروتئین است. inotersen برای درمان پلی نوروپاتی ناشی از آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین^۲ در بزرگسالان استفاده می‌شود. این دارو در اکتبر ۲۰۱۸ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تایید شد. آمیلوئیدوز ارثی ترانس تیرتین توسط واریانت تک نوکلئوتیدی در ژن کد کننده ترانس تیرتین (TTR) ایجاد می‌شود که منجر به ایجاد شکل فضایی نادرستی از پروتئین ترانس تیرتین، و در نتیجه منجر به رسوب پروتئین آمیلوئید به صورت سیستمیک می‌شود. تجمع پیشرونده پروتئین آمیلوئید در ارگان‌ها ممکن است منجر به اختلال در عملکرد آنها و مرگ شود.



شکل ۵-۱ ساختار ASO gapmer

^۱ Familial hypercholesterolemia

^۲ Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR)

۱-۴-۱-۱ Splice switching oligonucleotide (SSO)

الیگونوکلوئوتید سوئیچینگ اسپلایس (SSO) نوعی ASOs است که پیرایش pre-mRNA یا پیش‌ساز mRNA بالغ را کنترل می‌کند. با طراحی یک الیگونوکلوئوتید مکمل توالی هدف اگزون-اینترون در pre-mRNA، امکان کنترل مصنوعی پیرایش اگزون‌های pre-mRNA فراهم می‌شود. دو روش اصلی برای کنترل پیرایش موجود می‌باشد: پرش یا skipping، که اگزون‌ها را حذف می‌کند و گنجاندن یا inclusion، که مانع حذف اگزون‌ها می‌شود. Eteplirsen که در سال ۲۰۱۶ تایید شد، موجب پرش از اگزون می‌شود و همچنین nusinersen که در سال ۲۰۱۶ تایید شده، یک نوع "گنجاندن" می‌باشد.

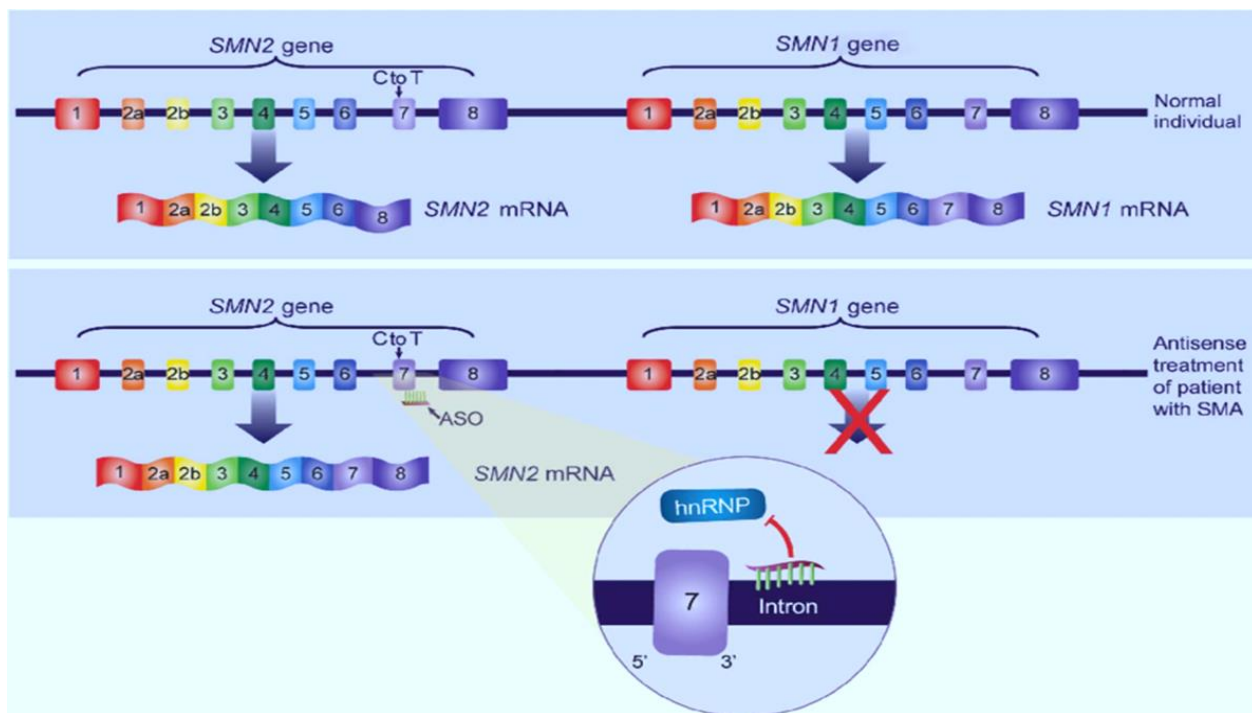
Eteplirsen برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) در بیماران مبتلا با جهش تایید شده در اگزون ۵۱ ژن DMD، بکار می‌رود. این بیماری به دلیل جهش‌های از دست دادن عملکرد در ژن DMD که کدکننده پروتئین دیستروفین است ایجاد می‌شود. دیستروفی عضلانی دوشن یک اختلال ژنتیکی نادر است که با زوال پیشرونده عضلانی و مرگ زودرس که اغلب به دلیل عوارض تنفسی یا قلبی است شناخته می‌شود. Eteplirsen اثر خود را از طریق القای پرش اگزون در واریانت‌های ژن معیوب می‌گذارد. این دارو به طور انتخابی به اگزون ۵۱ pre-mRNA دیستروفین متصل می‌شود، و این اگزون را در طول پردازش mRNA در بیماران مبتلا به جهش ژنتیکی که در معرض پرش اگزون ۵۱ هستند، حذف می‌کند. در نتیجه پرش اگزونی، چارچوب خواندن باز^۱ ژن DMD بازیابی می‌شود و پروتئین دیستروفین عملکردی تولید می‌گردد.

nusinersen یک ASO است که با نام Spinraza شناخته شده و برای درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) بکار می‌رود. این دارو از طریق تزریق مستقیم داخل نخاعی تجویز می‌شود. همچنین، nusinersen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس 18-mer 2'-MOE phosphorothioate است که به عنوان اولیگونوکلوئوتید تغییر دهنده پیرایش (SSO) عمل می‌کند. Nusinersen الیگونوکلوئوتید آنتی سنس نورو حرکتی بقا-۲ (SMN2) است که برای درمان SMA ناشی از جهش در کروموزوم ۵q که منجر به کمبود پروتئین SMN می‌شود، طراحی شده است. با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی و مطالعات مدل‌های حیوانی تراریخته SMA، مشخص شد که nusinersen باعث الحاق اگزون ۷ در mRNA ژن SMN2 می‌شود و تولید پروتئین SMN عملکردی را افزایش می‌دهد. این دارو برای جفت شدن با یک توالی هدف خاص در pre-mRNA ژن SMN2 و جایجایی ریبونوکلوئوپروتئین‌های ناهمگن (hnRNPs) در جایگاه خاموشی پیرایش اینترونیک-۱^۳ (ISS-1) بین اگزون‌های ۷ و ۸ طراحی شد تا امکان ترجمه کامل پروتئین SMN را از ژن پارالوگ SMN2 فراهم کند.

^۱ Open reading frame

^۲ Survival motor neuron-2

^۳ Intronic splice silencing site-1



شکل ۶-۱ مکانیسم عمل *spinraza* یا *Nusinersen* یا *spinraza* یک داروی ASO اصلاح شده با O-(2-methoxyethyl)-۲' است که برای هدف قرار دادن hnRNP-A1/A2 وابسته به خاموش کننده ویرایش، ISS-N1، در اینترون ۷ pre-mRNA ژن SMN طراحی شده است. *Nusinersen* پروتئین‌های hnRNP را از سایت ISS-N1 در SMN2 pre-mRNA جابه‌جا می‌کند، و باعث تسهیل اتصال دقیق رونوشت‌های SMN2 می‌شود (افزایش سنتز رونوشت‌های حاوی اگزون ۷) و در نتیجه افزایش تولید پروتئین SMN کامل می‌گردد.

مشابه ASOها، اسیدهای نوکلئیک اصلاح شده نیز برای SSOها استفاده می‌شود. در مورد SSO، اسیدهای نوکلئیک اصلاح شده اغلب برای قسمت مرکزی اولیگونوکلوئوتید استفاده می‌شود زیرا نیازی به جدا شدن دوبلکس RNA/DNA توسط RNase H نیست و داشتن ساختار گپمر لازم نمی‌باشد. در برخی موارد مورفولینو نوکلئیک اسید^۱ که یک اسید نوکلئیک بدون بار هست، به عنوان یک اسید نوکلئیک اصلاح شده در SSOها استفاده می‌شود.

۲-۴-۱ Small interfering RNA (siRNA)

siRNAها، RNAهای دو رشته‌ای هستند که طول هر رشته آن‌ها ۲۰ تا ۳۰ نوکلئوتید است. تحقیقات روی siRNAها با کشف فرایند تداخل RNA^۲ آغاز شد. زمانی که یک siRNA توسط یک سلول جذب می‌شود، مجموعه‌ای به نام کمپلکس خاموش کننده القا شده با RNA^۳ (RISC) را در سیتوپلاسم تشکیل می‌دهد و ژن هدفش را خاموش می‌کند. فعالیت خاموش کننده siRNA توسط عواملی مانند سهولت تشکیل RISC و توالی RNA که در نهایت به عنوان رشته مکمل mRNA استفاده می‌شود، تعیین می‌گردد.

^۱ Morpholino nucleic acid

^۲ RNA interference

^۳ RNA-induced silencing complex

همانند ASOها، اسیدهای نوکلئیک مودیفای شده نیز در siRNAها برای سرکوب تخریب نوکلئازی و جلوگیری از القای پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌شوند؛ با این حال اگر تغییرات به طور نامناسب در توالی siRNA قرار داده شوند، فعالیت RNAi ممکن است از بین برود. تعیین نحوه‌ی قرار دادن نوکلئیک اسیدهای اصلاح شده به منظور حفظ فعالیت RNAi مهم است. به عنوان مثال، آلرسون و همکارانش نشان دادند که یک siRNA کاملاً مودیفای شده متشکل از نوکلئوتیدهای متناوب 2'-F و 2'-OMe پایداری و تمایل اتصال را افزایش می‌دهد. کاربرد بالینی داروهای siRNA به سرعت در حال گسترش است، Patisiran اولین داروی siRNA تایید شده، توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در سال ۲۰۱۸ بود، و در ادامه سه داروی دیگر در سال ۲۰۲۰ تایید شدند. Patisiran با نام تجاری Onpattro به فروش می‌رسد و دارویی است که برای درمان پلی نوروپاتی در افراد مبتلا به آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین استفاده می‌شود. همانطور که بیان شد، این بیماری ناشی از جهش در ژن ترانس تیرتین (TTR) است که منجر به تجمع پروتئین TTR غیر طبیعی در اندام‌ها می‌شود. آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین یک بیماری نادر کشنده است که تخمین زده می‌شود یک نفر در هر ۴۵۰۰۰۰ نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار دهد.

۳-۴-۱ Editing oligonucleotide (EON)

ویرایش RNA یک مکانیسم ذاتی است که در آن توالی ژن در سطح RNA تغییر می‌کند. با استفاده از این مکانیسم، امکان بازنویسی اطلاعات توالی وجود دارد. رایج‌ترین نوع ویرایش RNA در انسان ویرایش RNA A-to-I است که در آن آدنوزین (A) با دآمیناسیون هیدرولیتیک به اینوزین (I) تبدیل می‌شود. به این دلیل که اینوزین روی mRNA در طول ترجمه به عنوان گوانوزین شناخته می‌شود، این فرآیند ویرایش منجر به جایگزینی آدنوزین با گوانوزین می‌شود. عامل کلیدی در ویرایش RNA A-to-I آنزیمی به نام آدنوزین دآمیناز عمل کننده بر روی RNA (ADAR)^۱ می‌باشد. الیگونوکلئوتیدهای ویرایش کننده (EON)، RNAهای راهنمای طراحی شده مصنوعی هستند که توسط ADARهای درونی شناسایی می‌شوند و منجر به القای ویرایش RNA A-to-I می‌گردند.

یک روش جایگزین پیشنهاد شده است که دومین کاتالیزوری پروتئین ADAR را با RNA راهنما ترکیب و هر دو با هم وارد سلول هدف شود. با این حال، انتظار می‌رود این رویکرد از نظر آماده‌سازی پروتئین و تحویل درون سلولی با موانع زیادی روبرو شود. هنوز هیچ داروی اسید نوکلئیک RNA-edited تایید شده‌ای وجود ندارد، اما sepfarsen که برای امروز مادرزادی لبر^۲ و توسط ProQR Therapeutics توسعه یافته، در فاز II کارآزمایی بالینی قرار دارد.

^۱ Adenosine deaminase acting on RNA

^۲ Leber congenital amaurosis (LCA)

۱-۴-۴ Small activating RNA (saRNA)

برخلاف مولکول‌های ASO و siRNA که نقش مهاری دارند، مولکول‌های RNA کوچک فعال (saRNA) که بیان ژن‌های هدف را افزایش می‌دهند نیز گزارش شده‌اند. saRNAها، RNAهای دو رشته‌ای هستند که رونویسی از یک ژن هدف را از طریق یک توالی طراحی شده برای شناسایی یک منطقه بالادستی از ژن مورد نظر و به خدمت گرفتن عوامل رونویسی افزایش می‌دهند. از آنجا که مولکول‌های saRNA شبیه به siRNAها هستند، انتظار می‌رود دانش به دست آمده از اصلاح siRNAها بتواند در مورد saRNA نیز استفاده شود. هنوز هیچ دارویی تایید شده از این نوع وجود نداشته، اما اولین داروی saRNA که C/EBP-a را برای درمان کارسینوما سلولی-کبدی^۱ هدف قرار می‌دهد، در مرحله ۱ کارآزمایی بالینی است.

۱-۴-۵ miRNA Mimics

miRNA تقلیدی یک RNA مصنوعی و دو رشته‌ای است که برای بازیابی عملکرد مختل شده سلول و به علت کاهش بیان miRNA طراحی شده است. این RNA دو رشته‌ای از یک رشته‌ی راهنما^۲ که کاملاً با توالی رشته بالغ miRNA درونی یکسان بوده، و از یک رشته مسافر^۳ که تا حدی یا به طور کامل مکمل رشته راهنما است، تشکیل شده است. همانند siRNAها، miRNA تقلیدی معمولاً از نظر شیمیایی اصلاح می‌شوند. موقعیت و نوع اسیدهای نوکلئیک اصلاح شده مهم بوده تا باعث مختل شدن عملکرد miRNA نشوند، چرا که miRNA برای اعمال عملکرد خود کمپلکس RISC را تشکیل می‌دهد.

میمیک miR-34 که توسط Mirna Therapeutics ساخته شده است، در مرحله ۱ کارآزمایی بالینی قرار دارد. miR-34 به عنوان یک سرکوب‌گر تومور شناخته می‌شود، زیرا در مسیر p53 دخیل می‌باشد. miR-34 تقلیدی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته تست شده است؛ اما به دلیل عوارض جانبی و تشدید سیستم ایمنی متوقف شد. علاوه بر miR-34، درمان‌های جایگزینی برای miR-29 و miR-16 نیز در کاربردهای بالینی پیاده‌سازی شده است.

۱-۴-۶ mRNA داروهای

داروهای mRNA مستقیماً به سلول‌های هدف وارد می‌شوند و مستقل از سیستم وکتوری، به صورت پروتئین بیان می‌شوند. این داروها از صدها تا هزاران نوکلئوتید تشکیل شده‌اند و از دسته داروهای اولیگونوکلوئوتیدی متفاوت هستند. داروهای mRNA نیازی به تحویل به هسته ندارند در نتیجه نگرانی درج در ژنوم در مورد آنها به احتمال زیاد برطرف می‌شود؛ بنابراین انتظار می‌رود ایمن‌تر باشند. با این حال، اثر این داروها گذرا است، برخلاف رویکردهای ژن درمانی که اثرات درمانی بلند مدت‌تری در حد چند سال القاء می‌کنند. با بهره‌گیری از این ویژگی‌ها،

^۱ Hepatocellular carcinoma

^۲ Guide strand

^۳ Passenger strand

کاربردهای بالینی داروهای mRNA در زمینه بیماری‌های عفونی و واکسن سرطان در حال بررسی است. به ویژه، از آنجایی که در شروع همه‌گیری COVID-19 در سال ۲۰۲۰، آزمایش‌های بالینی واکسن‌ها علیه SARS-CoV-2 به سرعت پیشرفت کرده و دو واکسن mRNA برای استفاده اورژانسی تایید شده است.

مانند سایر داروهای اسید نوکلئیک، داروهای mRNA نیز از اسیدهای نوکلئیک اصلاح شده استفاده می‌کنند، بنابراین با تزریق به بدن به راحتی تجزیه نمی‌شوند. از آنجاکه هنگام ورود mRNA خارجی به سلول ممکن است باعث تحریک شدید سیستم ایمنی شود، برای جلوگیری از چنین واکنشی از اسیدهای نوکلئیک اصلاح شده استفاده می‌شود. به عنوان مثال، جایگزینی یوریدین در mRNA با سودوریدین، از ایمنی زایی و تخریب mRNA پیشگیری می‌کند و منجر به ترجمه کارآمدتر پروتئین هدف می‌شود. علاوه بر این، mRNA زمانی که وارد سلول می‌شود، باید توسط مولکول‌های دخیل در آغاز ترجمه شناسایی شود. اضافه شدن ساختار cap به انتهای ۵' یا ۳' mRNA در روش‌های قبلی سنتز mRNA به صورت *in vitro* و در سیستم مستقل از سلول، به شکل کنترل نشده صورت می‌گرفته است. با این حال روش جدیدی که توسط biopharma ARCA ایجاد شد، امکان افزایش سنتز و خالص‌سازی RNA با ساختار کلاک ۵' را فراهم کرده است. نوآوری‌های دیگری نیز در زمینه‌های مختلف از جمله بهینه‌سازی کدون در ناحیه ترجمه و کنترل طول توالی polyA صورت گرفته است.

۷-۴-۱ آپتامر

آپتامرها توالی‌های اولیگونوکلوئوتیدی با طول حدود ۲۵ تا ۸۰ باز هستند که می‌توانند نقشی مشابه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ایفا کنند. آنها به طور کلی ساختارهای سه بعدی متنوعی را تشکیل می‌دهند که به اهداف خاصی متصل می‌شوند. در سال ۱۹۹۰ فرآیندی برای انتخاب آپتامرها، به نام تکامل سیستماتیک لیگاندها توسط غنی‌سازی نمایی^۱ (SELEX)، توسط Ellington, Tuerk and Gold و Szostak توسعه یافت. در سال‌های اخیر تعداد زیادی آپتامر که یون‌های فلزی کوچک، اسیدهای آمینه، مولکول‌های آلی، پروتئین‌ها، ویروس‌ها، باکتری‌ها، سلول‌های کامل و حیوانات را هدف قرار می‌دهند، تولید شده‌اند. با این حال، تکنیک‌های کشف آپتامر مشروط^۲ ناکارآمد و پر زحمت هستند. علاوه بر این، این روش‌ها اغلب در تولید آپتامرهایی با توانایی اتصال کافی در مقایسه با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شکست می‌خورند. در چند سال گذشته، تحقیقات زیادی در جهت توسعه تکنیک‌های نوآورانه برای تولید آپتامرها با عملکرد بالا به طور مداوم و کارآمد، و در عین حال با منابع کمتر و شانس موفقیت بیشتر انجام شده است. اکثر تلاش‌ها بر تغییر سیستماتیک هر مرحله مهم از فرآیند تولید آپتامر - انتخاب، تجزیه و تحلیل و توالی‌یابی - با استفاده از بسیاری از فناوری‌های پیشرفته در زیست‌شناسی، فیزیک و شیمی، از جمله دستگاه‌های میکروفلوئیدیک (M-SELEX) و توالی‌یابی توان عملیاتی بالا (HTS) متمرکز شده است.

^۱ Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment

^۲ Conditional aptamer discovery techniques

در کاربردهای عملی، آپتامرها از راحتی تولید، هزینه ساخت پایین، تفاوت‌های کم بین دسته‌های تولید، ویژگی‌های فولدینگ برگشت‌پذیر، و ایمنی‌زایی بسیار پایین در مقایسه با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال سود می‌برند. بعلاوه این توالی‌های الیگونوکلئوتیدی را می‌توان به راحتی تغییر داد و به ترکیبات آپتامر-دارو (ApDCs) و عوامل تحویل هدفمند تغییر داد که ورود به بالین را تسهیل می‌کند. در کاربردهای درمانی اخیراً پارادایم‌های کاربردی بسیار مهمی در زمینه‌ی تحقیقات درمانی نشان داده شده‌است. مشابه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، آپتامرها به‌عنوان بازدارنده‌هایی عمل می‌کنند که می‌توانند با عملکرد طبیعی پروتئین هدف تداخل داشته باشند و بعد از برخی اصلاحات شیمیایی که منجر به پایداری آنها در برابر نوکلئازها می‌شود، به‌عنوان عوامل درمانی با فعالیت مؤثر طولانی‌تری استفاده شوند. همچنین برخی آپتامرها پس از اتصال به گیرنده‌های روی سطح سلول، وارد سلول می‌شوند، که آنها را به‌عنوان عوامل هدف‌گیری برای میکروRNAها، RNAهای تداخلی کوچک (siRNA)، داروهای معمولی با مولکول‌های کوچک (ApDCs) و... ارزشمند می‌کند. در نهایت، با توجه به ویژگی‌های سنتز شیمیایی آنها، آپتامرها به راحتی با لیپوزوم‌ها و سایر حامل‌ها جفت می‌شوند تا یک سیستم تحویل هوشمند تشکیل دهند، به طوری که مولکول‌های کوچک، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک و حتی سیستم CRISPR/Cas9 از طریق این سیستم‌های تحویل هوشمند منتقل می‌شوند.

۱-۵ سیستم‌های انتقال ژن

سیستم‌های مختلفی برای انتقال ژن خارجی به سلول هدف وجود دارد. به طور کلی می‌توان سیستم‌های انتقال ژن را به سه دسته فیزیکی، شیمیایی و یا استفاده از وکتورهای ویروسی تقسیم‌بندی کرد. انتقال ژن می‌تواند به کمک وکتور باشد و یا نوکلئیک‌اسید برهنه (بدون هیچ ناقلی) را به صورت مستقیم به سلول هدف وارد کرد. معیارهای مختلفی برای انتخاب وکتور مناسب برای ژن‌درمانی، از جمله اندازه ژن اگزون (ترانس ژن^۱)، کارایی انتقال، قابلیت القاء پاسخ ایمنی، پایداری و طول عمر ترانس ژن و سطح بیان یک ترانس ژن وجود دارد. در کل ترانس‌ژنی که برای ژن‌درمانی انتخاب می‌شود بهتر است پاسخ ایمنی را در میزبان القا نکند، ظرفیت بالایی برای حمل ژن خارجی داشته باشد و در مورد ژن کد کننده پروتئین باید میزان بیان بالایی نیز داشته باشد. می‌توان سیستم‌های انتقال ژن را به دو دسته‌ی کلی وکتورهای ویروسی و روش‌های غیر ویروسی تقسیم نمود.

۱-۵-۱ روش‌های غیر ویروسی

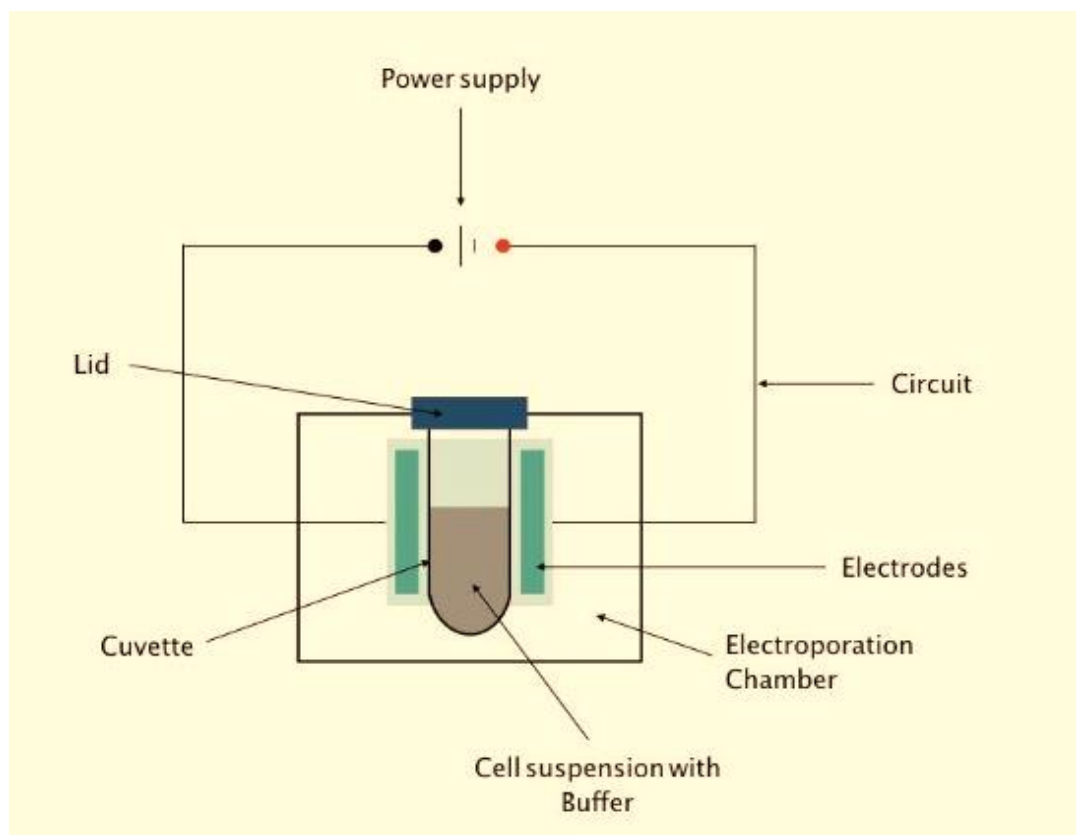
سیستم‌های انتقال ژن فیزیکی و شیمیایی و حامل‌های غیر ویروسی، مزایای خاصی را نسبت به روش‌های ویروسی، مانند قابلیت تولید در مقیاس زیاد، ایمنی‌زایی پایین و نیز عدم وجود ایمنی قبلی در بدن میزبان ارائه می‌دهند. با این حال، روش‌های غیر ویروسی، سطوح پایین‌تری از ترانسفکشن و بیان ژن و در نتیجه اثربخشی درمانی کمتری

^۱ Transgene

را از خود نشان می‌دهند. البته فناوری‌های جدیدتر، با افزایش دقت در هدف قرار دادن سلول و بافت مورد نظر و کنترل ترافیک درون سلولی، نوید حل این مشکلات را می‌دهند.

۱-۱-۵-۱ الکتروپوریشن^۱

اصطلاح "الکتروفوراسیون" اولین بار توسط یومن و همکارانش در سال ۱۹۸۲ ابداع شد. آن‌ها از جریان الکتریکی برای افزایش نفوذپذیری غشای سلولی استفاده کردند. از زمان این کشف، استفاده از پالس الکتریکی در مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی آغاز شد. با استفاده از جریان الکتریکی، هر مولکول بیولوژیکی مانند اسیدنوکلئیک، دارو، و DNA ویروسی را می‌توان با ایجاد منافذ موقت در غشای سلولی، وارد سلول زنده کرد. این تکنیک به عنوان الکتروپوریشن یا نفوذپذیری الکتریکی شناخته می‌شود. الکتروپوریشن بیشتر برای آزمایش‌های ترانسفکشن در شرایط *in vitro* استفاده می‌شود. البته در بررسی پایپ لاین شرکت‌ها مشاهده شد برای انتقال ژن به برخی بافت‌های درد ستروس مانند چشم نیز از الکتروپوریشن به صورت *in vivo* استفاده شده‌است.



شکل ۱-۷ الکتروپوراتور

^۱ Electroporation

یکی از مزایای عمده این روش، اثربخشی بالا و سرعت انتقال آن است. الکتروپوریشن می تواند مواد خارجی را سریعتر از هر سیستم انتقال ویروسی یا غیر ویروسی انتقال دهد. در مقایسه با وکتورهای ویروسی، ایمن تر بوده و احتمال عفونت در این روش بسیار پایین است. همچنین، غیر سمی، غیر آلرژیک و غیر جهش‌زا است. انتقال ژن می تواند بر روی هر سلول زنده‌ای مانند سلول‌های پستانداران، گیاهان، باکتری‌ها، جلبک‌ها و مخمرها انجام شود و برای ژن‌درمانی *in vivo* و *in vitro* استفاده می‌شود. از ژن‌درمانی درون‌تنی به وسیله‌ی الکتروپوریشن در مطالعات سرطان بویژه ملانوما و همچنین در انتقال ژن درون ماهیچه‌ای در مواردی مثل کاهش شدت آرتروز استفاده شده است. از دیگر مزایای مهم این روش ظرفیت بالای انتقال ژن خارجی است؛ می‌توان ژن‌های با اندازه بزرگ را نیز در این روش انتقال داد. علی‌رغم مزایای ذکر شده، یک محدودیت حیاتی مهم این تکنیک احتمال آپوپتوز سلول‌ها تحت تاثیر جریان یا ولتاژ بالا است.

این روش در آزمایشات انتقال ژن و ژن‌درمانی استفاده می‌شود. همچنین در ایجاد موش‌های ناک اوت^۱ کاربرد دارد. عوامل یا ژن‌های ضد سرطان را با این روش می‌توان در سلول‌های آسیب دیده وارد کرد. همچنین با توجه به کارایی بالای روش حاضر، از آن در تحقیقات دارویی و ساخت واکسن نیز استفاده می‌شود. تکنیک الکتروپوریشن برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از مدت‌ها قبل مورد استفاده قرار می‌گرفت. روش حاضر همچنین در مطالعات تداخل RNA، بیان ژن و مطالعات خاموش کردن ژن مفید است.

۲-۱-۵-۱-۲ سونوپوریشن^۲:

این روش اغلب به عنوان سونیکاسیون شناخته می‌شود. اولین بار در سال ۱۹۵۴ برای تحویل دارو از طریق پوست توصیف شد. در روش سونوپوریشن برای ارائه DNA به سلول، یک نفوذپذیری موقت در غشای سلولی با استفاده از امواج اولتراسونیک ایجاد می‌شود. پس از هر دور سونیکاسیون، انرژی جذب شده توسط بافت منجر به گرمایش موقت و موضعی می‌شود که در نتیجه‌ی آن نفوذپذیری غشاء سلولی افزایش می‌یابد. فرآیند ایجاد منفذ با واسطه سونوپوریشن را کاویتاسیون با واسطه آکوستیک^۳ می‌نامند.

استفاده از میکروحباب‌های مصنوعی که از لایه لیپیدی و هسته پر از گاز تشکیل شده است، این روش را پیشرفته‌تر و کارآمدتر می‌کند. استفاده از سطوح تثبیت شده مانند لیپیدهای مصنوعی یا پلیمرها، فسفولیپید یا آلبومین، میکروحباب را برای ژن‌درمانی قدرتمندتر می‌کند. این روش *site-specific*، غیر تهاجمی و ایمن است. حتی برای اندام‌های داخلی نیز بدون هیچ گونه عمل جراحی قابل اجرا است. همچنین برای اکثریت قریب به اتفاق انواع بافت مانند عضلات، قلب، قرنیه، مغز و بافت کلیه در دسترس است. بعلاوه همراه با استفاده از میکروحباب‌ها، استفاده

^۱ knockout mice

^۲ Sonoporation

^۳ Acoustic-mediated cavitation

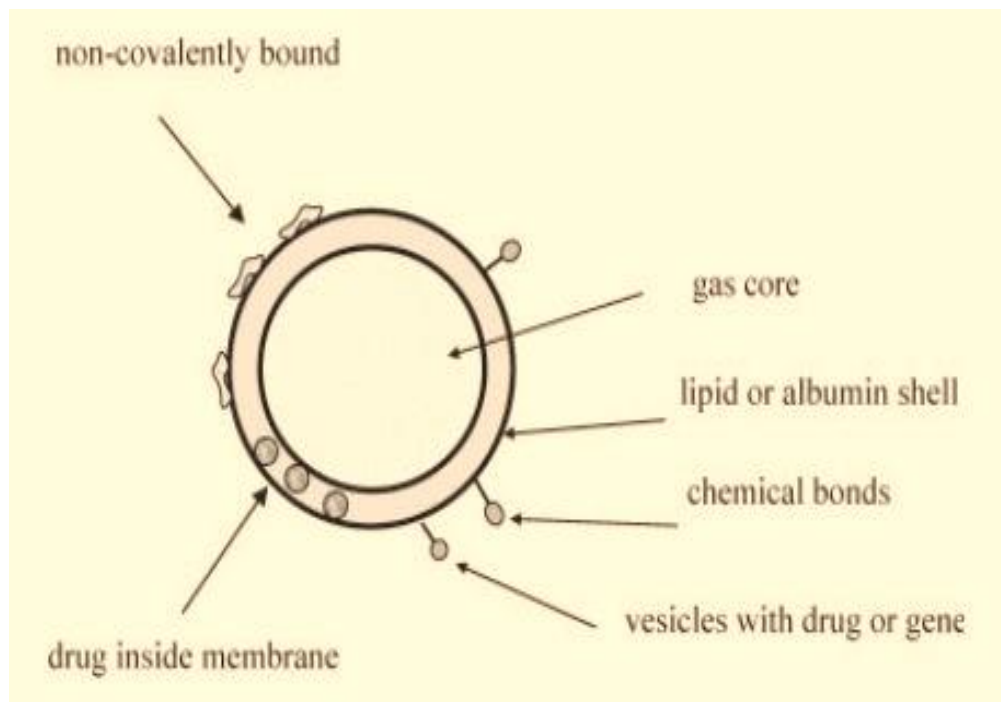
از گیرنده‌های بافتی خاص، آنتی‌بادی‌ها و لیگاندها اختصاصیت روش را افزایش می‌دهد. با این حال، حتی با پیشرفت‌های اخیر در این حوزه، چالش‌هایی از جمله راندمان پایین انتقال ژن وجود دارد. در نتیجه درک بهتر از مکانیسم‌های این روش اهمیت زیادی برای بهینه‌سازی این تکنیک و کاربرد بالینی آن دارد.

یکی از اهداف اصلی تحقیقات در زمینه سرطان، توسعه درمان‌های دارویی موثرتر است. مکانیسم اصلی عملکرد داروهای ضد سرطانی مهار تکثیر سلولی یا افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) در سلول‌های سرطانی است. داروهای ضد سرطان اغلب به شدت سمی هستند. در مقایسه با روش‌های مرسوم انتقال دارو، مانند تزریق داخل وریدی یا تجویز خوراکی، تحویل هدفمند دارو با استفاده از اولتراسوند و میکروحباب‌ها می‌تواند به میزان قابل توجهی عوارض جانبی سیستمیک را کاهش دهد. در مطالعه‌ای با استفاده از اولتراسوند و میکروحباب‌ها در مقایسه با داروی ضد سرطان بلئومایسین^۱ به تنهایی، مشاهده شد که تکثیر سلولی تومور در دوز پایین‌تری از این دارو در مدل موشی با استفاده از میکروحباب و اولتراسوند مهار می‌شود. برای درمان سرطان مغز، سد خونی مغزی^۲ (BBB) اغلب از اثرات سیتوتوکسیک داروهای ضد سرطان مانند دوکسوروبیسین^۳ (DOX) جلوگیری می‌کند. تلاش‌های زیادی در زمینه تکنیک‌های اولتراسوند با میکروحباب‌ها برای تحویل هدفمند دارو و انتقال ژن به مغز با ایجاد نفوذپذیری گذرا در BBB، انجام شده است. استفاده از اولتراسوند به همراه میکروحباب با هدایت MRI، به طور موضعی BBB را مختل کرده و باعث افزایش غلظت DOX در بافت مغز می‌شود. یک مطالعه نشان داد که که ترکیب سونوپوریشن به همراه میکروحباب‌ها، منجر به راندمان انتقال ژن ۱۸٪، و بیان طولانی مدت ژن عملکردی در عضله پای موش و تومورها در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. مطالعه دیگری نشان داد که اتصال الیگودئوکسی نوکلئوتیدهای آنتی سنس گیرنده اندروژن بر روی پوسته لیپیدی میکروحباب‌ها به همراه استفاده از اولتراسوند موجب انتقال به ۴۹ درصد از سلول‌های تومور پروستات و کاهش گیرنده اندروژن در مقایسه با سلول‌های کنترل می‌شود. نتیجه این مطالعه با مطالعه دیگری در مدل موشی تایید شد.

^۱ Bleomycin

^۲ Blood-brain barrier

^۳ Doxorubicin



شکل ۸-۱ ساختار میکروحباب

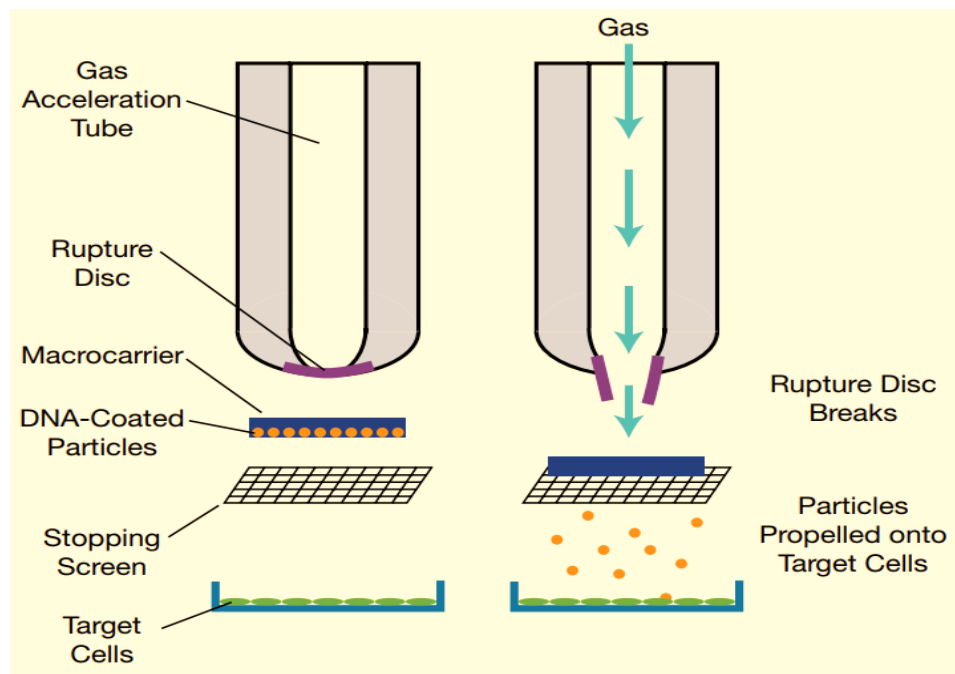
۳-۱-۵-۱ تفنگ ژنی^۱

روش تفنگ ژنی برای اولین بار در سال ۱۹۸۷ معرفی شد. این روش همچنین به عنوان انتقال DNA بالستیک، انتقال ژن ریز پرتابه^۲ یا بمباران ذرات پوشش داده شده با DNA شناخته می‌شود. یون‌های گاز و فلز دو جزء روش تفنگ ژنی با بمباران ذرات هستند. همچنین به جای گاز پرفشار می‌توان از روش جریان الکتریکی یا تخلیه الکتریکی نیز استفاده کرد.

نانوذرات ساخته شده از نقره، طلا یا تنگستن، ترانس‌ژن را تحت سرعت گاز پرفشار (هلیوم) انتقال می‌دهند. روش Gene gun به طور موثر برای انتقال ژن داخل پوستی، عضلانی یا داخل توموری استفاده می‌شود. میزان موفقیت روش حاضر به فشار و سرعت گاز، اندازه ریز ذره، اندازه ترانس‌ژن و دوز تزریق بستگی دارد. ذرات فلزی ۱ μm به طور دقیق ترانس‌ژن را به هدف منتقل می‌کنند. این روش امروزه به طور معمول در تحقیقات سرطان استفاده می‌شود.

^۱ Gene gun

^۲ Micro-projectile gene transfer



شکل ۹-۱ مکانیسم عملکرد gene gun

۱-۵-۱-۴ Magnetofection

در این روش، ذرات مغناطیسی باردار با ژن مورد نظر ترکیب می‌شوند و تحت میدان مغناطیسی، ترانس ژن به سلول یا رده سلولی وارد می‌شود. روش انتقال مغناطیسی برای کاربردهای *ex vivo* مناسب‌تر است.

۱-۵-۱-۵ GalNAc-siRNA conjugates

کونژوگاسیون GalNAc (N-acetylgalactosamine) به عنوان یک سیستم انتقال ژن، نشان دهنده یک راه کارآمد برای افزایش تجمع siRNA در اندام هدف و تسهیل برداشت سلولی آنها است. استفاده از N-acetylgalactosamine نیز به عنوان یک لیگاند برای تحویل الیگونوکلوئوتید به بافت کبدی و نیز حذف دیرتر دارو از گردش خون مورد استفاده بوده است که در تعدادی از داروهای مجوزدار دیده می‌شود. این فناوری توسط شرکت pharmaceuticals Alnylam پتنت شده است.

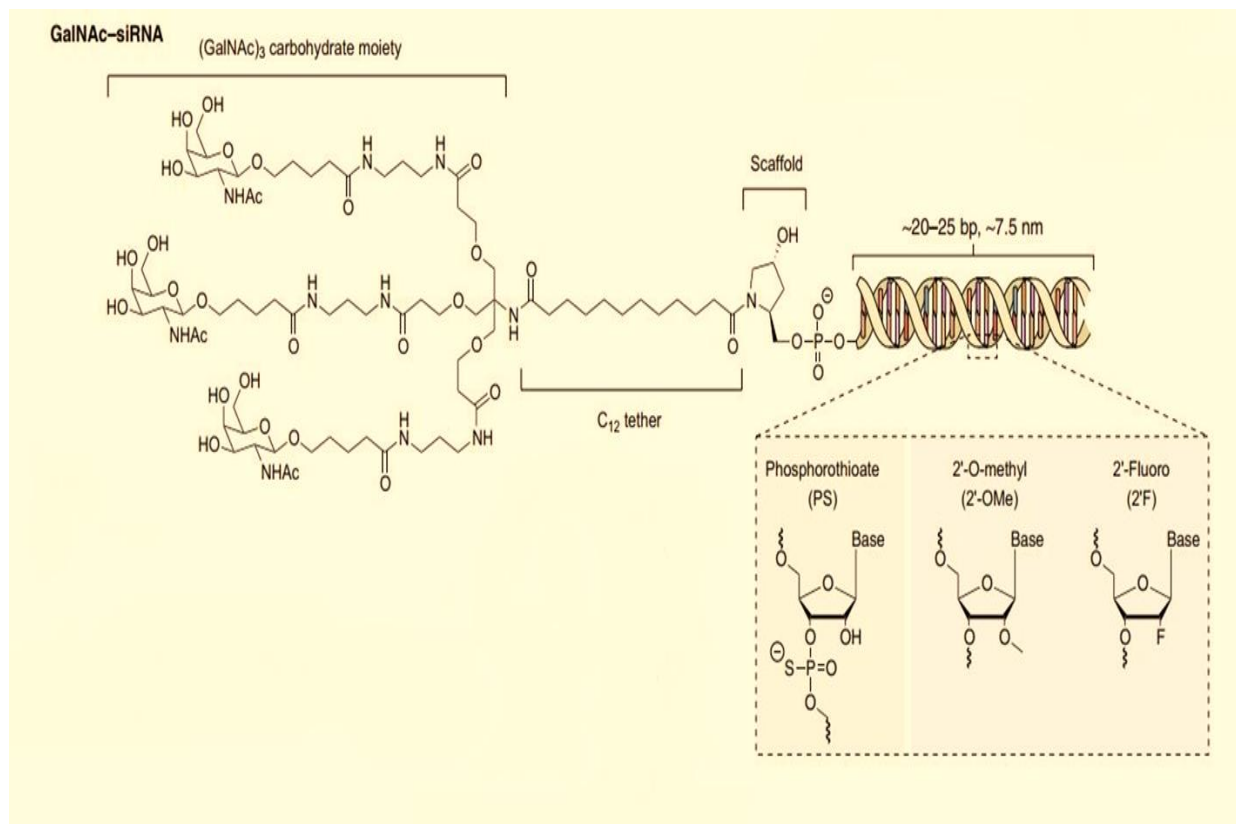
برای خاموش کردن ژن‌های بیماری‌زا در سلول‌های کبدی، از siRNA کونژوگه شده با GalNAc سه‌گانه استفاده می‌شود که گیرنده آسیلو گلیکوپروتئین^۱ (ASGPR) را هدف قرار می‌دهد. این گیرنده عمدتاً بر روی هیپاتوسیت‌ها بیان می‌گردد و به صورت انتخابی با کربوهیدرات‌های دارای انتهایی با گالاکتوز یا GalNAc اتصال برقرار می‌کند. پس از اتصال لیگاند، کمپلکس گیرنده-لیگاند توسط اندوسیتوز با واسطه گیرنده وابسته به کلاترین^۲ به درون

^۱ Asialoglycoprotein receptor

^۲ Clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis

سلول وارد می‌شود. ASGPR با فراوانی حدود ۵۰۰۰۰۰ گیرنده در هر سلول و بیان زیاد بر روی غشای سینوسی هپاتوسیت‌ها (بیش از ۹۵٪ از کل بیان)، یک گیرنده ایده آل برای تحویل کبدی siRNA است. علاوه بر این، راندمان بالای ورود آن به سلول و سرعت بازگردانی بالا (در عرض چند دقیقه)، امکان جذب مداوم مولکول‌های siRNA را فراهم می‌کند، در نتیجه غلظت siRNA در سلول‌های هدف افزایش می‌یابد. لازم به ذکر است این روش انتقال در ژن‌درمانی *in vivo* کاربرد داشته و علاوه بر siRNA، ASOها هم به GalNac کانژوگه می‌شوند. لیگاندهای انتخابی ASGPR، طراحی siRNA بهینه و مسیر تجویز مناسب، عوامل کلیدی برای استفاده‌ی بالینی GalNac-siRNA هستند. ASGPR یک کمپلکس گیرنده هترو-لیگومری با تعداد زیادی زیرواحد با دومین تشخیص کربوهیدرات است. افزایش تعداد کربوهیدرات‌هایی که به طور همزمان به چندین زیرواحد گیرنده متصل می‌شوند باعث افزایش تصاعدی تمایل یا اثر گلیکوزید خوشه‌ای^۱ می‌شوند به همین علت آرایش فضایی کربوهیدرات‌ها و دنباله قندی برای اتصال کارآمد ASGPR بسیار مهم است. مسیر تجویز هم بر کاربرد بالینی کانژوگه‌های GalNac-siRNA تأثیر گذاشته‌است. GalNac-siRNA به دلیل وزن مولکولی کم، از طریق زیر جلدی قابل تجویز است و این ویژگی تحویل siRNA را به کبد به تاخیر می‌اندازد، اما به دلیل ورود سریع به سلول و بازگردانی بالا، اثر درمانی آن کارآمد و ثابت است. چندین ترکیب GalNac-siRNA در حال حاضر تحت ارزیابی بالینی برای درمان اختلال‌های ژنتیکی و سندروم متابولیک قلبی می‌باشند و تاکنون چند محصول نیز مجوز سازمان‌های غذا و دارو را دریافت نموده‌اند.

³ The cluster glycoside effect



شکل ۱-۱۰ ساختار GalNAc-siRNA به همراه مودیفیکیشن‌های آن

Givosiran (با نام تجاری Givlaari) یک داروی RNAi تایید شده توسط FDA بر اساس فناوری GalNAc-siRNA می‌باشد و برای درمان پورفیری حاد کبدی ناشی از جهش در ژن‌های مرتبط با مسیر بیوسنتز هم تجویز می‌شود.

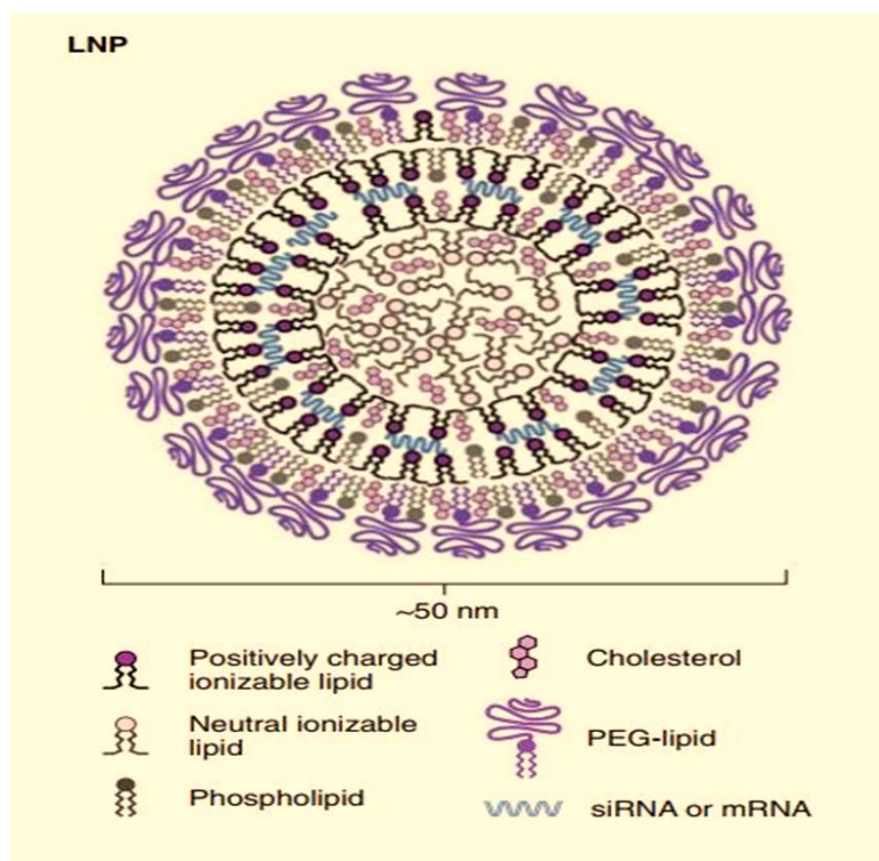
۱-۵-۱-۶ نانوذرات لیپیدی^۱ (LNPs)

نفوذپذیری کم غشاهای بیولوژیکی موجب محدود کردن انتقال ماکرومولکول‌های چگال بویژه اسیدهای نوکلئیک از طریق غشای پلاسمایی می‌شود. برای غلبه بر این محدودیت، رفتار پلی‌مورفیک لیپیدها می‌تواند به طور موقت در این سد با نفوذ پذیری محدود اختلال ایجاد کند و به اسیدهای نوکلئیک اجازه ورود به سلول را بدهد. مطالعه چشمگیر بر لیپیدهای کاتیونی توسط فلگنر و همکارانش راه را برای کلاس جدیدی از سیستم‌های تحویل با واسطه لیپید هموار کرد.

LNPها به عنوان حامل دارو یک کپسول محافظت شده را فراهم می‌کنند که محتوای آن از نوکلئاز سرم و اجزای ایمنی جدا شده است. کشف لیپیدهای کاتیونی قابل یونیزاسیون، به منظور استفاده‌ی بالینی درمان‌های RNA

^۱ Lipid nanoparticles

مبتنی بر LNP ضروری بود. این لیپیدها نقش مهمی را در محصورسازی کارآمد siRNA (بیش از ۸۵٪)، حفظ بار سطحی خنثی LNP در pH فیزیولوژیک و فرار اندوزومی دارند. پس از تجویز، آپولیپوپروتئین E^۱ (ApoE) به سطح LNP جذب می‌شود و باعث جذب آن‌ها توسط سلول‌های کبدی به وسیله‌ی گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم می‌شود. در نتیجه ApoE منجر به افزایش غلظت ۸۰ درصدی LNP در کبد می‌شود. LNPها وکتور مناسبی برای ژن‌درمانی *in vivo* هستند و برای انتقال siRNAها و ASOها و در کل داروهای نوکلئیک اسیدی بکار می‌روند. نحوه تزریق LNPs بصورت درون وریدی می‌باشد.



شکل ۱۱-۱ ساختار LNP

LNPها معمولاً از چهار جزء تشکیل شده‌اند: لیپیدهای کاتیونی قابل یونیزاسیون، فسفولیپیدها، کلسترول و پلی اتیلن گلیکول-لیپید^۲ (PEG). در ادامه فاکتورهایی که کاربرد بالینی LNPها را تحت تاثیر قرار می‌دهند، بررسی می‌شوند.

^۱ Apolipoprotein E

^۲ Polyethylene glycol-lipids

می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و ایمنی زایی پایینی دارند. کارآزمایی‌های بالینی سیستم انتقالی مبتنی بر اگزوزوم‌ها از سال ۲۰۲۰ شروع شدند. به خصوص در حیطه سرطان، کارآزمایی بالینی ۱۰۸ درمان مبتنی بر اگزوزوم آغاز شده، که نشان می‌دهد اگزوزوم‌ها پتانسیل خوبی برای ایجاد فرصت‌های جدیدی برای درمان سرطان دارند. برای مثال، شرکت Codiak Biosciences دو کارآزمایی بالینی بر روی اگزوزوم‌های حاوی آگونیست STING و IL-12 را برای فعال‌سازی ایمنی در سرطان ارائه کرد. همچنین مرکز سرطان MD Anderson، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های استرومایی مزانشیمی را با siRNA KRAS-G12D برای درمان سلول‌های سرطانی با جهش‌های KRASG12D ایجاد کرد.

۲-۵-۱ وکتورهای ویروسی

ناقل‌های ویروسی رایج‌ترین ابزاری هستند که برای رساندن مواد ژنتیکی به سلول‌ها و ژن درمانی استفاده می‌شوند. ویروس‌ها مکانیسم‌های مولکولی ویژه‌ای را برای انتقال مؤثر ژنوم خود به داخل سلول‌ها تکامل داده‌اند. تحویل ژن‌ها یا سایر مواد ژنتیکی توسط یک وکتور ویروسی را ترانسداکشن^۱ توصیف می‌کنند. زیست‌شناسان مولکولی برای اولین بار این مکانیسم را در دهه ۱۹۷۰ بکار بردند. در سال ۱۹۷۱ پل برگ از یک ویروس SV40 اصلاح شده حاوی DNA باکتیوفاژ λ برای آلوده کردن سلول‌های کلیه میمون که در کشت نگهداری می‌شدند، استفاده کرد و به همین خاطر در سال ۱۹۸۰ برنده جایزه نوبل شد.

وکتورهای ویروسی سیستم انتقال DNA کارآمد و تکامل یافته‌ای هستند که تروپیسم برای انواع سلول‌های خاص دارند، بعلاوه در مقایسه با رویکردهای فوق، تنها سیستمی هستند که قادرند ترانس‌ژن را به صورت فعال به هسته تحویل دهند. اهمیت ویژگی دوم را نمی‌توان نادیده گرفت، زیرا DNA در خارج از هسته غیرعملکردی است. به طور معمول، سیستم‌های غیر ویروسی در مرحله تقسیم سلولی زمانی که غشای هسته‌ای دچار فروپاشی شده، به DNA اجازه می‌دهند تا به طور فعال به داخل هسته نفوذ کند.

در ادامه به بررسی برخی از وکتورهای ویروسی استفاده شده در کاربردهای بالینی ژن درمانی پرداخته می‌شود.

۱-۲-۵-۱ رتروویروس^۲

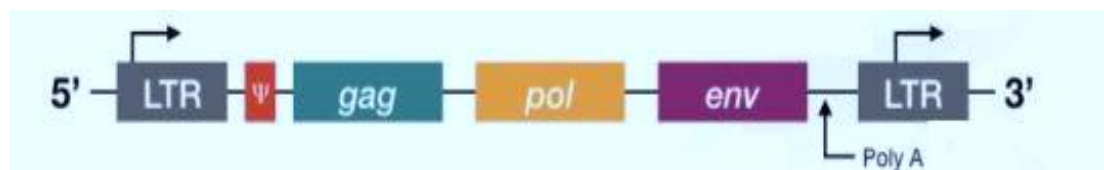
رتروویروس‌ها از خانواده *Retroviridae* هستند و ویروس پوشش‌دار محسوب می‌شوند. ژنوم آن‌ها RNA تک رشته‌ای خطی مثبت است. در چرخه این ویروس، طی مکانیسم رونویسی معکوس از RNA ویروسی، cDNA تشکیل می‌شود و در ژنوم میزبان ادغام می‌شود. از نظر ساختاری، رتروویروس دارای سه جایگاه کد کننده (ORF)

^۱ Transduction

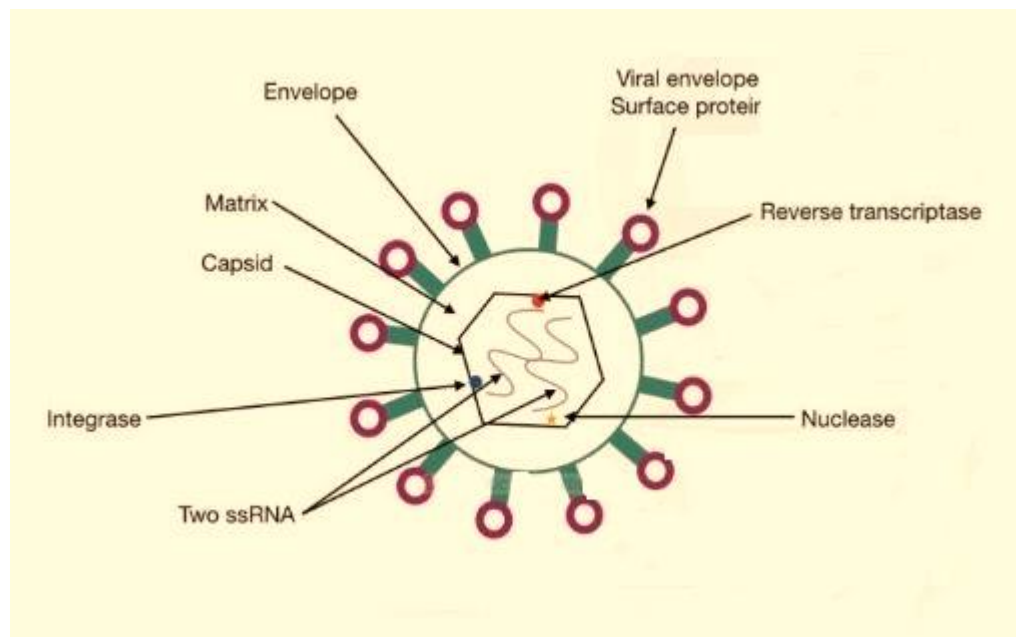
^۲ Retrovirus

است که شامل ژن‌های gag، pol و env است، همچنین تکرارهای انتهایی طولانی^۱ (LTRs) در هر دو سمت و توالی Ψ است.

ژن Pol آنزیم ترانس کریپتاز معکوس را کد می‌کند، ژن gag پروتئین کپسید ویروسی و ژن env پروتئین پوشش موجود در سطح ویروس را کد می‌کند که به شناسایی گیرنده موجود در سلول هدف کمک می‌کند. توالی Ψ برای بسته‌بندی ذرات ویروسی مورد نیاز است، بنابراین این توالی‌ها برای ویروس در آلوده کردن سلول میزبان بسیار مهم هستند، اگرچه این توالی غیر کد کننده است. توالی‌های LTR موجود در هر دو انتها به DNA رونویسی معکوس شده کمک می‌کنند تا در ژنوم میزبان ادغام شود.



شکل ۱۲-۱ ژنوم رتروویروس نرمال

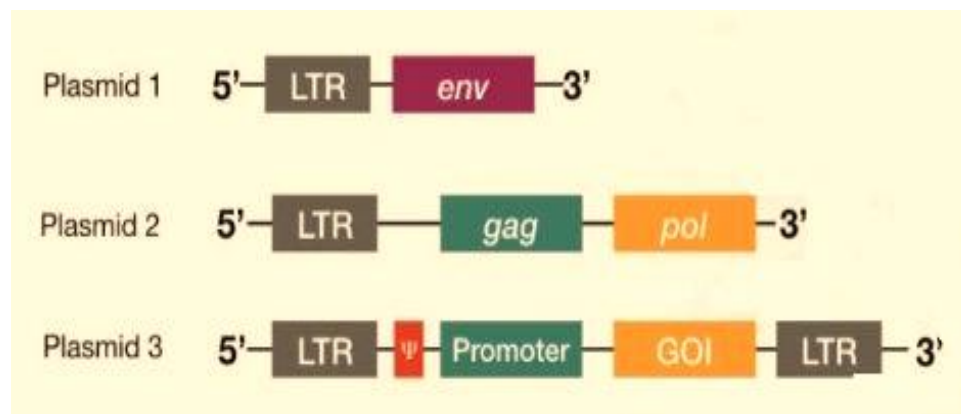


شکل ۱۳-۱ ساختار رتروویروس

^۱ Long terminal repeats

رتروویروس یکی از بهترین گزینه‌ها برای ژن‌درمانی است، زیرا می‌تواند DNA را به طور کارآمد در ژنوم میزبان ادغام کند. از رتروویروس برهنه بسته‌بندی نشده برای تحقق این هدف استفاده می‌شود. اگر مجموعه بسته‌بندی یعنی توالی Ψ وجود داشته باشد، در بسته‌بندی ویروسی دخالت می‌کند و یک ذره ویروسی جدید را در داخل سلول میزبان ایجاد می‌کند. بنابراین ابتدا این توالی باید حذف شود. ثانیاً، ویروس می‌تواند انکوژن‌های موجود در ژنوم را در صورت ادغام در بالادست آن فعال کند. به طور کلی سلول‌های ترانسفورم شده نباید با ویروس دارای قابلیت تکثیر آلوده شوند.

برای آزمایشات ژن‌درمانی از سه نوع مختلف پلاسمید که نسل سوم و کتور نو ترکیب است، استفاده می‌شود. یکی دارای 5' LTR و یک ژن env، بدون توالی Ψ (پلاسمید ۱)، دوم با 5' LTR، gag و pol، بدون توالی Ψ (پلاسمید ۲)، سوم با 3' LTR و 5'، توالی پروموتور، ژن مورد نظر، و توالی Ψ که بین هر دو ناحیه LTR قرار گرفته است (پلاسمید ۳).



شکل ۱۴-۱ ساختار سه نوع پلاسمید استفاده شده

همانطور که بیان شد، آخرین پلاسمید حاوی ژن مورد نظر با پروموتور و توالی Ψ است به طوری که ذرات ویرونی بالغ اما با ترانسژن (نه gag، pol و env) را تشکیل می‌دهد. پس از قرار دادن در سلول میزبان، ژن pol ترانس کریپتاز معکوس را بیان می‌کند و منجر به ادغام DNA هدف در ژنوم میزبان می‌شود. لازم به ذکر است، در هر دو پلاسمید غیر ویرونی فقط 3' LTR وجود دارد در حالی که در نوع سوم پلاسمید هر دو LTR وجود دارد. هر دو توالی LTR برای وارد کردن DNA به ژنوم میزبان ضروری است. علاوه بر این، پروموتور رتروویروس در ناحیه 5' LTR برای رونویسی ژن رتروویروسی قرار دارد. در این سیستم انتقال ژن احتمال آلودگی بسیار زیاد است، بنابراین هر رده سلولی قبل از تزریق به بیمار از نظر وجود ویروس دارای قابلیت تکثیر بررسی می‌شود.

در روشی دیگر همراه با رتروویروس از ویروس کمک کننده^۱ استفاده می‌شود. در این روش ژن env که برای آلوده کردن سلول هدف استفاده می‌شد از رتروویروس حذف شده‌است. ویروس کمکی نیز همراه با آن وارد می‌شود، و به عنوان یک وکتور برای درج ژن مورد نظر استفاده می‌شود. همانطور که ذکر گردید در این روش، احتمال عفونت بسیار زیاد است زیرا رده سلولی می‌تواند هم به رتروویروس تغییر یافته و هم به ویروس کمکی آلوده شود. ناقل‌های گاما رتروویروسی^۲ که در دهه ۱۹۸۰ و اوایل دهه ۱۹۹۰ توسعه یافتند، برای اولین بار نشان دادند که می‌توانند ژن‌ها را به HSC‌های در حال تقسیم منتقل کنند. رتروویروس‌های نوع C نیز ایجاد شدند که برای انتقال موثر ژن به لنفوسیت‌های T اولیه سازگاری یافتند. این وکتورها در آزمایشات بالینی نسل اول طراحی شده بودند و برای ارائه یک کپی طبیعی یک ژن به ژنوم سلول‌های T یا HSC‌های بیماران مبتلا به نقص ایمنی یا سرطان به کار برده شدند.

اگرچه ژن‌درمانی با واسطه رتروویروس امیدوارکننده‌تر است، اما دارای کاستی‌های متعددی می‌باشد. رتروویروس‌ها فقط می‌تواند سلول‌های در حال تقسیم را آلوده کنند زیرا DNA را مستقیماً به کروموزوم وارد می‌کنند، و بنابراین گزینه خوبی برای درمان بیماری‌های دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و سیستیک فیبروزیس (CF) نمی‌باشند. رتروویروس فقط می‌تواند تا ۸ کیلوباز DNA را وارد سلول میزبان کند، بنابراین در ظرفیت انتقال DNA محدودیت دارند. رتروویروس‌ها انواع مختلف سلول‌های تکثیر شونده‌ی بدن را آلوده می‌کنند، در نتیجه دقیقاً مخصوص یک هدف نیستند. گاهی اوقات GOI به سلول هدف نمی‌رسد و گاهی در نوع دیگری از سلول وارد می‌شود. علاوه بر این، ادغام تصادفی است و DNA را در هر مکان تصادفی در ژنوم ادغام می‌کند. بنابراین، اگر در نزدیکی انکوژن قرار داده شود، ممکن است آن را فعال کرده و باعث سرطان شود.

۲-۲-۵-۱ لنتی ویروس^۳

لنتی ویروس شکل دیگری از رتروویروس است که می‌تواند سلول‌های فاقد قدرت تقسیم را نیز آلوده کند. HIV یکی از نمونه‌های لنتی-رتروویروس است. ژنوم لنتی ویروس از RNA تشکیل شده است که حاوی ژن‌های env، gag و pol می‌باشد.

بر خلاف وکتورهای گاما رتروویروسی، ناقل‌های لنتی ویروسی انتقال ژن به سلول‌های غیرقابل تقسیم را انجام می‌دهند اما سلول‌هایی که در فاز G0 قرار دارند دور از دسترس آن‌ها باقی می‌ماند. وکتورهای لنتی ویروسی می‌توانند کاست‌های ژنی بزرگ‌تر و پیچیده‌تری را نسبت به وکتورهای گاما رتروویروسی حمل کنند. بنابراین توسعه آنها پیشرفت مهمی را برای هموگلوبینوپاتی‌ها فراهم کرد. مزیت دیگر این وکتورها نسبت به ناقل‌های گاما

^۱ helper virus

^۲ γ -retroviral

^۳ Lentivirus

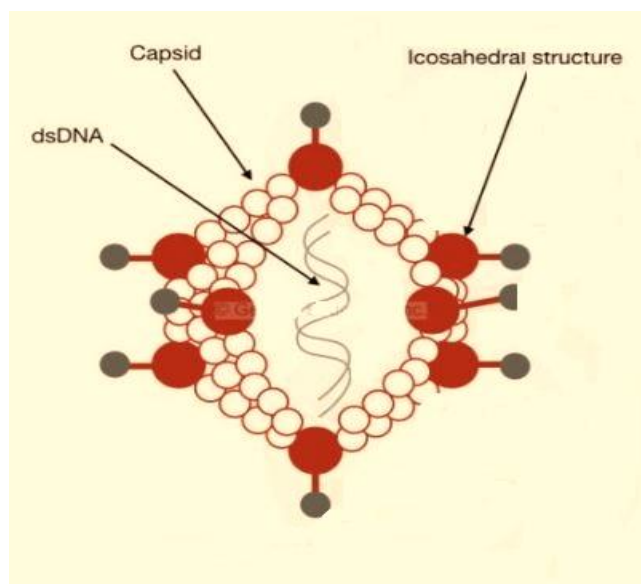
رتروویروسی این است که ترجیحاً در مناطق کد کننده ژن‌ها ادغام می‌شوند. در مقابل ناقل‌های گاما رتروویروسی می‌توانند به منطقه ۵'-ترجمه نشده ژن‌ها ادغام شوند که این ویژگی خطر بالقوه جهش زایی انکوژنیک در سلول‌های خون ساز را افزایش می‌دهد. وکتورهای لنتی ویروسی در حال حاضر ابزار انتخابی برای اکثر برنامه‌های ژن درمانی HSC هستند، اما ناقل‌های گاما رتروویروسی هنوز برای کاربردهای خاصی در مهندسی سلول T و ژن درمانی HSC استفاده می‌شوند.

۳-۲-۵-۱ آدنوویروس^۱

یکی دیگر از ناقل‌های انتخابی خوب برای ژن درمانی، آدنوویروس است. ژنوم آدنوویروس از DNA دو رشته‌ای تشکیل شده است. اندازه ژنوم ۳۵ کیلوباز است که توسط کپسید بیست وجهی تشکیل شده از ۱۲ پروتئین مختلف احاطه می‌شود. آدنوویروس‌ها نسبت به رتروویروس‌ها می‌توانند به طور طبیعی سلول‌های غیرقابل تقسیم، به ویژه سلول‌های مسیرهای تنفسی و دستگاه گوارش را آلوده کنند. به همین دلیل، وکتور حاضر بهترین گزینه برای ژن درمانی فیبروز کیستیک می‌باشد. مزیت دیگر آدنوویروس‌ها نسبت به سایر وکتورها، این است که پاسخ ایمنی میزبان را کمتر تحریک می‌کنند و همچنین سلول هدف مشخص و اختصاصیت بالایی دارند.

در میان ۵۰ سروتیپ مختلف، سروتیپ‌های ۳ و ۵ دارای تروپیسیم بیشتری برای سلول‌های دستگاه تنفسی هستند. با این حال، غیرفعال کردن مکانیسم تکثیر ویروس به دلیل اثرات مضر آن، بسیار ضروری است. این ویروس دارای تکرارهای معکوس انتهایی ۱۰۰ جفت بازی است که بین آن‌ها DNA ۳۵ کیلوبازی وجود دارد. بیان آدنوویروس به دو مرحله فاز عفونت اولیه و فاز تاخیری تقسیم می‌شود. بیان ژن اولیه بسیار کم بوده و از مناطق E1، E2، E3 و E4 ژنوم مشتق می‌شود. بقیه مناطق در فاز تاخیری ویروس بیان می‌شود.

^۱ Adenovirus



شکل ۱-۱۵ ساختار آدنووایروس

مطالعات نشان داده‌اند که بیان ژن آدنووایروس از طریق تشکیل اپیزوم اتفاق می‌افتد و تنها ۱ در هر ۱۰۰۰ واحد عفونی می‌توانند در ژنوم ادغام شوند. اگرچه این خطر جهش‌زایی درجی را کاهش می‌دهد، کاربرد آدنووایروس را تنها محدود به بیان ترانس‌ژن بصورت گذرا می‌سازد، زیرا ترانس‌ژن اغلب ۵ تا ۲۰ روز پس از ترانس‌داکشن از دست می‌رود. همانطور که گفته شد مزیت قابل توجهی که آدنووایروس‌ها دارند، قابلیت آلوده کردن سلول‌های با قابلیت تکثیر و غیر تقسیم شونده را دارند. این ویژگی باعث می‌شود آنها به ویژه برای استفاده در اندام‌هایی شامل مغز، چشم، ریه، پانکراس، هیپاتوسیت‌ها، نورون‌ها و مونوسیت‌ها به کار برده شوند.

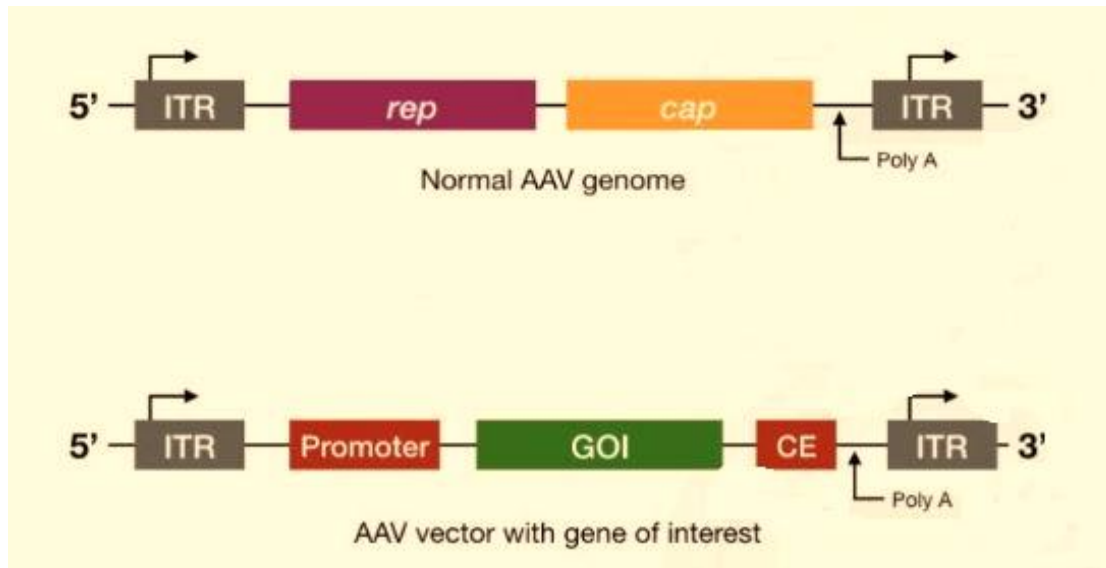
۴-۲-۵-۱ ویروس مرتبط با آدنو^۱ (AAV)

ژنوم ویروس مرتبط با آدنو از DNA تک رشته‌ای تشکیل شده است که تنها شامل دو ژن "rep" و "cap" است. همچنین، تکرارهای انتهایی در دو سر آن وجود دارد. ژن rep پروتئینی را کد می‌کند که به AAV کمک می‌کند تا DNA خود را در ژنوم میزبان، به ویژه در کروموزوم ۹ ادغام کند. ژن cap پروتئینی را کد می‌کند که کپسید ویروس را می‌سازد. ویروس AAV به طور طبیعی فاقد قابلیت همانندسازی است و برای انجام عملکرد خود به یک ویروس کمکی نیاز دارد. آدنووایروس یا ویروس هرپس سیمپلکس برای انجام این عملکرد همراه با AAV استفاده می‌شود.

از آنجایی که AAV می‌تواند سلول‌های تقسیم شونده و غیرقابل تقسیم را آلوده کند، بهترین جایگزین برای آدنووایروس است. عمدتاً سلول‌های مجاری تنفسی فوقانی را با بیان طولانی، به مدت بیش از ۶ ماه آلوده می‌کند.

^۱ Adeno-associated virus

برای ژن درمانی، ژن *rep* و *cap* ویروس با ترانس ژن جایگزین می‌شود. با حذف ژن *rep*، ترانس ژن احاطه شده با ITR به صورت کانکترم حلقوی درآمده و در هسته سلول به صورت اپیزومال باقی می‌ماند. از AAV در ژن درمانی *ex vivo* و *in vivo* استفاده می‌شود.



شکل ۱-۱۶ ساختار ژنوم AAV به همراه وکتور AAV با ژن مورد نظر

از مزایای دیگر این وکتور این است که، پوشش AAV در هنگام ورود به هسته برداشته شده، و توالی انتهایی ژنوم آن معکوس شده و نوترکیبی را برای تشکیل ساختارهای اپیزومی هدایت می‌کند. ادغام ژنومی با فراوانی پایین رخ می‌دهد در نتیجه AAV پتانسیل سمیت ژنی کمی دارد. ۱۲ سروتیپ مختلف و صدها واریانت AAV تا به امروز شناسایی شده که نشان دهنده کاربرد گسترده AAV برای ژن درمانی می‌باشد. با این وجود، AAVها محدودیت‌های متعددی دارند. مهم‌تر از همه، وکتورهای AAV ظرفیت بسته‌بندی ژن‌های کمتر از حدود ۵ کیلوباز را دارند که کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند. به علاوه، AAVها برای تحویل DNA به سلول‌های با عمر طولانی، غیرقابل تقسیم یا تقسیم آهسته، مانند سلول‌های کبدی مناسب‌تر هستند، زیرا ساختارهای اپیزومی در طول میتوز تکثیر نمی‌شوند و باقی می‌مانند.

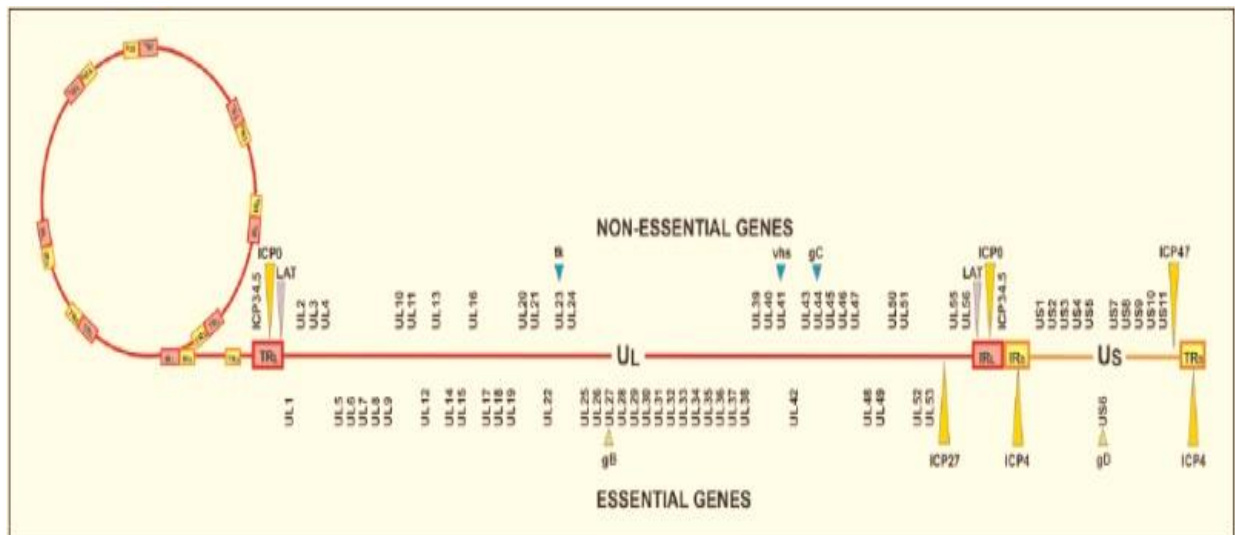
Luxturna یک وکتور AAV سروتیپ ۲ (AAV2)، حاوی cDNA کد کننده ژن RPE65 انسانی برای درمان دیستروفی ارثی شبکیه LCA نوع ۲^۱ است که توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تایید شده است. ژنوم ناقل نوترکیب حاوی یک تقویت کننده سیتومگالوویروس و یک پروموتور بتا-اکتین است که بیان RPE65 را در حالی که ژن آن

^۱ Inherited retinal dystrophy LCA type 2

در هسته به صورت اپیزومال باقی می ماند، تسهیل می کند. قبل از توسعه Luxturna، هیچ درمان دارویی برای LCA نوع ۲ که یک بیماری اتوزومال مغلوب ناشی از جهش در ژن RPE65 است وجود نداشت.

۱-۵-۲-۵ ویروس هرپس سیمپلکس^۱ (HSV)

ویروس هرپس سیمپلکس، یک ویروس آلوده کننده سیستم عصبی انسانی است که سلول های اپیتلیال دهان یا اندام تناسلی را آلوده می کند و وارد انتهای عصب حسی شده و از آنجا با حرکت رتروگراد به هسته نورون های حسی می رود و تکثیر می شود. ژنوم HSV یک DNA خطی دو رشته ای ۱۵۲ کیلوبازی است که حداقل ۸۰ محصول ژنی را کد می کند. ژنوم این ویروس با مکانیسم دایره غلتان تکثیر می شود. در طول تکثیر ویروس، وجود توالی های تکرار معکوس در کنار دو بخش منحصر به فرد ژنوم (UL بلند منحصر به فرد و US کوتاه منحصر به فرد) باعث تشکیل چهار ایزومر عفونی می شود.



شکل ۱۷-۱ ساختار ژنوم Herpes simplex virus

دانش کامل از توالی های ژنوم HSV و پیشرفت تکنیک های مولکولی منجر به توسعه HSV به عنوان یک وکتور با پتانسیل بالا برای کاربردهای در حوزه های درمانی شده است. این موارد شامل انتقال ژن های سلول های سیستم عصبی، ویروس درمانی و ایمونوتراپی سرطان و پیشگیری از بیماری های عفونی می شود. در ژنوم ویروس تقریباً ۸۰ لوکس ژنی وجود دارد که بسته به سینتیک بیان آن ها در طول همانندسازی می توانند به عنوان اولیه فوری^۲ (IE) یا α ، اولیه^۳ (E یا β) و تاخیری^۴ (L یا γ) طبقه بندی شوند. ژن های ویروسی را نیز می توان بر اساس ضروری یا

^۱ Herpes simplex virus

^۲ Immediate early

^۳ Early

^۴ Late

غیر ضروری بودن برای تکثیر ویروس دسته‌بندی کرد. ژن‌های ضروری برای تولید ذرات ویروسی جدید در کشت سلولی مورد نیاز هستند. ژن‌های غیر ضروری یا جانبی، محصولات را کد می‌کنند که در تولید ذره جدید در کشت سلولی مطلقاً مورد نیاز نیستند، اما برای تکثیر لیتیک بهینه مهم هستند و یا بر چرخه زندگی طبیعی ویروس در داخل بدن تأثیر می‌گذارند. DNA ویروسی حاوی حداقل ۳۷ ژن ضروری است. ناحیه Us ژنوم حاوی تنها یک ژن ضروری است که گلیکوپروتئین D را کد می‌کند و فرصتی را برای جایگزینی بخش‌های بزرگی از توالی‌های ویروسی با DNA خارجی ارائه می‌دهد. در نتیجه HSV اصلاح شده می‌تواند ۵۰-۴۰ کیلوباز توالی اگزوزن را در خود جای دهد. اصلاح این ویروس‌ها برای کاهش بیماری‌زایی و افزایش ایمنی، منجر به از دست دادن فعالیت‌های ویروسی می‌شود که برای انتقال کارآمد ژن نیاز است.

HSV-1 چندین سازگاری برجسته را با سیستم عصبی نشان می‌دهد که هر یک از آنها را می‌توان در طراحی وکتورهای ژن‌درمانی برای سیستم عصبی مورد استفاده قرار داد. HSV-1 حاوی ژن‌هایی است که تهاجم به سیستم عصبی و نورویرولانس را کنترل می‌کنند. این ویروس می‌تواند در هر دو جهت رتروگراد و انتروگراد حرکت کند و به صورت فراسیناپسی از یک نورون به نورون دیگر منتشر شود. پوشش ویروس حاوی چندین گلیکوپروتئین است که توسط گیرنده‌های خاص (نکتین‌ها) شناسایی می‌شوند و باعث ورود ویروس به نورون‌ها می‌شوند. ناقل‌های HSV میزبان‌های طبیعی گسترده‌ای دارند و ثابت شده است که به طور موثری رده‌های سلولی تومور انسانی را در شرایط آزمایشگاهی آلوده می‌کنند. آگاهی از نقص‌های اساسی که در تومورهای بدخیم رخ می‌دهد منجر به این شده است که ترکیب رویکردهای درمانی مختلف روشی را برای ریشه کنی این بدخیمی‌ها ارائه دهند. یکی دیگر از ویژگی‌های مهم وکتورهای مبتنی بر HSV-1 برای ژن‌درمانی سرطان، ظرفیت آن‌ها برای بیان ژن tk اتولوگ است که آنزیم TK را کد می‌کند. این ژن، یک ژن خودکشی است و به طور گسترده در آزمایشات ژن‌درمانی تومورهای مختلف استفاده می‌شود و همچنین در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده است. یکی از مزایای استفاده از سیستم TK/GCV این است که قادر است هم سلول‌های آلوده شده توسط ناقل و هم سلول‌های کناری را بخاطر ایجاد سمیت ناشی از اثر همجواری از بین ببرد، در نتیجه احتمال عود مجدد سرطان کاهش می‌یابد.

	Retrovirus	Lentivirus	Herpes virus	Adenovirus	Adenoassociated	Plasmid
Provirus	RNA	RNA	RNA	DNA	DNA	DNA
Capacity	~9 kB	~10 kB	>30 kB	~30 kB	~4.6 kB	Unlimited
Integration into the recipient genome	Yes	Yes	Yes	No	Extremely rare	No
Duration of transgene expression	Long	Long	Transient	Transient	Long in post-mitotic cells	Transient
Preexisting immunity in the recipient	No	No	Yes	Yes	Yes	No
Adverse effects	Insertional mutagenesis	Insertional mutagenesis	Inflammatory response	Inflammatory response	Mild inflammatory response	No
Germline transmission	May occur	Yes	No	No	May occur	No

جدول ۱-۱ مقایسه وکتورهای ویروسی

۱-۶ فناوری‌های ویرایش ژنوم

فناوری‌های جدید ویرایش ژنوم می‌توانند، افزودن ژن، خاموش‌سازی ژن، اصلاح ژن، و دیگر تغییرات هدفمند ویرایش ژنوم را در سلول‌ها انجام دهند. ویرایش ژنی می‌تواند به صورت *ex vivo* یا *in vivo* عمل کند.

۱-۶-۱ ویرایش ژنوم با نوکلئازهای CRISPR-Cas^۱

در طبیعت، باکتری‌ها و آرکی باکترها از اندونوکلیزهای هدایت‌شده با RNA با سیستم‌های مختلف CRISPR-Cas برای اتصال و از بین بردن، اسیدهای نوکلئیک خارجی به عنوان بخشی از یک سیستم ایمنی انطباقی^۲ استفاده می‌کنند. این سیستم با گرفتن الگویی از عوامل بیماری‌زایی که قبلاً با آنها مواجه شده است، توالی‌های اسید نوکلئیک را حفظ می‌کند و سپس از این توالی‌های گرفته شده (با نام توالی‌های فاصله دهنده) برای هدایت پروتئین‌های CRISPR-Cas در از بین بردن DNA یا RNA پاتوژن‌هایی که در آینده با آن برخورد می‌کند، استفاده می‌کند. این مکانیسم سیستم CRISPR-Cas را قادر می‌سازد تا به راحتی با هدف قرار دادن طیف وسیعی از DNA یا RNA با استفاده از توالی‌های فاصله دهنده مختلف در مولکول RNA راهنما، برنامه‌ریزی مجدد شود. موتیف مجاور پروتو اسپیسر^۳ (یا به اختصار PAM) یک توالی DNA کوتاه (معمولاً ۲-۶ جفت باز) است که به طور معمول ۳-۴ نوکلئوتید در پایین دست محل برش قرار دارد. PAM از DNA ژنومی کد کننده RNA راهنما محافظت می‌کند، که طبق تعریف باید شامل توالی‌های فاصله دهنده باشند اما فاقد توالی PAM مجاور است، تا توسط سیستم‌های CRISPR-Cas خودی از بین نرود. قابلیت برنامه‌ریزی سیستم‌های CRISPR-Cas، همراه با بهینه‌سازی برخی از نوکلئازهای Cas در انواع مختلف سلول‌ها و موجودات، امکان استفاده گسترده از آن‌ها را در علوم زیستی فراهم کرده است.

سیستم ایمنی CRISPR-Cas به دو گروه اصلی طبقه بندی می‌شود: کلاس ۱ که از کمپلکس مولتی پروتئینی برای برش اسید نوکلئیک استفاده می‌کند؛ و کلاس ۲ که از دومین‌های افکتور تک پروتئینی برای برش استفاده می‌کند. سیستم‌های کلاس ۲ پرکاربردترین ابزار CRISPR برای تحقیقات بیولوژیکی و کاربردی هستند، به دلیل مزایای که توسط دومین‌های افکتور تک پروتئینی ارائه می‌دهند. خود کلاس ۲ به سه دسته تقسیم می‌شود: II، V و VI که هر کدام از یک نوع متمایز پروتئین Cas استفاده می‌کنند. پروتئین‌های Cas سیستم‌های کلاس ۲،

^۱ Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) and CRISPR-associated (Cas) proteins

^۲ Adaptive immune system

^۳ Proto spacer

اکثراً از انواع Cas9 نوع II و Cas12 نوع V دارای DNA اندونوکلاز هدایت شونده با RNA هستند، در حالی که Cas13 نوع VI که کمتر مشاهده شده، بیشتر فعالیت هدفگیری و برش RNA را عهده دار است.

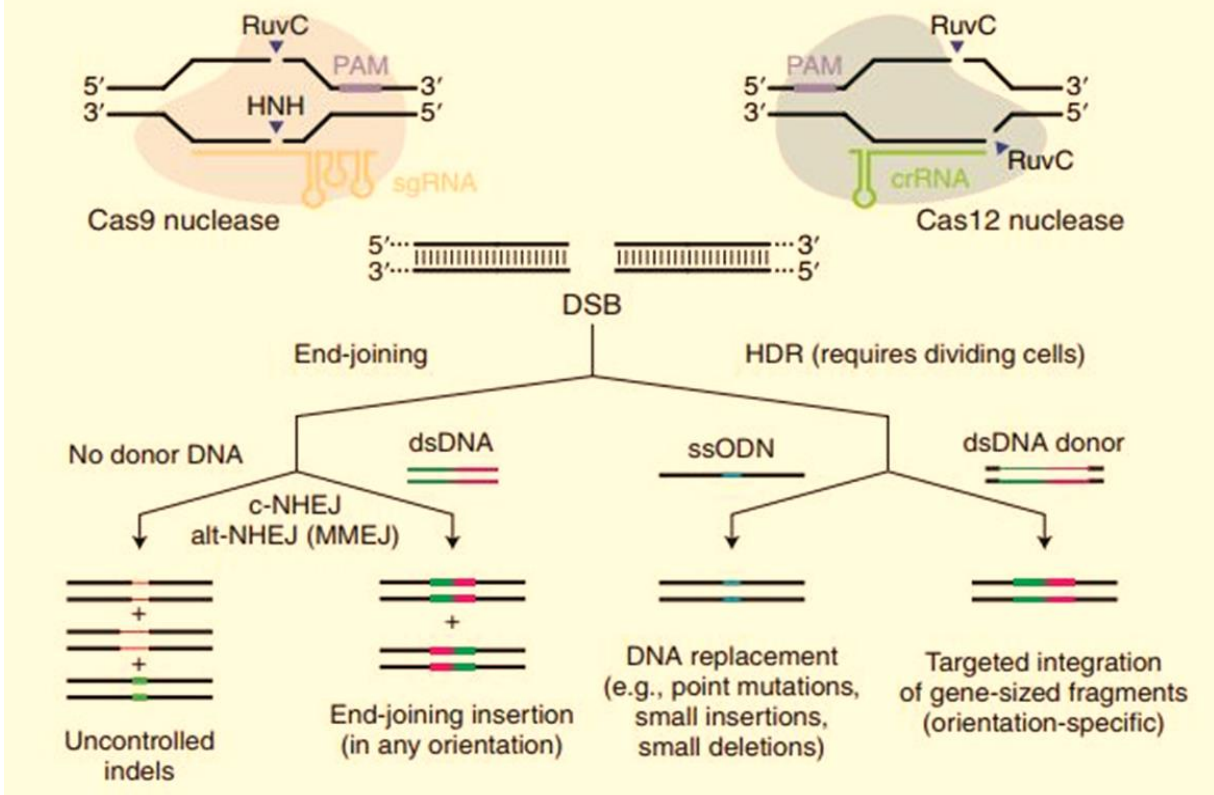
نوکلئازهای Cas9 دو دومین نوکلئازی مجزا RuvC و HNH دارند و توسط RNAهای راهنما برای ایجاد برش‌های دو رشته‌ای^۱ (DSB) با انتهای صاف هدایت می‌شوند. DSBها در داخل پروتوسپیسر، معمولاً قبل از سه جفت باز بالادست توالی PAM رخ می‌دهند. نوکلئازهای Cas12 توسط crRNAها هدایت می‌شوند تا هر دو رشته DNA را با یک دومین نوکلئازی شبیه RuvC برش دهند. جهت‌گیری Cas12 در نواحی دیستال PAM، پروتوسپیسر را به صورت انتهای چسبنده برش می‌دهد. ویرایش ژنوم با نوکلئازهای CRISPR-Cas از دو بازوی اصلی ترمیم DNA حاصل می‌شود. مکانیسم‌های اتصال انتهایی، مانند اتصال انتهایی غیرهمولوگ کلاسیک^۲ (c-NHEJ) و اتصال انتهایی با واسطه میکروهومولوژی^۳ (MMEJ یا alt-NHEJ)، منجر به جهش‌های indel کنترل نشده اما قابل پیش‌بینی برای اختلال در ژن می‌شود. در حضور یک DNA الگو، ترمیم هدایت شده با واسطه همولوژی^۴ (HDR) رخ می‌دهد. این نوع ترمیم بیشتر در تقسیم سلولی فعال شده و برای ایجاد جهش‌های هدفمند یا وارد کردن توالی مورد نظر به DNA بزرگتر استفاده می‌شود.

^۱ Double strand breaks

^۲ Classical nonhomologous end-joining

^۳ Microhomology-mediated end-joining

^۴ Homology directed repair



شکل ۱-۱۸ ویرایش ژنومی به وسیله نوکلئازهای Cas

۱-۶-۲ ویرایش ژنوم با ویرایشگرهای بازی^۱

ویرایشگرهای بازی جهش‌های نقطه‌ای هدفمند را بدون نیاز به DSB یا DNA الگو و HDR ایجاد می‌کنند. ویرایشگرهای بازی فعلی حاوی یک نوکلئاز CRISPR-Cas غیرفعال (بدون فعالیت نوکلئازی) و یک آنزیم DNA دامیناز و در برخی موارد، پروتئین‌هایی هستند که عوامل ترمیم DNA را دستکاری می‌کنند.

دو کلاس اصلی از ویرایشگرهای بازی تا به امروز توسعه یافته‌اند: ویرایشگر بازی سیتوزینی^۲ (CBE) که تبدیل جفت بازهای C•G را به جفت باز T•A کاتالیز می‌کنند، و ویرایشگرهای بازی آدنینی^۳ (ABEs)، که تبدیل A•T به G•C را کاتالیز می‌کنند. CBEها و ABEها می‌توانند به طور کارآمد هر چهار جهش انتقالی ممکن (C→T, G→A, T→C, A→G) را ایجاد کنند، که تقریباً نشان دهنده ۳۰٪ از واریانت‌های بیماری‌زا فعلی انسان است.

^۱ Base editors

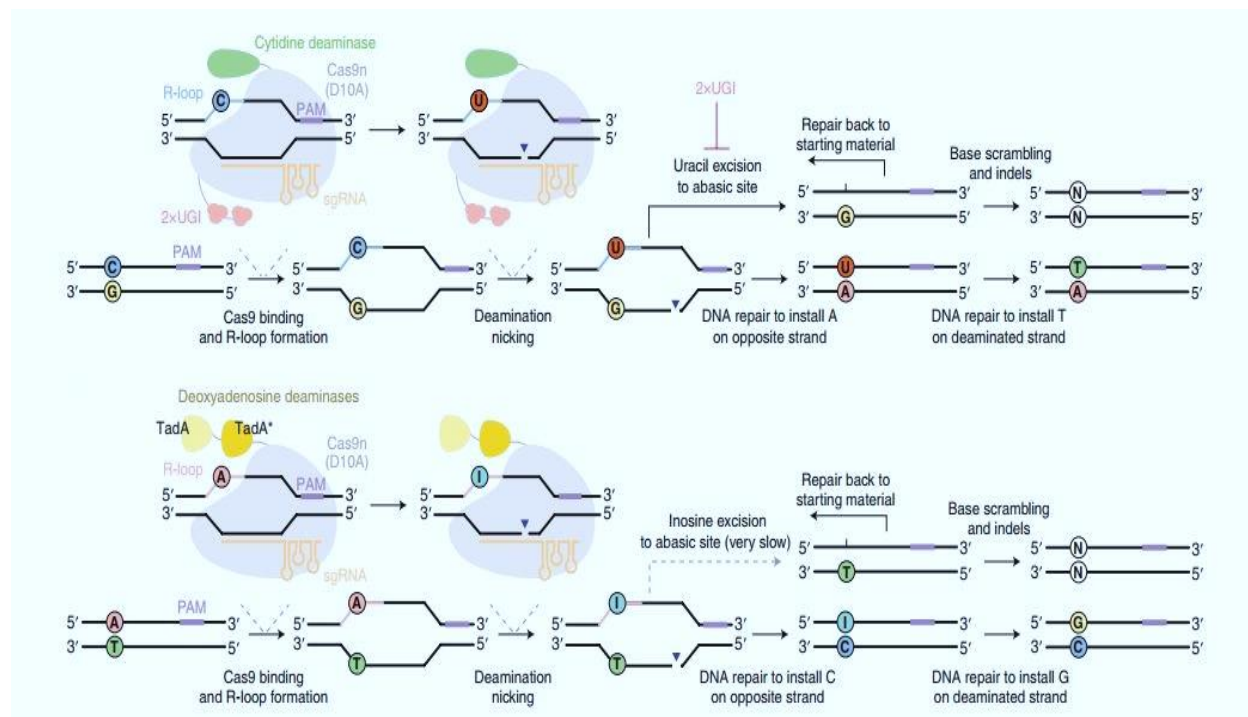
^۲ Cytosine base editors

^۲ Adenine base editors

^۳ Abasic sites

ویرایشگرهای بازی در انواع سلول‌ها و ارگانیسم‌ها، از جمله مدل‌های حیوانی بیماری‌های ژنتیکی انسان، برای ایجاد یا برگرداندن جهش‌های نقطه‌ای با استفاده از CBEs و ABEs به کار رفته‌اند.

CBEها جهش‌های نقطه‌ای T•A به C•G را با استفاده از نیکازهای Cas9 یا dCas9 ترکیب شده با سیتیدین دامینازها و دومین‌های مهارکننده گلیکوزیلاز اوراسیل ایجاد می‌کنند. CBEها به یک توالی DNA هدف متصل می‌شوند و یک حلقه R تک رشته‌ای تشکیل می‌دهند. سیتوزین‌های درون حلقه R سوبستراهایی برای دومین سیتیدین دامیناز هستند، که دامیناسیون هیدرولیتیک سیتوزین‌ها را به اوراسیل‌ها کاتالیز می‌کند. UGIها فعالیت اوراسیل گلیکوزیلازها را مهار می‌کنند، که باعث می‌شود بازهای اوراسیل در DNA جدا شوند و سایت‌های ابیسیک^۱ را تشکیل دهند. سایت‌های ابیسیک تشکیل indel را افزایش می‌دهند. دومین Cas9 در اکثر ویرایشگرهای بازی، رشته غیر دامینه شده را حذف می‌کند، که تعمیر DNA را برای ایجاد یک آدنین در مقابل اوراسیل هدایت می‌کند، و رشته حذف شده دوباره ساخته می‌شود. ABEها جهش‌های A•T-to-G•C را با استفاده از نیکاز Cas9 (یا dCas9) و \ast TadA* دئوکسی آدنوزین دامیناز ایجاد می‌کنند، که آدنوزین‌های درون حلقه R را به اینوزین تبدیل می‌کند در نتیجه توسط پلیمرازها به عنوان گوانین خوانده می‌شود.



شکل ۱۹-۱ ویرایش بازی به وسیله CBE و ABE با استفاده از افکتورهای Cas9

۳-۶-۱ ترانسپوزون‌های مرتبط با CRISPR^۱

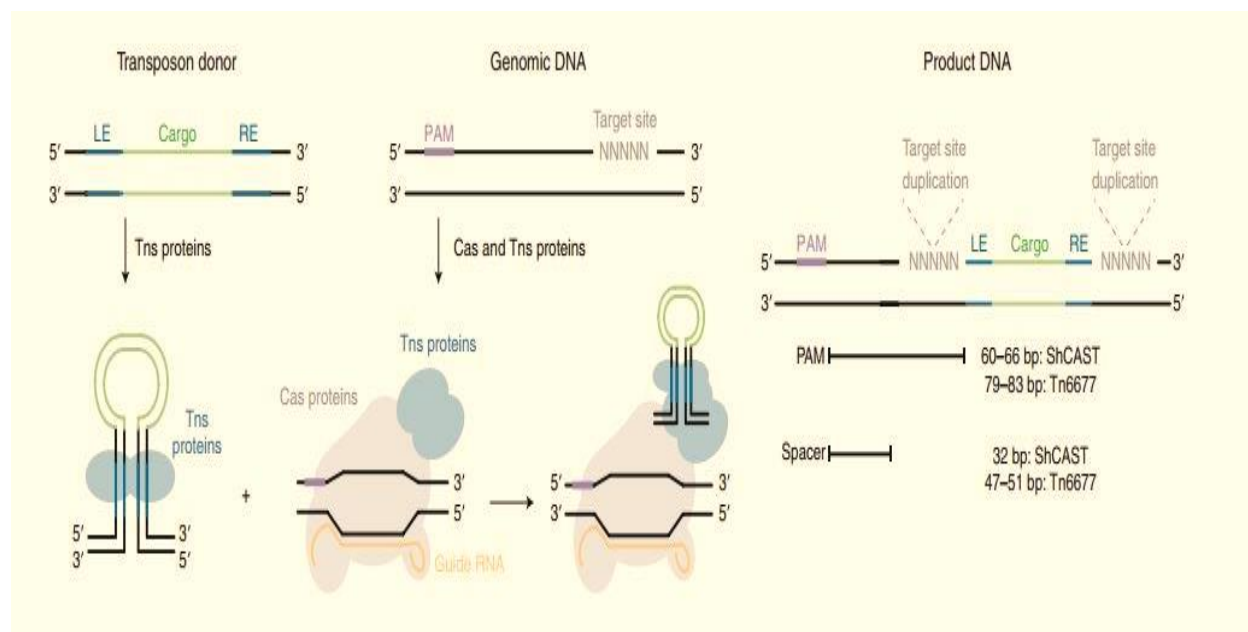
ژن‌درمانی با واسطه ترانسپوزون یکی از درمان‌های نوظهور پس از CRISPR-CAS9 است. ترانسپوزون‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند که می‌توانند از مکانی به مکان دیگر وارد ژنوم شوند. همچنین حاوی ژن‌های کدکننده و تکرارهای پایانی مانند ویروس‌ها هستند، اما تقریباً تمام ترانسپوزون‌ها برای مدت طولانی غیرفعال می‌مانند. دانشمندان ترانسپوزون فعال را از فسیل ماهی کشف کرده بودند و آن را ترانسپوزون زیبای خواب آلود^۲ نامیدند. این سیستم قادر است DNA را بدون هیچ گونه عوارض جانبی وارد ژنوم میزبان کند، از سیستم ایمنی میزبان نیز فرار کرده و ژن مورد نظر را به طور موثر در محل مورد نظر وارد می‌کند.

کاوش در تنوع زیستی سیستم‌های CRISPR منجر به کشف اخیر ترانسپوزون‌های مرتبط با CRISPR شد که در سلول‌های باکتریایی عمل می‌کنند. تجزیه و تحلیل لوکوس‌های CRISPR، عناصر آرایه RNA CRISPR، ژن‌های Cas و ژن‌های اختصاصی ترانسپوزون را شناسایی کرد. به نظر می‌رسد این لوکوس‌ها محصول عناصر ژنتیکی ترانسپوزونی به همراه CRISPR-Cas باشند. با این حال، بسیاری از این لوکوس‌ها، فاقد ژن‌های Cas فعال هستند. به عنوان مثال، برخی از جایگاه‌های نوع I فاقد دومین هلیکاز-نوکلئاز Cas3 هستند. پیش‌بینی می‌شود که لوکوس‌های نوع V واریانت‌های Cas12 نمی‌توانند به عنوان نوکلئاز عمل کنند. سیستم‌های نوع IV مشتق از پروفاز، و همچنین واریانت‌های زیرگروه I-E، به عنوان ترانسپوزون‌های مرتبط با سیستم‌های CRISPR-Cas شناسایی شده‌اند.

ترانسپوزون‌های Cas شامل هر دو پروتئین Cas و اجزای مرتبط با ترانسپوزون هستند. DNA محموله با توالی‌های انتهایی چپ (LE) و انتهای راست (RE) آن شناسایی می‌شود و به پروتئین‌های ترانسپوزاز (Tns) متصل می‌شود. پروتئین‌های Cas به روشی وابسته به PAM و RNA راهنما به سمت مکان مورد نظر هدایت می‌شوند. اتصال به Cas باعث شناسایی پروتئین‌های ترانسپوزازی شده و باعث تسهیل درج ژن مورد نظر در سایت هدف می‌شود. هر کمپلکس Cas-transposase دارای طول RNA راهنما مشخص و فاصله ادغام ترجیحی از ۳' PAM است. سپس سایت هدف همانندسازی می‌شود و اطراف توالی LE-cargo-RE را پر می‌کند.

^۱ CRISPR-associated transposases

^۲ Sleeping beauty transposon



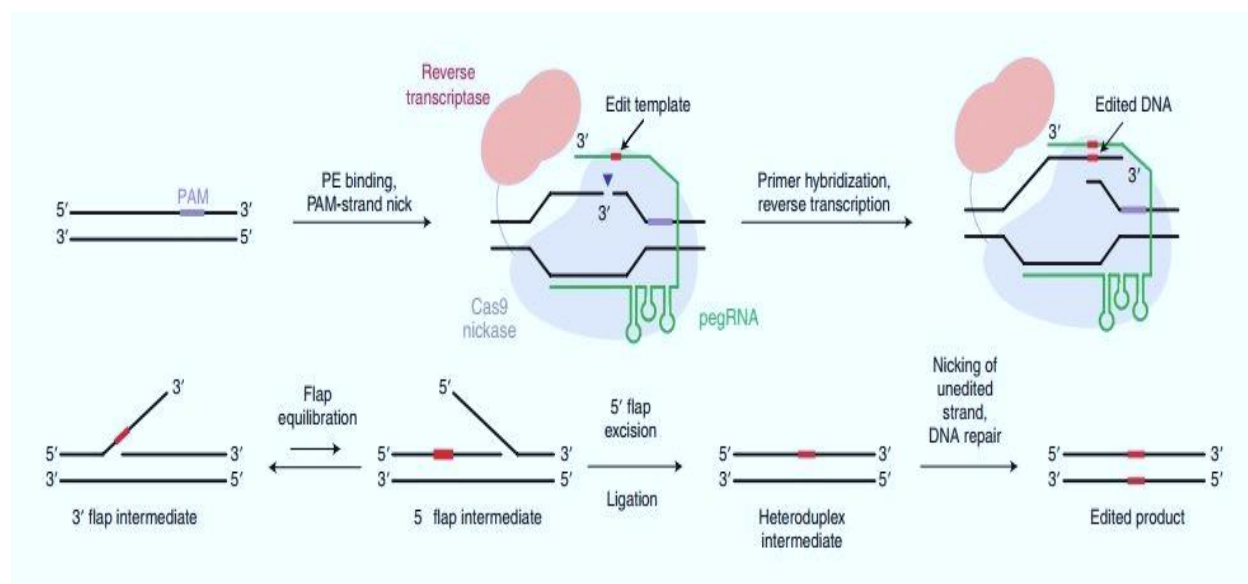
شکل ۲۰-۱ ترانسپوزون‌های Cas

۱-۶-۴ Prime editing

بسیاری از سیستم‌های ویرایش ژنوم، به ویژه سیستم‌هایی که برای ایجاد یا اصلاح جهش‌های بیماری‌زا در ژنوم پستانداران عمل می‌کنند، مستلزم معرفی جهش‌های نقطه‌ای دقیق، ریز درج‌ها و ریز حذف‌ها هستند. همانطور که ذکر شد، نوکلئازهای CRISPR-Cas با ایجاد DSB، می‌توانند موجب مختل کردن، وارد کردن یا حذف توالی‌های DNA با استفاده از فرآیند اتصال انتهایی غیر همولوگ و یا ایجاد تغییرات دقیق با استفاده از HDR در انواع سلول‌ها شوند. ویرایشگرهای بازی می‌توانند جهش‌های نقطه‌ای گذار را بدون DSB ایجاد کنند، اما در حال حاضر نمی‌توانند جهش‌های نقطه‌ای (transversion) $T\cdot A\text{-to-}A\cdot T$ and $T\cdot A\text{-to-}, C\cdot G\text{-to-}A\cdot T, C\cdot G\text{-to-}G\cdot C$ را ایجاد کنند.

prime editing یک فناوری جدید ویرایش ژنومی است که می‌تواند تمام ۱۲ نوع ممکن جهش نقطه‌ای (یعنی تمام ۶ تبدیل ممکن جفت باز)، درج‌های کوچک و حذف‌های کوچک را ایجاد کند. prime editor پروتئین‌های کایمری هستند که در آن یک پروتئین ترانس کریپتاز معکوس به نیکاز Cas9 (نوکلئاز HNH غیرفعال) متصل شده است. پروتئین‌های prime editor مثل PE2، توسط یک prime editing guide RNA (pegRNA) مهندسی شده به سمت سایت ویرایش هدف می‌روند، که نه تنها مکان هدف را در توالی spacer خود مشخص می‌کند، بلکه الگوی ویرایش مورد نظر را که معمولاً در انتهای ۳' pegRNA قرار دارد در خود کد می‌کند. پس از اتصال به هدف، دومین نوکلئازی Cas9 RuvC، در رشته حاوی توالی PAM برش ایجاد می‌کند. سپس prime editor از انتهای ۳' تازه آزاد شده در DNA هدف، برای آغاز رونویسی معکوس با استفاده از الگوی موجود در pegRNA

استفاده می‌کند. priming موفق مستلزم آن است که الگوی pegRNA حاوی یک توالی اتصال آغازگر^۱ (PBS) که می‌تواند با انتهای ۳' رشته DNA هدف هیبرید شود و تشکیل یک کمپلکس پرایمر-الگو بدهد، باشد. علاوه بر این، pegRNAها حاوی یک الگوی رونویسی معکوس هستند که سنتز رشته DNA ویرایش شده را از روی انتهای ۳' رشته DNA هدف هدایت می‌کند.



شکل ۲۱-۱ مکانیسم Prime editing

۷-۱ چالش‌ها و آینده ژن درمانی

با استفاده از روش‌های اصلاح ژن در ژن درمانی، ژن معیوب یا جهش یافته با ژن سالم جایگزین می‌شود. این روش در صورت تایید جهانی می‌تواند برای درمان بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و تومورهای مغزی است. امروزه ژن درمانی درهای جدیدی را حتی بروی دندانپزشکی باز کرده است، و ممکن است از آن برای رشد دندان‌های جدید، ترمیم استخوان و بازسازی دندان استفاده کرد. واکسن‌های DNA یکی دیگر از کاربردهای آینده‌نگر ژن درمانی هستند. درمان سرطان با استفاده از ترانس ژن یکی دیگر از کاربردهای ژن درمانی است که در آن بیان یک انکوژن با استفاده از یک ترانس ژن سرکوب می‌شود. همچنین، سلول‌های سرطانی را می‌شود با ژن درمانی وادار به بیان یک ژن تولید کننده عامل سمی کرد که باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود. ژن درمانی خودکشی^۲ یک استراتژی درمانی است که در آن ترانس ژن‌های القا کننده خودکشی به سلول‌های سرطانی وارد می‌شوند. دو استراتژی اصلی ژن درمانی

^۱ Primer binding sequence

^۲ Suicide gene therapy

خودکشی که در حال حاضر انجام می‌شوند عبارتند از: سیتوزین دامیناز/5-فلوروسیتوزین و تیمیدین کیناز/گانسیکلوویر. استراتژی‌های جدید شامل خاموش کردن بیان ژن، بیان آنتی‌بادی‌های درون سلولی مسدود کننده مسیرهای حیاتی سلول‌ها و بیان کاسپازها و DNase‌ها است. ژن‌درمانی خودکشی در چندین نوع سرطان مطالعه شده است. سرطان‌های کولون، کبد، ریه، مدولوبلاستوما، نورواندوکراین، تومورهای نخاع، پروستات، پستان، مثانه، مغز، گلیوما، سارکوم و تخمدان در این نوع ژن‌درمانی مطالعه شده‌اند. علاوه بر این موارد، اختلالات قلبی، اختلالات عصبی، اختلالات عفونی و اختلالات خود ایمنی با استفاده از روش‌های ژن‌درمانی قابل درمان هستند. بدون شک ژن‌درمانی روشی موثر برای پیشگیری و درمان اختلالات ژنتیکی است، اما چالش‌های بسیاری را در بر می‌گیرد. ایمنی یکی از اولین چالش‌های مرتبط با آن است. انتقال ژن مبتنی بر ناقل ویروسی موثرتر است اما می‌تواند سلول میزبان را آلوده کند یا پاسخ ایمنی را تحریک کند، یا توسط پاسخ ایمنی قبلی میزبان از بین برود. بنابراین طراحی یک وکتور ایمن و کارا بسیار مهم است. از آنجایی که ادغام غیر هدفمند GOI می‌تواند باعث مشکلات جدی در سلامت شود، حتما باید ژن مورد نظر در یک مکان خاص گنجانده شود. به علاوه قرار دادن ژن مورد نظر در یک مکان خاص یک کار چالش برانگیز است. ژن جدید ممکن است بیان آنکوژن را افزایش دهد که منجر به سرطان می‌شود. بنابراین ژن ورودی نباید در فعالیت آنکوژنیک دخالت داشته باشد. در نتیجه تحقیقات بر روی روش‌های مناسب اصلاح ژنوم هنوز در مراحل ابتدایی این فناوری است و نقاط قابل بررسی بسیاری دارد. در کنار همه این مسائل فنی، هزینه ژن‌درمانی چالش بزرگ‌تری در تجاری‌سازی آن است. علاوه بر این بازدهی بیان ترانس‌ژن در سلول همیشه بالا نیست. همچنین با توجه به محدودیت انتقال ژن‌های بزرگتر، میزان موفقیت ژن‌درمانی در مواردی بسیار پایین است. آزمایش‌های انتقال ژن در موارد ژن‌درمانی ژرم‌لاین به دلیل مسائل اخلاقی مرتبط با آن ممنوعیت دارد. همچنین ادغام سریع ترانس‌ژن امکان‌پذیر نیست، بنابراین، ما نمی‌دانیم که ترانس‌ژن چه زمانی بیان می‌شود. علاوه بر این، همه سلول‌های یک بافت ترانس‌ژن را نمی‌پذیرند. در رابطه با تومورها ما نیاز به ایجاد یک سیستم انتقالی کارآمد داریم. پیش بینی آینده ژن‌درمانی بسیار دشوار است زیرا نتایج نامشخص و پراکنده هستند.

بسیاری از بیماری‌های ارثی را می‌توان در کنار اختلالات تهدید کننده زندگی مانند سرطان درمان کرد. دانشمندان به درمان اختلالات تک ژنی مانند فیبروز کیستیک و تالاسمی بسیار نزدیک هستند. علاوه بر این، استراتژی‌های تهاجمی برای DMD و سایر اختلالات مرتبط نشان می‌دهد که پیشرفت‌های زیادی در سال‌های آینده مشاهده خواهد شد. با این حال، ژن‌درمانی نیز ممکن است مورد استفاده‌ی نادرست قرار گیرد. از ژن‌درمانی می‌توان در افزایش عملکرد ورزشی، افزایش طول عمر، توقف روند پیری و کسب قدرت بیشتر (قابلیت فراانسانی) استفاده نادرست کرد. همه این فعالیت‌ها غیرطبیعی هستند و می‌توانند پدیده‌های طبیعی را نامتعادل کنند، بنابراین، ایجاد

استانداردهای اخلاقی برای استفاده از فناوری‌های ویرایش ژن امری ضروری است که لازم است قابل توجه نهادهای حاکمیتی در سراسر جهان قرار گیرد.

۸-۱ منابع

1. Sherkow JS, Zettler PJ, Greely HT. Commentary: Is It “Gene Therapy”? J Law Biosci [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/jlb/advance-article-abstract/doi/10.1093/jlb/lisy020/5078563>
2. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013 Aug 10;525(2):162–9.
3. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. Vol. 153, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
4. Shahryari A, Jazi MS, Mohammadi S, Nikoo HR, Nazari Z, Hosseini ES, et al. Development and clinical translation of approved gene therapy products for genetic disorders. Vol. 10, *Frontiers in Genetics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
5. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. Vol. 474, *Molecular and Cellular Biochemistry*. Springer; 2020. p. 73–81.
6. Arthur Bank Summary.

7. Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2019.
8. Yu Y, Gao Y, He L, Fang B, Ge W, Yang P, et al. Biomaterial-based gene therapy. Vol. 4, *MedComm*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
9. Li S, Huang L. Nonviral gene therapy: promises and challenges [Internet]. Vol. 7, *Gene Therapy*. 2000. Available from: www.nature.com/gt
10. Baranyi L, Slepushkin V, Dropulic B. Ex Vivo Gene Therapy: Utilization of Genetic Vectors for the Generation of Genetically Modified Cell Products for Therapy. In: *Gene Therapy of Cancer: Translational Approaches from Preclinical Studies to Clinical Implementation: Third Edition*. Elsevier Inc.; 2013. p. 3–18.
11. Cantore A, Fraldi A, Meneghini V, Gritti A. In vivo Gene Therapy to the Liver and Nervous System: Promises and Challenges. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
12. Mallus MT, Rizzello V. Treatment of amyloidosis: present and future. *European Heart Journal Supplements*. 2023 Apr 21;25(Supplement_B):B99–103.
13. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):890–7.
14. DeVos SL, Miller TM. Antisense Oligonucleotides: Treating Neurodegeneration at the Level of RNA. Vol. 10, *Neurotherapeutics*. 2013. p. 486–97.
15. Harris SL, Levine AJ. The p53 pathway: Positive and negative feedback loops. Vol. 24, *Oncogene*. 2005. p. 2899–908.
16. Yamada Y. Nucleic acid drugs—Current status, issues, and expectations for exosomes. Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021.
17. Hong DS, Kang YK, Borad M, Sachdev J, Ejadi S, Lim HY, et al. Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2020 May 26;122(11):1630–7.
18. Akinc A, Maier MA, Manoharan M, Fitzgerald K, Jayaraman M, Barros S, et al. The Onpatro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs. Vol. 14, *Nature Nanotechnology*. Nature Research; 2019. p. 1084–7.
19. Keam SJ. Inotersen: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Sep 1;78(13):1371–6.
20. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:73–80.
21. Kulkarni JA, Witzigmann D, Thomson SB, Chen S, Leavitt BR, Cullis PR, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics. Vol. 16, *Nature Nanotechnology*. Nature Research; 2021. p. 630–43.
22. Heller LC, Heller R. In Vivo Electroporation for Gene Therapy [Internet]. Vol. 17, *HUMAN GENE THERAPY*. 2006. Available from: <http://www.moffitt>.
23. Herweijer H, Wolff JA. Progress and prospects: Naked DNA gene transfer and therapy. Vol. 10, *Gene Therapy*. 2003. p. 453–8.

24. Tianqi Wang, Yanan Fu, Shengjie Sun, Chenyi Huang, Yunfei Yi, Junqing Wang, Yang Deng, Meiyong Wu, Exosome-based drug delivery systems in cancer therapy, *Chinese Chemical Letters*, 2023
25. Lachmann RH. Herpes simplex virus-based vectors. Vol. 85, *International Journal of Experimental Pathology*. 2004. p. 177–90.
26. Wells DJ. Gene therapy progress and prospects: Electroporation and other physical methods. Vol. 11, *Gene Therapy*. 2004. p. 1363–9.
27. Slade N. Viral vectors in gene therapy. In: *Periodicum Biologorum*. 2001. p. 139–43.
28. *Electroporation Gene Therapy New Developments In Vivo and In Vitro*.
29. Liang HD, Tang J, Halliwell M. Sonoporation, drug delivery, and gene therapy. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010 Feb 1;224(2):343–61.
30. *Cytokine Gene Therapy of Cancer Using Gene Gun*.
31. Marconi P, Argnani R, Epstein AL, Manservigi R. HSV as a vector in vaccine development and gene therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2009;655:118–44.
32. Yang Y, Li Q, Guo X, Tu J, Zhang D. Mechanisms underlying sonoporation: Interaction between microbubbles and cells. *Ultrason Sonochem*. 2020 Oct 1;67.
33. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2021.
34. Wang X, Zhao X, Zhong Y, Shen J, An W. Biomimetic Exosomes: A New Generation of Drug Delivery System. Vol. 10, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
35. Rinaldi L, Folliero V, Palomba L, Zannella C, Isticato R, Francia R Di, et al. Sonoporation by microbubbles as gene therapy approach against liver cancer [Internet]. 2018. Available from: www.oncotarget.com
36. Russell SR, Drack A V., Cideciyan A V., Jacobson SG, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, et al. Intravitreal antisense oligonucleotide sepirofen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial. *Nat Med*. 2022 May 1;28(5):1014–21.
37. Fan Z, Kumon RE, Deng CX. Mechanisms of microbubble-facilitated sonoporation for drug and gene delivery. Vol. 5, *Therapeutic Delivery*. Newlands Press Ltd; 2014. p. 467–86.
38. Limera C, Sabbadini S, Sweet JB, Mezzetti B. New biotechnological tools for the genetic improvement of major woody fruit species. Vol. 8, *Frontiers in Plant Science*. Frontiers Media S.A.; 2017.
39. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Vol. 359, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2018.
40. Anzalone A V., Koblan LW, Liu DR. Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. Vol. 38, *Nature Biotechnology*. Nature Research; 2020. p. 824–44.
41. Liu G, Lin Q, Jin S, Gao C. The CRISPR-Cas toolbox and gene editing technologies. Vol. 82, *Molecular Cell*. Cell Press; 2022. p. 333–47.

42. Uddin F, Rudin CM, Sen T. CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
43. Scheller EL, Krebsbach PH. Gene therapy: Design and prospects for craniofacial regeneration. Vol. 88, *Journal of Dental Research*. 2009. p. 585–96.
44. Niidome T, Huang L. Gene therapy progress and prospects: Nonviral vectors. Vol. 9, *Gene Therapy*. 2002. p. 1647–52.
45. Fda, Cber. Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance->
46. Gonçalves GAR, Paiva R de MA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Vol. 15, *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2017. p. 369–75.
47. Arjmand B, Larijani B, Sheikh Hosseini M, Payab M, Gilany K, Goodarzi P, et al. The horizon of gene therapy in modern medicine: Advances and challenges. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. p. 33–64.

فصل دوم

۲ فصل دوم: تبیین اهمیت راهبردی ژن درمانی

۲-۱ اهمیت ژن درمانی در اسناد مؤسسات جهانی و همایش‌ها

۲-۱-۱ همایش سالانه انجمن سلول درمانی و ژن درمانی آمریکا

بیست و ششمین نشست سالانه ژن و سلول درمانی در ۲۰-۱۶ ماه می ۲۰۲۳ در لس آنجلس آمریکا برگزار شده است. کارشناسان و فعالان مهم حوزه سلول درمانی و ژن درمانی در صنعت و دانشگاه در این همایش حضور داشته و یافته‌ها و تحقیقات اخیر خود را به اشتراک می‌گذارند. بیش از ۱۶۰۰ خلاصه مقاله در این همایش ارائه گردیده است. خلاصه‌ای اجمالی از موارد ارائه شده در این نشست در ادامه ذکر می‌شود.

در این نشست کمپانی‌هایی نظیر Ultragenyx، Regeneron، BioMarin، UniQure، Novartis، Boehringer، Sanofi، AstraZeneca، Alnylam، Ingelheim، Asklepios و ... مراکزی نظیر City of hope، مرکز ژن درمانی San Raffaele در ایتالیا، مرکز ژن درمانی Horae، موسسه ملی سلامت (NIH) آمریکا و مراکز متعدد دانشگاهی و بیمارستانی به ارائه مطالب مختلفی در این حوزه از جمله موارد زیر پرداخته‌اند.

۱- مطالعات کلینیکال تراپال که مثال‌هایی از آن در جدول زیر آورده شده است:

جدول ۲-۱: مطالعات کلینیکال تراپال مطرح شده در همایش ASGC

Glycogen Storage Disease Type IA (GSDIA)	Phase 1/2 Clinical Trial	AAV8-Mediated, Liver- Directed Gene Therapy	NCT03517085
Mucopolysaccharidosis type I Hurler (MPSIH)	phase I/II HSPC-GT trial	autologous HSPC genetically modified to overexpress human IDUA	NCT03488394
Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency	Phase 1/2 dose escalation trial	MR-guided delivery of adeno-associated virus serotype 2 (AAV2)-hAADC to the bilateral midbrain	
Adenosine Deaminase Deficiency	post-marketing experience up to 5 years of follow-up	Strimvelis (approved in 2016 in the EU)	NCT03478670
Liver cancer	four phase I studies	- Glypican 3 (GPC3)-CAR T cells - the same CAR with IL15 co-expression	NCT02932956 NCT02905188 NCT04377932 NCT05103631
Danon disease (DD)	phase 1 trial	AAV9.LAMP2B	NCT03766386

Tay-Sachs Disease (TSD, HEXA mutation) and Sandhoff disease (SD, HEXB mutation)	Clinical Dose-Response Relationship and Safety Profile of rAAVrh8-HexA/HexB	rAAVrh8-HexA/HexB	
Pyruvate kinase deficiency (PKD)	A global Phase 1 clinical trial	RP-L301 (Lentiviral Mediated Gene Therapy)	NCT04105166

۲- مهندسی کپسید AAV با اهداف اصلاح پاسخ ایمنی، هدایت پارتيكل‌های ویروسی به عضلات اسکلتی و سیستم عصبی مرکزی از طریق کونژوگه کردن آنتی‌بادی اختصاصی به کپسید ویروس، ژن‌درمانی به سلول‌های قلبی

۳- مهندسی ژنوم ویروس AAV با اهداف افزایش کارایی ترنسداکشن

۴- معرفی کپسیدهای جدید AAV با روش‌های directed evolution یا rational design

۵- از آنجایی که وجود آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده یکی از چالش‌های استفاده از AAV در ژن‌درمانی می‌باشد که منجر به ممانعت از ترنسداکشن کارآمد می‌گردد و بیماران واجد شرایط ژن‌درمانی را محدود می‌کند، مطالعات زیادی با هدف کاهش اثر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده انجام شده است:

- انکپسوله کردن ویروس AAV در وزیکول‌های خارج سلولی (EV-AAV) در ژن‌درمانی به قلب
- اگزوزوم‌های مهندسی شده حاوی AAV
- ایجاد کتابخانه‌ای از کپسید AAV9 از طریق جهش‌زایی در رزیدوهای سطحی و غربالگری واریانت‌های کپسید بر اساس اتصال به آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده

۶- توسعه ژن‌درمانی AAV برای بیماری‌های چشمی، عضلانی، کلیوی و CNS و شنوایی

۷- فرایند پایین‌دستی تولید وکتورهای AAV

کپسیدهای خالی، محصولات جانبی تولید AAV محسوب می‌شوند و وجودشان در تهیه فراورده‌های دارویی عموماً به دلیل عوارض ناشی از ایمنوژنیسیته و سمیت وابسته به دوز، نامطلوب در نظر گرفته می‌شود. بنابراین کنترل یا حذف کارآمد کپسیدهای خالی از طریق بهینه‌سازی مراحل بالادستی و یا جداسازی طی مراحل پایین‌دستی یک ملاحظه حیاتی برای تولیدکنندگان ژن‌درمانی است. این مورد یکی از موضوعات اصلی خلاصه مقالات در بخش پایین‌دستی است که در زیر به تعدادی از آن‌ها اشاره شده است:

- توسعه یک پلتفرم تخلیص کروماتوگرافی تبادل آنیون (AEX) با هدف کنترل نمودن کپسیدهای خالی و ارائه بازده و کیفیت بالا

- ارزیابی متد^۱ DG-AUC جهت کاراکتریزاسیون کمی وکتور AAV (ارزیابی size distribution با توجه به تشکیل پارتیکل‌های کامل، پارتیکل‌های حاوی بخشی از DNA و پارتیکل‌های خالی فاقد DNA در مراحل بالادستی)
 - ارزیابی روش توسعه گرادیان مرحله‌ای روی ستون‌های مونولیت تعویض آنیونی جهت غنی‌سازی پارتیکل‌های کامل AAV
 - مطالعات وسیع طراحی آزمایش (DOE^۲) برای غنی‌سازی کپسید کامل AAV با استفاده از پارامترهای متعدد پروسه نظیر pH، نمک‌های متعدد، مواد جانبی، سورفکتانت‌ها، پایدارکننده‌ها، اسمولیت‌ها
- ۸- تولید محصولات سلول درمانی
- درج ترنسژن CAR در جایگاه TRAC^۳ بدون نیاز به الکتروپوریشن با توسعه متد peptide-enabled RNP delivery for CRISPR engineering (PERC) همراه با AAV حامل الگوی ترمیم وابسته به همولوژی^۴ تحت پروموتور اندوژن. در این روش در مقایسه با روش درج رندوم به واسطه وکتور ویروسی، قدرت ضد توموری افزایش یافته است و کارایی درج TRAC-CAR تا ۷۵ درصد حاصل شده است.
 - استفاده از سیستم CRISPR/Cas9 جهت ایجاد سلول‌های CAR T عاری از ویروس^۵ و بهینه‌سازی با افزودن کوچک مولکول مهارکننده DNA-PK (Nedisertib) و دو محیط کشت TexMacs و Immunocult XF
 - بهبود کارایی ویرایش ژنومی و پوتنسی درون‌تنی سلول‌های CAR T از طریق تصویربرداری متابولیک نوری^۶ جهت شناسایی بازه زمانی بهینه نوکلئوفکشن
 - ایجاد سلول‌های CAR-NK و CAR-T با استفاده از روش غیر ویروسی ترنسپوزاز TcBusterTM
- ۹- درمان‌های نوکلئیک اسیدی نظیر آپتامرها، آنتی سنس اولیگونوکلوئوتیدها و ...

^۱ density gradient analytical ultracentrifugation

^۲ design of experiments

^۳ TCR alpha constant (*TRAC*) locus

^۴ homology-directed repair template

^۵ virus-free CRISPR CAR T cells

^۶ Optical Metabolic Imaging (OMI)

۲-۲ کلان‌روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه‌های داده مقالات علمی

۱-۲-۲ روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی

برای احصای روندهای پژوهشی در حوزه ژن‌درمانی از پایگاه داده اسکوپوس استفاده شد. پس از چند جستجوی مقدماتی در هر حوزه، مجموعه کلمات کلیدی که نماینده آن حوزه بودند شناسایی شدند و سپس اطلاعات و آمار هر حوزه علمی در قالب یک خروجی اکسل از پایگاه داده دریافت شد. تمام رشته‌های جستجو شده در جدول پیش رو آمده است.

جدول ۲-۲: رشته جستجوهای استفاده شده برای علم سنجی

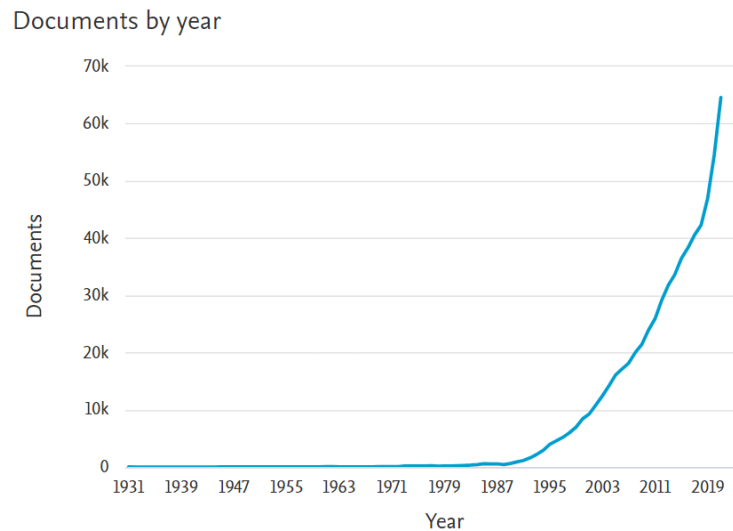
شماره	حوزه	رشته
۱	ژن‌درمانی	(TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*"))))
۲	کل مقالات	ALL (a*)
۳	کل مقالات علوم زیستی	(ALL(A*) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"AGRI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"ENVI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"NEUR")))
۴	وکتورهای ویروسی استفاده شده در ژن‌درمانی	TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND(("virus") OR "viral vector")
۵	adeno associated virus	(TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND(AAV OR "adeno associated virus")))
۶	adenovirus	TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("adenovirus" OR "adenoviral vector")
۷	herpes simplex virus	TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("herpes simplex virus" OR "hsv") OR "herpes vir*")
۸	retrovirus	TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("retrovirus" OR "retroviral vector")

TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("vaccinia"))	vaccinia	۹
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (lentivirus OR "lentiviral"))	lentivirus	۱۰
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"))	نانوذرات لیپیدی و لیپوزوم ها	۱۱
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (electroporation OR electrotransfection))	الکتروپوریشن	۱۲
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("sirna" OR "mirna" OR "micro RNA" OR "microRNA" OR " antisense oligonucleotid*"))	داروهای نوکلئیک اسیدی بجز mRNA	۱۳
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("mrna" OR "messenger RNA" OR "messengerRNA"))	mRNA	۱۴
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (("CRISPR") OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat"))	CRISPR	۱۵
TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*"))AND "cell therap*")	سلول درمانی با سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی	

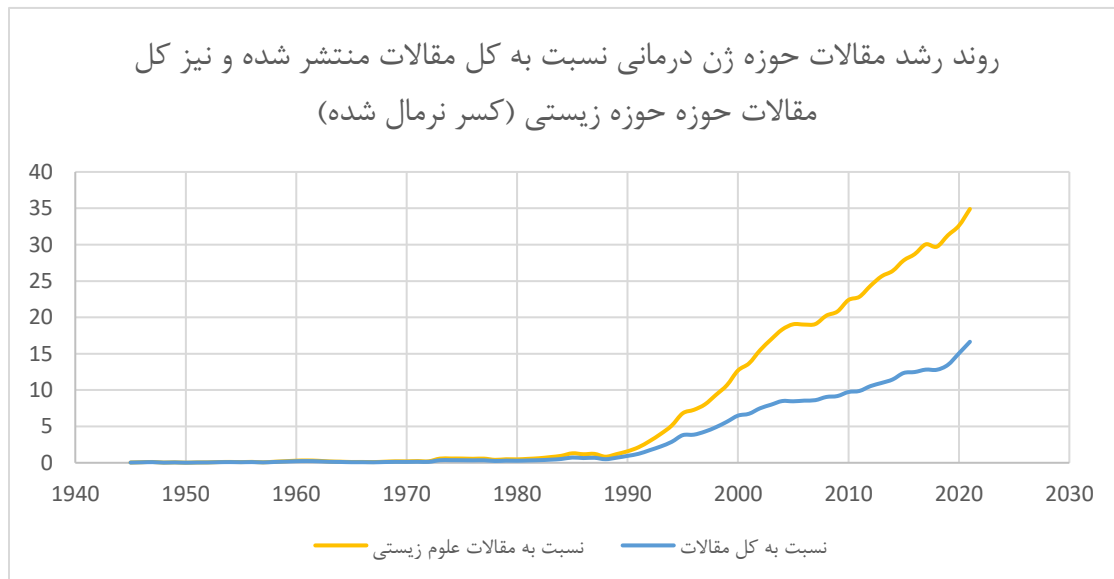
۲-۱-۲-۱ وضعیت تحقیقات ژن درمانی در جهان و ایران

بر اساس نتایج رشته جست و جوی شماره ۱، حوزه ژن‌تراپی با سرعت بسیار بالایی در حال رشد است. در کل تاکنون حدود ۶۷۰ هزار سند علمی در این حوزه منتشر شده است. شکل ۲-۱، تعداد مقالات این حوزه را از سال ۱۹۵۵ تا ۲۰۲۲ نشان می‌دهد. از سال ۲۰۰۷ جهش چشمگیری در تعداد مقالات این حوزه رخ داده است. همچنین از سال ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۱ این رشد شتاب بیشتری گرفته است. شایان ذکر است تعداد کل مقالات علمی منتشر شده و همچنین تعداد کل مقالات علمی منتشر شده مرتبط با علوم زیستی نیز روند رو به رشدی داشته‌اند. از این رو برای اثبات رشد معنادار حوزه ژن‌تراپی، تعداد مقالات این حوزه در هر سال به تعداد کل مقالات در آن سال تقسیم

شد. نتیجه در شکل ۲-۲ قابل مشاهده است و همانطور که مشخص است این حوزه شتاب معناداری نسبت به کل حوزه علوم زیستی دارد.

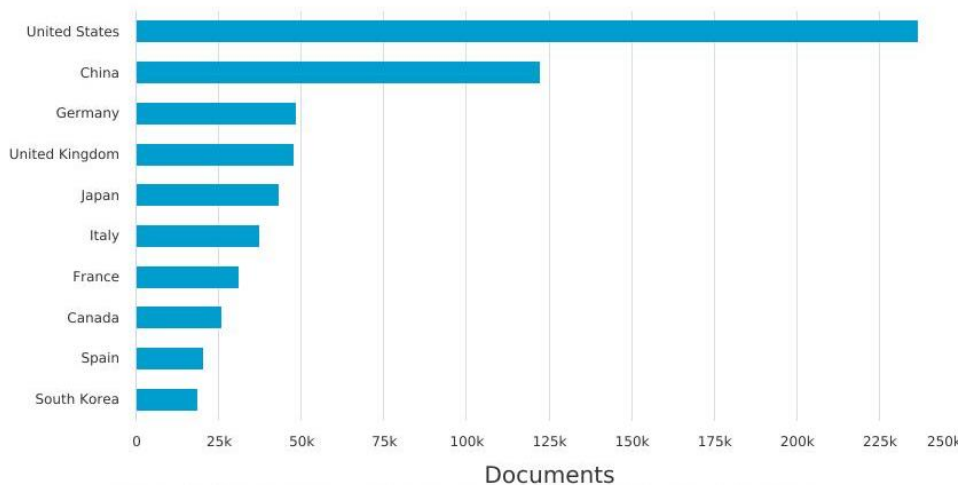


شکل ۲-۱: روند صعودی مقالات حوزه ژن درمانی در جهان



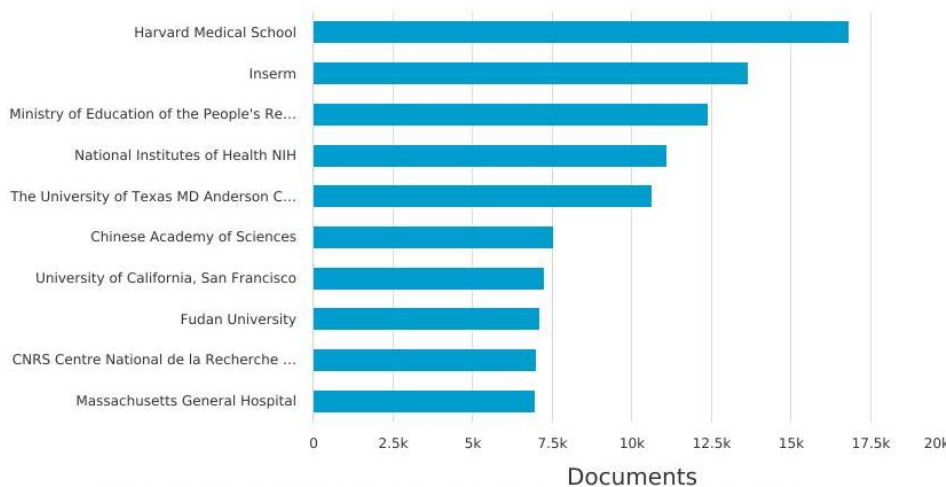
شکل ۲-۲: روند رشد مقالات ژن درمانی نسبت به کل مقالات. رشد حوزه ژن درمانی نسبت به کل مقالات این حوزه به طور معناداری شتاب بیشتری دارد.

کشورها و موسسات پیشرو در تولید علم در این حوزه به ترتیب در شکل ۲-۳ و ۲-۴ دیده می‌شوند. ایالات متحده آمریکا با اختلاف در این زمینه پیشرو می‌باشد. همچنین دانشکده پزشکی هاروارد، موسسه Inserm در فرانسه، موسسه سلامت ملی آمریکا (NIH) و مرکز تحقیقات سرطان MD Anderson دانشگاه تگزاس چهار موسسه برتر در میان ارجاعات مشاهده شده در این حوزه هستند.



Copyright © 2024 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.

شکل ۲-۳: کشورهای برتر به ترتیب تعداد مقالات در حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

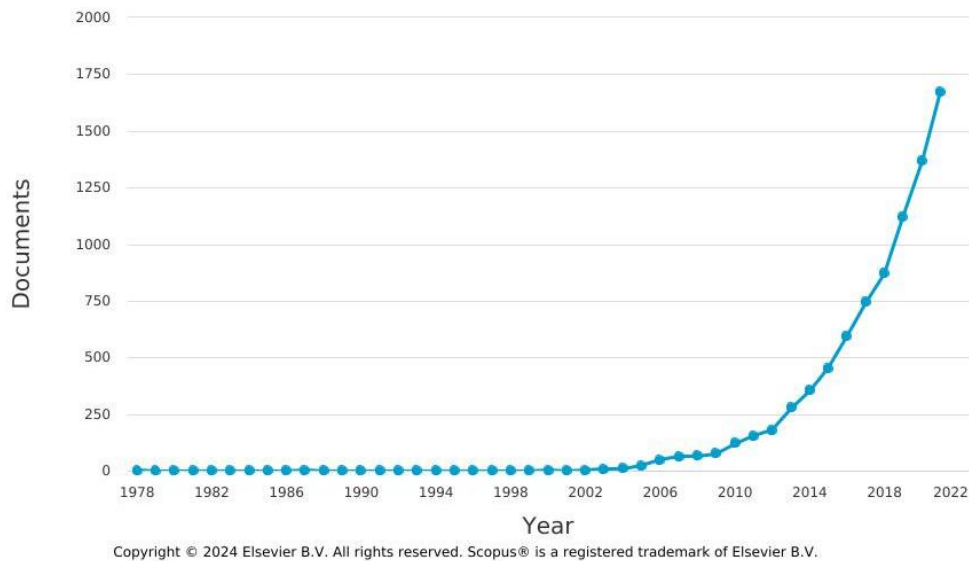


Copyright © 2024 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.

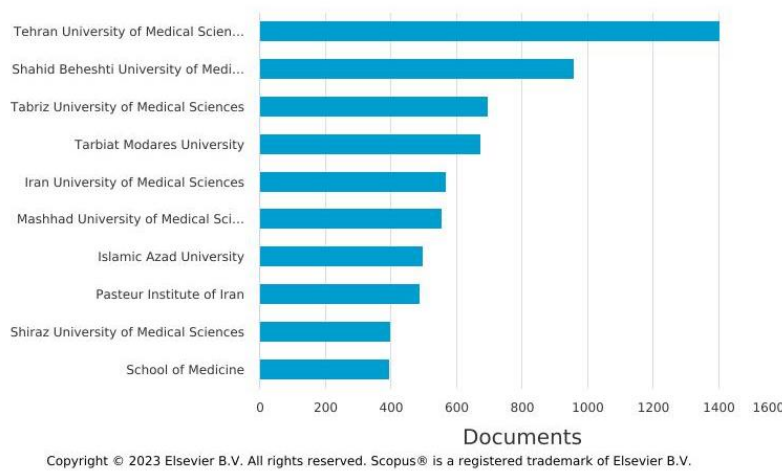
شکل ۲-۴: موسسات برتر به ترتیب تعداد مقالات در حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

سهم ایران از کل مقالات این حوزه ۱,۴۵ درصد است و رتبه ۱۶ ام در جهان را داراست. با محدود کردن اسناد علمی به مقالات پژوهشی رتبه ایران به ۱۸ ام دنیا نزول می‌کند و سهم ایران ۱,۴۱ درصد می‌شود. شکل زیر روند

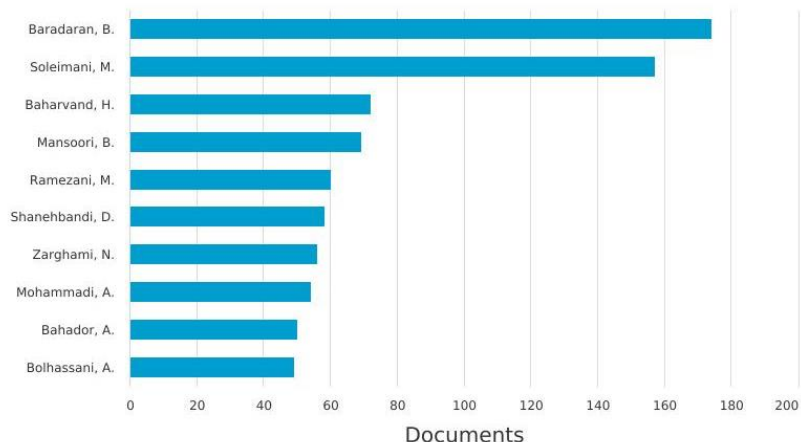
صعودی تعداد مقالات این حوزه در ایران را نمایش می‌دهد. شتاب رشد تولید اسناد علمی در ایران نیز مطابق با جهان در سال ۲۰۱۸ افزایش یافته است. موسسات برتر کشور در این حوزه عبارتند از: دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی، تبریز و دانشگاه تربیت مدرس. دکتر بهزاد برادران از دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دکتر مسعود سلیمانی، دکتر حسین بهاروند از پیشگامان تحقیقات مربوط به ژن‌درمانی در ایران هستند.



شکل ۵-۲: روند صعودی مقالات ژن‌درمانی در ایران



شکل ۶-۲: موسسات برتر تحقیقات حوزه ژن‌درمانی در ایران

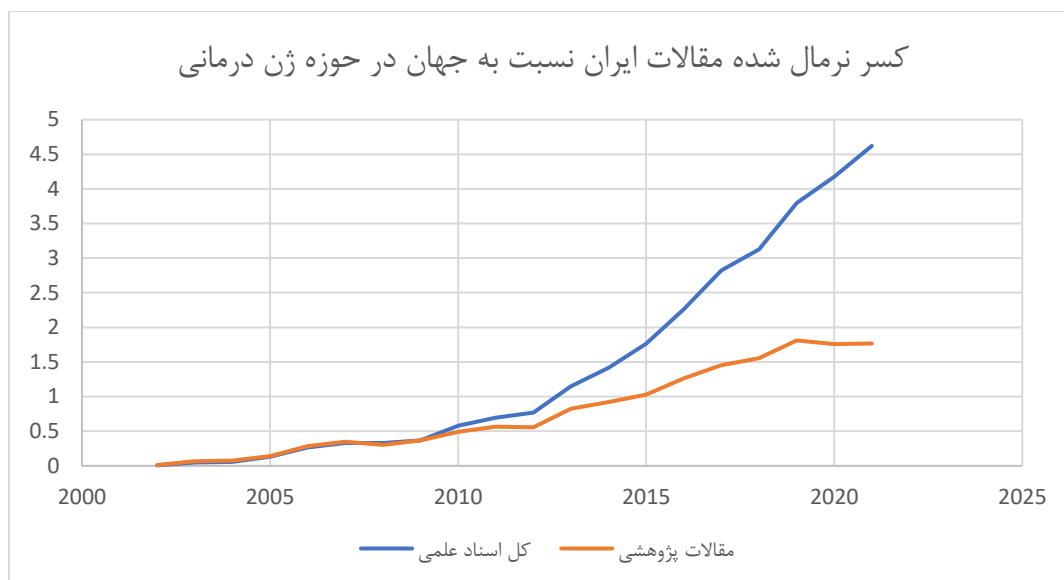


Copyright © 2023 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.

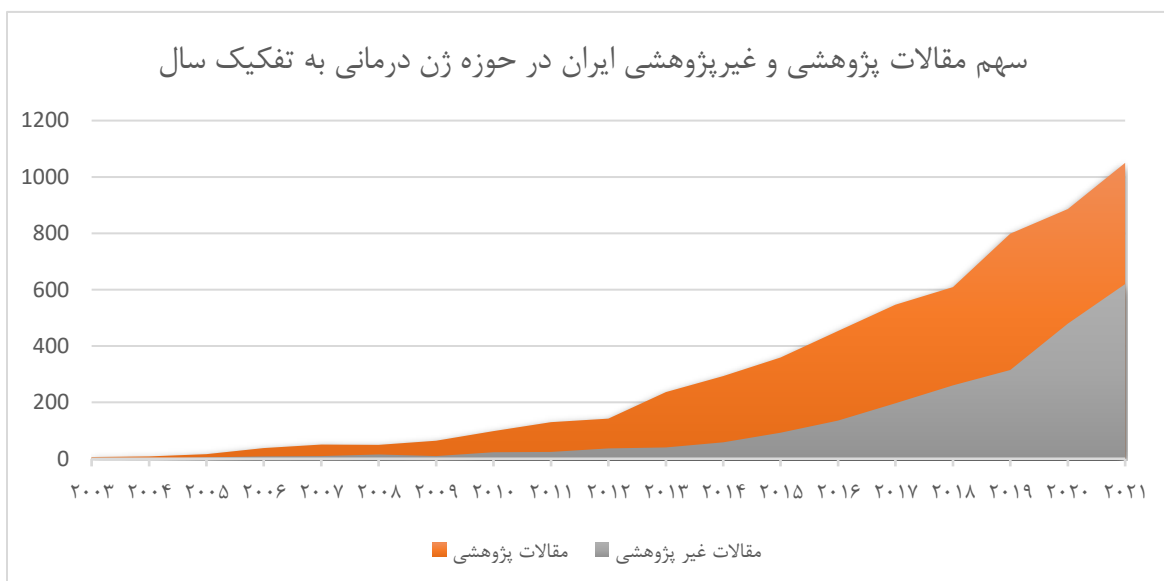
شکل ۷-۲: اساتید برتر حوزه ژن‌درمانی در ایران

۲-۱-۲-۲ رشد مقالات پژوهشی ایران نسبت به جهان

با تقسیم تعداد کل مقالات ایران به مقالات جهان و نیز تقسیم مقالات پژوهشی (article) ایران نسبت به مقالات پژوهشی جهان نمودار زیر ترسیم شد. این نمودار نشان دهنده رشد اسناد علمی ایران نسبت به جهان در حوزه ژن‌درمانی به ویژه از سال ۲۰۱۲ می‌باشد. سرعت رشد مقالات پژوهشی از سال ۲۰۱۹ تقریباً برابر با سرعت رشد جهانی شده است، در حالیکه قبل از آن انتشار مقالات پژوهشی ایران با سرعت بالاتری نسبت به جهان در حال صعود بوده است. این در حالی است که سرعت رشد کل مقالات ایران نسبت به جهان از سال ۲۰۱۹ همچنان صعودی است. هم‌چنین کشور در بازه سال ۲۰۱۸ تا ۲۰۱۹ بیشترین شتاب را در رشد تعداد مقالات پژوهشی و غیر پژوهشی نسبت به جهان داشته است. نتایج حاکی از آن است که سرعت رشد مقالات پژوهشی کشور از سال ۲۰۱۹ نسبت به جهان تقریباً ثابت شده است اما سرعت نسبی رشد مقالات پژوهشی و غیر پژوهشی در کشور همچنان از جهان بیشتر است. واضح است که این تفاوت با انتشار سایر اسناد علمی مانند مقالات مروری رخ داده است و سرعت انتشار مقالات پژوهشی از این سال در کشور نسبت به قبل روندی نزولی داشته است. برای درک بهتر سهم مقالات پژوهشی و غیر پژوهشی ایران نمودار ترسیم شد. هر چند روند رشد مقالات پژوهشی نسبت به جهان ثابت شده است اما شواهد نشان دهنده نسبت بالاتر مقالات پژوهشی به مروری کشور در حوزه ژن‌درمانی است.



شکل ۸-۲: نمودار نسبت نرمال شده مقالات ایران به جهان در حوزه ژن درمانی



شکل ۹-۲: سهم مقالات پژوهشی و مقالات غیر پژوهشی از کل مقالات منتشر شده در کشور در حوزه ژن درمانی

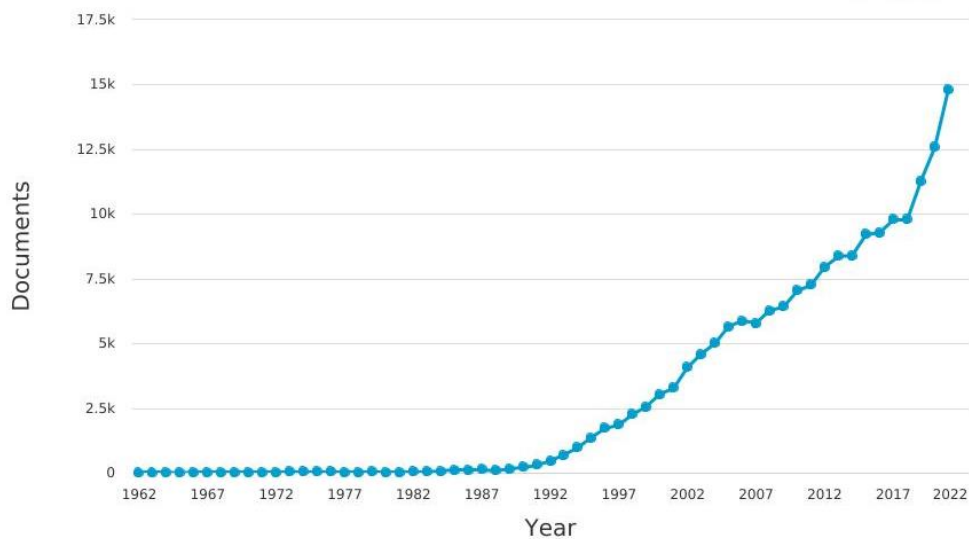
۳-۱-۲-۲ بررسی روندهای پژوهشی ژن درمانی به تفکیک هر حوزه در جهان و ایران

در ادامه کلیدواژه‌های اختصاصی هر زیرحوزه انتخاب شدند و روند رشد اسناد علمی هر کدام با استفاده از پایگاه داده اسکوپوس بررسی شد. ابتدا کل بخش دلیوری به طور مجزا بررسی شد. سپس وکتورهای ویروسی به طور کلی و نیز هر ویروس به طور مجزا، روش الکتروپوریشن، روش استفاده از نانوذرات لیپیدی و لیپوزومها، داروهای نوکلئیک اسیدی شامل siRNA، miRNA و آنتی سنس الیگو نوکلئوتید (ASO)، فناوری استفاده از mRNA.

اصلاح ژنوم با استفاده از CRISPR و نیز سلول‌درمانی با سلول‌های مهندسی شده به تفکیک سال بررسی شدند. در ادامه تعداد مقالات هر کدام از حوزه‌های ذکر شده در جهان و وضعیت آن حوزه در ایران آورده می‌شود.

۱-۳-۱-۲ سیستم‌های انتقال ژن

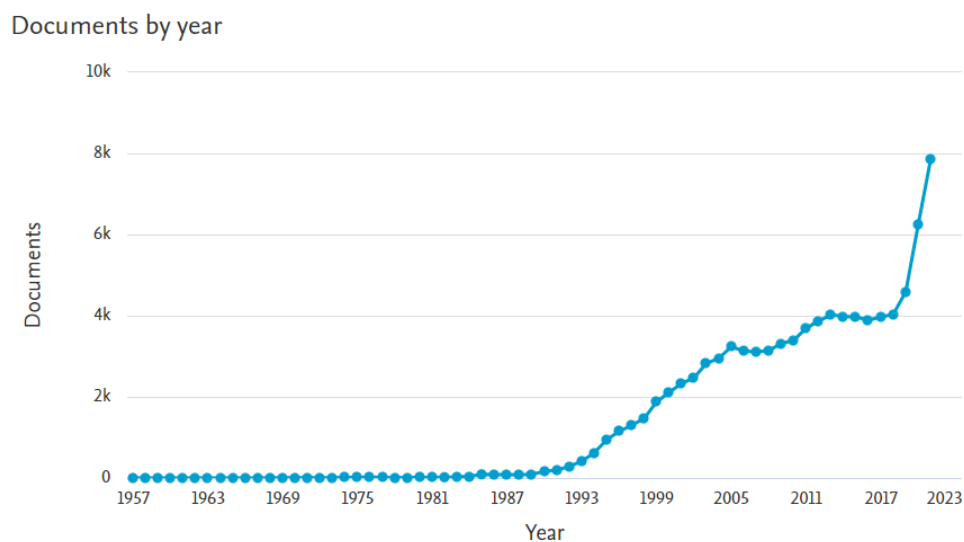
از میان کل حوزه ژن‌درمانی با محدود کردن رشته جستجوی اول با واژه Delivery یا *transf، حدود ۲۰۴ هزار مقاله به مبحث سیستم‌های انتقال اشاره کرده‌اند. نمودار زیر روند صعودی رشد مقالاتی که با کلید واژه دلیوری جستجو شده‌اند را نشان می‌دهد. از سال ۲۰۱۸ این حوزه شتاب بیشتری گرفته است.



Copyright © 2024 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.

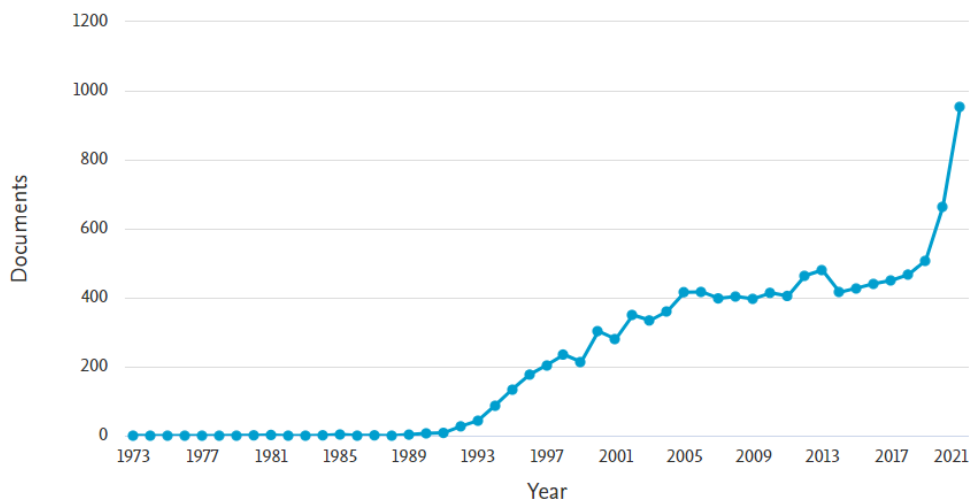
شکل ۱۰-۲: مقالات مربوط به سیستم‌های دلیوری در حوزه ژن‌درمانی

به طور خاص نانوذرات لیپیدی و لیپوزوم‌ها، الکتروپوریشن و وکتورهای ویروسی نیز با رشته جستجوهای مشخص شده در جدول جستجو شدند و نمودارهای زیر روند رشد این مقالات را نشان می‌دهند. ویروس‌ها و وکتورهای ویروسی در این حوزه حدود ۱۰۳ هزار، نانوذرات لیپیدی و لیپوزوم‌ها حدود ۱۳ هزار و الکتروپوریشن حدود ۴,۵ هزار مقاله در حوزه ژن‌درمانی منتشر شده است. با توجه به نمودارهای زیر همه روش‌های بررسی شده پس از یک دوره ثابت در سالهای حدود ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۸، در سال ۲۰۱۸ شتاب رشد زیادی داشته‌اند و تعداد مقالات تا پایان سال ۲۰۲۱ تقریباً دو برابر شده است. البته این میزان شتاب در کل فضای ژن‌درمانی نیز دیده می‌شود اما در مورد روش‌های دلیوری این شتاب پس از یک دوره وقفه جالب توجه است. می‌توان بروز پاندمی کرونا و نیز مجوز گرفتن تعدادی از درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید و ژن‌درمانی را در افزایش تحقیقات در فضای سیستم‌های دلیوری در ژن‌درمانی موثر دانست. حوزه ویروس‌ها و وکتورهای ویروسی بیشترین تعداد مقاله را در بین سه روش ذکر شده دارد. همچنین در این حوزه در سال ۲۰۱۰ تا سال ۲۰۱۳ نیز یک رشد خفیف مشاهده می‌شود.



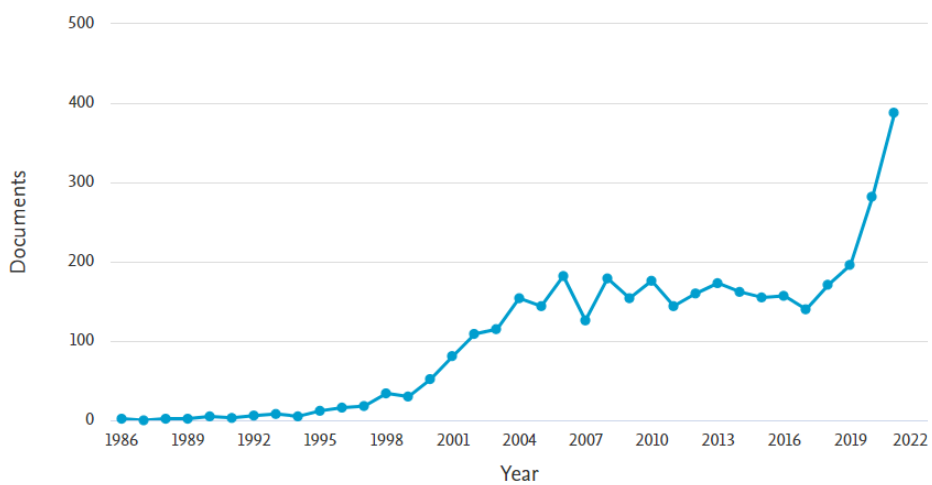
شکل ۱۱-۲: مقالات مربوط به ویروس و وکتورهای ویروسی در ژن‌درمانی

Documents by year



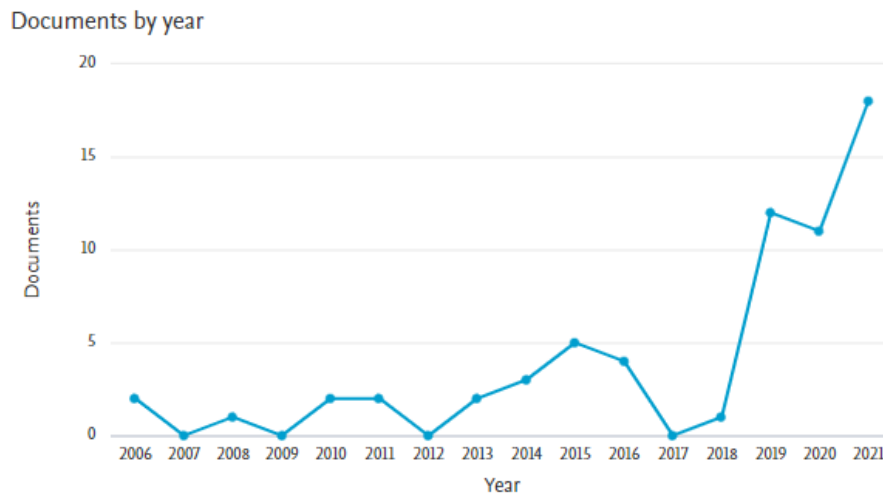
شکل ۱۲-۲: مقالات مربوط به لیپوزوم و نانوذرات لیپیدی در ژن درمانی

Documents by year



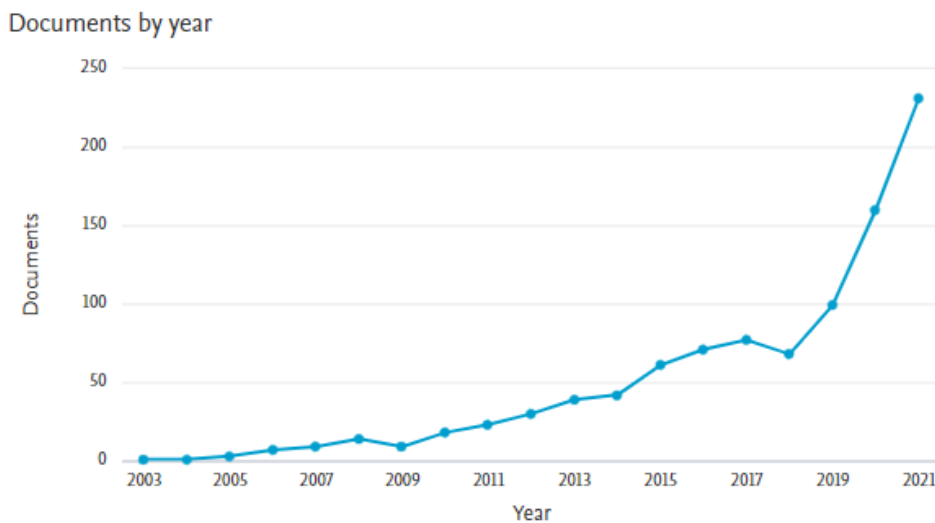
شکل ۱۳-۲: مقالات مربوط به استفاده از روش‌های الکتروپوریشن در ژن درمانی

در ایران تعداد مقالات در سه حوزه استفاده از الکتروپوریشن در ژن‌درمانی ۸۶ مقاله است و سه نفر برتر آن به ترتیب دکتر برادران از علوم پزشکی تبریز، دکتر مولا از تربیت مدرس و دکتر بوالحسنى از انستیتو پاستور ایران هستند.



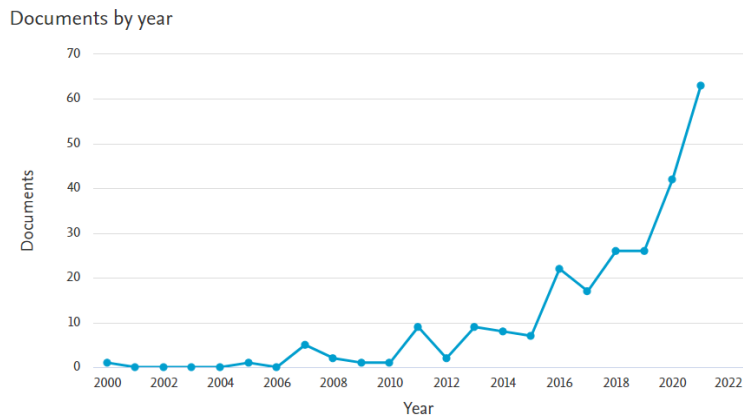
شکل ۱۴-۲: مقالات الکتروپوریشن در حوزه ژن‌درمانی در ایران

در حوزه ویروس و وکتورهای ویروسی ۱۲۷۴ مقاله در ایران در حوزه ژن‌درمانی ثبت شده است. روند رشد تعداد مقالات این حوزه در ایران نیز مشابه سیر جهانی، از سال ۲۰۱۸ شتاب بالایی گرفته است. دکتر اعظم بوالحسنى از انستیتو پاستور، دکتر علویان از دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله و دکتر نیما رضایی از دانشگاه علوم پزشکی تهران نفرات برتر این حوزه هستند.



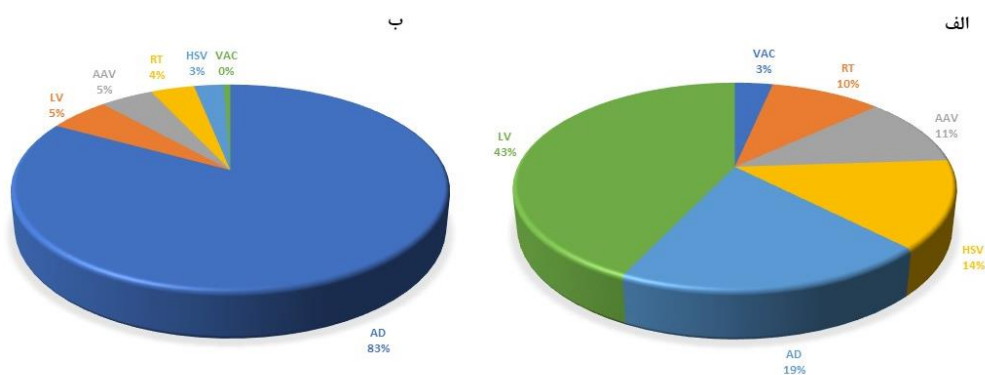
شکل ۱۵-۲: مقالات مربوط به استفاده از ویروس و وکتورهای ویروس در حوزه ژن‌درمانی در ایران

در حوزه استفاده از نانوذرات لیپیدی و نانولیپوزومها ۳۵۷ مقاله در ایران منتشر شده است. روند رشد این حوزه نیز در ایران صعودی بوده است. نفرات برتر این حوزه دکتر محمودرضا جعفری، دکتر علی بدایی و دکتر امیرحسین صاحبکار از دانشگاه علوم پزشکی مشهد هستند.



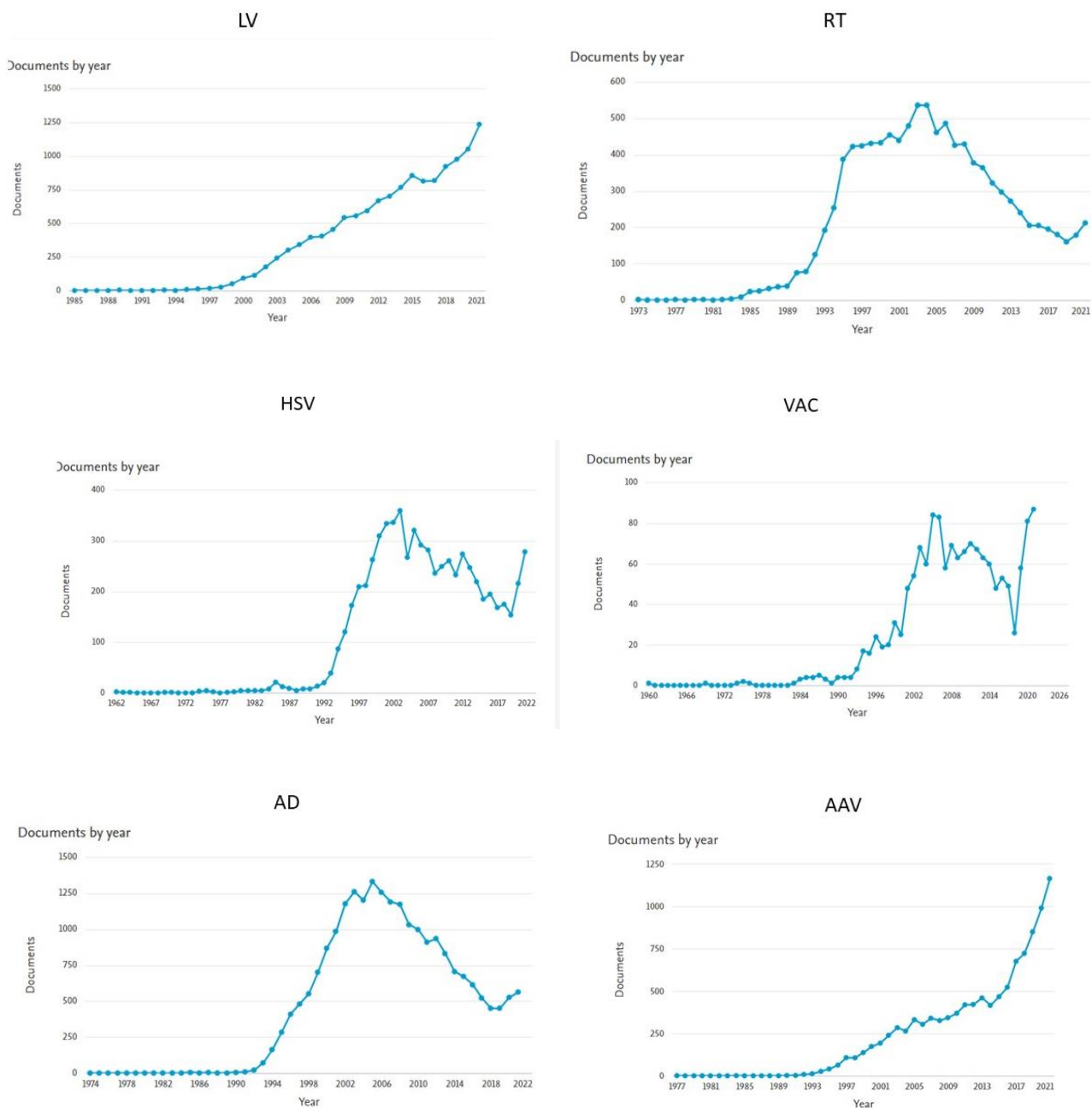
شکل ۱۶-۲: مقالات مربوط به استفاده از نانوذرات لیپیدی و لیپوزومها در حوزه ژن درمانی در ایران

گروه‌های مختلف ویروسی نیز با استفاده از رشته جستجوهای ۵ تا ۱۰ به طور مجزا بررسی شدند. درصد وکتورهای ویروسی استفاده شده در تحقیقات ژن درمانی در ایران و جهان نیز مشخص شد (شکل ۱۷-۲). در جهان استفاده از ادنوویروس بیشترین سهم را دارد در حالیکه در ایران لنتی ویروس‌ها پیشتاز هستند. لنتی ویروسها در جهان رتبه دوم را دارند. در ایران ویروس هرپس سیمپلکس در جایگاه سوم بعد از ادنو ویروسها قرار گرفته است. در حالیکه این ویروس در جهان در رتبه پنجم، کمترین استفاده را قبل از واکسینیا داشته است. رتروویروسها در ایران در رتبه پنجم و در جهان در رتبه چهارم قرار دارند. سهم ویروس واکسینیا هم در ایران و هم در جهان کمترین است.



شکل ۱۷-۲: نسبت وکتورهای ویروسی استفاده شده در تحقیقات ژن درمانی، الف) ایران، ب) جهان. AD:adenovirus, VAC: vaccinia, RT: retrovirus, AAV: adeno associated virus, HSV: herpes simplex virus, LV: lentivirus

در ادامه روند انتشار مقالات مربوط به هرکدام از این دسته‌ها به ترتیب در نمودارهای زیر آمده است.

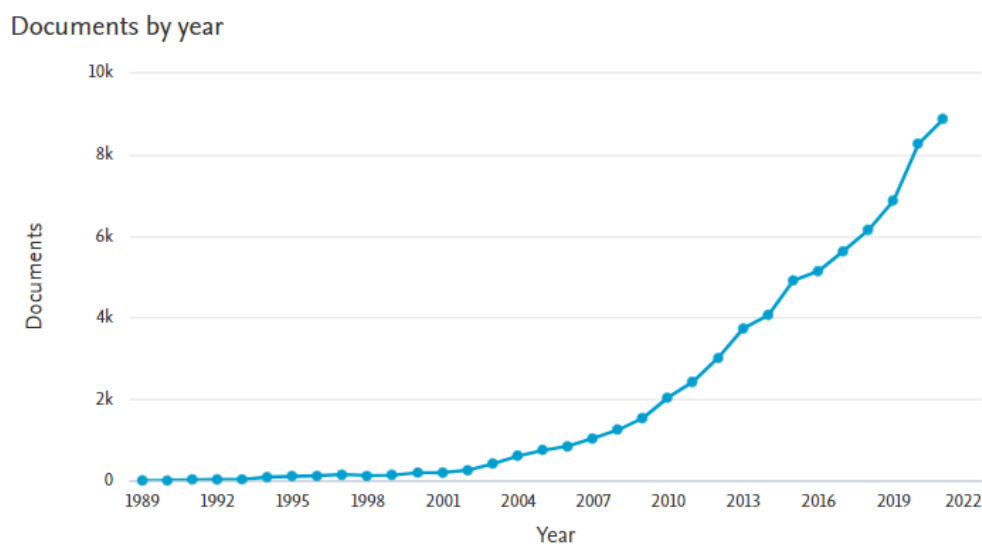


شکل ۱۸-۲: روند تحقیقات مربوط به وکتورهای مختلف ویروسی در تحقیقات ژن درمانی، AD:adenovirus, VAC: vaccinia, RT: retrovirus, AAV: adeno associated virus, HSV: herpes simplex virus, LV: lentivirus

ادنوویروس با وجود اینکه بیشترین سهم را در تحقیقات این حوزه دارد اما از سال ۲۰۰۶ پس از یک صعود، روندی نزولی را آغاز کرد. سپس مجدداً از سال ۲۰۱۸ با شیب کمتری صعود کرده است. در مقابل AAV از اواخر قرن بیستم تقریباً روند صعودی منظمی را تاکنون داشته است. این سیر صعودی از سال ۲۰۱۵ شتاب بیشتری نیز گرفته است. هر چند سهم تحقیقات این ویروس در جهان رتبه بالایی ندارد، اما سیر رشد آن نوید از آینده روشنی می‌دهد. لنتی ویروس‌ها نیز روندی مشابهی را طی کرده‌اند. به طوریکه از اوایل قرن ۲۱ با روند منظمی صعود کرده‌اند و در سال ۲۰۱۸ پس از یک افول نسبی مجدداً با شتاب خوبی رشد کرده‌اند. ویروس‌های هرپس، واکسینیا و رتروویروس نیز پس از یک قله در اوایل قرن ۲۱، نزول کرده‌اند و مجدداً در سال ۲۰۱۸ تحقیقات در این سه حوزه نیز افزایش یافته است.

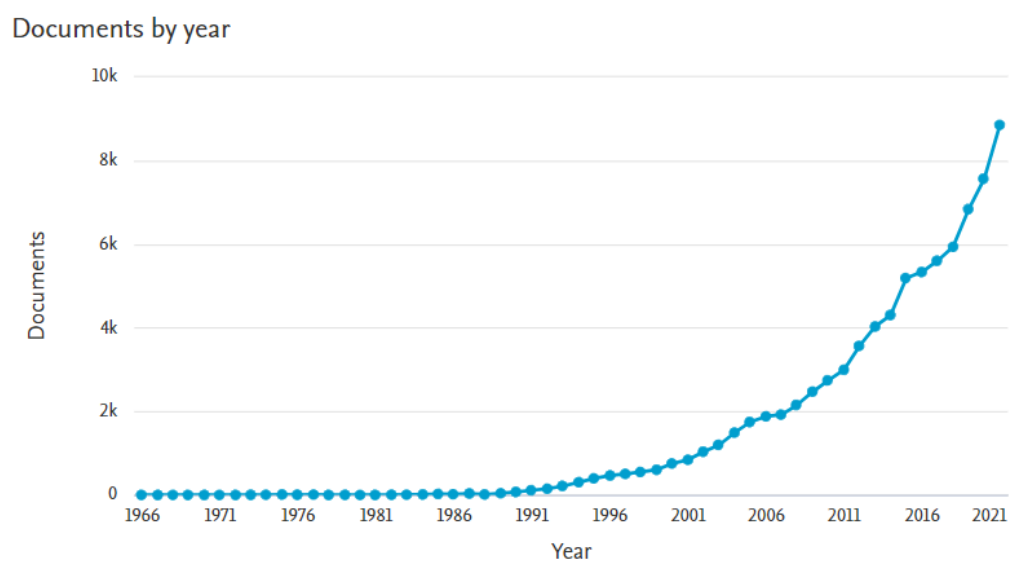
۲-۳-۱-۲-۲ داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

siRNA، miRNA و ASOها در دسته داروهای نوکلئیک اسیدی با رشته جستجوی شماره ۱۳ در اسکوپوس جستجو شد. حدود ۸۲ هزار مقاله در این دسته در جهان منتشر شده است که سهم ایران ۲,۷ درصد است. مقالات این حوزه روندی صعودی را تجربه کرده‌اند. این روند در سال ۲۰۱۹ شتاب بیشتری را نشان می‌دهد. در ایران نیز این حوزه روند مشابهی دیده می‌شود. از میان ایرانیان دکتر برادران از علوم پزشکی تبریز، دکتر سلیمانی از تربیت مدرس و دکتر منصوری از انستیتو ویستار در فیلادلفیا از برتران این حوزه هستند.



شکل ۱۹-۲: مقالات حوزه داروهای نوکلئیک اسیدی siRNA، miRNA، ASO

lncRNAها در ژن‌درمانی با رشته جستجوی شماره ۱۴ جستجو شدند. حدود ۹۷ هزار مقاله در این دسته در جهان منتشر شده است که از کل دسته قبل نیز بیشتر است. روند انتشار مقالات این حوزه نیز صعودی است. در سال ۲۰۱۴ شتاب بیشتری در نمودار مشاهده میشود و مجدداً سرعت رشد کمی کاهش پیدا می‌کند. دوباره از سال ۲۰۱۸ شاهد شتابی دیگر در رشد مقالات این حوزه هستیم. سهم ایران در این حوزه حدود ۲ درصد است و روندی صعودی دارد. افراد ایرانی برتر این حوزه نیز دکتر برادران، دکتر منصوری و دکتر سلیمانی هستند.

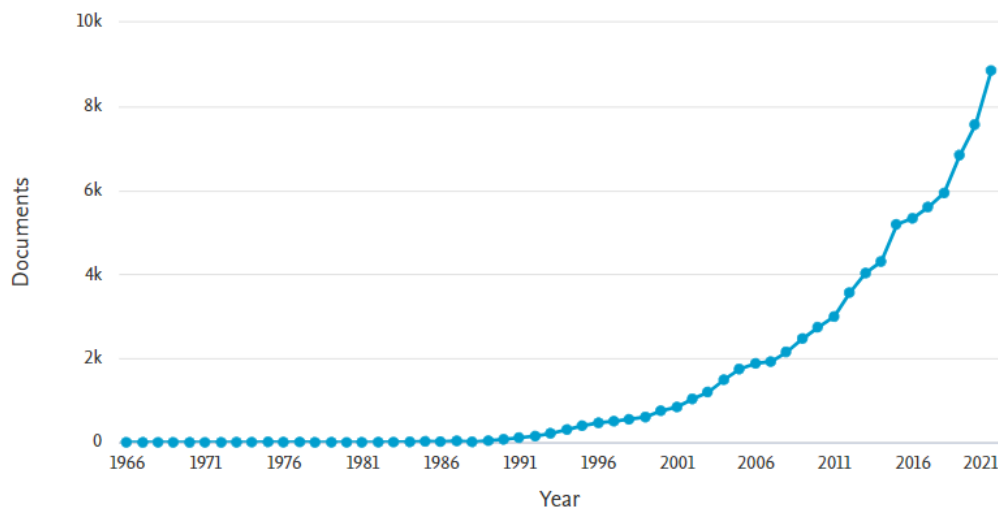


شکل ۲۰-۲: مقالات مربوط به mRNA در حوزه ژن‌درمانی در جهان

۳-۳-۱-۲-۲ روش‌های اصلاح ژنوم مبتنی بر سیستم کریسپر

موارد ژن‌درمانی که از کریسپر استفاده کرده‌اند با استفاده از رشته جستجوی شماره ۱۵ جستجو شدند. حدود ۱۴ هزار مقاله در این بخش منتشر شده است که سهم ایران از آن حدود ۱,۵ درصد است. روند رشد مقالات این حوزه در جهان نیز صعودی است و در سال ۲۰۱۴ و ۲۰۱۸ شتاب بالاتری داشته است. در ایران نیز روندی صعودی طی شده است. افراد ایرانی برتر این حوزه دکتر کیانی از علوم پزشکی ایران، دکتر ضرابی و دکتر اشرفی زاده از دانشگاه‌های ترکیه هستند.

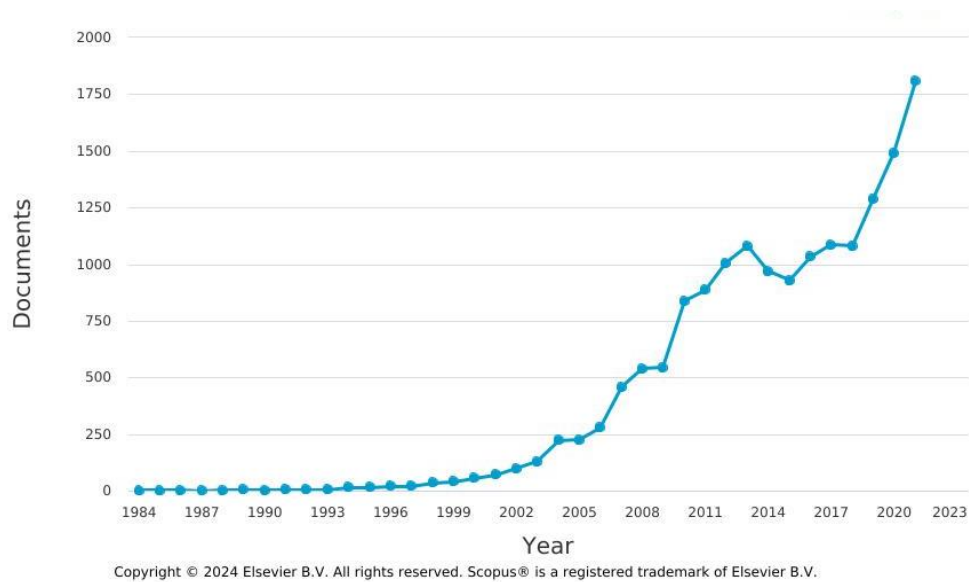
Documents by year



شکل ۲۱-۲: مقالات مربوط به استفاده از کریسپر در ژن درمانی

۴-۳-۱-۲ سلول درمانی با سلول‌های مهندسی شده (GMCT)

موارد سلول درمانی نیز با استفاده از رشته جستجوی شماره ۱۶ جستجو شدند. حدود ۱۹ هزار مقاله در جهان در این حوزه منتشر شده است که سهم ایران از آن ۳,۴ درصد است و از سایر حوزه‌ها بیشتر است. این حوزه شاهد افول نسبی در سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ و سپس صعود دوباره و شتاب زیاد در سال ۲۰۱۸ بوده است. اما در ایران از سال ۲۰۱۲ روندی کاملاً صعودی را شاهد هستیم. افراد ایرانی برتر این حوزه دکتر سلیمانی، دکتر بهاروند و دکتر جعفر آی از گروه مهندسی بافت دانشکده علوم و فناوری‌های نوین دانشگاه علوم پزشکی تهران هستند.



شکل ۲۲-۲: روند انتشار مقالات GMCT در جهان

بررسی موردی مقالات در جستجوهای انجام شده نشان از وجود حوزه مهندسی بافت و داربست‌ها در ژن‌درمانی دارد. مطالعات این حوزه بر انتقال ژن از طریق داربست برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول مورد نظر در این حوزه است. هر چند درصد کمی از مطالعات را به خود اختصاص داده است.

فصل سوم

۳ فصل سوم: مطالعات بازار ژن درمانی

۳-۱ گزارشات بازار جهانی ژن درمانی

اندازه بازار جهانی ژن درمانی در سال ۲۰۲۲ به طور میانگین ۵/۵۳ میلیارد دلار ارزش گذاری شده است و انتظار می رود با میانگین نرخ رشد ترکیبی سالانه^۱ ۲۲/۵ درصد از سال ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۰ رشد کند (جدول ۳-۱) (رشد بازار ژن درمانی در ایالات متحده در نمودار ۳-۱ نمایش داده شده است). رشد بازار به عواملی مانند گسترش درمان های پیشرفته در کنار تکنولوژی های انتقال ژن نسبت داده می شود که این امر رقابت پیشروندهای را در میان بازیگران کلیدی این حوزه بر تجاری سازی درمان هایشان ایجاد کرده است.

جدول ۳-۱ نرخ رشد ترکیبی سالانه ژن درمانی در منابع مختلف

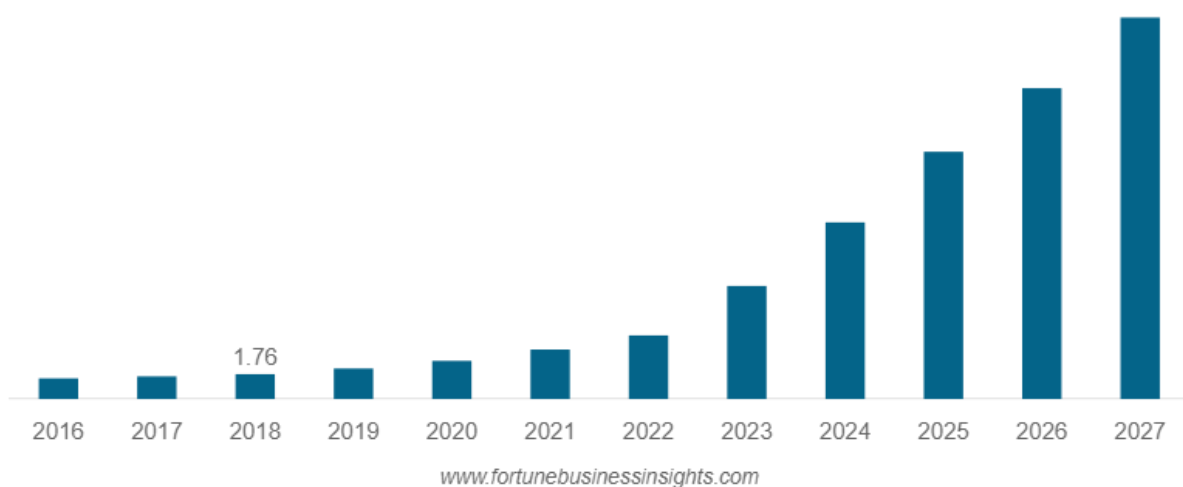
منبع	CAGR	بازه زمانی	اندازه بازار در سال ابتدایی	اندازه بازار در سال نهایی
۱	۲۸٪	۲۰۲۳-۲۰۲۸	۵,۶۱ B	۱۹,۲۱ B
۲	۲۲,۸٪	۲۰۲۱-۲۰۳۰	۶ B	۴۶,۵ B
۳	۲۰,۳٪	۲۰۲۲-۲۰۳۰	۲,۹۹ B	۱۵,۶۸ B
۴	۱۹,۱٪	۲۰۲۳-۲۰۳۰	۷,۵۴ B	-
۵	۱۹,۴٪	۲۰۲۳-۲۰۲۲	۷,۶ B	۴۴,۵ B
۶	۳۳,۶٪	۲۰۲۰-۲۰۲۷	۳,۶۱ B	۳۵,۶۷ B

منبع شماره ۶ نرخ CAGR خود را به پیشرفت فناوری های ویرایش ژن و CRIPR-Cas9 نسبت می دهد

^۱- CAGR



نمودار 1- ۳ رشد بازار ژن درمانی ایالات متحده در بازه زمانی ۲۰۲۰-۲۰۳۰ (برحسب میلیون دلار)



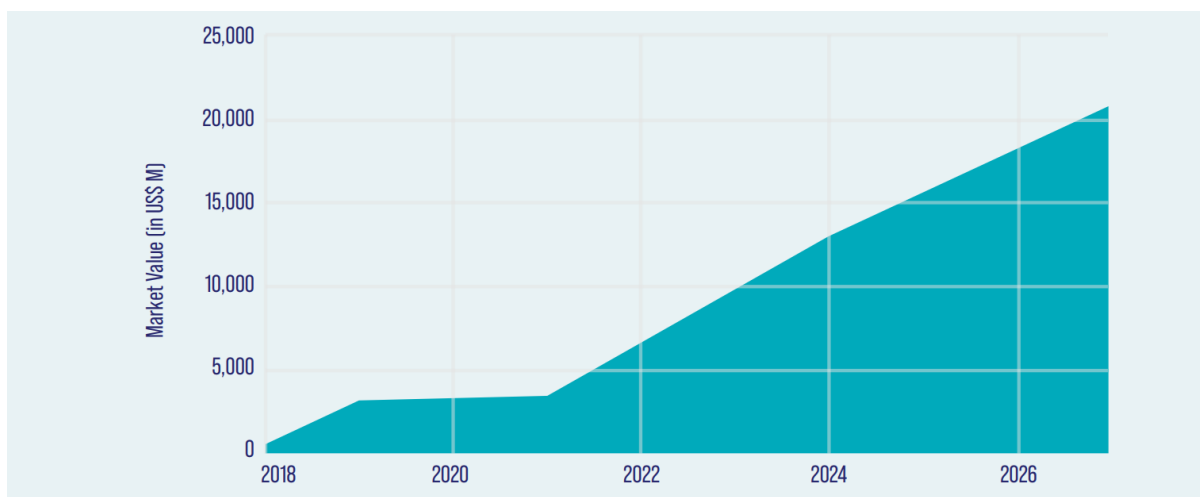
نمودار ۲- ۳ بازار ژن درمانی ایالات متحده در بازه زمانی ۲۰۱۶-۲۰۲۷

پاندمی کرونا نیز بر این بازار تاثیرگذار بوده است. این پاندمی باعث بروز اختلالاتی در فرآیندهای تامین مواد، تولید و به طور کلی عملیات لجستیک محصولات ژن درمانی شده است؛ اما از سوی دیگر استفاده گسترده از تکنولوژی های ژن و سلول درمانی در ساخت واکسن هایی برای درمان COVID-19 تاثیر مثبت بر این بازار داشته است. برای

^۱ <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/gene-therapy-market-100243>

مثال طبق مقاله منتشر شده در ژانویه ۲۰۲۱ در ژورنال هندوای^۱، درمان کرونا از دیدگاه ژن درمانی مبتنی بر siRNA رویکرد مستقیمی برای مبارزه با ژن های ویروسی ارائه داده و آینده امیدوارکننده ای دارد. بنابراین، همه گیری COVID-19 منجر به افزایش آگاهی و تقاضا برای درمان مبتنی بر ژن در این بیماری شده است.

البته پاندمی کرونا تاثیر قابل توجهی بر فروش داروهای ژن درمانی نداشته و تاثیر عمده بر تحقیقات در حال انجام در این حوزه بوده است. به گفته ویلسون برایان مدیر دفتر بافت و درمان پیشرفته در FDA ایالات متحده، بروز پاندمی سبب افزایش کاربرد داروهای ژن درمانی نشده است. اما در این زمان اولویت با توسعه و تاییدیه محصولات مرتبط با کرونا است.



نمودار ۳-۳ تاثیر کرونا بر بازار ژن درمانی^۲

توسعه محصولات ژن درمانی در پایین لاین های مختلف^۴ نشان دهنده رشد بازار در دوره پیش بینی است. هدف محققان این است که در نهایت بتوانند ژن درمانی را در کلینیک ها در دسترس بیماران قرار دهند. پس از تایید نخستین CAR-T cell در سال ۲۰۱۷ (کیمیریا^۵) توسط FDA تعداد کارآزمایی های بالینی به شکل قابل ملاحظه ای افزایش یافته است. به گفته انجمن ژن و سلول درمانی آمریکا^۶ (ASGCT) در حال حاضر ۱۹۸۶ محصول ژن درمانی در حال توسعه است که احتمالاً رشد بیشتری در آینده خواهند داشت. علاوه بر این سازمان های نظارتی تصمیمات مثبتی را در راستای ترویج درمان ها اتخاذ کرده اند که می تواند به رشد بازار ژن درمانی کمک

^۱- Hindawi Journal

^۲- RNA interference

^۳- Global newswire. Grandview research. PR newswire

^۴- Pipeline

^۵- KYMRIAH

^۶- The American Society of Gene & Cell Therapy

کند. پشتیبانی از فناوری CAR-T توسط FDA یکی از نمونه‌های آن است. انتظار سازمان FDA، تایید سالانه ۱۰ تا ۲۰ داروی ژن‌درمانی است که حاکی از حمایت این سازمان از محصولات ژن‌درمانی می‌باشد.

افزایش بودجه و سرمایه‌گذاری‌ها در این حوزه می‌تواند فرصت‌های رشد سودآوری را در اختیار فعالان آن قرار دهد. برای مثال در ژانویه ۲۰۲۲ شرکت Ori Biotech بیش از ۱۰۰ میلیون دلار بودجه سری B برای معرفی پلت فرم نوینی در راستای توسعه سلول‌درمانی و ژن‌درمانی دریافت کرده است. در بخش سرمایه‌گذاری شاهد چند خرید مهم توسط شرکت‌های بزرگ بوده‌ایم که توجه به این موارد می‌تواند در پیش‌بینی آینده ژن‌درمانی به ما کمک کند. در جدول ۲-۳ به این موارد اشاره شده است.

جدول ۲-۳ خریدهای مهم در بازار ژن‌درمانی

سال	شرکت	شرکت خریداری شده	درباره شرکت خریداری شده	قیمت
۲۰۲۰	Bayer	AskBio	AskBio یک شرکت ژن‌درمانی پیشرو در فاز مرحله بالینی است که به توسعه ژن‌درمانی AAV برای اختلالات ژنتیکی و سایر ناهنجاری‌ها می‌پردازد.	۴ میلیارد دلار
۲۰۱۸	Novartis	AveXis	تمرکز AveXis استفاده از فناوری ژن‌درمانی AAV برای ایجاد درمان برای بیماری آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) است. داروی Zolgensma توسط این شرکت توسعه پیدا کرده است.	۸/۷ میلیارد دلار
۲۰۱۹	Roche	Spark Therapeutics	شرکت Spark Therapeutics یک شرکت بیوتکنولوژی است که تمرکز آن استفاده از فناوری ژن‌درمانی AAV برای ایجاد درمان برای بیماری‌های چشمی ارثی و سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی است	۴/۳ میلیارد دلار
۲۰۲۰	Astellas	Audentes Therapeutics	Audentes یک شرکت بیوتکنولوژی است که تمرکز آن استفاده از فناوری ژن‌درمانی AAV برای توسعه درمان بیماری‌های نادر عضلانی است	۳ میلیارد دلار

بازار ژن‌درمانی بر اساس نوع وکتور، ژن، کاربرد و ناحیه طبقه‌بندی شده است. وکتورها بر دو نوع اند ویروسی و غیرویروسی که وکتورهای ویروسی شامل رتروویروس‌ها، لنتی‌ویروس‌ها، آدنوویروس‌ها، ویروس AAV^۱،

^۱- Adeno associated virus

ویروس‌های هرپس سیمپلکس^۱، ویروس‌های آبله، ویروس‌های واکسینیا^۲ و غیره و بخش وکتورهای غیرویروسی شامل لیپوزوم، ترانسپوزوم و پلازمید می‌شود. همچنین از روش‌های فیزیکی نظیر تفنگ ژنی^۳، الکتروپورشن^۴، لیپوفکشن^۵، سونیکیشن^۶ و فوتوپوریشن^۷ نیز استفاده می‌شود. بازار ژن‌درمانی بر مبنای نوع درمان به *in vivo* و *ex vivo* و بر مبنای نوع ژن به آنتی‌ژن، سایتوکاین^۸، سرکوبگر تومور^۹، خودکشی^{۱۰}، نقص^{۱۱}، فاکتور رشد، گیرنده‌ها و سایر تقسیم شده است.

این بازار بر مبنای کاربرد به بخش‌های ناهنجاری‌های سرطانی، بیماری‌های نادر، ناهنجاری‌های عصبی و سایر تقسیم شده است. از نظر منطقه‌ای در سراسر آمریکای شمالی، اروپا، آسیا - اقیانوسیه و LAMEA^{۱۲} طبقه‌بندی می‌شود. هر یک از موارد بالا در ادامه بررسی خواهند شد.

۳-۱-۱ بازار وکتورهای استفاده شده در ژن‌درمانی

وکتورها بر دو نوع هستند ویروسی و غیر ویروسی. وکتورهای غیرویروسی در سال ۲۰۲۲ بیشتر سهم بازار را به خود اختصاص داده‌اند و انتظار می‌رود بیشترین رشد را در دوره پیش‌بینی داشته باشند. خطر استفاده از وکتورهای ویروسی، امکان بروز پاسخ ایمنی بدن به ویروس، به دلیل مواجه شدن فرد با ویروس در گذشته است که سبب محدودیت اثربخشی ژن‌درمانی مبتنی بر وکتورهای ویروسی می‌شود. در حالی که این خطر در وکتورهای غیرویروسی وجود نداشته و استفاده از آنها را برای جمعیت‌های زیاد امکان‌پذیر می‌باشد.

همچنین به طور کلی ایمنی وکتورهای غیر ویروسی بیشتر از وکتورهای ویروسی است. چراکه خطر تکثیر ویروس و ادغام در ژنوم میزبان در این وکتورها وجود ندارد. از طرفی به دلیل ایمنی‌زایی کمتر و به تبع آن سمیت کمتر برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی جذاب‌تر هستند.

^۱- Herpes simplex viruses

^۲- Vaccinia viruses

^۳- Gene gun

^۴- Electroporation

^۵- Lipofection

^۶- Sonication

^۷- Photoporation

^۸- Cytokine

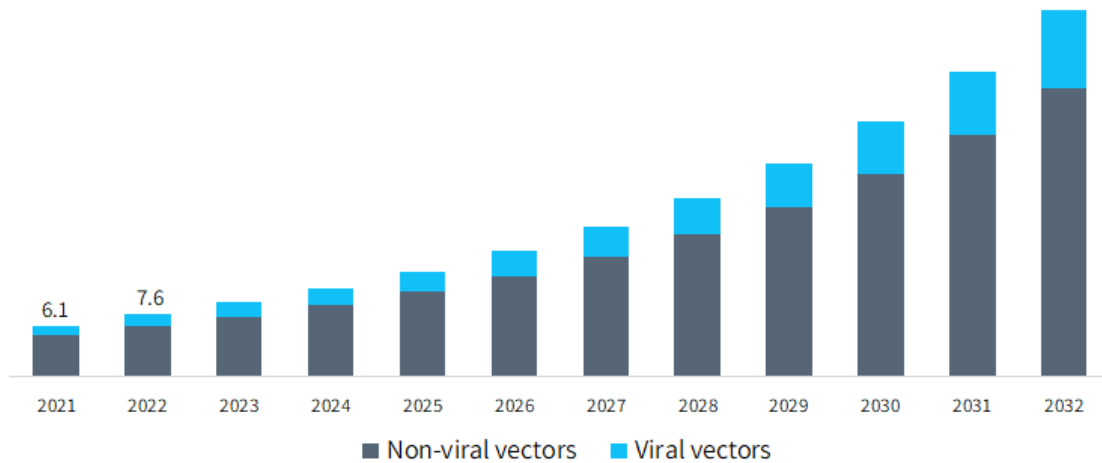
^۹- Tumor suppressor

^{۱۰}- Suicide

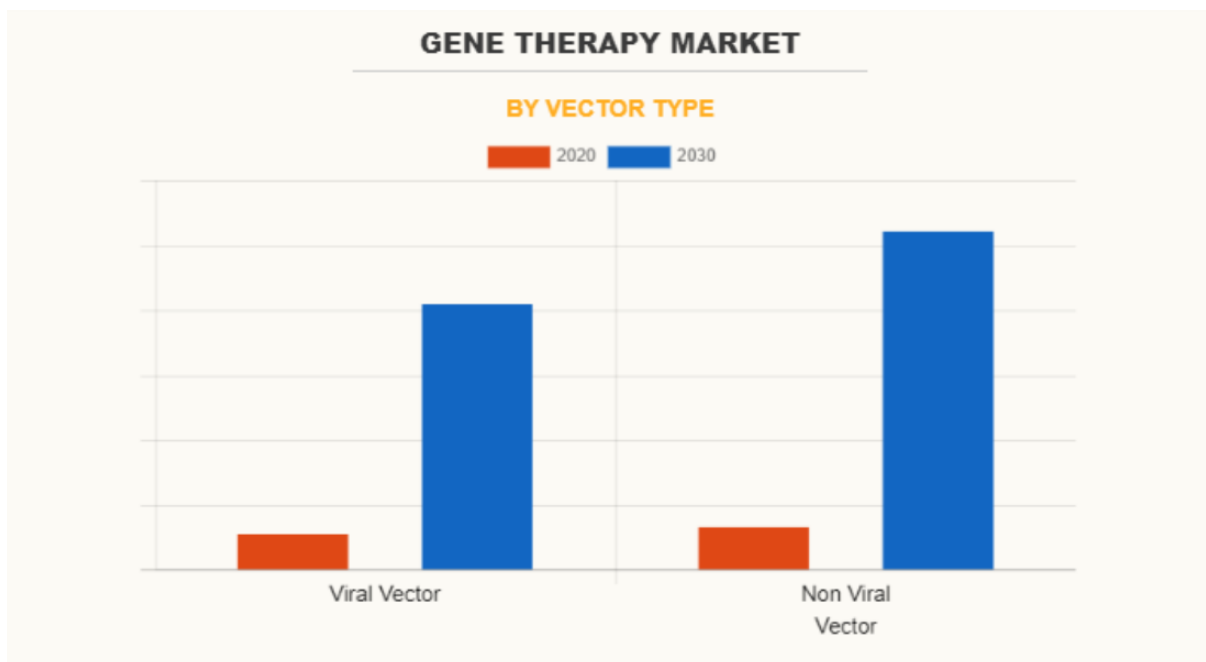
^{۱۱}- Deficiency

^{۱۲}-The industrial industry in Latin America, the Middle East, and Africa (LAMEA)

نمودار ۳-۳ از گزارش وبسایت gminsights گرفته شده است. در این گزارش بازار ژن درمانی به تفکیک وکتور، روش انتقال، ژن و کاربرد تقسیم بندی شده است. در بخش غیرویروسی تنها الیگونوکلوئوتیدها در نظر گرفته شده‌اند.



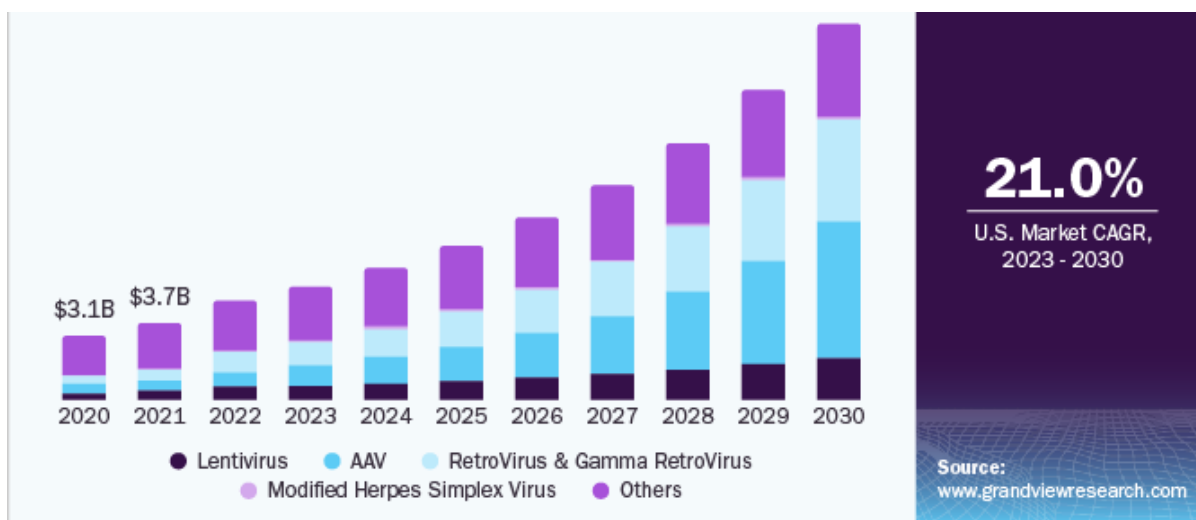
نمودار ۳-۴ رشد بازار وکتور ژن درمانی در بازه زمانی ۲۰۲۱-۲۰۳۲^۱



^۱- <https://www.gminsights.com/industry-analysis/gene-therapy-market>

نمودار ۳-۵ حجم بازار ژن درمانی بر مبنای نوع وکتور (در این نمودار روش‌های انتقال ژن فیزیکی جز **non viral** در نظر گرفته شده است).

در بخش وکتورهای ویروسی سهم درآمد رتروویروس‌ها در سال ۲۰۲۲ بیش از ۲۰ درصد بوده است. رتروویروس‌ها به دلیل سهولت جداسازی و نیز ادغام DNA در ویروس، پرکاربردترین ویروس‌ها در کاربردهای ژن درمانی بوده‌اند. بخش بزرگی از آزمایش‌های بالینی همچنان بر روی استفاده از رتروویروس‌ها متمرکز شده‌اند. همچنین با تصویب Yescarta در اکتبر ۲۰۱۷ این بخش شاهد رشد درآمد قابل توجهی در سال ۲۰۲۲ بوده است.^۱ در طرف دیگر وکتورهای AAV بسیار مورد تقاضا هستند و کاربرد آن‌ها در آزمایشات بالینی هر ساله در حال افزایش است زیرا این ویروس‌ها بالاترین کارایی را در انتقال ژن دارند. این افزایش به دلیل نتایج و پیشرفت آزمایش‌های بالینی ژن درمانی در بیماری‌های ارثویدی و چشمی است. رشد وکتورهای مختلف و سهم آن‌ها در بازار ایالات متحده در نمودار ۳-۶ نشان داده شده است.



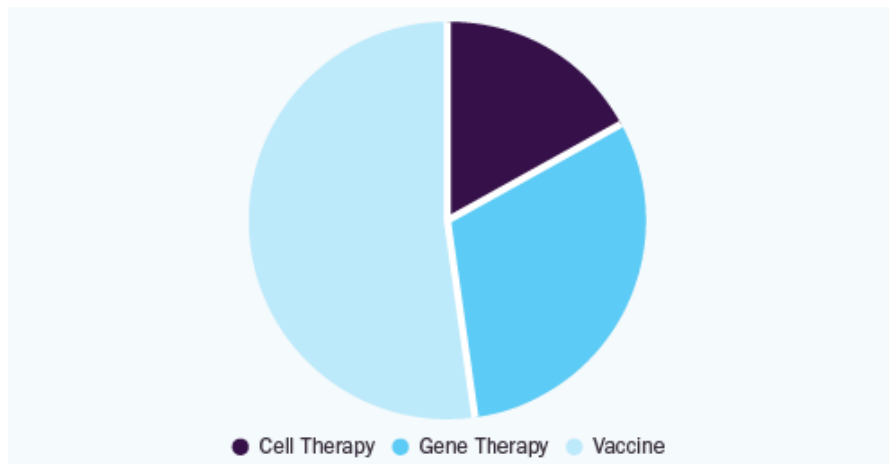
نمودار ۳-۶ رشد بازار وکتورهای ژن درمانی در ایالات متحده^۲

^۱- www.grandviewresearch.com

^۲- www.grandviewresearch.com

۳-۱-۱-۱ وکتورهای AAV

اندازه بازار جهانی وکتورهای AAV در سال ۲۰۲۲ به ارزش ۷۶۷/۷ میلیون دلار ارزیابی شده است و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد سالانه ۲۲/۵٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۰ رشد کند. وکتورهای AAV در کاربردهای درمانی متفاوت نظیر سلول‌درمانی، ژن‌درمانی و واکسن استفاده می‌شوند (شکل ۱-۳).^۱ تعداد کارآزمایی‌های بالینی درمان‌های مبتنی بر AAV در چند سال اخیر افزایش یافته است. برای مثال در مقاله‌ی منتشر شده در اکتبر ۲۰۲۰ عنوان شده است که دو داروی تایید شده FDA به نام Luxturna و Zolgensma در ۲۵۰-۳۰۰ کارآزمایی بالینی برای درمان انواع بیماری‌های انسانی استفاده می‌شوند.

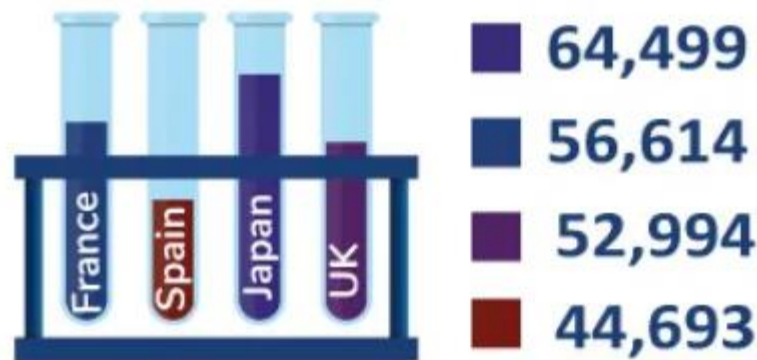


شکل ۱-۳ بازار جهانی ساخت وکتورهای ویروسی AAV به تفکیک کاربرد در سال ۲۰۲۲

بسیاری از بازیگران کلیدی و نوظهور این حوزه به تقویت تحقیق و توسعه برای تکنیک‌های جدید، ایمن و موثر انتقال ژن مشغول هستند.

^۱ <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/adeno-associated-virus-vector-manufacturing-market-report>

در حال حاضر محققان بسیاری در سراسر دنیا بر روی استفاده از درمان‌های مبتنی بر ژن‌درمانی علیه بیماری‌های مختلف کار می‌کنند. اگرچه امروزه تعداد بیمارانی که ژن‌درمانی دریافت می‌کنند کم است اما آینده این حوزه امیدبخش است. دانشگاه‌ها و مؤسسات مختلف دارای مجموعه گسترده‌ای از محصولات ژن‌درمانی هستند که انتظار می‌رود در سال‌های آینده بازار ژن‌درمانی را تقویت کند. تعدادی از شرکت‌ها در ایالات متحده از ابتکارات استراتژیک مختلف برای توسعه سبد محصولات خود استفاده می‌کنند. برای مثال شرکت Merck KGaA در اکتبر ۲۰۲۱ مرکز تولید وکتورهای AAV خود را در کالیفرنیا افتتاح کرده است که این مرکز از تولید صنعتی و تجاری سازی محصولات ژن‌درمانی در مقیاس بزرگ حمایت می‌کند.

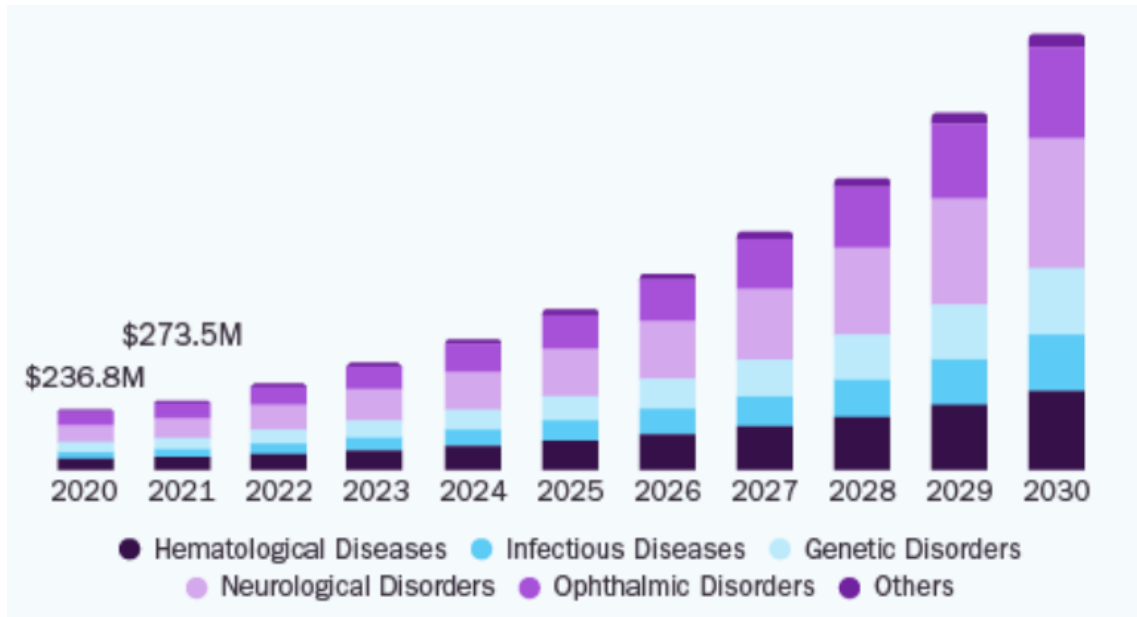


شکل ۲-۳ تعداد افراد درمان‌شده با استفاده از تکنولوژی AAV

۱-۱-۱-۱-۳ کاربرد AAV

وکتورهای AAV در کاربردهای درمانی متفاوت نظیر سلول‌درمانی، ژن‌درمانی و واکسن استفاده می‌شوند. از این وکتورها در کارآزمایی‌های بالینی بیماری‌های مختلف مانند اختلالات عصبی نظیر پارکینسون، آلزایمر، آتروفی عضلانی نخاعی، اسکروز جانبی آمیوتروفیک و صرع لوب تمپورال استفاده می‌شود. بیشترین سهم درآمدی از این حوزه در سال ۲۰۲۲ مربوط به اختلالات عصبی با ۲۸٪ از سهم بوده است. در کنار این تخمین زده می‌شود که اختلالات ژنتیکی سریع‌ترین نرخ CAGR را بین سال‌های ۲۰۲۳ و ۲۰۳۰ ثبت کند. ایمنی ضعیف، سبک زندگی ناسالم و عادات غذایی، و عوامل وراثت باعث افزایش بروز اختلالات ژنتیکی شده است که برای درمان این نوع اختلالات می‌توان از وکتورهای AAV استفاده کرد.

بسیاری از موسسات تحقیقاتی از وکتورهای AAV برای درمان ناهنجاری‌های ژنتیکی استفاده می‌کنند. علاوه بر این شرکت‌های کلیدی این حوزه به دنبال همکاری‌های استراتژیک برای درمان این بیماری‌ها هستند. برای مثال می‌توان به همکاری شرکت Vertex pharmaceuticals و Affinia Therapeutics اشاره کرد.



شکل ۳-۳ بازار استفاده از وکتورهای AAV برای بیماری‌های مختلف در آمریکا

۳-۱-۲ سیستم‌های انتقال ژن

منظور از بازار فناوری‌های انتقال ژن بخشی است که تمرکز آن بر روی توسعه، ساخت و تجاری‌سازی تکنولوژی‌ها و یا تکنیک‌هایی است که از آنها برای انتقال ژن‌های درمانی استفاده می‌کنند. بازار جهانی فناوری‌های تحویل ژن طیف گسترده‌ای از رویکردها و پلتفرم‌هایی را ارائه می‌کند که به منظور انتقال ایمن و مؤثر مواد ژنتیکی به موجودات زنده طراحی شده‌اند. فناوری‌های انتقال ژن یک رکن مهم در ژن‌تراپی به شمار می‌روند و ارزش بازار این بخش به تنهایی در سال ۲۰۲۲ چهار میلیارد دلار ارزیابی شده و پیش‌بینی می‌شود با نرخ سود سالانه ۱۵/۹٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۲ رشد کرده و به ارزش ۱۷ میلیارد دلار در سال ۲۰۳۲ برسد.

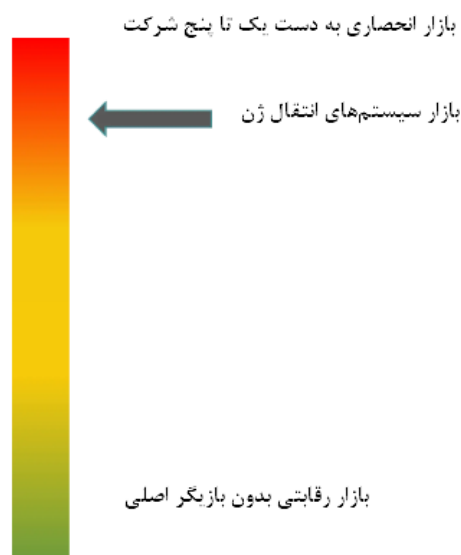
شیوع بیماری‌های مزمن، سرعت رشد پیشرفت فناوری و افزایش تقاضا تنها تعداد محدود از عواملی هستند که باعث رشد بازار جهانی فناوری‌های انتقال ژن می‌شوند. با توجه به رشد فیزیک و فناوری نانو شاهد رشد قابل توجه در بازار فناوری‌های انتقال ژن فیزیکی، مانند الکتروپوریشن خواهیم بود. این روش‌ها به دلیل فواید، مختصر بودن و غیرسمی بودنشان محبوبیت بیشتری پیدا می‌کنند.



نمودار ۲-۳ بازار فناوری‌های انتقال ژن در بازه زمانی ۲۰۲۳ - ۲۰۳۲^۱

بازار فناوری‌های انتقال ژن در مقیاس جهانی و منطقه‌ای بدست چند شرکت محدود بوده و از این رو رقابت چندانی در این بخش وجود ندارد (شکل ۱-۳). بازیگران اصلی این حوزه شامل Pfizer، Becton, Dickinson and Company، Takara Bio، Novartis AG و F. Hoffmann-La Roche Ltd می‌شود.

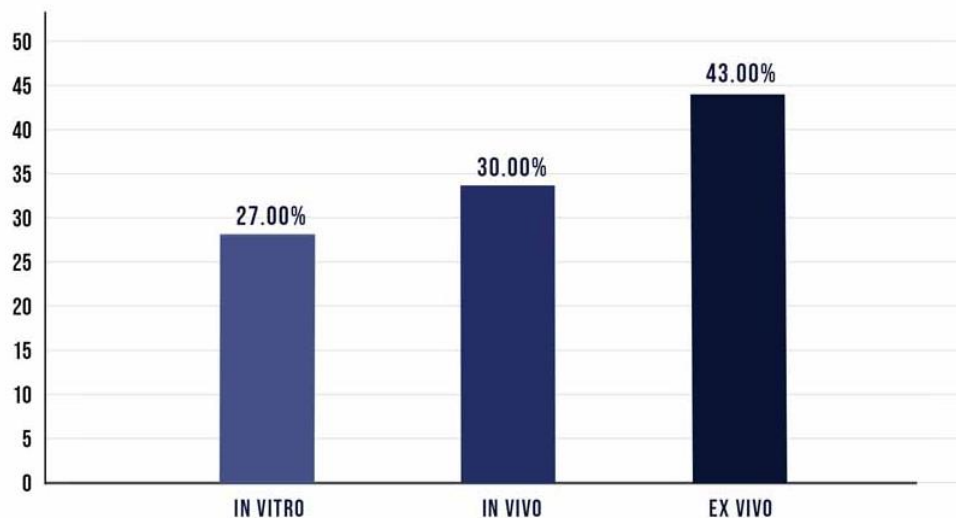
^۱ <https://www.precedenceresearch.com/gene-delivery-technologies-market>



شکل ۲۲-۳ رقابت در بازار سیستم‌های انتقال ژن

۱-۲-۳-۱ روش انتقال ژن

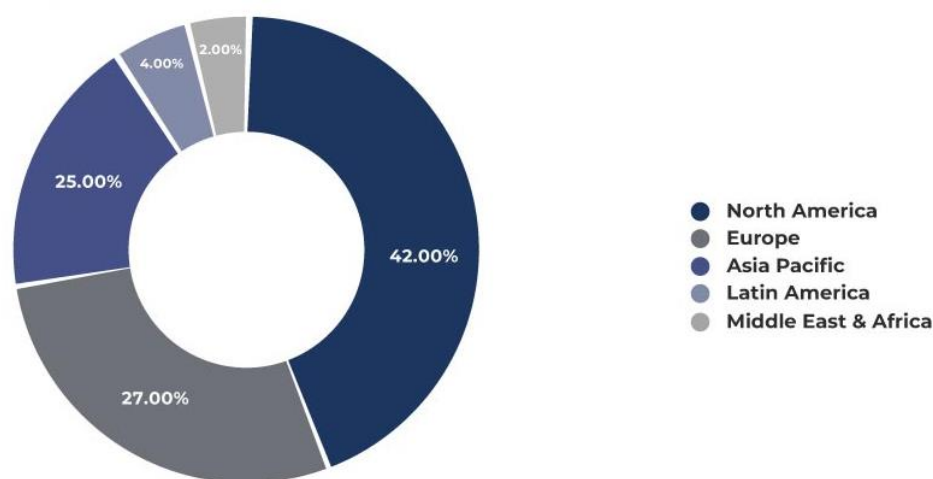
گزارش وبسایت precedenresearch سیستم‌های انتقال ژن را به سه دسته *in vivo*، *in vitro* و *ex vivo* تقسیم‌بندی کرده است. انتقال ژن به صورت *ex vivo* در بین سایر روش‌ها بیشترین سهم بازار را در سال ۲۰۲۲ داشته است. این بخش با سرعت قابل توجهی به رشد خود ادامه خواهد داد.^۱



^۱<https://www.precedenceresearch.com/gene-delivery-technologies-market>

۳-۱-۲-۲ منطقه

آمریکای شمالی در سال ۲۰۲۲ بر بازار فناوری‌های انتقال ژن تسلط داشت و انتظار می‌رود در طول دوره پیش‌بینی به رشد خود ادامه دهد. پذیرش سریع فناوری‌ها در بخش بیوتکنولوژی، مراقبت‌های بهداشتی، تحقیقات برجسته دانشگاهی و حضور شرکت‌های بزرگ بیوتکنولوژی از مواردی هستند که بر رشد بازار فناوری‌های انتقال ژن در آمریکای شمالی موثر هستند. روند رو به رشد بازار این فناوری‌ها با وجود عواملی مانند پشتیبانی نهادهای نظارتی، تسهیل کارآزمایی‌های بالینی، تاکید روزافزون بر تجاری‌سازی ژن‌درمانی‌ها و همچنین تمایل بیماران برای صرف هزینه در درمان‌های ژنی تکمیل می‌شود.



شکل ۳-۲۳ سهم هر منطقه در بازار فناوری‌های انتقال ژن در سال ۲۰۲۲

از نگاه دیگر انتظار می‌رود آسیا و اقیانوسیه سریع‌ترین رشد را در دوره پیش‌بینی داشته باشند. کشورهای هند، چین، ژاپن و کره جنوبی شاهد رشد سریع صنعت مراقبت‌های بهداشتی هستند. علاوه بر این عواملی مانند افزایش سرمایه‌گذاری در ژن‌درمانی‌های پیشرفته، رشد فعالیت‌های تحقیق و توسعه، شیوع فزاینده اختلالات ژنتیکی و پیشرفت‌های کلی در حوزه بیوتکنولوژی به رشد بازار در آسیا و اقیانوسیه کمک خواهد کرد.

۳-۲-۱-۳ بازیگران کلیدی فناوری‌های انتقال ژن

- Pfizer, Inc.
- Becton, Dickinson and Company
- Novartis AG
- F. Hoffmann-La Roche Ltd
- Thermo Fisher Scientific, Inc.
- QIAGEN

^۱ <https://www.precedenceresearch.com/gene-delivery-technologies-market>

- Horizon Discovery Group Co.
- OriGene Technologies, Inc.
- SignaGen Laboratories
- Bio-Rad Laboratories, Inc.

۳-۱-۳ سیستم‌های ویرایش ژنوم

۳-۱-۳-۱ فناوری CRISPR

فناوری ویرایش ژن CRISPR مدت‌هاست توجه جامعه تحقیقاتی، رسانه‌ها و عموم مردم را به خود جلب کرده است. محبوبیت این فناوری زمانی به اوج خود رسید که در سال ۲۰۲۰ آکادمی سلطنتی علوم سوئد جایزه نوبل شیمی را به دو محقق برجسته CRISPR، جنیفر دودنا و امانوئل شارپنتیه اعطا کرد. البته استفاده از این فناوری با جنجال‌هایی نیز همراه بوده است؛ در دسامبر ۲۰۱۹ هی جیانکوی^۱ دانشمند چینی پس از انتشار اخبار مبنی بر استفاده خود از فناوری CRISPR برای ویرایش جنین انسان که منجر به تولد سه نوزاد شد، به سه سال حبس محکوم شد (البته جیانکوی در سال ۲۰۲۲ آزاد شده است).

اندازه بازار جهانی فناوری CRISPR در سال ۲۰۲۲ حدود ۲/۵۷ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده است و انتظار می‌رود با نرخ رشد ترکیبی ۱۹٪ در بین سال‌های ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۲ رشد کند (پیشرفت‌های اخیر در حوزه بیوتکنولوژی، فناوری CRISPR را قادر می‌سازد تا کاربردهای گسترده‌ای را به طور مستقیم یا غیر مستقیم در کمک به سلامت انسان داشته باشد. برای مثال از این تکنولوژی برای درمان بیماری‌هایی همچون HIV، کم‌خونی داسی شکل و آمیلوئیدوزید ترانس تریتین استفاده شده است.

^۱- He Jiankui



نمودار ۱-۳ رشد بازار ژن Cas و CripR (بر حسب میلیارد دلار)^۱

تکنولوژی‌های مبتکرانه مانند کاربوتایپینگ، غربالگری نوزادان و غربالگری ویروسی سبب افزایش تقاضا برای تکنولوژی‌های ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas شده‌اند. بخش بیوتکنولوژی و شرکت‌های دارویی بیشترین سهم بازار را به خود اختصاص داده‌اند. اثربخشی و ویژگی این فناوری با روش‌های تحویل بهتر و معرفی نانوحامل‌ها افزایش یافته است. تعداد مطالعات و انتشاراتی که از این روش برای اصلاح ژنوم سلول‌های بدنی انسانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی استفاده می‌کنند به طور قابل توجهی افزایش یافته است. علاوه بر این شرکت‌هایی وجود دارند که کیت‌ها و خدمات تجاری را برای کمک به محققانی که در این حوزه کار می‌کنند ارائه می‌دهند که این امر نیز بر رشد بازار تاثیرگذار خواهد بود.

استفاده از این تکنولوژی نه تنها در صنعت دارویی بلکه در صنایع کشاورزی نیز با استقبال همراه بوده است. پیش‌بینی می‌شود بخش کشاورزی سریع‌ترین CAGR را با عدد ۲۱/۱۳٪ درصد در دوره پیش‌بینی ثبت کند. استفاده از فناوری‌های اصلاحی در تولید محصولات بهتر و غنی از مواد مغذی میسر است و تنها محدود به بخش درمان نمی‌شود. برای مثال در ژوئن ۲۰۱۹ محققان آزمایشگاه Cold Spring Harbor از فناوری CRISPR/Cas9 برای گلدهی سریع و بهبود رشد گوجه‌فرنگی استفاده کردند. افزایش مقاومت محیطی به آفات و بهبود عمر مفید محصولات برخی از کاربردهای این فناوری در کشاورزی است. با این حال ۹۰٪ از سهم بازار این فناوری در سال ۲۰۲۲ مربوط به کاربردهای زیست پزشکی آن بوده است.

بازار فناوری CRISPR را می‌توان در دو بخش محصولات و خدمات تقسیم بندی کرد. بیشترین بخش بازار در سال ۲۰۲۲ مربوط به محصولات با سهم ۷۸/۶٪ بوده است. افزایش سهم بازار به دلیل دسترس بودن محصولات

^۱ <https://www.precedenceresearch.com/crispr-associated-cas-genes-market>

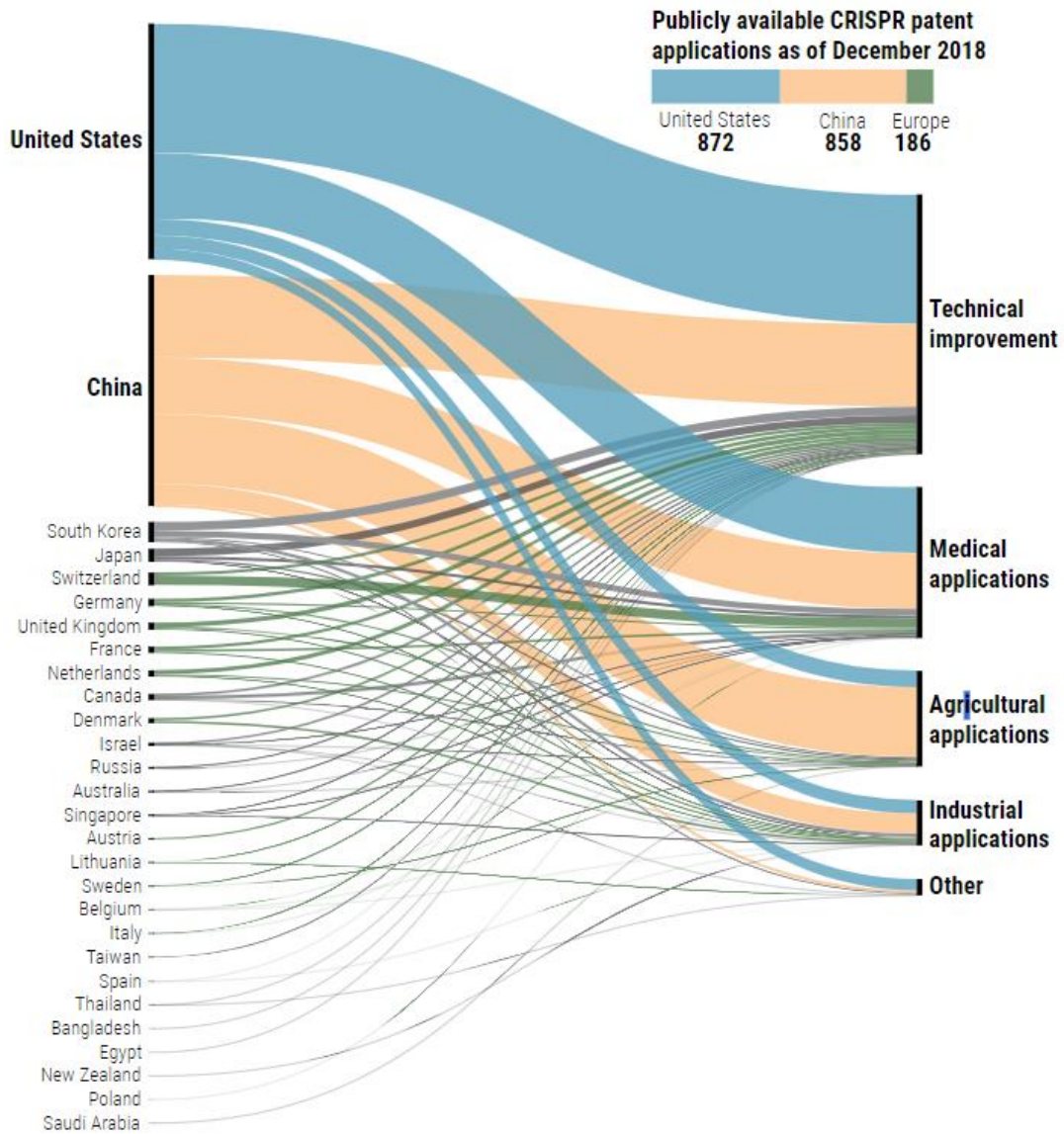
منحصر به فردی است که برای دستیابی به اهداف مختلفی از جمله حذف ژنی ساده، برش انتخابی ژنوم، کاهش برش خارج از هدف و مهندسی ژنوم استفاده می‌شوند.

پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهد بخش خدمات می‌تواند تا سال ۲۰۳۰ سریع‌ترین نرخ CAGR را با عدد ۱۸/۴۹٪ ثبت کند. عواملی مانند افزایش سرمایه‌گذاری‌ها در تحقیق و توسعه و ارائه چندین برنامه کاربردی بر رشد بخش خدمات تاثیرگذار خواهد بود. برای مثال در جولای ۲۰۲۲ بنیاد خیریه قلب بریتانیا^۱ برای توسعه درمان‌های نوین ویرایش ژن برای بیماری‌های قلبی ارثی، مبلغ ۳۶ میلیون دلار روی یک تیم بین‌المللی سرمایه‌گذاری کرد. تکنیک‌های جدید ویرایش ژن به ویژه فناوری CRISPR فرصت‌های متعددی را برای مبارزه با بیماری‌های قلبی عروقی ارائه کرده است.

۱-۱-۳-۱-۳ مناطق

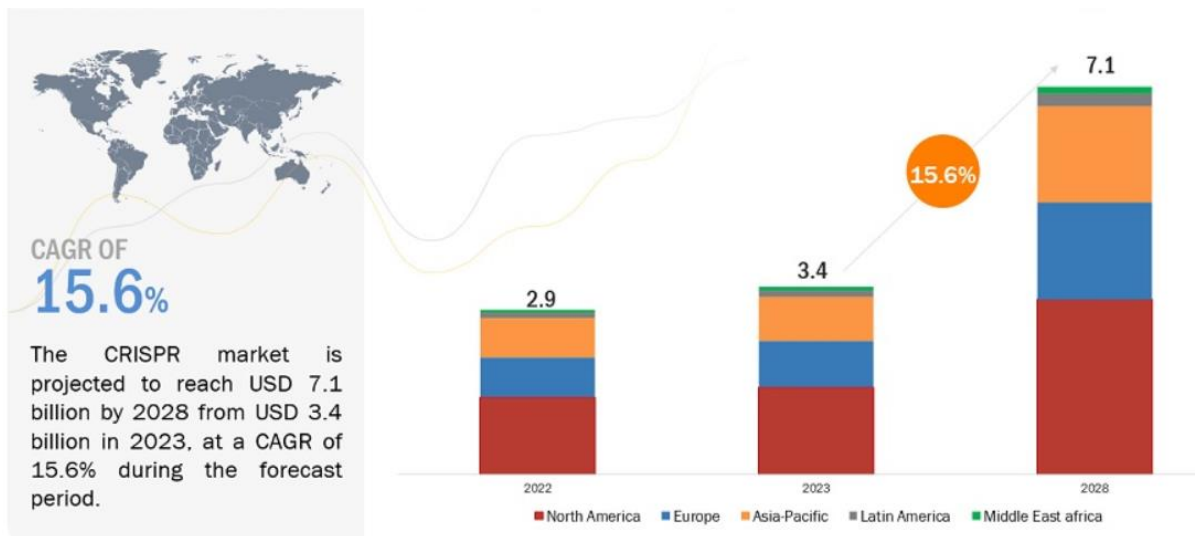
در بررسی جهانی بازار فناوری CRISPR مانند ژن‌درمانی، آمریکای شمالی بیشترین سهم بازار را به خود اختصاص داده است. عواملی مانند وجود شرکت‌های برتر به همراه فناوری‌های پیشرفته آنها، ابتکارات سودمند دولت، افزایش همکاری‌های تحقیقاتی و شیوع بالای بیماری‌های مزمن بر رشد بازار آمریکای شمالی موثر بوده‌اند. پیش‌بینی می‌شود آسیا و اقیانوسیه در طی ده سال آینده بیشترین CAGR را ثبت کنند. کشور چین جایگاه ویژه‌ای در بازار جهانی CRISPR دارد. این کشور علاوه بر انجام آزمایش‌های بالینی متعدد بر مبنای CRISPR در داخل کشور میزبان آزمایش‌های بالینی در سراسر دنیا نیز است. همچنین چین در حوزه کشاورزی پیشتاز بوده است. بیش از ۸۵۸ درخواست ثبت اختراع CRISPR به ویژه در بخش کشاورزی، و فعالیت بیش از ۲۰ گروه تحقیقاتی برای پیشبرد بهره‌وری محصولات کشاورزی نمونه‌ای از آن است.

^۱- The British Heart Foundation



شکل ۳-۴ فراوانی درخواست ثبت اختراع فناوری CRISPR در جهان^۱

^۱ <https://www.science.org/content/article/its-crispr-revolution-china-becomes-world-leader-genome-editing>



شکل ۳-۵ حجم بازار CRISPR در جهان^۱



شکل ۳-۶ رشد بازار جهانی CRISPR در بازه زمانی ۲۰۲۳-۲۰۳۰^۲

۳-۱-۴ داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

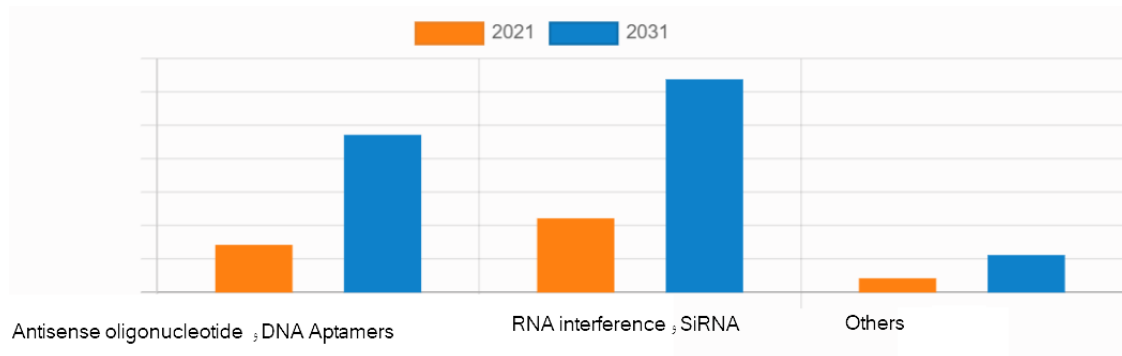
نوکلئیک اسیدها به عنوان سومین راه مهم انتقال دارو بعد از مولکول‌های کوچک و آنتی‌بادی‌ها شناخته میشوند. بازار درمان‌های نوکلئیک اسید ۴/۸۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۳ ارزش‌گذاری شده است و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد سالانه ۱۴/۲۹٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۸ رشد کند و به ارزش ۹/۵۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۸ برسد.

^۱ <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/crispr-technology-market-134401204.html>

^۲ <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/crispr-associated-cas-genes-market>

بازار درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید از نظر نوع محصول شامل RNA interference، SiRNA و antisense oligonucleotide، از نظر کاربرد شامل ناهنجاری‌های خودایمنی، بیماری‌های عفونی، ناهنجاری‌های ژنتیکی، سرطان و غیره، از نظر کاربر نهایی شامل بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها و موسسه‌های تحقیقاتی و آکادمیک و از نظر جغرافیایی شامل آمریکای شمالی، اروپا، آسیا-اقیانوسیه، خاورمیانه و آفریقا و آمریکای جنوبی می‌شود (طبقه‌بندی منبع Mordor intelligence).

بازار درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید از نظر نوع محصول شامل Antisense oligonucleotide، DNA Aptamers، siRNAs، RNA interference و غیره، از نظر کاربرد شامل ناهنجاری‌های مونوژنیک و ناهنجاری‌های مولتی‌ژنیک، از نظر کاربر نهایی شامل بیمارستان و کلینیک‌ها و موسسه‌های تحقیقاتی و آکادمیک می‌شود (طبقه‌بندی منبع alliedmarketresearch).



شکل ۳-۷ حجم بازار نوکلئیک‌اسیدها بر مبنای نوع محصول در سال ۲۰۲۱ و ۲۰۳۱^۱

۳-۱-۴-۱ تاثیر کرونا بر بازار داروهای نوکلئیک‌اسید

۳-۱-۴-۱-۱ Mordor intelligence نظر منبع

"در دو سال گذشته تقاضا برای درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید افزایش یافته است چراکه این درمان‌ها اثربخشی خود را در درمان‌های کووید ۱۹ ثابت کرده‌اند. مقاله منتشر شده توسط MDPI در فوریه ۲۰۲۲ نشان می‌دهد که فناوری‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید مانند siRNA، Antisense oligonucleotide و میکرو RNAها (miRNAs)، آینده‌دارترین درمان برای مبارزه با ویروس COVID-19 بودند. بر طبق مقاله دیگری از همان مجله که در آگوست ۲۰۲۲ منتشر شده است، گزارش می‌شود که بیش از ۴۰۰ پروژه توسعه دارو مبتنی بر RNA در سراسر جهان انجام می‌شود؛ دو سوم آنها در مرحله پیش از تحقیقات (pre-IND) و یک سوم در مراحل اولیه بالینی هستند. توسعه روزافزون درمان‌های مبتنی بر RNA در کنار عواملی مانند شیوع بیماری‌های ژنتیکی، سرمایه‌گذاری‌های رو به رشد در بخش مراقبت‌های بهداشتی و تغییر سریع صنعت داروسازی به سمت فناوری‌های نوآورانه بر رشد بازار در طی دوره پیش‌بینی تاثیرگذار خواهند بود." (منبع Mordor intelligence).

^۱ <https://www.alliedmarketresearch.com/u-s-nucleic-acid-therapeutics-market>

۳-۱-۴-۲ alliedmarketresearch نظر منبع

"تقریباً همه صنایع تحت تأثیر بیماری همه گیر جهانی، COVID-19 قرار گرفته‌اند. فراگیر بودن بحران ویروس کرونا در سراسر جهان و سرمایه‌گذاری همه‌جانبه سازمان‌های مراقبت بهداشتی روی مبارزه با کووید ۱۹ منجر به کاهش تقاضا در بازار درمان‌های نوکلئیک‌اسید شده است. درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید نیازمند بستری شدن در بیمارستان هستند که این امر خطر عفونت را افزایش می‌دهد. در نتیجه شیوع کووید-۱۹ رشد بازار جهانی درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید را کاهش داده بود و انتظار می‌رفت تأثیر منفی بر ارزش بازار در سال ۲۰۲۱ و پس از آن نیز داشته باشد."

۳-۱-۴-۳ برخی از اخبار مهم در حوزه درمان‌های نوکلئیک‌اسید

• سپتامبر ۲۰۲۲

امضای قرارداد بین دو شرکت Vanda Pharmaceuticals Inc و OliPass Corporation برای تحقیق و توسعه مشترک مجموعه‌ای از مولکول‌های آنتی‌سنس الیگونوکلوئوتید بر اساس نوکلئیک‌اسیدهای اصلاح‌شده.

• فوریه ۲۰۲۱

صدور تاییدیه FDA داروی Amondys 45 (casimersen) مربوط به شرکت Sarepta برای درمان

بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن با جهش در ژن DMD

۳-۱-۴-۴ مناطق

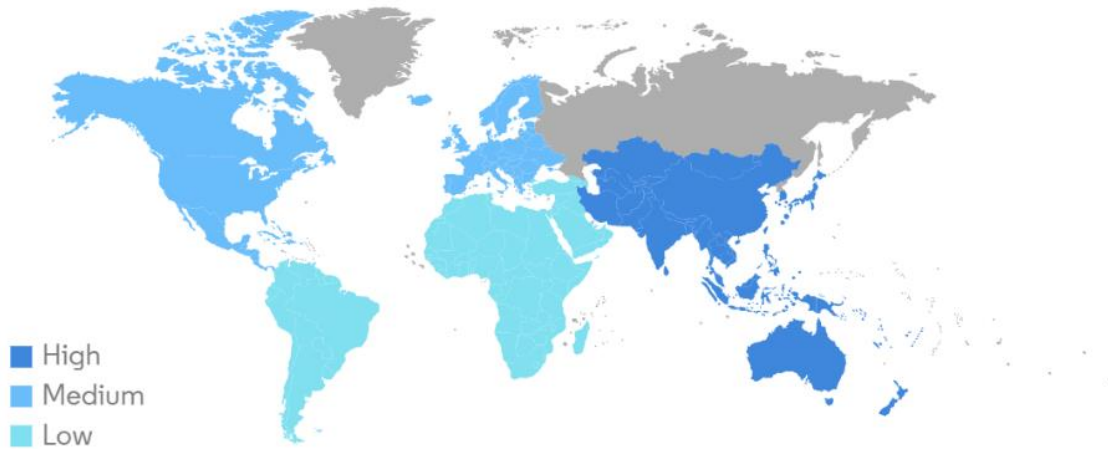
با توجه به افزایش ناهنجاری‌های ژنتیکی و ناهنجاری‌های مزمن، روند رو به رشد توسعه درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید و سرمایه‌گذاری‌های تحقیق و توسعه، در آمریکای شمالی، انتظار می‌رود این منطقه سهم قابل توجهی از بازار را در اختیار داشته باشد.

طبق گزارش انجمن خودایمنی در ژوئن ۲۰۲۲ بیماری‌های خودایمنی که ۸۰ تا ۱۵۰ بیماری مزمن و منحصر را تشکیل می‌دهد، ۳۱ میلیون آمریکایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در کانادا نیز بر طبق مقاله منتشر شده در مجله روماتولوژی در فوریه ۲۰۲۳، بیماری‌های روماتیسمی خودایمنی سیستمیک (SARDs) بین ۲ تا ۵ مورد در هر ۱۰۰۰ کانادایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شیوع بیماری‌های خودایمنی تقاضا برای درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید را افزایش می‌دهد که در نهایت با رشد بازار در این منطقه همراه خواهد بود.

رشد سرطان در آمریکای شمالی تقاضا برای داروهای موثر و جدید با دارا بودن توانایی جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد. این امر باعث افزایش تقاضا برای داروهای مبتنی بر نوکلئیک‌اسید در منطقه می‌شود. بر اساس آمار و ارقام مربوط به سرطان در سال ۲۰۲۳ حدود ۱/۹ میلیون مورد جدید سرطان در این سال ۲۰۲۳ در

منطقه تشخیص داده می‌شود. طبق آمار به روز شده توسط دولت کانادا در ژوئن ۲۰۲۲ نزدیک به ۲۳۳۹۰۰ نفر در کانادا تا پایان سال ۲۰۲۲ به سرطان مبتلا شده بودند.

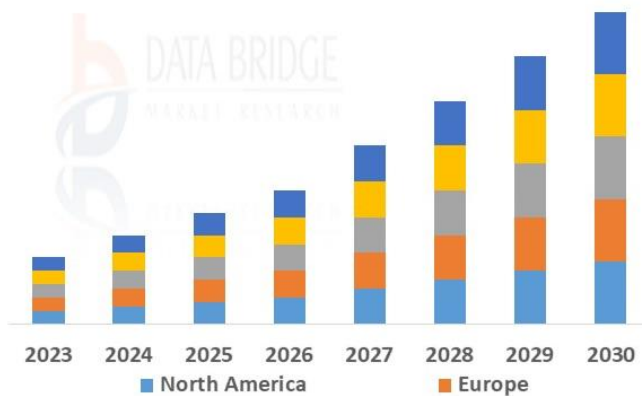
انتظار می‌رود که راه‌اندازی و تایید محصولات نوآورانه، مشارکت، خرید، توسعه و همکاری‌های مختلف به رشد بازار در منطقه کمک کند. به عنوان مثال در سپتامبر ۲۰۲۲ شرکت NGen^۱ مبلغ ۱۰/۵ میلیون دلار را در یک پروژه ۳۴/۸ میلیون دلاری به رهبری شرکت OmniaBio و شرکای ExCellThera، MorphoCell، Aspect Biosystems، Technologies Canadian Advanced Therapies (CATTIning) و Novartis AG نیز شرکت کرد. در دسامبر ۲۰۲۱ نیز شرکت Novartis AG تاییدیه FDA را برای Leqvio (inclisiran)، اولین و تنها درمان siRNA برای کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین^۲ دریافت کرده است.



شکل ۸-۳ رشد بازار درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید در جهان

^۱- Next Generation Manufacturing Canada

^۲- Low-density lipoprotein cholesterol



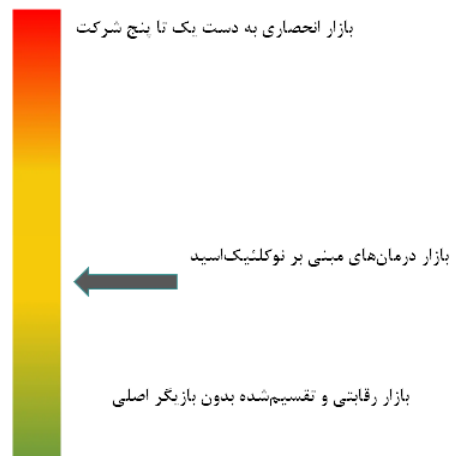
DMCA Protected © Data Bridge Market Research- All Rights Reserved. Source: Data Bridge Market Research Market Analysis Study 2023

شکل ۳-۹ حجم بازار درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید در مناطق مختلف^۱

۳-۱-۴-۵ رقابت در صنایع درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید

رقابت در بازار درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید با توجه به حضور بازیگران کوچک و بزرگ منطقه‌ای و جهانی تقریباً یک رقابت تقسیم‌شده است. برخی از شرکت‌های اصلی این بازار عبارت‌اند از؛ Silence Therapeutics، Alynlam، Novartis Pharma AG، Sarepta Therapeutics، Ionis Pharmaceuticals Inc.، PLC، Biogen Inc و Pharmaceuticals Inc.

^۱ <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-dna-and-gene-chip-microarrays-market>



شکل ۱۰-۳ رقابت در بازار درمان‌های مبنی بر نوکلئیک‌اسید^۱

۳-۱-۵ بازار مراکز هم‌آفرینی (CDMO) ۲ درمان‌های نوکلئیک‌اسید

بازار مراکز هم‌آفرینی درمان‌های نوکلئیک‌اسید ۲/۰۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۲ ارزش‌گذاری شده است و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد سالانه ۱۱/۱٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۱ رشد کند و به ارزش ۵/۲۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۳۱ برسد.

درمان‌های نوکلئیک‌اسید با اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و سایر مولکول‌های شیمیایی مرتبط است. با توجه به ظرفیت کاربرد این داروها برای طیف وسیعی از بیماری‌ها انتظار می‌رود بازار مراکز هم‌آفرینی درمان‌های نوکلئیک‌اسید در چند سال بعد با رشد بالایی همراه باشد. رشد فعالیت‌های تحقیق و توسعه، تقاضا رو به رشد داروهای نوکلئیک‌اسید، شیوع بیماری‌های مزمن و ژنتیکی بر رشد بازار مراکز هم‌آفرینی درمان‌های نوکلئیک‌اسید تاثیرگذار خواهند بود. علاوه بر این افزایش سرمایه‌گذاری‌های تحقیق و توسعه، افزایش تاییدیه‌های FDA بر درمان‌های نوکلئیک‌اسید و رشد و مشارکت و خرید مراکز هم‌آفرینی انتظار می‌رود رشد بازار این مراکز را در طول دوره پیش‌بینی تشدید کند.

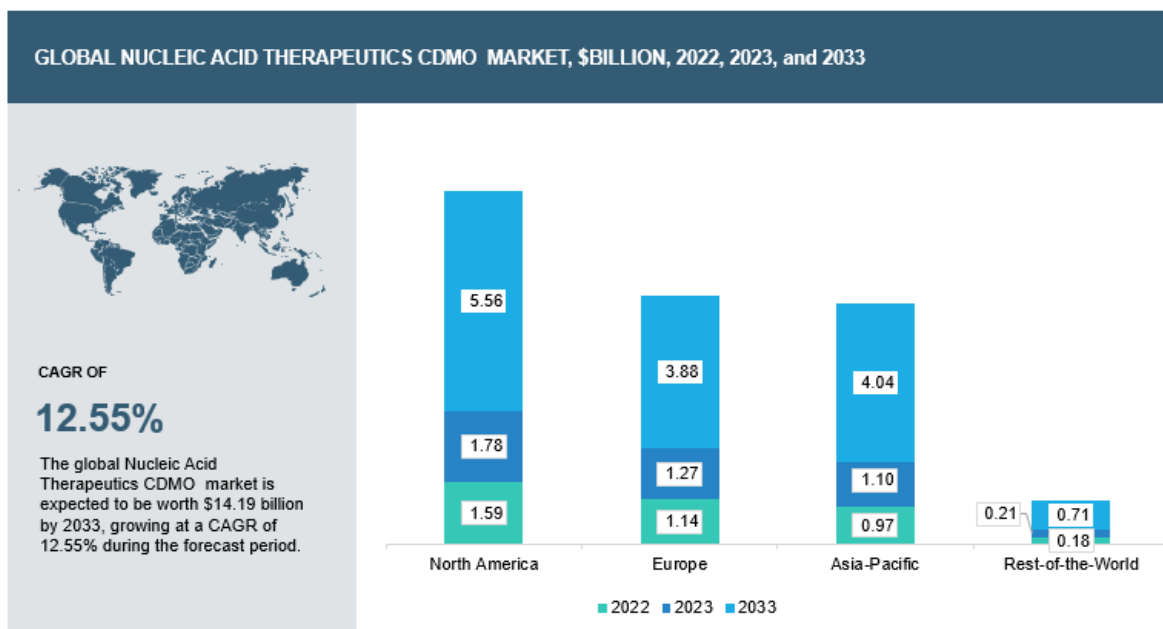
شرکت‌های داروسازی با تمرکز بر فعالیت‌های تحقیق و توسعه خود و استفاده از روش‌های مختلف از جمله مشارکت، خرید سایر شرکت‌ها و همکاری به دنبال تولید تجاری محصولات خود هستند. بنابراین افزایش مقرون به صرفه و کارآمد محصولات از تحقیقات به مقادیر تجاری یک چالش کلیدی برای مراکز هم‌آفرینی درمان‌های نوکلئیک‌اسید خواهد بود. با این حال تولید انبوه با هزینه کم، عدم تخصص کافی در توسعه درمان‌های نوکلئیک‌اسید و چالش‌های زنجیره تامین موانع رشد این صنعت خواهند بود.

^۱ <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/nucleic-acid-based-therapeutics-market>

^۲ Contract Development and Manufacturing Organization

در ادامه به دو خبر تجاری مهم در خصوص این بازار اشاره خواهیم کرد:

- در ژانویه ۲۰۲۳ شرکت Agilent Technologies مبلغ ۷۳۵ میلیون دلار برای رشد ماده موثر دارویی درمان‌های نوکلئیک اسید سرمایه‌گذاری کرد.
- در اکتبر ۲۰۲۲ شرکت Bachem و شرکت Eli Lilly یک همکاری هفت ساله برای توسعه و تولید داروهای فعال مبتنی بر الیگونوکلوئوتید آغاز کردند.

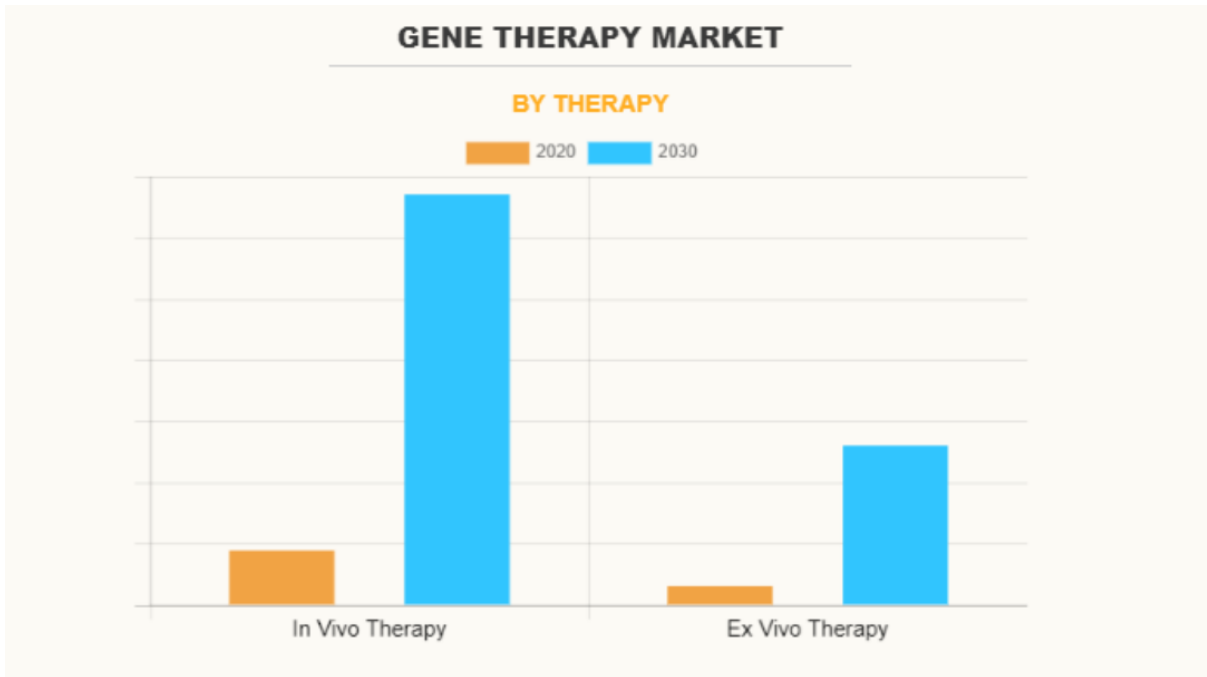


شکل ۱۱-۳ بازار جهانی مراکز هم‌آفرینی درمان‌های نوکلئیک اسید برحسب میلیون دلار^۱.

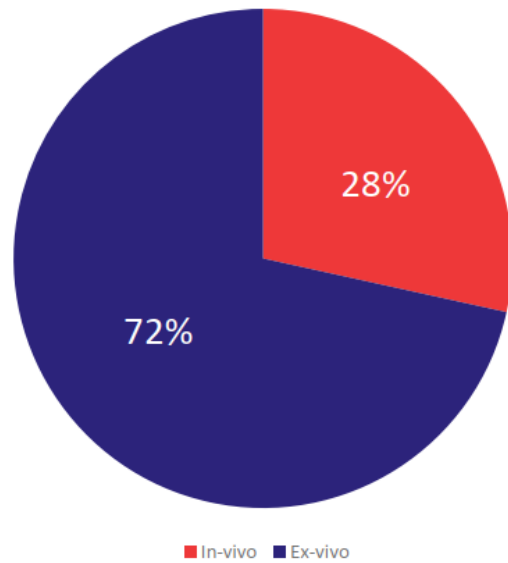
۳-۱-۶ انواع ژن‌های استفاده شده در ژن‌درمانی

ژن‌درمانی با استفاده از ژن سرکوب‌کننده تومور و ژن خودکشی بخشی‌هایی هستند که سریع‌ترین رشد را دارند و انتظار می‌رود فرصت‌های سودآوری را برای بازیگران بازار فراهم کنند. منظور از ژن‌درمانی سرکوبگر تومور وارد کردن ژن‌های جدید به سلول‌های تومور به منظور تخریب سلول‌های تومور بدون تأثیر بر سلول‌های سالم همسایه است.

^۱ <https://bisresearch.com/industry-report/nucleic-acid-therapeutics-cdmo-market.html>

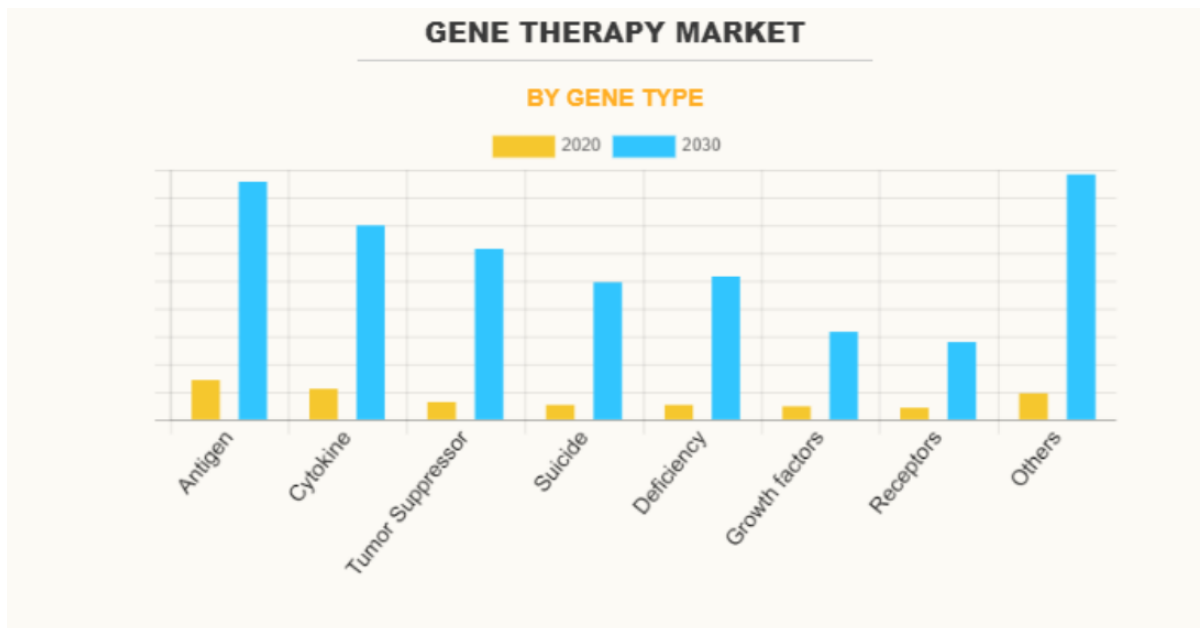


شکل ۲۴-۳ حجم بازار ژن درمانی بر مبنای نوع درمان^۱



شکل ۲۵-۳ سهم درمان‌های in vivo و ex vivo در سه ماهه نخست سال ۲۰۲۳

^۱ <https://www.alliedmarketresearch.com/gene-therapy-market>



شکل ۲۶-۳ حجم بازار ژن درمانی بر مبنای نوع ژن^۱

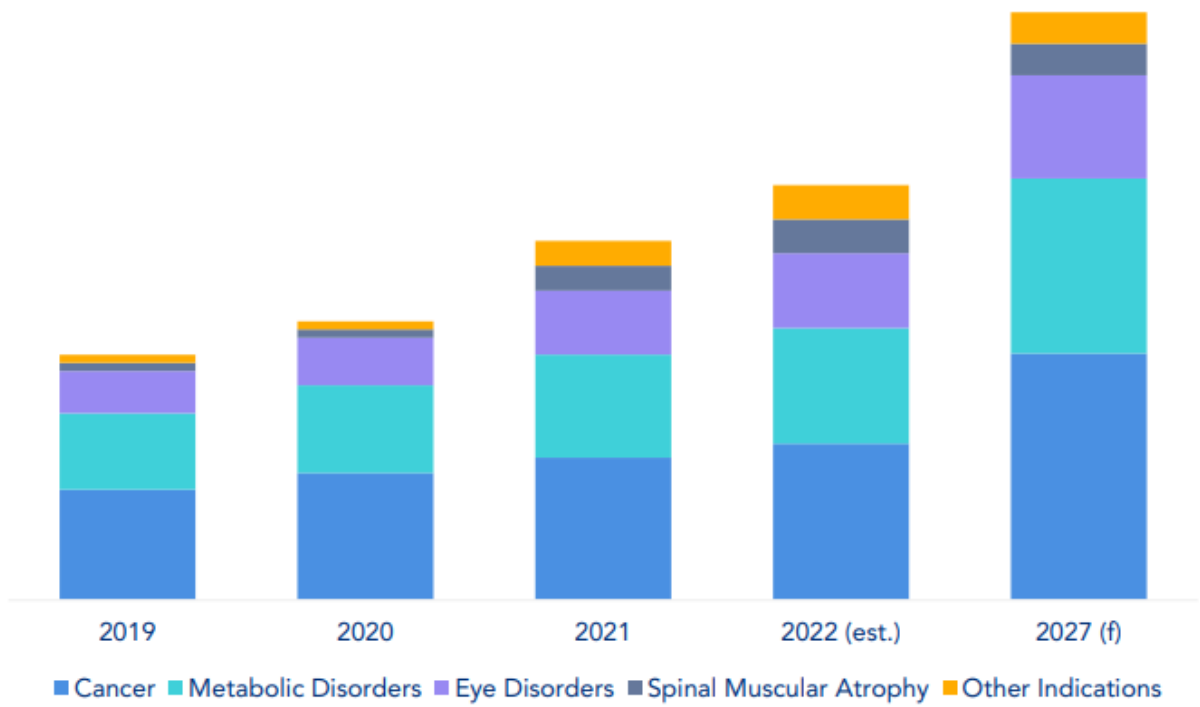
۳-۱-۷ کاربردهای ژن درمانی در درمان انواع بیماری‌ها

ژن درمانی برای بیماری‌های مختلفی استفاده می‌شود که شامل سرطان، بیماری‌های متابولیک، ناهنجاری‌های چشم، بیماری آتروفی عضلانی و سایر کاربردها می‌شود.^۲ پیش‌بینی وبسایت *mordorintelligence* نشان می‌دهد که بیشترین سهم بازار در بازه زمانی ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۸ و همچنین سال ۲۰۲۲ مربوط به سرطان بوده و ناهنجاری‌های متابولیک و چشمی در رتبه‌های بعدی قرار می‌گیرند (نمودار ۹-۳). در صورتی که بخواهیم از سرطان صرف‌نظر کنیم می‌توانیم به پیش‌بینی وبسایت *grandviewresearch* رجوع کنیم که نشان می‌دهد بیشترین سهم بازار در سال ۲۰۲۲ با سهم ۴۳/۴۴٪ مربوط به بیماری آتروفی عضلانی نخاعی^۳ (SMA) است. اگرچه SMA یک بیماری نادر است اما یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ارثی کشنده در دوران نوزادی به شمار می‌رود. سازمان غذا و دارو آمریکا در سال ۲۰۱۹ داروی ژن درمانی *Zolgensma* (ساخته شده توسط شرکت *Novartis*) را تایید کرده است. اثربخشی این دارو در درمان بیماری و بهبود فنوتیپی بیمار ثابت شده است. تایید این ژن درمانی گواه استفاده رو به رشد از روش‌های درمانی ژنی برای درمان بیماری‌های ارثی جدی مانند SMA می‌باشد (شکل ۲۸-۳).

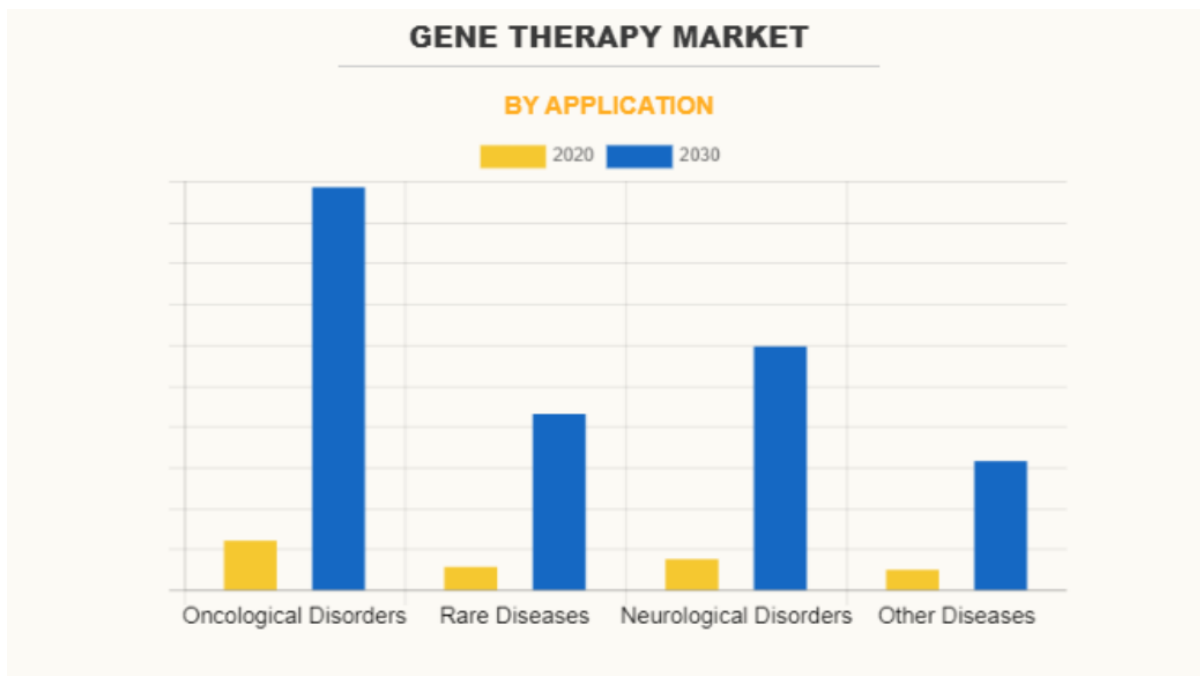
^۱- <https://www.alliedmarketresearch.com/gene-therapy-market>

^۲- www.mordorintelligence.com

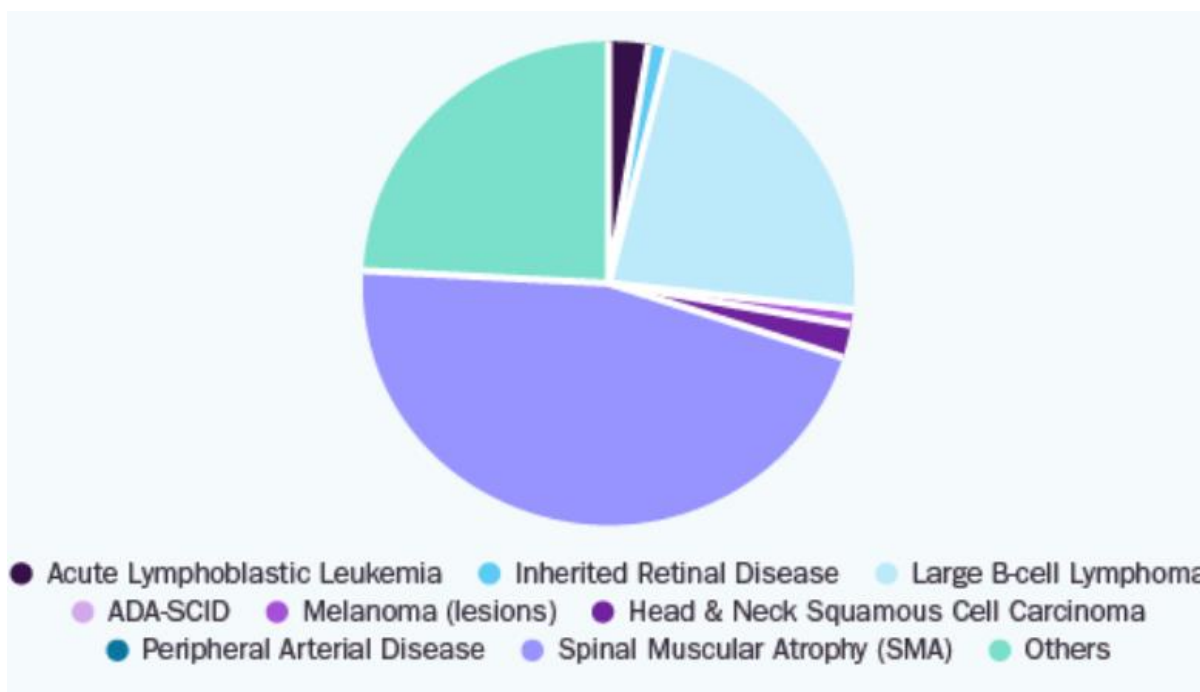
^۳- Spinal Muscular Atrophy



نمودار ۹-۳ حجم بازار ژن‌درمانی بر مبنای کاربرد در بازه زمانی ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۸



شکل ۲۷-۳ مقایسه حجم بازار ژن درمانی بر مبنای کاربرد در سال ۲۰۲۰ و ۲۰۳۰^۱



شکل ۲۸-۳ حجم بازار ژن درمانی به تفکیک کاربرد در سال ۲۰۲۲^۲

^۱- <https://www.alliedmarketresearch.com/gene-therapy-market>

^۲- <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/gene-therapy-market>

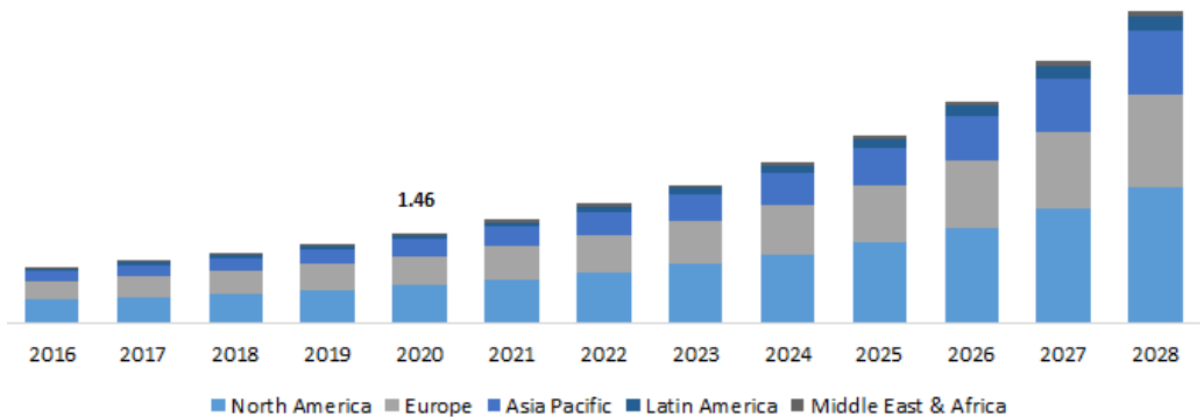
با توجه به رشد فعالیت‌های تحقیق و توسعه‌ای در حوزه ژن‌درمانی برای بیماری‌های ارثی چشمی از جمله بیماری‌های ارثی شبکیه، انتظار می‌رود بیماری‌های چشمی ارثی درصد قابل توجهی از CAGR را در دوره پیش‌بینی به خود اختصاص دهند. داروی ژن‌درمانی Luxturna به گفته شرکت توسعه‌دهنده اولین ژن‌درمانی است که می‌تواند به طور مستقیم برای هدف قرار دادن یک بیماری ژنتیکی ناشی از جهش در یک عامل ژنتیکی انجام شود. این دارو در ایالات متحده توسط شرکت Spark therapeutics و در خارج از ایالات متحده توسط Novartis در حال تجاری‌سازی است.

۳-۱-۸ بازار ژن‌درمانی در مناطق مختلف جهان

آمریکای شمالی بیش از ۶۵٪ از سهم بازار را در سال ۲۰۲۲ به خود اختصاص داده است. با توجه به تعداد تاییدیه‌ها و درآمد حاصل از آن انتظار می‌رود این منطقه در طی دوره پیش‌بینی به بزرگترین تولیدکننده محصولات ژن‌درمانی تبدیل شود (شکل ۲۹-۳). افزایش شیوع بیماری‌های مزمن، هزینه‌های بالا و رو به رشد مراقبت‌های بهداشتی، وجود زیرساخت‌های پیشرفته مراقبت‌های بهداشتی، حضور شرکت‌های مطرح و افزایش تعداد سرمایه‌گذاری‌های دولتی مواردی هستند که بر رشد بازار آمریکای شمالی در طول دوره پیش‌بینی موثر خواهند بود.

جدول ۳-۳ درآمد بازار سلول‌درمانی و ژن‌درمانی به تفکیک مناطق در بازه زمانی ۲۰۲۲-۲۰۳۲ (بر حسب میلیون دلار)

منطقه	۲۰۲۲	۲۰۲۳	۲۰۲۷	۲۰۳۱	۲۰۳۲
آمریکای شمالی	۷۶۷۸/۳۲	۹۰۰۷/۹۰	۱۷۳۸۵/۷۷	۳۴۵۷۱/۳۳	۴۱۲۴۳/۸۳
اروپا	۵۲۴۱/۴۳	۶۱۲۴/۴۷	۱۱۶۳۲/۷۸	۲۲۷۶۴/۰۷	۲۷۰۴۹/۱۷
آسیا-اقیانوسیه	۱۹۴۱/۰۱	۲۲۹۱/۹۰	۴۵۳۹/۵۲	۹۲۶۳/۵۳	۱۱۱۲۳/۲۱
LAMEA	۶۰۳/۲۲	۶۹۹/۳۴	۱۲۸۱/۹۹	۲۴۰۳/۵۵	۲۸۲۱/۹۸



نمودار ۱۰-۳ سهم بازار جهانی ژن درمانی به تفکیک مناطق در بازه زمانی ۲۰۱۶-۲۰۲۸. (بر حسب میلیون دلار)^۱



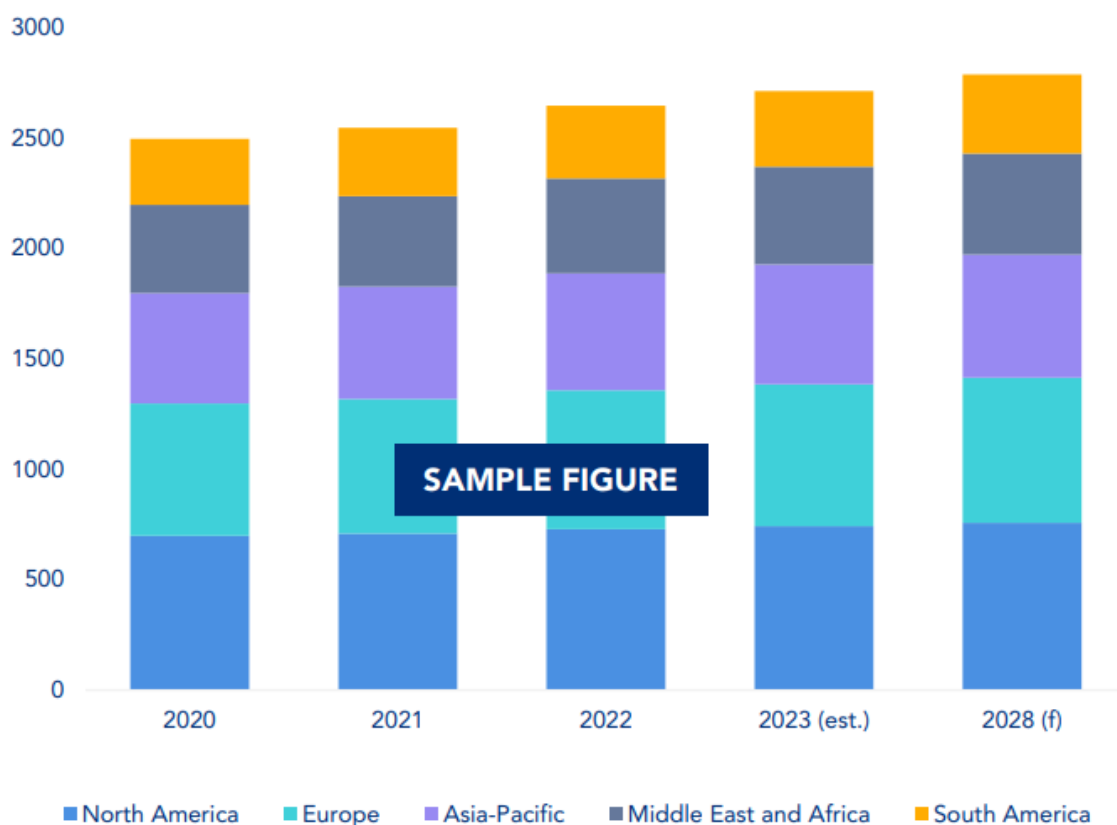
شکل ۲۹-۳ رشد جهانی بازار ژن درمانی در بازه زمانی ۲۰۲۳-۲۰۳۰

جمعیت زیاد با نیازهای پزشکی برآورده نشده، افزایش تقاضا برای درمان بیماری‌های نادر شایع، عواملی هستند که به رشد سریع بازار در منطقه آسیا و اقیانوسیه در دوره زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۰ کمک می‌کنند. علاوه بر این

^۱- www.polarismarketresearch.com

^۲- www.grandviewresearch.com

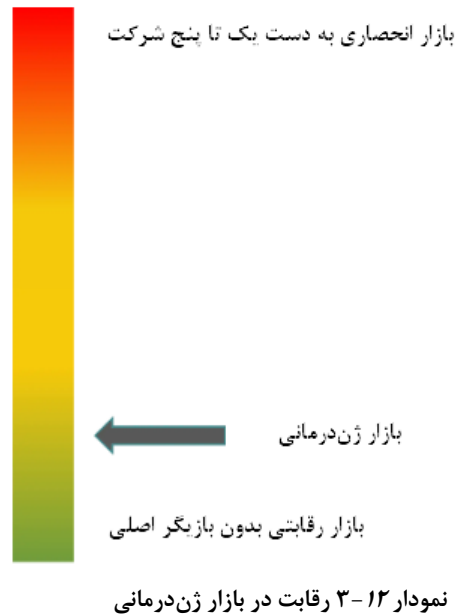
دسترسی آسان به منابع، حضور محلی شرکت‌های بزرگ و افزایش سرمایه‌گذاری دولت‌ها بر رشد درمان‌های ژنتیکی در این منطقه تاثیرگذار خواهند بود.



نمودار ۱۱-۳ مقایسه حجم بازار ژن درمانی در مناطق مختلف دنیا در بازه زمانی ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۸

۳-۱-۹ بازیگران کلیدی این حوزه

در بررسی بازار ژن درمانی نام شرکت‌های بزرگ و قدرتمندی به چشم می‌خورد که خود حاکی از رقابت بالای این بازار است. این شرکت‌ها از اتحادهای استراتژیک مختلف مانند همکاری‌ها و خریدها، عرضه محصولات پیشرفته برای تضمین موقعیت خود در بازار جهانی استفاده می‌کنند. برای مثال در ژانویه ۲۰۲۲ شرکت xBio۶۴، شرکت بیوتکنولوژی مستقر در ایالات متحده، ۵۵ میلیون دلار بودجه برای پیشرفت پلت فرم تولید ژن درمانی خود دریافت کرده است.



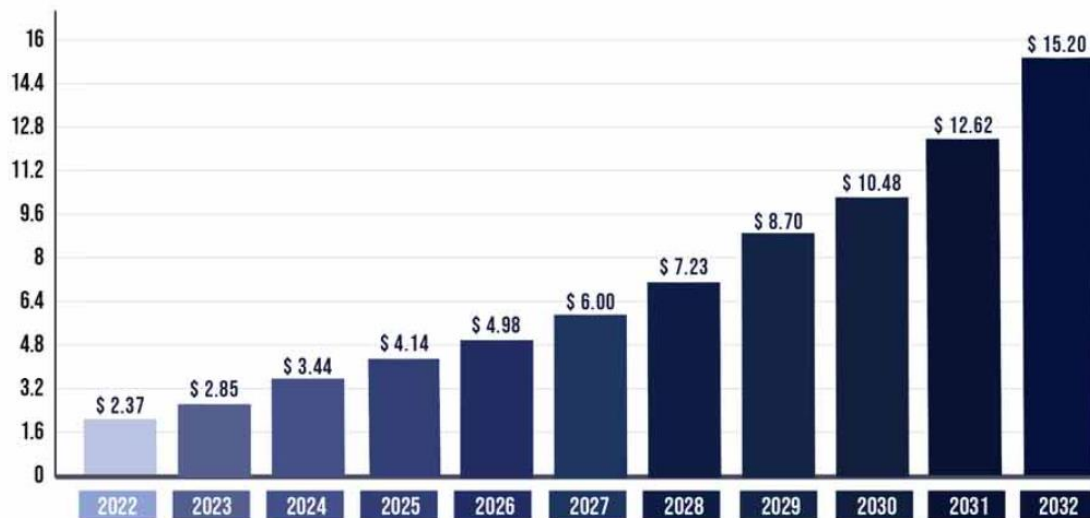
بازیگران کلیدی این حوزه عبارتند از:

1. REGENXBIO, Inc.
2. Jazz Pharmaceuticals
3. Oxford BioMedica plc
4. Dimension Therapeutics, Inc.
5. Amgen Inc
6. Shenzhen SiBiono Genentech
7. Bristol-Myers Squibb Company
8. SANOFI
9. Applied Genetic Technologies Corporation
10. F. Hoffmann-La Roche Ltd
11. bluebird Bio, Inc.
12. Novartis AG
13. Taxus Cardium Pharmaceuticals Group, Inc. (Gene Biotherapeutics)
14. UniQure N.V.
15. Shire Plc
16. Cellectis S.A.
17. Sangamo Therapeutics, Inc
18. Orchard Therapeutics
19. Gilead Lifesciences, Inc.
20. BENITEC BIOPHARMA
21. Sibiono GeneTech Co., Ltd
22. Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd.
23. Gensight Biologics S.A.
24. Intellia Therapeutics
25. Voyager Therapeutics

26. Transgene
27. Calimmune, Inc.
28. Epeius Biotechnologies Corp.
29. Astellas Pharma Inc.
30. American Gene Technologies
31. BioMarin Pharmaceuticals, Inc

۳-۱-۱۰ بازار ژن‌درمانی سرطان

بازار جهانی ژن‌درمانی سرطان در سال ۲۰۲۲، ۲/۳۷ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده است. پیش‌بینی می‌شود این بازار با نرخ سود سالانه ۲۰/۴۲٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۲ رشد کرده و به ارزش ۱۵/۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۳۲ برسد (نمودار ۱۳-۳).^۱



نمودار ۱۳-۳ بازار جهانی ژن‌درمانی سرطان در بازه زمانی ۲۰۲۲-۲۰۳۲ (برحسب میلیون دلار)

محبوبیت ژن‌درمانی سرطان ناشی از نتایج موفق آن در آزمایشات پیش‌بالینی و بالینی است. تکنیک‌های متعددی در ژن‌درمانی سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در یکی از تکنیک‌های ژن‌درمانی، یا ژن جهش یافته با یک ژن سالم جایگزین می‌شود و یا اگر عملکرد آن غیر طبیعی باشد، ژن غیرفعال می‌شود.

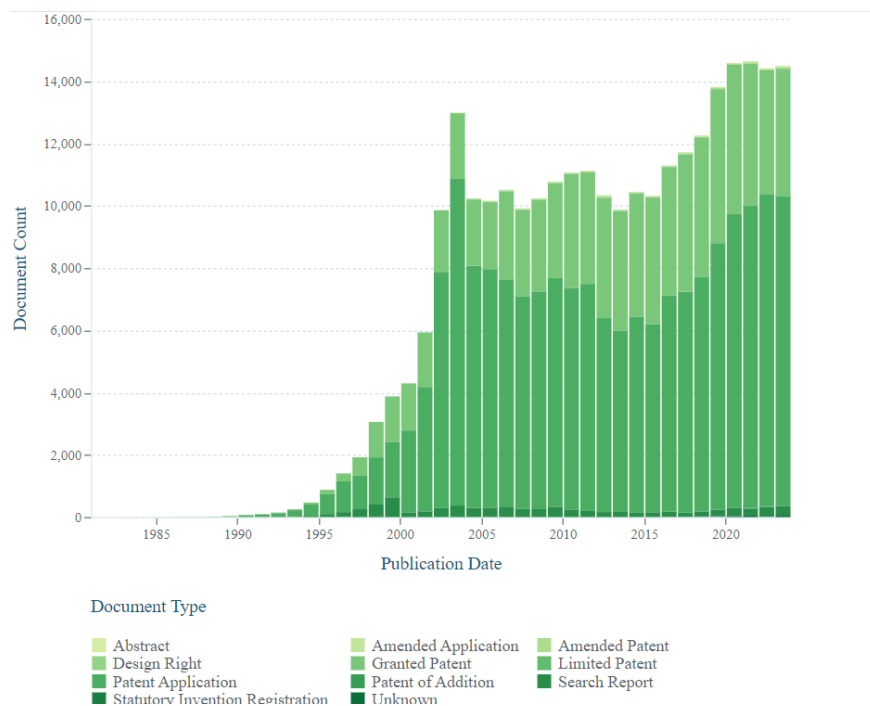
^۱- www.precedenceresearch.com

۲-۳ بررسی پتنت‌های ثبت شده

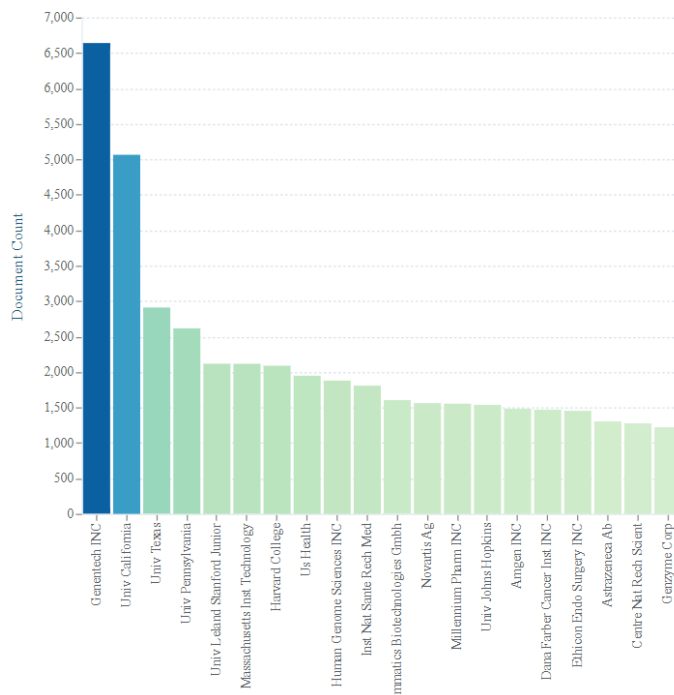
برای بررسی روند ثبت پتنت‌های جهانی حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، از پایگاه داده www.lens.org استفاده شد. رشته جستجوهای gene therapy و

("nucleic acid medicine") OR ("nucleic acid drug") در سایت فوق در تاریخ ۱۴۰۲/۱۰/۲۴ جستجو شدند و نتایج زیر نمودارهای تعداد پتنت در طول زمان و موسسات برتر را نشان می‌دهد. تعداد ۲۷۷۵۳۲ پتنت در حوزه ژن‌درمانی تا این تاریخ ثبت شده است. این عدد برای داروهای نوکلئیک اسیدی ۱۹۸۴۱ عدد می‌باشد. شرکت Genentech بیشترین تعداد پتنت در حوزه ژن‌درمانی (بیش از ۶۵۰۰ پتنت) و شرکت Alnylam pharmaceuticals با ثبت بیش از ۴۰۰ پتنت بیشترین تعداد را در حوزه داروهای نوکلئیک اسیدی دارند.

نتایج مربوط به جستجوی gene therapy

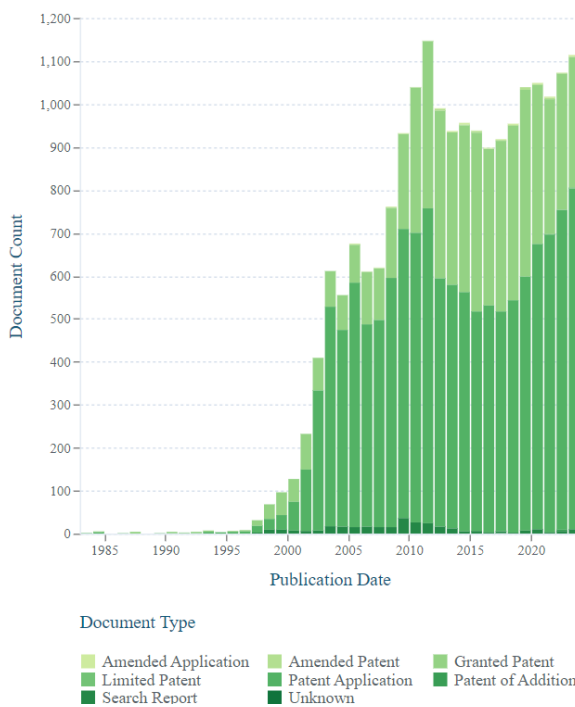


نمودار ۱۳-۳ روند ثبت پتنت در حوزه gene therapy به تفکیک سال

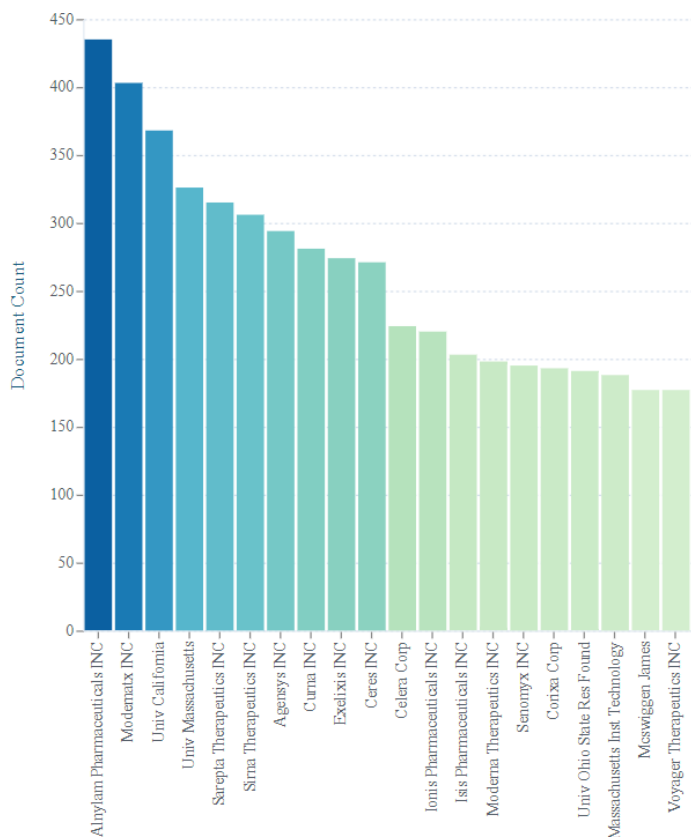


نمودار ۱۴-۳ شرکت‌های با تعداد برتر پتنت در حوزه gene therapy

نتایج مربوط به جستجوی داروهای نوکلئیک اسیدی



نمودار ۱۵-۳ روند ثبت پتنت در حوزه داروهای نوکلئیک اسیدی به تفکیک سال



نمودار ۱۶-۳ شرکت‌های با تعداد برتر پتنت در حوزه داروهای نوکلئیک اسیدی

در ادامه به علت اهمیت بررسی وکتورهای ویروسی پتنت‌های ثبت شده در سایت lens.org با کلیدواژه‌های زیر جستجو شدند که نتیجه در پیوست ۳،۶ قرار داده شده است.

Adeno associated Virus

Lsntivirus or lentiviral vector

Adenovirus

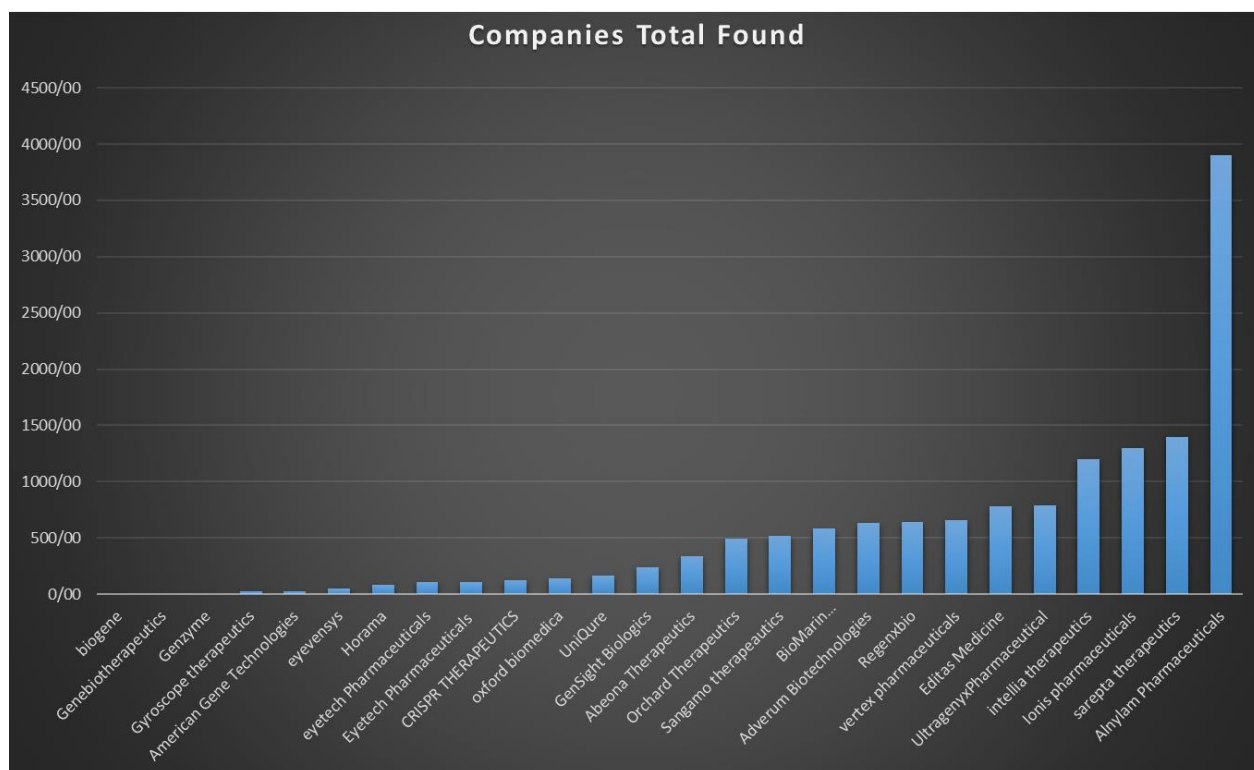
۳-۳ بررسی مالی و فنی شرکت‌ها و استارت آپ‌های فعال این حوزه

در بخش اول این فصل، مطالعات مربوط به بازار ژن‌درمانی در دنیا مورد بررسی قرار گرفت. در این فصل بازیگران اصلی حوزه ژن‌درمانی بررسی خواهند شد. بر اساس گزارش Global Data بیش از سیصد شرکت بیوتکنولوژی و داروسازی در اروپا و بیش از ششصد شرکت در آمریکای شمالی در زمینه ژن‌درمانی کار می‌کنند. این تعداد شامل شرکت‌های بیوتکنولوژی کوچک و متوسط و همچنین بسیاری از شرکت‌های بزرگ داروسازی می‌باشند. نمونه‌هایی از شرکت‌های دارویی اروپایی که در زمینه ژن‌درمانی کار می‌کنند عبارتند از: شرکت فرانسوی Sanofi، شرکت‌های سوئیسی Roche و Lonza، شرکت بریتانیایی GlaxoSmithKline، شرکت آلمانی Merck، و شرکت ایتالیایی

Chiesi. چند نمونه از شرکت‌های بزرگ داروسازی خارج از اروپا عبارتند از شرکت‌های آمریکایی Bristol-Myers Squibb و CSL Behring، و شرکت‌های چندملیتی ژاپنی Astellas Pharma و Takeda. در آوریل ۲۰۲۰، شرکت Takeda قرارداد همکاری با غول بیوتکنولوژی آلمانی Evotec برای توسعه ژن‌درمانی در راستای درمان سرطان، بیماری‌های نادر، و اختلالات عصبی و گوارشی امضا کرد. در ژوئن ۲۰۲۰، CSL Behring ژن‌درمانی مرحله III هموفیلی B را به قیمت ۱,۸ میلیارد یورو (۲,۲ میلیارد دلار) از شرکت uniQure خریداری کرد.

در این گزارش با هدف شناخت بازیگران اصلی ژن‌درمانی در آمریکا و اروپا از گزارش صنعت ژن‌درمانی در سال ۲۰۲۱ استفاده کردیم. در این گزارش فهرستی از ۲۵ شرکت ارائه شده است. هر یک از این شرکت‌ها به کمک اطلاعات موجود در وبسایت رسمی شرکت شامل Pipeline‌ها، پروژه‌های R&D آنها و مقالات مرتبط بررسی شده‌اند.

بررسی سرمایه شرکت‌ها و سرمایه‌گذاری آنها اهمیت زیادی در شناخت بازار دارد. اطلاعاتی از این نوع می‌تواند در: (۱) ارزیابی عملکرد شرکت، (۲) تأثیرات بر عملکرد بازار، (۳) شناخت رقبا و (۴) پیش‌بینی روند بازار کمک‌کننده باشد. بدین منظور در قدم اول سرمایه کسب شده (Total Found) هر یک از شرکت‌ها به کمک وبسایت Crunch base جمع‌آوری شده و نتایج آن در **Error! Reference source not found.** نشان داده شده است. لازم به ذکر است که داده مربوط به سرمایه کسب شده برخی شرکت‌ها نظیر BioGene، Genzyme و Genebiotherapeutics، در وبسایت وجود نداشته، از این رو در نمودار عدد صفر در نظر گرفته شده است. همچنین به منظور مقایسه بهتر از سرمایه کسب شده شرکت داروسازی Pfizer (B \$۳۱) که بازیگر بزرگ صنعت است، صرف‌نظر شده است.



نمودار ۱۷-۳: مقایسه سرمایه کسب شده (Total Found) بیست و پنج شرکت مهم در ژن درمانی (بر مبنای میلیون دلار)

با تکیه بر نتایج حاصل از **Error! Reference source not found.** پنج شرکت نخست با جزئیات بیشتری در ادامه بررسی خواهند شد.

۳-۳-۱ شرکت Alnylam Pharmaceutical

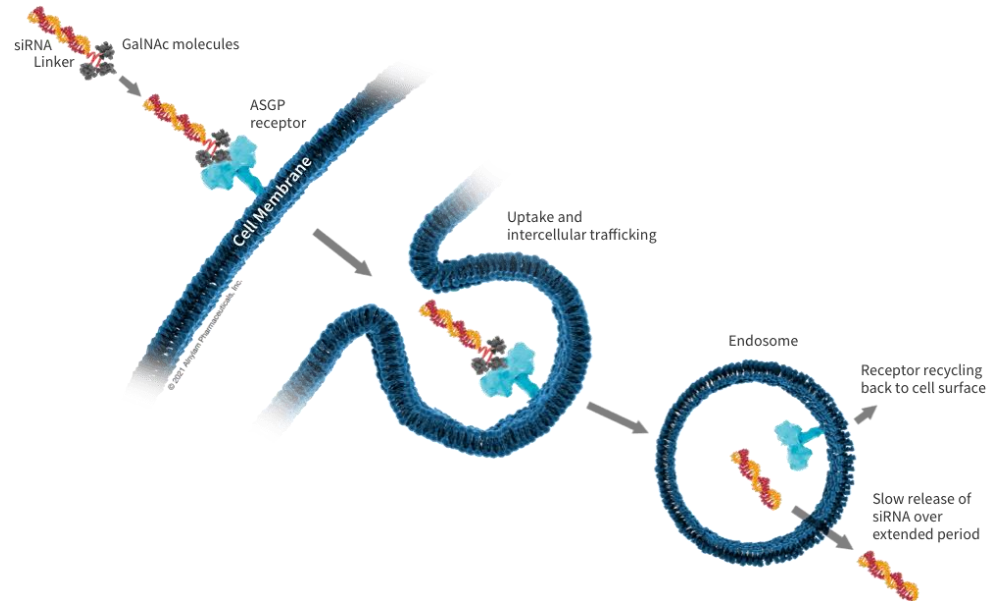
شرکت Alnylam Pharmaceutical در سال ۲۰۰۲ در ماساچوست ایالات متحده تاسیس شد. این شرکت از زمان تاسیس خود در استفاده از فناوری siRNA برای درمان بیماری‌های مختلف پیشگام بوده است. این بیماری‌ها شامل ناهنجاری‌های ژنتیکی، متابولیک قلبی، بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی/چشمی و بیماری‌های عفونی می‌شود. نتایج پانزده سال تحقیق و توسعه در درمان مبتنی بر RNA منجر به تایید نخستین درمان RNAi در سال ۲۰۱۸ به نام ONPATRO (patisiran) و متعاقب آن GIVLAARI (givosiran)، OXLUMO (lumasiran) و AMVUTTRA (vutrisiran) شده است.

۳-۳-۱-۱ فناوری siRNA با استفاده از GalNac

در این فناوری برای تحریک اثر آنتی‌سنس از مولکول GalNac استفاده می‌شود. مولکول GalNac مولکول قندی است که می‌تواند به گیرنده سطح سلولی asialoglycoprotein receptor (ASGPR) را که به وفور در سلول‌های

کبدی (هپاتوسیت‌ها) بیان می‌شود، شناسایی کرده و به آن متصل شود. استفاده از فناوری GalNac دارای مزایای زیر است:

- تحویل هدفمند سلولی: امکان برخورد با سلول‌های کبدی را افزایش می‌دهد.
- افزایش میزان Delivery به سلول
- کاهش اثرات جانبی: با تحویل دقیق‌تر آنتی‌سنس به سلول‌ها، احتمال اثرات جانبی مربوط با تحریک غیرهدفمند سلول‌ها کاهش می‌یابد.

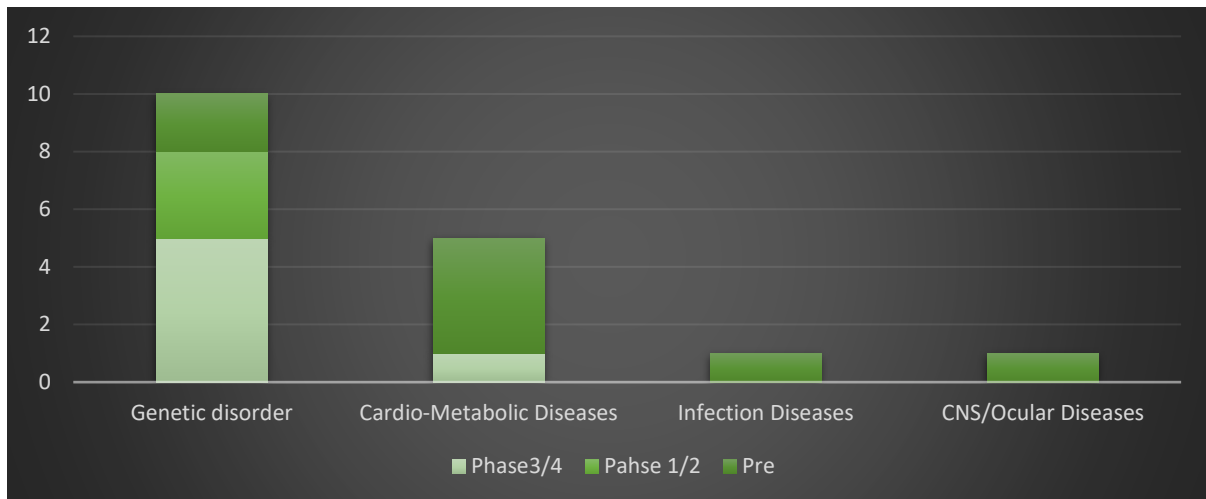


۳-۳-۱-۲ بررسی Pipeline

نتایج بررسی Pipeline شرکت در جدول ۴ و نمودار نشان داده شده است.

جدول ۴ بررسی Pipeline شرکت Alnylam Pharmaceuticals

Drug name	Technology	Phase	Disease
vutrisiran	siRNA (Galnac)	Phase 3/4	ATTR amyloidosis-CM
Fitusiran	siRNA (Galnac)	Phase 3/4	Hemophilia A & B
cemdisiran	siRNA (Galnac)	Phase 1/2	Complement-mediated diseases



نمودار ۱۸-۳ بررسی تعداد کارآزمایی‌های بالینی به تفکیک فاز و نوع بیماری در شرکت Alnylam Pharmaceutical

۳-۳-۲ شرکت sarepta therapeutics

شرکت "Sarepta Therapeutics" شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که سال ۱۹۸۰ در ماسوچوست ایالات متحده تاسیس شده است. سرمایه کسب شده برابر ۱/۴ میلیارد دلار می‌باشد. سرمایه‌گذاران آن عبارتند از:

- California institute for regenerative medicine
- National institute of health
- Matthew brown companies

این شرکت با استفاده از سه فناوری (۱) درمان هدفمند مبتنی بر RNA با کمک PPMO (۲) ژن‌درمانی و (۳) ویرایش ژن برای درمان بیماری‌های دیستروفی عضلانی دوشن، دیستروفی ماهیچه‌ای لیمب‌گیردل^۱ (LGMD) و شارکو ماری تو^۲ (CMT) استفاده می‌کند.

۳-۳-۲-۱ فناوری RNA: PPMO و PMO

PMO

الیگومرهای مورفولینو فسفودی آمیدات^۳ (PMO) مولکول‌های مصنوعی هستند که بر اساس چارچوب طبیعی RNA ساخته شده‌اند. این مولکول‌ها به جای حلقه‌های ریبوز پنج وجهی به حلقه‌های مورفولین شش وجهی متصل می‌شوند. حلقه‌های مورفولین به جای پیوندهای فسفودی‌استر موجود در RNA، با پیوندهای فسفودی‌آمیداتی به یکدیگر متصل می‌شوند. این ویژگی علاوه بر مقاوم شدن PMO، موجب اتصال آنها به توالی‌های خاص pre mRNA می‌شود.

^۱- Limb-girdle muscular dystrophy

^۲- Charcot-Marie-Tooth

^۳- Phosphorodiamidate morpholino oligomers

PPMO

پپتید فسفرودی امیدات مورفولینو الیگومرها^۱ (PPMO) نسل بعدی درمان‌های اختصاصی مبتنی بر PMO شرکت Sarepta هستند. این درمان‌ها با هدف افزایش نفوذ به بافت در مقایسه با PMO‌ها طراحی شده‌اند. مطالعات غیر بالینی نشان می‌دهند که انتقال antisense oligonucleotide به کمک این مولکول به سلول‌های اسکلتی، قلبی و ماهیچه‌های صاف هدفمند بوده است و در نتیجه آن افزایش اصلاح mRNA و تولید دیستروفین حاصل شده است.

رویکرد Exon Skipping

بیماری دیستروفی عضلانی دوشن به دلیل یک جهش ژنتیکی در ژن دیستروفین ایجاد می‌شود. در این بیماری به دلیل از دست رفتن یک یا چند اگزون (بخش‌هایی از ژن) دستورالعمل ساخت پروتئین دیستروفین دچار خطا می‌شود. این امر موجب می‌شود که بدن قادر به تولید پروتئین دیستروفین کافی یا هیچ پروتئینی نباشد و یا پروتئین دیستروفین کوتاه شده را تولید کند.

۲-۲-۳-۳ بررسی Pipeline

نتایج بررسی Pipeline این شرکت در **جدول ۵** نشان داده شده است.

^۱- Peptide phosphorodiamidate morpholino oligomers

جدول ۵: بررسی Pipeline شرکت sarepta therapeutics

Drug name	Technology	Phase	Disease
SRP-5051	antisense oligonucleotide: Peptide conjugated PMOs (Phosphorodiamidate morpholino oligomers)	Phase 1/2	Duchenne Muscular Dystrophy (Duchenne)
GALGT2	AAV (rAAVrh74-vector)	Phase 1/2	Duchenne Muscular Dystrophy (Duchenne)
SRP-9003	AAV (AAVrh74) (delivering a gene that codes for alpha- sarcoglycan protein)	Phase 1/2	Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2E (LGMD2E)
SRP-9004	AAV (AAVrh74) (delivering a gene that codes for alpha- sarcoglycan protein)	Phase 1/2	limb-girdle muscular dystrophy type 2D (LGMD2D).
SRP-6004	AAV	Phase 1/2	LGMD2B/R2 Dysferlin
GNT 0004	AAV (AAV8)	Phase 1/2	Duchenne Muscular Dystrophy (Duchenne)

۳-۳-۳ شرکت Ionis pharmaceuticals

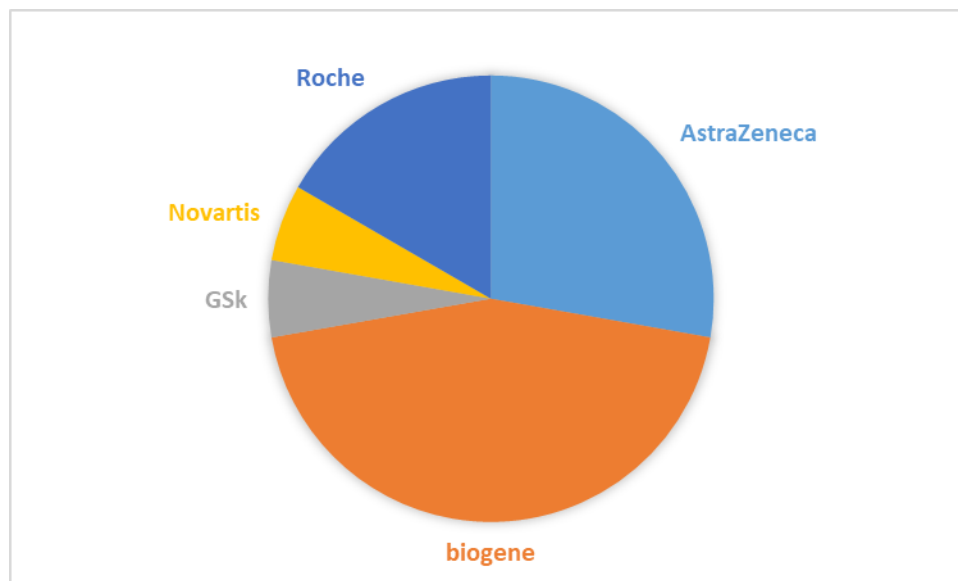
شرکت Ionis pharmaceuticals یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است، که در سال ۱۹۸۹ در کالیفرنیا ایالات متحده تاسیس شده است. این شرکت از فناوری Antisense oligonucleotide در درمان بیماری‌های عصبی، قلبی عروقی، نادر و سایر بیماری‌ها (مانند هیپاتیت) استفاده می‌کند.

این شرکت علاوه بر پروژه‌های خود، در پروژه‌هایی با چندین شرکت همکاری مشترک دارد. در جدول ۴ این همکاری‌ها فهرست شده‌اند. پروژه‌های بالینی خود شرکت نیز در جدول ۷ به تفکیک فاز مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است.

جدول ۶ همکاری‌های شرکت Ionis pharmaceuticals در تولید داروهای مختلف

Treatment	Disease	Phase	Company
Eplontersen (TTR)	Hereditary ATTR Polyneuropathy	Phase 3 (registration)	AstraZeneca
Tofersen (SOD1)	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Phase 3 (registration)	Biogen
IONIS-MAPTRx* (TAU)	Alzheimer's Disease	Phase 2	Biogen
ION859 (LRRK2)	Parkinson's Disease	Phase 2	Biogen
ION464 (SNCA)	Multiple System Atrophy & Parkinson's Disease	Phase 2	Biogen
ION541 (ATXN2)	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Phase 2	Biogen
ION582 (UBE3A-ATS)	Angelman Syndrome	Phase 2	Biogen
Tominersen (HTT)	Huntington's Disease	Phase 2	Roche
ION260 (ATXN3)	Spinocerebellar Ataxia Type 3	Phase 1	Biogen
ION306 (SMN2)	Spinal Muscular Atrophy	Phase 1	Biogen
Eplontersen (TTR)	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Phase 3	AstraZeneca
Pelacarsen (Apo(a))	CVD	Phase 3	Novartis
Bepirovirsen (Hepatitis B Virus)	Hepatitis B Virus Infection	Phase 3	GSK

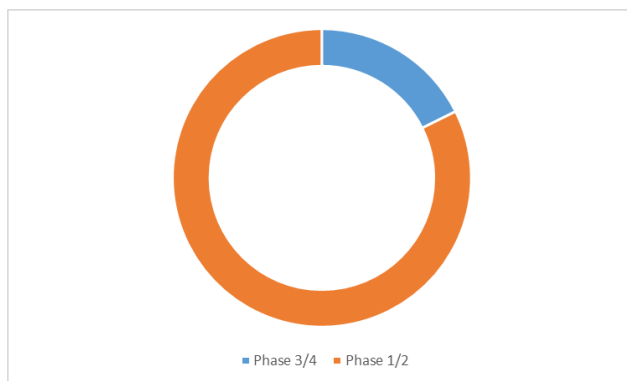
IONIS-FB-LRx(Complement Factor B)	IgA Nephropathy	Phase 3	Roche
IONIS-FB-LRx (Complement Factor B)	Geographic Atrophy/AMD	Phase 2	Roche
ION839 (PNPLA3)	Non-Alcoholic Steatohepatitis	Phase 1	AstraZeneca
ION455 (HSD17B13)	Non-Alcoholic Steatohepatitis	Phase 1	AstraZeneca
ION532 (APOL1)	Chronic Kidney Disease	Phase 1	AstraZeneca



نمودار ۳-۱۹ فراوانی همکاری مطالعات بالینی شرکت Ionis با سایر شرکتها

جدول ۷ درمان‌های شرکت Ionis pharmaceuticals به تفکیک فاز

Drug	Technology	Phase
ION839	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
ION455	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
ION582	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
Tominersen	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
IONIS-FB-LRx	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
IONIS-FB-LRx	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
PELACARSEN	antisense oligonucleotide	Phase 3/4
Ulefnersen	antisense oligonucleotide	Phase 3/4
Zilganersen	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
Olezarsen	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
Fesomersen	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
IONIS-AGT-LRx	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
IONIS-AGT-LRx	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
ION904	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
Donidalorsen	antisense oligonucleotide	Phase 3/4
Sapablursen	antisense oligonucleotide	Phase 1/2
ION224	antisense oligonucleotide	Phase 1/2



نمودار ۲۰-۳ فراونی مطالعات بالینی درمان‌های antisense oligonucleotide در شرکت Ionis pharmaceuticals

۳-۳-۴ شرکت Intellia Therapeutics

شرکت Intellia Therapeutics یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده تاسیس شده است. این شرکت از فناوری CRISPR-Cas9 در برنامه‌های تحقیقاتی و درمانی خود استفاده می‌کند. برنامه پژوهشی این شرکت در دو فاز ex vivo و in vivo انجام می‌شود.

۳-۳-۴-۱ همکاری‌ها

شرکت Intellia Therapeutics به منظور افزایش توانمندی‌های تحقیقاتی و توسعه فناوری‌های جدید از همکاری‌های بین‌المللی و شراکت‌های صنعتی استقبال می‌کند. در ادامه به بررسی برخی از شرکای کلیدی این شرکت می‌پردازیم:

(۱) Novartis

شرکت Intellia و Novartis همکاری استراتژیک و توافق‌نامه خود را به منظور ایجاد راهکارهای نوآورانه در زمینه ترمیم سلول‌ها برای درمان‌های ژنتیکی و افزایش کارایی سلولی انجام می‌دهند. در راستای رسیدن به این هدف آنها از درمان‌های Ex vivo فناوری CRISPR-Cas9 برای اصلاح سلول‌ها و ترمیم عملکرد آنها استفاده می‌کنند.

(۲) Regeneron

شرکت Intellia و Regeneron در راستای تحقیق، توسعه و تجاری سازی محصولات درمانی مبتنی بر CRISPR/Cas9 با هدف ویرایش ژنوم در کبد با یکدیگر قرارداد همکاری امضا کرده‌اند.

(۳) Aven cell

ماموریت AvenCell توسعه نسل بعدی ایمونوتراپی برای سرطان است. برای نیل به این هدف آنها از پلتفرم سلول CAR-T خود (که در فاز بالینی قرار دارد) و پلت فرم differentiated allogeneic cell engineering شرکت Intellia استفاده می‌کنند.

شرکت AvenCell توسط Cellex Cell Professionals GmbH, Blackstone Life Sciences, Intellia و GEMoAB، که اکنون با نام AvenCell Europe GmbH نیز شناخته می‌شود، راه‌اندازی شده است.

Pipeline ۲-۴-۳-۳

برنامه مطالعاتی و پژوهشی این شرکت در دو برنامه *ex vivo* و *in vivo* انجام می‌شود. در برنامه *ex vivo*، داروی NTLA-2001 برای درمان ترانس تیرتین آمیلوئیدوز و NTLA-2001 برای درمان در نخستین فاز مطالعات بالینی قرار دارند. در دو دارو از lipid nanoparticle برای انتقال CRISPR Cas9 استفاده می‌شود. هیچ‌یک از داروها و درمان‌هایی که در برنامه *in vivo* هستند، وارد فاز مطالعات بالینی نشده‌اند.

Ultragenyx Pharmaceutical شرکت ۵-۳-۳

شرکت Ultragenyx Pharmaceutical شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که در سال ۲۰۱۰ در نیواورلئانز، کالیفرنیا تاسیس شده است.

به نقل از *Emil D. Kakkis, M.D., Ph.D* (معاون اجرایی شرکت Ultragenyx)

"شرکت Ultragenyx برای پیشبرد داروهای نوآورانه برای بیماری‌های نادر و فوق‌نادر که قبلاً هرگز درمان نشده‌اند، تأسیس شده است. ما در حال حاضر یکی از قوی‌ترین و متنوع‌ترین Pipeline‌ها برای بیماری‌های نادر را ارائه می‌دهیم. تمرکز ما بر انجام کارهای درست برای بیماران در طول توسعه و تجاری‌سازی است تا وعده این درمان‌ها را به گونه‌ای که برای جوامع بیماری نادر معنادار باشد، انجام دهیم."

۳-۳-۵-۱ سرمایه‌گذاری‌های مهم

(۱) شرکت GeneTx

شرکت Ultragenyx به منظور توسعه محصولات جدید برای بیماری‌های نادر و فوق‌نادر در تاریخ ۱۸ جولای ۲۰۲۲ اعلام کرد که شرکت Genetx را به طور کامل خریداری کرده است. این سرمایه‌گذاری به منظور توسعه درمان GTX-102 (آنتی‌سنس الیگونوکلوئتید) انجام شده است. از این درمان برای بیماری سندرم آنجلمن استفاده می‌شود که نوعی اختلال عصبی جدی، ناتوان‌کننده و نادر است و تقریباً ۱ نفر در هر ۱۵۰۰۰ نفر در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

(۲) شرکت Dimension Therapeutics

شرکت Dimension Therapeutics شرکتی پیشرو در تحقیق و توسعه درمان‌های نوین با استفاده از فناوری ژن‌درمانی مبتنی بر AAV برای درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های متابولیک و نادر مرتبط با کبد است. شرکت Ultragenyx در سال ۲۰۱۷ شرکت Dimension را به مبلغ ۱۵۲/۳ میلیون دلار خریداری کرده است.

Pipeline

Drug	Phase	Technology	Delivery platform	Disease
GTX-102	Phase 1/2	antisense oligonucleotide	locked nucleotide acid	Angelman syndrome
UX111	Phase 3/4	Gene	AAV	Mucopolysaccharidosis type IIIA or Sanfilippo syndrome type A (MPS IIIA)
DTX401	Phase 3/4	Gene	AAV	Glycogen storage disease
DTX301	Phase 3/4	Gene	AAV	Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency
UX701	Phase 3/4	Gene	AAV	Wilson disease
UX053	Phase 1/2	mRNA therapy	LNP	glycogen storage disease

۳-۳-۶ نتایج بررسی Pipeline بیست و پنج شرکت

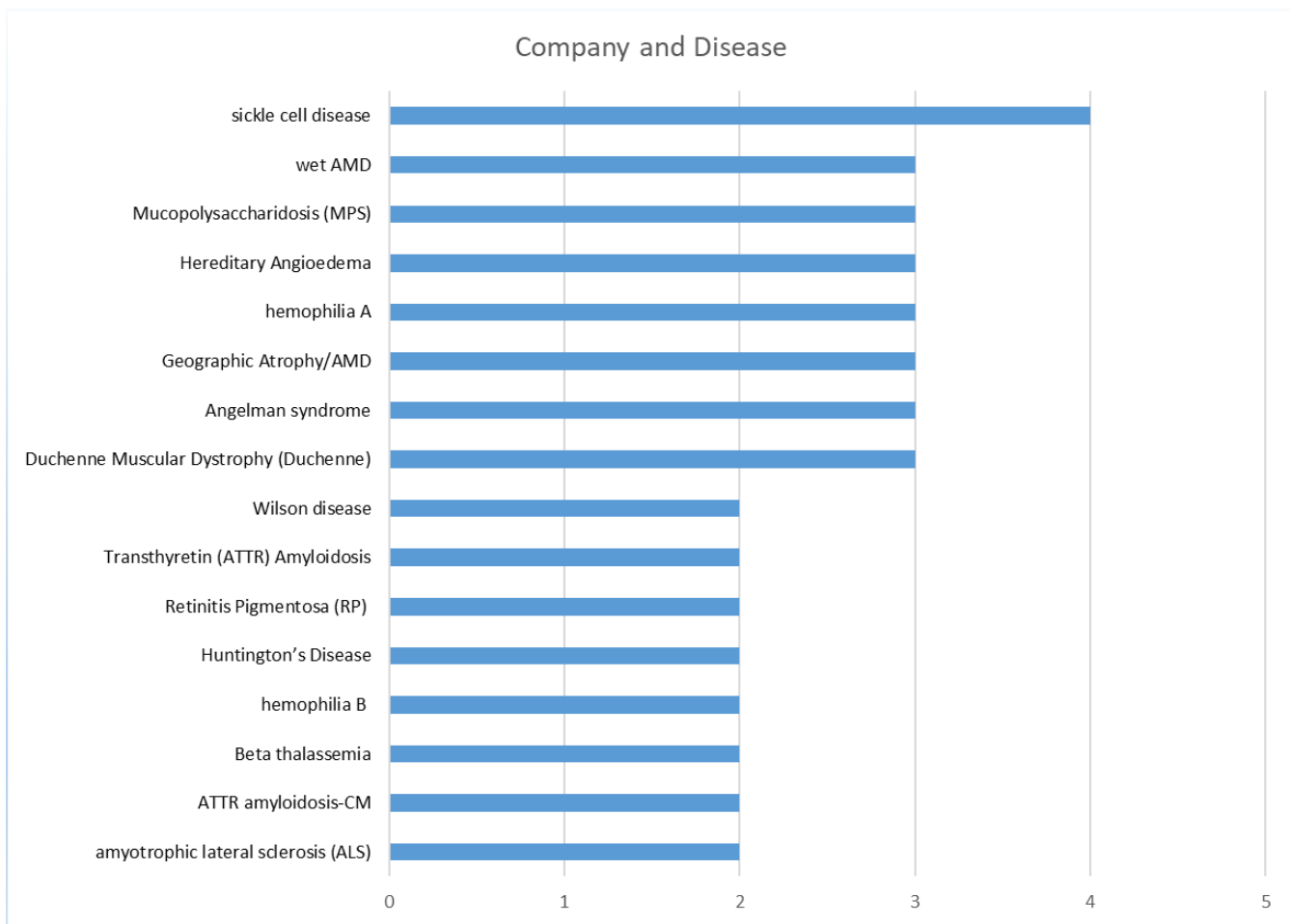
در **Error! Reference source not found.** فراوانی مطالعات بالینی برای بیماری‌های مختلف در لیست بیست و پنج شرکت ذکر شده بررسی شده است. در رتبه اول بیماری داسی شکل قرار دارد که چهار شرکت در صدد پیدا کردن درمان‌های مبتنی بر ژن‌درمانی برای درمان این بیماری هستند. در جدول ۸ می‌توانید نام بیماری و شرکتی که بر روی آن مطالعه می‌کند را مشاهده کنید.

جدول ۸ نام بیماری‌ها و شرکت‌هایی که بر روی آنها مطالعه می‌کنند.

Disease	number of company	name of company
amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	2	Biogene and ionis pharmaceuticals
Adenosine Deaminase Deficiency Severe Combined Immunodeficiency (ADA-SCID)	1	Orchard Therapeutics
Alexander Disease	1	Ionis pharmaceuticals
alzheimer	1	Biogene
ATTR amyloidosis-CM	2	Alnylam Pharmaceuticals & intellia therapeutics
Beta thalassemia	2	vertex pharmaceuticals and CRISPR THERAPEUTICS
hemophilia B	2	Alnylam Pharmaceuticals & pfizer
Batten disease (CLN2)	1	Regenxbio
Huntington's Disease	2	ionis pharmaceuticals & UniQure
Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	1	Ionis pharmaceuticals
chronic non infectious uveitis	1	eyevensys
diabetic retinopathy	1	Regenxbio
Fabry disease	1	Sangamo therapeutics
Familial chylomicronemia syndrome (FCS)	1	Ionis pharmaceuticals
Friedreich ataxia	1	Adverum Biotechnologies
Retinitis Pigmentosa (RP)	2	Adverum Biotechnologies & GenSight Biologics
Glycogen storage disease type Ia (GSDIa)	1	UltragenyxPharmaceutical
Transthyretin (ATTR) Amyloidosis	2	intellia therapeutics & Alnylam Pharmaceuticals
Wilson disease	2	UltragenyxPharmaceutical & Pfizer
Duchenne Muscular Dystrophy (Duchenne)	3	sarepta therapeutics and regenxbio and pfizer
HIV	1	American Gene Technologies

Angelman syndrome	3	UltragenyxPharmaceutical and biogene and ionis pharmaceuticals
Hurler syndrome (severe MPS I)	1	Regenxbio
IgA Nephropathy	1	ionis pharmaceuticals
labor congenital amourosis	1	Editas Medicine
LABOR heritary optic neuropathy	1	GenSight Biologics
Inherited Retinal Dystrophy – PDE6b	1	Horama
Limb-Girdle Muscular Dystrophy	1	sarepta therapeutics
Metachromatic Leukodystrophy (MLD)	1	Orchard Therapeutics
Multiple system atrophy (MSA)	1	biogene
Geographic Atrophy/AMD	3	ionis pharmaceuticals and Gyroscope therapeutics & GenSight Biologics
Non-Alcoholic Steatohepatitis	1	ionis pharmaceuticals
Parkinson’s disease	1	biogene
Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB)	1	Abeona Therapeutics
hemophilia A	3	Alnylam Pharmaceuticals & Sangamo therapeutics & pfizer
Hereditary Angioedema	3	intellia therapeutics & BioMarin Pharmaceuticals & Ionis pharmaceuticals
Spinal muscular atrophy (SMN)	1	biogene
Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3)	1	biogene
Thrombotic Disorders	1	Ionis pharmaceuticals
Mucopolysaccharidosis (MPS)	3	Regenxbio & UltragenyxPharmaceutical & Abeona Therapeutics

Treatment Resistant Hypertension	1	Ionis pharmaceuticals
wet AMD	3	regenxbio & Adverum Biotechnologies & eyetech Pharmaceuticals
sickle cell disease	4	CRISPR THERAPEUTICS & Editas Medicine & vertex pharmaceuticals & Sangamo therapeutics
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	1	Orchard Therapeutics



1. Gene Therapy Market by Vector Type (Viral Vector, Non Viral Vector), by Therapy (In Vivo Therapy, Ex Vivo Therapy), by Gene Type (Antigen, Cytokine, Tumor Suppressor, Suicide, Deficiency, Growth factors, Receptors, Others), by Application (Oncological Disorders, Rare Diseases, Neurological Disorders, Other Diseases): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2020-2030
<https://www.alliedmarketresearch.com/gene-therapy-market>
2. Cell and Gene Therapy Market (By Therapy Type: Cell Therapy and Gene Therapy; By Indication: Cardiovascular Disease, Cancer, Genetic Disorders, Infectious Diseases, Neurological Disorders; By Delivery Method: In-Vivo and Ex-vivo; By End-Users: Hospitals, Cancer Care Centers, Wound Care Centers, Others) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2023-2032
<https://www.precedenceresearch.com/cell-and-gene-therapy-market#:~:text=What%20is%20the%20current%20size,cell%20and%20gene%20therapy%20market%3F>
3. Gene Therapy Market Size, Share & Trends Analysis Report By Indication (Acute Lymphoblastic Leukemia, Large B-cell Lymphoma), By Vector Type (Lentivirus), By Region, And Segment Forecasts, 2023 – 2030
<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/gene-therapy-market>
4. Gene Delivery Technologies Market Size, Share & Trends Analysis Report By Mode (AAV, Lentivirus, Retrovirus), By Application (Gene Therapy, Cell Therapy), By Method (Ex-vivo, In-vivo), By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028
<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/gene-delivery-technologies-market>
5. Cell and Gene Therapy Market (By Therapy Type: Cell Therapy and Gene Therapy; By Indication: Cardiovascular Disease, Cancer, Genetic Disorders, Infectious Diseases, Neurological Disorders; By Delivery Method: In-Vivo and Ex-vivo; By End-Users: Hospitals, Cancer Care Centers, Wound Care Centers, Others) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2023-2032
<https://www.precedenceresearch.com/cell-and-gene-therapy-market#:~:text=What%20is%20the%20current%20size,cell%20and%20gene%20therapy%20market%3F>
6. Adeno Associated Virus Vector Manufacturing Market (By Scale of Operations: Clinical, Preclinical, Commercial; By Method: In Vivo, In Vitro; By Application: Vaccine, Cell Therapy, Gene Therapy; By Therapeutic Area: Genetic Disorders, Infectious Diseases, Neurological Disorders, Hematological Diseases, Ophthalmic Disorders) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2023-2032
<https://www.precedenceresearch.com/adeno-associated-virus-vector-manufacturing-market>

7. The global gene delivery technologies market size accounted for USD 4.01 billion in 2022, and it is projected to surpass around USD 17.07 billion by 2032 with a compound annual growth rate (CAGR) of 15.59% during the forecast period 2023 and 2032.
<https://www.precedenceresearch.com/gene-delivery-technologies-market>
8. Cancer Gene Therapy Market (By Therapy: Gene Induced Immunotherapy, Oncolytic Virotherapy, Gene Transfer; By End-User: Hospitals, Biopharmaceutical Companies, Diagnostic centers, Research Institutes, Others) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2023-2032
<https://www.precedenceresearch.com/cancer-gene-therapy-market>
9. Nucleic Acid Therapeutics Market by Products (Anti-Sense Oligonucleotides (ASOs) and DNA Aptamers, RNA interference [RNAi] and short interfering RNAs [siRNAs], Others), by Application (Monogenetic disorders, Multi-genetic disorders), by End User (Hospitals and Clinics, Academic and Research Institutes): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2022-2031
<https://www.alliedmarketresearch.com/nucleic-acid-therapeutics-market-A17089>
10. NUCLEIC ACID BASED THERAPEUTICS MARKET SIZE & SHARE ANALYSIS - GROWTH TRENDS & FORECASTS (2023 - 2028)
<https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/nucleic-acid-based-therapeutics-market>
11. Nucleic Acid Based Therapeutics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product, By Application, By End-user, By Region, And Segment Forecasts, 2022 To 2030
<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/nucleic-acid-based-therapeutics-market-report>
12. Global Nucleic Acid-Based Therapeutics Market, By Application Monogenic Disorders and Multigenic Disorders, Structure (Single Stranded RNA/DNA, Double Stranded DNA), Technologies (Anti-Sense Technology, Gene Therapy, RNA and DNA Therapy, Aptamers, Nucleoside Analogs, and Others), End-Users (Hospitals, Research Institutes, and Others), Distribution Channel (Hospital Pharmacy, Retail Pharmacy, Others) – Industry Trends and Forecast to 2030.
<https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-nucleic-acid-based-therapeutics-market>
13. Nucleic Acid Therapeutics CDMO Market - A Global and Regional Analysis
<https://bisresearch.com/industry-report/nucleic-acid-therapeutics-cdmo-market.html>
14. CRISPR & Cas Genes Market (By Product and Services; By Application: Agricultural and Biomedical; End-User: Contract Research Organizations (CROs), Academics & Government Research Institutes and Biotechnology & Pharmaceutical Companies) - Global Market Size, Trends Analysis, Segment Forecasts, Regional Outlook 2023 – 2032
<https://www.precedenceresearch.com/crispr-associated-cas-genes-market>
15. Nucleic Acid Therapeutics Market Size and Forecasts (2020 - 2030), Global and Regional Share, Trends, and Growth Opportunity Analysis
<https://www.theinsightpartners.com/reports/nucleic-acid-therapeutics-market>
16. Nucleic Acid Therapeutics CDMO Market Size, Share & Trends Analysis Report by technology (column-base Method, Microarray-base Method), By Product, By End User

(Pharmaceuticals Companies, Academic Research institute, Diagnostic Laboratories), By Region, and by Segment Forecasts, 2023-2031

<https://www.insightaceanalytic.com/report/global-nucleic-acid-therapeutics-cdmo-market/1348>

17. Gene Therapy Market Size, Share & Covid 19 impact Analysis, By Application (Oncology, Neurology and others), By vector Type (Viral and Non Viral), By Distribution Channel (Hospitals, Clinics and Others), And Regional Forecast, 2020-2027.

<https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/gene-therapy-market-100243>

18. Gene Therapy Market - By Vector {Viral (Retro, Adeno-associated, Lentiviral), Non-viral (Oligonucleotide)}, Delivery Method (In vivo, In vitro), Gene (Antigen, Tumor Suppressor, Cytokine), Indication (Cancer, Neurological), Global Forecast, 2023 – 2032

<https://www.gminsights.com/industry-analysis/gene-therapy-market>

فصل چہارم

۴ فصل چهارم: محصولات مجوزدار و کارآزمایی‌های بالینی ژن‌درمانی و بررسی شیوع بیماری‌ها

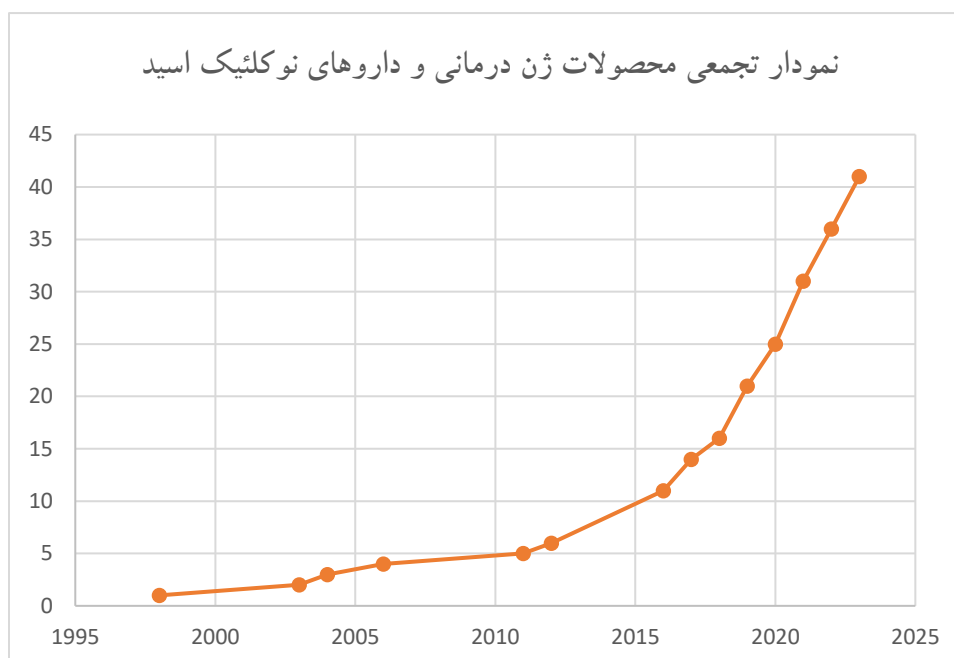
در این فصل محصولات مجوزدار داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید و سایر روش‌های ژن‌درمانی و نیز کارآزمایی‌های بالینی این دو حوزه بررسی شده‌اند. محصولات مجوزدار از آخرین گزارشات انجمن‌های ژن‌درمانی و سلول‌درمانی و نیز مقالات علمی مستخرج شد. لازم به ذکر است که این گزارشات ویروس‌های انکولیتیک را نیز در جداول مربوط به داروهای ژن‌درمانی ذکر کرده‌اند، اما به دلیل بررسی مفصل این بخش در گزارش ایمونوتراپی از ذکر مجدد آن در این گزارش خودداری شد.

۴-۱ معرفی محصولات مجوزدار

با توجه به آنچه در فصل اول ذکر شد، دو دسته بندی کلی داروهای نوکلئیک اسیدی و سایر داروهای ژن‌درمانی برای داروهای مجوزدار لحاظ شد. تا سال ۲۰۲۴ در کل ۴۲ دارو در هر دو دسته در کشورهای مختلف جهان مجوز استفاده برای بیماری‌های مختلف را دریافت کرده‌اند. از این میان، ۲۰ دارو در دسته داروهای نوکلئیک اسید و ۲۲ دارو در قسمت ژن‌درمانی وجود دارند. فناوری‌های استفاده شده در داروهای نوکلئیک اسیدی عبارتند از: ASO، siRNA، مولکول دو رشته‌ای RNA، پلاسمید حاوی ترنس ژن و cyclic pyranopterin monophosphate. فناوری‌های استفاده شده در دسته دوم به دو دسته کلی وایروتراپی یا دلیوری ویروسی یک ژن خارجی و نیز سلول‌درمانی با سلول‌های مهندسی ژنتیک شده تقسیم می‌شوند. لازم به ذکر است که گزارش انجمن سلول‌درمانی و ژن‌درمانی آمریکا واکسن‌های mRNA کووید-۱۹ را نیز در میان محصولات ژن‌درمانی ذکر کرده بود که در این گزارش از ذکر آن‌ها صرف نظر شد.

نمودار تعداد محصولات مجوزدار در هر سال نشان از رشد این محصولات در چندسال اخیر دارد (نمودار ۴-۱). همانطور که در گزارشات بازار و نیز گزارشاتی که تعداد توسعه دهندگان در این حوزه و محصولات موجود در پایپ لاین را بررسی کرده‌اند نیز این روند افزایشی به وضوح دیده می‌شود. هر چند به علت عدم صرفه اقتصادی، تولید و استفاده از برخی داروهای ژن‌درمانی در بعضی کشورها متوقف شده است، اما به طور کلی می‌توان گفت تنوع فناوری‌های استفاده شده، تنوع بیماری‌ها، پیشرفت‌های فنی و علمی و نیز افزایش آگاهی عمومی تأثیر مثبتی بر افزایش تعداد محصولات این حوزه خواهد داشت. برای مثال در گزارش فصل اول سال ۲۰۲۳ سازمان پزشکی بازساختی ذکر شده که تعداد شرکت‌ها و کلینیکال‌ترايال‌ها در این حوزه سرعت رشد بسیار زیادی دارد به طوری که لازم است ظرفیت‌های جدیدی برای تولید و کنترل کیفیت در صنعت و نیز بررسی پرونده‌های دریافتی در سازمان‌های غذا و دارو ایجاد شود.^۱

^۱ Sector snapshot-August2023-Building a nextgen workforce



نمودار ۴-۱: فراوانی تجمعی محصولات مجوز دار ژن درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

نام داروهای مجوز دار در دو جدول زیر برای هر دسته از محصولات آورده شده است. نام شرکت تولید کننده دارو، سال اخذ مجوز، بیماری هدف و تکنولوژی مورد استفاده به اختصار ذکر شده است. در ادامه توضیح مختصری از هر کدام از داروها و نیز میزان شیوع بیماری‌های ذکر شده داده خواهد شد.

جدول ۴-۱: داروهای نوکلئیک اسیدی مجوز دار تا سال ۲۰۲۳

نام دارو	سال	بیماری	فناوری	شرکت
Fomivirsen (Vitraven)	1998	cytomegalovirus (CMV) retinitis	antisense oligonucleotide	Novartis
Mipomersen (Kynamro)	2003	hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia	antisense oligonucleotide	Genzyme
Macugen Pegaptanib	2004	age-related macular degeneration (AMD)	first aptameric nucleic acid drug	Eyeteck/Pfizer
Neovasculgen(Cambiogenplasmid)	2011	Peripheral vascular disease; limb ischemia	plasmid encoding VGEF	Human Stem Cells Institute

Ionis/Biogen	antisense oligonucleotide	SMA	2016	Spinraza (nusinersen)	5
Sarepta Therapeutics	antisense oligonucleotide	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2016	Eteplirsen (exondys 51)	6
Sarepta Therapeutics	antisense oligonucleotide	Dystrophy, Duchenne muscular	2016	Exondys 51 (eteplirsen)	7
AIM ImmunoTech	mismatched, double-stranded RNA molecule	Chronic fatigue syndrome	2016	Ampligen(rintatolimod)	8
Alnylam	lipid nanoparticle/siRNA	hATTR amyloidosis	2018	Patisiran (Onpatro)	9
Ionis Pharmaceuticals/Akcea/PTC	antisense oligonucleotide	polyneuropathy associated with hereditary transthyretin amyloidosis	2018	Inotersen (Tegsedi)	10
Ionis/Akcea/PTC	antisense oligonucleotide	hypertriglyceridemia	2019	Volanesorsen (Waylivra)	11
Sarepta Therapeutics	antisense oligonucleotide	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2019	Golodirsen (Vyondys 53)	12
Alnylam	GalNAc-SiRNA	acute hepatic porphyria (AHP)	2019	GIVLAARI (givosiran)	13
Alnylam	GalNAc-SiRNA	primary hyperoxaluria type 1	2020	OXLUMO (lumasiran)	14
NS Pharma	morpholino antisense oligonucleotide	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2020	Viltepso(viltolarsen)	15
Sarepta Therapeutics	antisense oligonucleotide	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2021	AMONDYS 45 (casimersen)	16
Alnylam	siRNA	primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia	2021	(inclisiran) Leqvio	17
Orphatec	cyclic pyranopterin monophosphate	Molybdenum cofactor deficiency	2021	Nulibry(fosdenopterin)	18
Alnylam	GalNAc-SiRNA	hATTR amyloidosis,	2022	AMVUTTRA (vutrisiran)	19
Biogene	antisense oligonucleotide	amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-SOD1-ALS	2023	QALSODY (tofersen)	20

جدول ۴-۲: محصولات مجوزدار ژن درمانی

شرکت	فناوری مورد استفاده	بیماری	سال	نام دارو	
Epeius Biotechnologies	retrovirus carrying a mutant	Solid tumors	2006	Rexin(mutant cyclin-G1 gene)	1
uniQure (Amsterdam, Netherlands)	AAV transgene delivery	lipoprotein lipase deficiency	2012	Glybera® (alipogene tiparvovec)	2
GlaxoSmithKline	GMCT (retroviral ADA cDNA delivery to CD34+ cells)	ADA-SCID	2016	Strimvelis	3

Spark Therapeutics	AAV transgene delivery	retinal dystrophy	2017	luxturna	4
Novartis	GMCT (CAR-T)	Acute lymphocytic leukemia; diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	2017	Kymriah(tisagenlecleucel-t)	5
Kite Pharma (Gilead)	GMCT (CAR-T)	Diffuse large B-cell lymphoma; nonHodgkin's lymphoma; follicular lymphoma	2017	Yescarta(axicabtagene ciloleucel)	6
	AAV transgene delivery	SMA	2019	zolgensma	7
orchard therapeutics	GMCT	metachromatic leukodystrophy (MLD)	2020	Libmeldy (atidarsagene autotemcel) (OTL-200)	8
Kite Pharma (Gilead)	GMCT (CAR-T)	Mantle cell lymphoma; acute lymphocytic leukemia	2020	Tecartus(brexucabtagene autoleucel)	9
bluebird bio	lentiviral vector	Early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)	2021	Skysona(elivaldogene autotemcel)	10
Celgene (Bristol Myers Squibb)	GMCT (CAR-T)	Diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	2021	Breyanzi(lisocabtagene maraleucel)	11
bluebird bio	GMCT(BCMA)-directed genetically modified autologous T cell)	Multiple myeloma	2021	Abecma(idecabtagene vicleucel)	12
bluebirdbio	lentiviral vector	transfusion dependent beta thalasemia	2022	Zynteglo	13
Legend Biotech	CAR-T cell	Multiple myeloma	2022	Carvykti(ciltacabtagene autoleucel)	14
Merck & Co	non-replicating adenoviral vector	Bladder cancer	2022	Adstiladrin(nadofaragene firadenovec)	15
PTC Therapeutics	AAV2	Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency	2022	upstaza(eladocagene exuparvovec)	16
BioMarin	AAV transgene delivery	Hemophilia A	2023	ROCTAVIAN	17
Sarepta Therapeutics	AAV transgene delivery	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2023	ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl)	18
Uniqure	AAV transgene delivery	Hemophilia B	2023	HEMGENIX	19
Krystal Biotech, Inc.	herpes-simplex virus (carrying COL7A1 gene)	dystrophic epidermolysis bullosa (DBE)	2023	VYJUVEK(beremagene geperpavec)	20
vertex pharmaceutical and CRISP therapeutix	GMCT with CRISPR (gene repair)	sickle cell disease (SCD), and beta thalassemia in UK	2023	CASGEVY (exa-cel)	21
Bluebird bio	GMCT with lentivirus (gene addition, HSPC)	sickle cell disease (SCD)	2023	LYFGENIA (lovo-cel)	22

1-Fomivirsen (Vitravene)

دورنما: Fomivirsen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس فسفورتیوات ۲۱ مری است. این دارو به عنوان یک عامل ضد ویروسی در درمان رتینیت سیتومگالوویروس^۱ (CMV) در بیمارانی که دچار نقص ایمنی شده‌اند، از جمله مبتلایان به ایدز، استفاده می‌شود. Fomivirsen نقش یک الیگونوکلوئوتید مکمل ژن‌های ناحیه فوری-اولیه^۲ سیتومگالوویروس انسانی ایفا می‌کند و تکثیر ویروس را از طریق مکانیسم آنتی سنس مختل می‌نماید. این دارو در ابتدا توسط موسسه ملی سلامت (NIH) کشف شد و سپس توسط Isis Pharmaceuticals توسعه یافت و متعاقباً در Novartis مورد مطالعه قرار گرفت. Fomivirsen در سال ۱۹۹۸ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تایید شد. این دارو توسط FDA پس گرفته شد زیرا با اینکه در زمان کشف و توسعه دارو نیاز مبرمی به آن برای درمان CMV در افراد مبتلا به ایدز وجود داشت اما با توسعه داروی HAART به طور چشمگیری تعداد موارد CMV کاهش یافت. Fomivirsen با نام تجاری Vitravene برای تزریق داخل زجاجیه به بازار عرضه می‌شود و اولین داروی آنتی سنس است که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تایید شده است.

مکانیسم عمل: Fomivirsen یک الیگونوکلوئوتید فسفورتیوات است که از طریق مکانیسم آنتی سنس از تکثیر سیتومگالوویروس انسانی (HCMV) جلوگیری می‌کند. توالی نوکلئوتیدی آن مکمل رونوشت‌های mRNA مربوط به منطقه اصلی ۲ اولیه فوری CMV (IE2) انسانی است که چندین پروتئین مسئول تنظیم بیان ژن ویروسی را که برای تکثیر ویروس ضروری هستند کد می‌کند. ژن IE2 برای بیان ژن اولیه ویروسی و تکثیر ویروسی ضروری است. مشخص شده که ژن IE2 بیشتر پروموتورهای CMV انسانی را transactivate می‌کند. همچنین پروتئین تولیدی از ناحیه IE2 نیز به عنوان خودسرکوبگر عمل می‌کند و رونویسی ژن‌های IE1 و IE2 را با اتصال به توالی سرکوبی سیس^۳ (CRS) سرکوب می‌کند. پیشنهاد شده است که ناحیه IE2 با چندین فاکتور رونویسی پایه و عمومی و تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی تعامل دارد و همچنین نقش مهمی در کنترل ورود ویروس به چرخه لیتیک از حالت نهفته برای تقویت بیشتر عفونت ایفا می‌کند. Fomivirsen پس از اتصال به mRNA هدف، سنتز پروتئین IE2 را مهار می‌کند و تکثیر ویروس را مختل می‌کند.

^۱Cytomegalovirus retinitis (CMV)

^۲Immediate-early region

^۳ Cis repression sequence (CRS)

2-Mipomersen (Kynamro)

دورنما: سدیم mipomersen، که به عنوان داروی isis-301012 شناخته می‌شود، شکل نمکی یک الیگونوکلوئوتید فسفورتیوات مصنوعی است. سدیم mipomersen از تشکیل apo B-100 جلوگیری می‌کند و در نتیجه آن سطح آپولیپوپروتئین B (apo B)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و کلسترول تام کاهش می‌یابد. Mipomersen در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت به عنوان مکمل رژیم غذایی به همراه سایر داروهای کاهنده چربی اندیکاسیون دارد. این دارو با نام تجاری Kynamro در ایالات متحده به فروش می‌رسد و می‌تواند عارضه جانبی سمیت کبدی را از خود نشان دهد. بخصوص، افزایش در آنزیم‌های کبدی، به ویژه ترانس آمینازها و افزایش چربی کبد (استئاتوز کبدی^۱) در رابطه با عوارض جانبی آن گزارش شده است. با توجه به این خطر جدی سمیت کبدی، سدیم mipomersen فقط برای بیماران تحت برنامه محدود شده‌ای به نام برنامه استراتژی ارزیابی و کاهش خطر Kynamro در دسترس است.

مکانیسم عمل: Mipomersen به mRNA که آپو B-100 را کد می‌کند متصل می‌شود. این اتصال منجر به تشکیل RNA دو رشته‌ای می‌گردد که توسط RNase H تجزیه می‌شود و از ترجمه mRNA برای تشکیل پروتئین apo B-100 جلوگیری می‌کند.

3-Macugen Pegaptanib

دورنما: pegaptanib یک آپتامر پلی نوکلئوتیدی است. این دارو با اتصال به VEGF به منظور کاهش رگ‌زایی و نفوذپذیری عروق به بهبود دژنراسیون ماکولای مرتبط با سن نئوواسکولار^۲ کمک می‌کند. pegaptanib در ۱۷ سپتامبر ۲۰۰۴ تاییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) را دریافت کرد.

مکانیسم عمل: VEGF-A رگ‌زایی را افزایش می‌دهد. بیماران با شرایط چشمی خاص، مانند شکل مرطوب دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD)، سطوح افزایش یافته‌ای از VEGF-A را از خود نشان می‌دهند. همچنین افزایش VEGF-A در بیماران مبتلا به AMD مرطوب باعث افزایش نفوذپذیری عروق و التهاب در چشم می‌شود که منجر به حادتر شدن این بیماری می‌گردد. pegaptanib یک الیگونوکلوئوتید پگیله شده است که به طور انتخابی به ایزوفرم VEGF165 که بیشترین مسئولیت را برای عملکرد پاتولوژیک VEGF-A در AMD مرطوب دارد،

¹ hepatic steatosis

² neovascular age-related macular degeneration (AMD)

متصل می‌شود. این اتصال از اتصال VEGF165 به گیرنده‌های مربوطه جلوگیری می‌کند. pegaptanib، ایزوفرم فیزیولوژیکی VEGF121 را مهار نمی‌کند.

4-Neovasculgen(Cambiogenplasmid)

cambiogenplasmid که با نام Neovasculgen به بازار عرضه می‌شود، یک داروی ژن‌درمانی برای درمان بیماری شریان محیطی، از جمله ایسکمی حیاتی اندامی می‌باشد، این دارو ژن کد کننده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را ارائه می‌دهد. Neovasculgen یک پلاسمید است که پروموتور CMV و فرم ۱۶۵ اسید آمینه‌ای VEGF را کد می‌کند. این دارو توسط موسسه سلول‌های بنیادی انسانی در روسیه توسعه یافته و در سال ۲۰۱۱ در روسیه تایید شده است.

5-Nusinersen (spinraza)

دورنما: nusinersen یک ASO است که با نام Spinraza شناخته شده و برای درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) در سال ۲۰۱۶ تایید شد. این دارو بصورت تزریق مستقیم داخل نخاعی تجویز می‌شود. همچنین، nusinersen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس ۱۸-mer 2'-MOE phosphorothioate است که به عنوان اولیگونوکلوئوتید تغییر دهنده پیرایش (SSO) عمل می‌کند. Nusinersen الیگونوکلوئوتید آنتی سنس نوروں حرکتی بقا-۲ (SMN2) است که برای درمان SMA ناشی از جهش در کروموزوم 5q که منجر به کمبود پروتئین SMN می‌شود، طراحی شده است. با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی و مطالعات مدل‌های حیوانی تراریخته SMA، مشخص شد که nusinersen باعث گنجایش اگزون ۷ در mRNA ژن SMN2 می‌شود و تولید پروتئین SMN کامل را افزایش می‌دهد. این دارو برای جفت شدن با یک توالی هدف خاص در pre-mRNA ژن SMN2 و جابجایی ریبونوکلوئوپروتئین‌های ناهمگن (hnRNPs) در جایگاه خاموشی پیرایش اینترونیک-۱ (ISS-1) بین اگزون‌های ۷ و ۸ طراحی شد تا امکان ترجمه کامل پروتئین SMN را از ژن پارالوگ SMN2 فراهم کند.

مکانیسم عمل: spinraza یک داروی ASO اصلاح شده با 2'-O-(2-methoxyethyl) است که برای هدف قرار دادن hnRNP-A1/A2 وابسته به خاموش کننده ویرایش، ISS-N1، در اینترون ۷ pre-mRNA ژن SMN طراحی شده است. Nusinersen پروتئین‌های hnRNP را از سایت ISS-N1 در pre-mRNA SMN2 جابه‌جا می‌کند، و

باعث تسهیل اتصال دقیق رونوشت‌های SMN2 می‌شود (افزایش سنتز رونوشت‌های حاوی اگزون ۷) و در نتیجه افزایش تولید پروتئین SMN کامل می‌گردد.

6-Eteplirsen (exondys 51)

دورنما: Eteplirsen یک الیگونوکلوئید آنتی سنس سنتزی و یک الیگومر مورفولینو فسفرودی آمیدات است. این دارو از یک حلقه مورفولینو شش عضوی که جایگزین حلقه‌های ریپورانوزیل پنج عضوی موجود در DNA و RNA طبیعی شده است، تشکیل می‌شود. دیستروفی عضلانی دوشن^۱ یک اختلال ژنتیکی نادر است که با زوال پیشرونده عضلانی و مرگ زودرس که اغلب به دلیل عوارض تنفسی یا قلبی است مشخص می‌شود. این بیماری به دلیل جهش‌های از دست دادن عملکرد در ژن DMD که کد کننده پروتئین دیستروفین است ایجاد می‌شود. این پروتئین نقشی ضروری در حفظ و نگهداری یکپارچگی ساختاری و عملکرد فیبرهای عضلانی دارد. Eteplirsen برای اولین بار توسط FDA در سپتامبر ۲۰۱۶ برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) در بیماران مبتلا به جهش تایید شده در ژن DMD که در معرض پرش اگزون ۵۱ است تأیید شد. Eteplirsen اولین درمان مورد تایید سازمان غذا و دارو آمریکا برای DMD بود.

مکانیسم عمل: دیستروفین یک پروتئین مرتبط با غشاء است که اکتین سلولی در فیبرهای عضلانی را با ماتریکس خارج سلولی اطراف با تشکیل شبکه‌ای با گلیکوپروتئین‌های سارکولمی پیوند می‌دهد. این پیوند ساختار عضلانی را در طول چرخه‌های انقباض و آرامش تقویت می‌کند. از دست دادن دیستروفین منجر به آسیب مکانیکی فیبرهای عضلانی و در نهایت تخریب عضلانی می‌شود. دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) ناشی از جهش‌های حذفی در اگزون‌های ۴۳ تا ۵۵ ژن DMD کد کننده دیستروفین است که بزرگترین ژن شناخته شده انسانی می‌باشد. این جهش‌ها چارچوب خواندن باز را مختل می‌کنند و تولید طبیعی دیستروفین را متوقف می‌کنند. حدود ۶۰٪ موارد DMD ناشی از حذف حداقل یک اگزون در DMD است و حدود ۱۳-۱۴٪ از بیماران مبتلا به DMD دارای حذف‌های اگزون ۵۱ هستند. حذف‌هایی که به اگزون ۵۰ ختم می‌شوند و از اگزون ۵۲ شروع می‌شوند، بزرگترین گروه بیمارانی را نشان می‌دهند که پرش تک اگزون برای آن‌ها قابل استفاده است. Eteplirsen به طور انتخابی به اگزون ۵۱ دیستروفین pre-mRNA متصل می‌شود، و این اگزون را در طول پردازش mRNA در بیماران مبتلا به جهش ژنتیکی که در معرض پرش اگزون ۵۱ هستند، حذف می‌کند. از طریق پرش اگزون، Eteplirsen چارچوب خواندن باز ژن DMD را بازیابی می‌کند و اجازه تولید دیستروفین عملکردی را می‌دهد.

¹ Duchenne muscular dystrophy (DMD)

7-Ampligen (rintatolimod)

دورنما: Rintatolimod که با نام تجاری Ampligen فروخته میشود، دارویی است که برای درمان سندرم خستگی مزمن¹ (CFS) در نظر گرفته شده است. شواهدی وجود دارد که این دارو ممکن است برخی از علائم CFS را بهبود بخشد. Rintatolimod یک داروی RNA دو رشته‌ای تعدیل کننده ایمنی می‌باشد که شبیه به نمونه اولیه RNA poly I:C است که برای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ سنتز شد و توسط Hemispherx Biopharma تولید شد که بعداً به AIM ImmunoTech تغییر نام داد.

مکانیسم عمل: یکی از روش‌های عمل این دارو تحریک سیستم ایمنی ذاتی است که به آن سیستم ایمنی غیراختصاصی نیز می‌گویند که اولین خط دفاعی بدن است. طبق مطالعه‌ای که در مجله ایمونولوژی منتشر شده و در یک بیانیه مطبوعاتی توسط Hemispherx منعکس شده است، Rintatolimod با اتصال به گیرنده‌های شبه ۳ (TLR-3)، و فعال کردن گیرنده‌های TLR-3 در طیفی گسترده، سیستم ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند. گیرنده‌های TLR-3 درون سلولی در غشای اندوزوم‌ها قرار دارند. آن‌ها بخشی از خانواده گیرنده‌های "تشخیص الگو" هستند که عوامل بیماری‌زا را فوراً قبل از اینکه ایمنی تطبیقی کندتر بتواند در برابر مهاجمان خارجی مداخله کند، تشخیص می‌دهند. این گیرنده‌ها برای دفاع در برابر طیف وسیعی از عوامل بیماری‌زا از جمله ویروس‌ها و سرطان حیاتی هستند.

مکانیسم عمل Rintatolimod در رابطه با CFS مشخص نیست، اما تصور می‌شود که شامل آنزیم RNase L باشد. Rintatolimod یک dsRNA است و زمانی که TLR-3 یک dsRNA را حس می‌کند، تصور می‌شود که پیامی را به سلول‌ها برای تولید اینترفرون (IFNs) منتقل می‌کند. IFN‌ها گروهی از مولکول‌های سیگنالی هستند که توسط سلول‌ها در پاسخ به حضور ویروس‌ها یا باکتری‌های بیماری‌زا آزاد می‌شوند. این مولکول‌های سیگنالینگ مکانیسم‌های دفاعی سیستم ایمنی را فعال می‌کنند که عوامل بیماری‌زا را ریشه کن می‌کند. یکی از این مکانیسم‌های دفاعی که تصور می‌شود توسط Rintatolimod فعال می‌شود، تولید آنزیم RNase L است. این آنزیم RNA ویروسی و سلولی را تجزیه می‌کند. تخریب RNA از تکثیر ویروسی و سلولی جلوگیری می‌کند و تخریب تمام RNA داخل یک ویروس یا سلول آخرین مرحله قبل از آپوپتوز یا مرگ است. تجمع شکل غیر فعال RNase L ممکن است با CFS مرتبط باشد.

¹ chronic fatigue syndrome (CFS)

8-Patisiran (Onpattro)

دورنما: Patisiran اولین دارو در تایید شده در گروه siRNAها است که برای درمان بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی ناشی از آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین بکار می‌رود. این دارو با نام Onpattro به بازار عرضه می‌شود که در یک پوشش لیپوزومی برای تحویل بهتر به کبد، جایی که ترانس تیریتین تولید می‌شود، قرار داده شده است. تأییدیه Onpattro به Alnylam Pharmaceuticals در آگوست ۲۰۱۸ اعطا شد.

مکانیسم عمل: Patisiran یک RNA مداخله‌گر کوتاه دو رشته‌ای (siRNA) است که mRNA هم نوع وحشی و هم نوع جهش یافته transthyretin را هدف قرار می‌دهد. Patisiran وارد سلول می‌شود و توسط آنزیم دایسر پردازش می‌شود. پس از پردازش، siRNA می‌تواند به کمپلکس خاموش کننده القا شده با¹ RNA (RISC) متصل شود. RISC رشته‌های توالی RNA را جدا می‌کند. یک رشته آزاد می‌شود و یکی بسته می‌ماند. سپس رشته متصل به عنوان یک توالی هدف برای یک توالی mRNA مکمل عمل می‌کند. در این حالت، رشته متصل شده Patisiran به mRNA ترانس تیرتین متصل می‌شود و کمپلکس RISC را با آن تراز می‌کند. سپس mRNA ترانس تیرتین شکافته شده و غیرعملکردی می‌شود. یک توالی هدف ممکن است برای از بین بردن بسیاری از نسخه‌های mRNA تکمیلی استفاده شود.

9-Inotersen (Tegsedi)

دورنما: Inotersen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس هدایت شده با ترانس تیرتین است که برای درمان پلی نوروپاتی ناشی از آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین در بزرگسالان استفاده می‌شود. این دارو در اکتبر ۲۰۱۸ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تأیید شد. مشخص شده است که Inotersen روند بیماری عصبی و کیفیت زندگی را در بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز ترانس تیرتین ارثی بهبود می‌بخشد. آمیلوئیدوز ارثی ترانس تیرتین توسط پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن کد کننده ترانس تیرتین (TTR) ایجاد می‌شود که منجر به تا شدن نادرست ترانس تیرتین و رسوب ماده آمیلوئید به صورت سیستمیک می‌شود. تجمع پیشرونده آمیلوئید ممکن است منجر به اختلال عملکرد در چندین اندام و مرگ شود.

¹ RNA-induced silencing complex

مکانیسم عمل: اینوترسن یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس است که از طریق اتصال به mRNA ژن TTR باعث تخریب mRNA ژن TTR جهش یافته و نوع وحشی می‌شود که منجر به کاهش پروتئین TTR سرم و رسوب پروتئین TTR در بافت‌ها می‌شود.

10-Givosiran (Givlaari)

دورنما: Givosiran یک RNA مداخله گر کوچک (siRNA) است که هدفش mRNA آنزیم ۵-aminolevulinic acid synthase می‌باشد که یک آنزیم حیاتی در مسیر بیوسنتز هم است پورفیری حاد کبدی یک اختلال ژنتیکی که در آن تولید بیش از حد واسطه‌های سمی منجر به مسمومیت عصبی، نفرنوی و گوارشی می‌شود. Givosiran گام مهمی در درمان پورفیری حاد کبدی بود زیرا اولین دارو درمانی تایید شده برای درمان و پیشگیری از حملات حاد این بیماری است. استراتژی‌های قبلی شامل اقدامات غیر درمانی (مانند اجتناب از محرک)، تزریق داخل وریدی هم برای درمان حملات و پیوند کبد در موارد مقاوم بود. Givosiran دومین عضو مورد تایید FDA از دسته دارویی siRNA است، دسته جدیدی از داروها که نوید یک گام مهم و هیجان انگیز رو به جلو در درمان اختلالات ژنتیکی را می‌دهد.

مکانیسم عمل: پورفیری‌های حاد کبدی دسته‌ای از اختلالات ژنتیکی هستند که شامل نقص در مسیر سنتز هم در سلول‌های کبدی هستند. ۵-آمینو لوولینیک اسید سنتاز (ALAS1) اولین آنزیم در این مسیر، به عنوان محدودکننده سرعت در سنتز هم است که از طریق یک حلقه بازخورد منفی با حضور محصول نهایی هم در کبد کنترل می‌شود. کمبود آنزیم‌های بعدی در مسیر منجر به سطوح پایین گردش خون هم می‌شود که به نوبه خود باعث افزایش تنظیم ALAS1 می‌شود. بیان بیش از حد ALAS1، در ترکیب با کمبود آنزیم پایین‌دست، منجر به تولید بیش از حد و تجمع واسطه‌های سمی می‌شود که در نهایت مسئول علائم عصبی-ویسرال مشخصه پورفیری‌های حاد کبدی هستند.

Givosiran یک RNA مداخله گر کوچک دو رشته‌ای (siRNA) است که به mRNA ژن ALAS1 در سلول‌های کبدی متصل می‌شود. این دارو به صورت کووالانسی به لیگاند حاوی سه باقی مانده N-استیل گالاکتوزامین (GalNAc) متصل می‌شود که جذب دارو را به سلول‌های کبدی را از طریق گیرنده‌های asialoglycoprote (ASPGR) تسهیل می‌کند. گیرنده ASPGR به شدت در سطح سلولی سلول‌های کبدی بیان می‌شود و برای گلیکوپروتئین‌های حاوی باقیمانده‌های GalNAc به صورت انتخابی عمل می‌کند. به دنبال آندوسیتوز به سلول‌های کبدی، رشته آنتی‌سنس givosiran در یک کمپلکس آنزیمی به نام کمپلکس خاموش‌کننده ناشی از RNA (RISC) بارگذاری می‌شود که از رشته آنتی‌سنس برای جست‌وجو و جدا کردن انتخابی توالی mRNA مکمل (در

این مورد بین نوکلئوتید ۹۱۸ و ۹۳۷ mRNA ژن ALAS1) استفاده می‌کند. برش mRNA ژن ALAS1 منجر به تخریب آن می‌شود و از سنتز آنزیم ALAS1 جلوگیری می‌کند و در نهایت منجر به کاهش سطح گردشی واسطه‌های هم نوروکسیک می‌شود.

11-Volanesorsen (Waylivra)

دورنما: Volanesorsen یک الیگونوکلئوتید آنتی سنس است که به mRNA apoC-III برای جلوگیری از ترجمه آن متصل می‌شود. این دارو برای درمان شیلومیکرومی خانوادگی^۱ استفاده می‌شود. شیلومیکرومی خانوادگی یک بیماری ژنتیکی است که از تجزیه تری‌گلیسیرید و شیلومیکرون در بدن بیمار جلوگیری می‌کند. این دارو اغلب در کنار رژیم غذایی برای بیماران در معرض خطر بالای پانکراتیت که پاسخ ناکافی به درمان کاهش تری‌گلیسیرید داشته‌اند تجویز می‌شود. به Volanesorsen در سال ۲۰۱۹ تاییدیه مشروط توسط آژانس دارویی اروپا اعطا شد.

مکانیسم عمل: Volanesorsen یک الیگونوکلئوتید آنتی سنس است که به mRNA apoC-III متصل می‌شود و منجر به تخریب آن می‌شود، در نتیجه از ترجمه پروتئین apoC-III جلوگیری می‌کند. به طور معمول، apoC-III متابولیسم تری‌گلیسیرید و کلیرانس کبدی شیلومیکرون‌ها را مهار می‌کند. جلوگیری از ترجمه apoC-III امکان متابولیسم و تجزیه تری‌گلیسیریدها و شیلومیکرون‌ها را فراهم می‌کند.

12-Golodirsen (Vyondys 53)

دورنما: Golodirsen یک الیگومر آنتی سنس مورفولینو است که برای درمان حدود ۸ درصد از بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) طراحی شده است. DMD یک بیماری وابسته به X است که منجر به انحطاط عضلانی پیشرونده می‌شود که در اوایل کودکی شروع شده و بسیاری از بیماران را تا سن ۱۲ سالگی به صندلی چرخدار نیازمند می‌کند. اغلب بیماران تا سن ۳۰ سالگی یا کمتر به دلیل عوارض قلبی و تنفسی تسلیم این بیماری می‌شوند. eteplirsen داروی مشابهی است که در درمان سایر انواع DMD استفاده می‌شود که جهش ژنتیکی متفاوتی را هدف قرار می‌دهد. Golodirsen توسط Sarepta Therapeutics توسعه داده شد و در ۱۲ دسامبر ۲۰۱۹ به دلیل نیاز فوری به این دارو در بیمارانی که از نوع خاصی از DMD رنج می‌برند، تاییدیه سریع سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) را دریافت کرد. ادامه تأیید این دارو به نتایج آزمایش‌های بالینی بستگی دارد.

¹ Familial chylomicronemia

که فواید بالینی آن را تأیید می‌کنند. Golodirsen در ابتدا به دلیل نگرانی در مورد سمیت کلیوی بالقوه آن رد شد، با این حال، آزمایش‌های بالینی سمیت قابل توجهی را نشان ندادند.

مکانیسم عمل: مشخصه دیستروفی عضلانی دوشن فقدان پروتئین مهم تثبیت کننده عضله به نام دیستروفین است که به دلیل جهش حذف در ژن DMD (دیستروفین) ایجاد می‌شود. نتیجه این جهش و فقدان پروتئین عملکردی، ضعف و تحلیل عضلانی پیشرونده است. Golodirsen در طول پردازش mRNA به اگزون ۵۳-pre-mRNA ژن دیستروفین متصل می‌شود و این واحد کد کننده پروتئین را در طول پردازش mRNA حذف می‌کند. حذف (یا پرش) اگزون ۵۳ توسط golodirsen منجر به تغییر mRNA خارج از چارچوب به mRNA درون چارچوب خواندن است که باعث تولید دیستروفین عملکردی می‌شود. تولید یک پروتئین دیستروفین ناقص القا شده توسط Golodirsen احتمالاً منجر به یک بیماری با شدت کمتر به نام دیستروفی عضلانی بکر^۱ (BMD) می‌شود که با تولید پروتئین دیستروفین کوتاه مشخص می‌گردد. به طور کلی بیماران مبتلا به BMD عمر طولانی‌تر و کیفیت زندگی بهتری را تجربه می‌کنند.

13-GIVLAARI (givosiran)

دورنما: Givosiran یک RNA مداخله گر کوچک (siRNA) است که آنزیم ۵-aminolevulinic acid synthase، که یک آنزیم حیاتی در مسیر بیوسنتز هم است را هدف قرار می‌دهد. این دارو توسط Alnylam Pharmaceuticals ساخته شده است و برای اولین بار در نوامبر ۲۰۱۹ در ایالات متحده برای درمان بزرگسالان مبتلا به پورفیری حاد کبدی تأیید شد. پورفیری حاد کبدی یک اختلال ژنتیکی است که در آن تولید بیش از حد واسطه‌های سمی هم منجر به سمیت عصبی، نفرونی و گوارشی می‌شود. Givosiran نشان دهنده گام مهمی در درمان پورفیری حاد کبدی است زیرا اولین دارو درمانی تأیید شده برای جلوگیری از حملات حاد است. استراتژی‌های قبلی شامل اقدامات غیر درمانی (به عنوان مثال اجتناب از محرک)، تزریق هم داخل وریدی برای درمان حملات و پیوند در موارد مقاوم کبد بود. Givosiran دومین عضو مورد تایید FDA از دسته دارویی siRNA است (اولین آنها پاتیسیران است)، دسته جدیدی از داروها که نوید یک گام مهم و هیجان انگیز در درمان اختلالات ژنتیکی را می‌دهد.

مکانیسم عمل: پورفیری‌های حاد کبدی دسته‌ای از اختلالات ژنتیکی هستند که شامل نقص در مسیر سنتز هم در سلول‌های کبدی هستند. مرحله محدودکننده سرعت در سنتز هم، اولین آنزیم در مسیر، سنتاز ۵-آمینو لولولینیک اسید (ALAS1) است که میزان این آنزیم از طریق یک حلقه بازخورد منفی با حضور محصول نهایی هم در کبد کنترل می‌شود. کمبود آنزیم‌های بعدی در مسیر منجر به سطوح پایین هم در گردش خون می‌شود

1 Becker Muscular Dystrophy (BMD)

که به نوبه خود باعث افزایش تنظیم ALAS1 می‌شود. بیان بیش از حد ALAS1، در ترکیب با کمبود آنزیم پایین‌دست، منجر به تولید بیش از حد و تجمع واسطه‌های سمی می‌شود که در نهایت مسئول علائم عصبی-ویسرال مشخصه پورفیری‌های حاد کبدی هستند. Givosiran یک RNA مداخله گر کوچک دو رشته‌ای (siRNA) است که به mRNA ژن ALAS1 در سلول‌های کبدی متصل می‌شود. دارو به صورت کووالانسی به لیگاند حاوی سه باقی مانده N-استیل گالاکتوزامین (GalNAc) متصل می‌شود که جذب سلول‌های کبدی را از طریق گیرنده‌های asialoglycoprote (ASPGR) تسهیل می‌کند. این گیرنده به شدت در سطح سلولی سلول‌های کبدی بیان می‌شود و برای گلیکوپروتئین‌های حاوی باقیمانده‌های GalNAc به صورت انتخابی عمل می‌کند. به دنبال آندوسیتوز به سلول‌های کبدی، رشته آنتی‌سنس givosiran در یک کمپلکس آنزیمی به نام کمپلکس خاموش‌کننده ناشی از RNA (RISC) بارگذاری می‌شود، که از رشته آنتی‌سنس برای جست‌وجوی و برش انتخابی توالی mRNA مکمل (در این مورد بین نوکلئوتید ۹۱۸ و ۹۳۷ mRNA ژن ALAS1 یافت می‌شود) استفاده می‌کند. در نهایت این دارو منجر به کاهش واسطه‌های هم neurotoxic می‌شود.

14-OXLUMO (lumasiran)

دورنما: Lumasiran یک RNA مداخله گر کوچک است که در درمان هیپراکسالوری اولیه نوع ۱^۱ (PH1) استفاده می‌شود. این بیماری، ناشی از کمبود آنزیم آلانین-گلیوکسیلات آمینوترانسفراز است که منجر به تجمع اگزالات شده و باعث تشکیل کریستال کلسیم می‌شود. بیماران سنگ کلیه مکرر، نفروکلسینوز، و نارسایی کلیه را تجربه می‌کنند. Oxlumo توسط Alnylam Pharmaceuticals تولید شده و نشان دهنده اولین درمان تایید شده برای PH1 است. قبل از این تایید، درمان شامل درمان علامتی مانند هیپرهیدراتاسیون، مهارکننده‌های کریستالیزاسیون، پیریدوکسین و پیوند کلیه بود. لوماسیران در ۲۳ نوامبر ۲۰۲۰ تاییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) را دریافت کرد.

مکانیسم عمل: بیماران مبتلا به هیپراکسالوری اولیه نوع ۱ به دلیل کمبود آنزیم آلانین-گلیوکسیلات آمینوترانسفراز، اگزالات اضافی تولید می‌کنند. Lumasiran یک RNA مداخله گر کوچک است که ژن هیدروکسی اسید اکسیداز ۱ (HOA1) را خاموش می‌کند. این دارو mRNA ژن HOA1 را هدف قرار می‌دهد و از ترجمه آن به آنزیم گلیکولات اکسیداز (GO) جلوگیری می‌کند. سطوح کاهش یافته GO، سطح گلیوکسیلات را کاهش می‌دهد و واکنش دهنده‌های کمتری را برای متابولیسم در دسترس اگزالات می‌گذارد. در کارآزمایی‌های

¹ primary hyperoxaluria type 1 (PH1)

ILLUMINATE، lumasiran سطح اغزالات را در ۸۴ درصد از بزرگسالان و کودکان بالای ۶ سال به ۱،۵ برابر یا کمتر از حد طبیعی کاهش داد.

15-Vilturso (viltolarsen)

دورنما: دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) یک اختلال ژنتیکی مغلوب وابسته به X است که با کمبود پروتئین عملکردی دیستروفین مشخص می‌شود. این کمبود منجر به کاهش عملکرد پیشرونده ریوی و قلبی می‌شود و کشنده است. یک نوع مرتبط، البته با شدت کمتر از دیستروفی عضلانی که به نام دیستروفی عضلانی بکر (BMD) شناخته می‌شود، با تولید پروتئین دیستروفین کوتاه شده و تا حدی عملکردی مشخص می‌شود. اگرچه کورتیکواستروئیدها در کاهش پیشرفت بیماری در بیماران DMD و BMD موثر هستند، اما به اساس پاتوژنز مولکولی این بیماری کاری ندارند.

استفاده از الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس در بیماران DMD با جهش‌های خاص امکان اسکپیینگ اگزون را فراهم می‌کند، که یک چارچوب خواندن درست را حفظ کرده و منجر به تولید پروتئین‌های دیستروفین کوتاه شده شبیه BMD می‌شود. اشکال کوتاه شده دیستروفین می‌تواند عملکرد جزئی ماهیچه را بازیابی کند و پیشرفت DMD را به تاخیر بیندازد. Viltolarsen یک فسفودی آمید مورفولینو الیگونوکلوئوتید^۱ (PMO) می‌باشد. PMOها الیگونوکلوئوتیدهایی هستند که در آنها حلقه ریپورانونزیل پنج عضوی با یک حلقه مورفولینو شش عضوی جایگزین می‌شود و پیوندهای فسفودی استر بین نوکلئوتیدها با پیوند فسفو دیامیدیت جایگزین می‌شوند. به این ترتیب، PMOها نسبت به الیگونوکلوئوتیدهای سنتزی سنتی بسیار کمتر در برابر اندو و اگزونوکلئازها حساس هستند و تخریب متابولیکی را به شدت کاهش می‌دهند. از این رو، viltolarsen مشابه PMO دیگر، eteplirsen است که در ۱۹ سپتامبر ۲۰۱۶ تاییدیه FDA را دریافت کرد. با این حال، eteplirsen در پرش اگزون ۵۱ عملکرد دارد در حالی که viltolarsen برای پرش اگزون ۵۳ کاربرد دارد.

Viltolarsen بر اساس داده‌هایی که نشان‌دهنده افزایش سطح دیستروفین در عضله اسکلتی بیماران تحت درمان با viltolarsen بود، در ۱۲ اوت ۲۰۲۰ تاییدیه FDA را دریافت کرد. این تأیید مشروط به تأیید بیشتر در آزمایشات دیگر است. Viltolarsen توسط Nippon Shinyaku Co LTD توسعه یافته و با نام VILTEPSO به بازار عرضه می‌شود.

مکانیسم عمل: ژن DMD انسانی حاوی ۷۹ اگزون است که تقریباً با ۲،۴ میلیون نوکلئوتید بر روی کروموزوم X قرار دارد. DMD با انواع جهش‌های زمینه‌ای، از جمله تکرار یا حذف اگزون، و همچنین جهش‌های نقطه‌ای که

^۱ Phosphorodiamidate morpholino oligonucleotide (PMO)

منجر به ترجمه بی‌معنی پروتئین می‌شود همچنین ایجاد یک کدون توقف درون چارچوب خواندن یا گنجاندن نابجای یک شبه‌اگزون اینترونیک با تولید همزمان کدون توقف درون چارچوب خواندن مرتبط است. در همه موارد، هیچ پروتئین دیستروفین عملکردی تولید نمی‌شود. دیستروفی عضلانی بکر (BMD) یک بیماری مرتبط با جهش‌های درون چارچوب است که منجر به تولید یک پروتئین دیستروفین کوتاه شده اما تا حدی عملکردی می‌شود. بنابراین، بیماران BMD علائم خفیف‌تر، تاخیر در پیشرفت بیماری و امید به زندگی طولانی‌تری نسبت به بیماران DMD دارند.

Viltolarsen یک الیگونوکلوئوتید مورفولینو فسفرودی آمیدات آنتی‌سنس است که برای اتصال به ناحیه خاصی در اگزون ۵۳ از DMD pre-mRNA طراحی شده و از گنجاندن آن در mRNA بالغ قبل از ترجمه جلوگیری می‌کند. در بیماران با جهش‌های خاص، از جمله آن‌هایی که دارای حذف اگزون‌های ۴۵-۵۲، ۴۷-۵۲، ۴۸-۵۲، ۴۹-۵۲، ۵۰-۵۲، یا فقط اگزون ۵۲ هستند، این دارو منجر به بازیابی چارچوب خواندن مورد انتظار و تولید یک پروتئین دیستروفین شبه BMD می‌شود. اگرچه بافت ماهیچه‌ای فیبروتیک یا چربی که قبلاً توسعه یافته است قابل بهبود نیست، هدف این درمان کاهش پیشرفت بیشتر بیماری و کاهش نکرروز بافت عضلانی از طریق تولید دیستروفین نیمه عملکردی و کاهش مکانیسم بیماری‌زایی است.

16-AMONDYS 45 (casimersen)

دورنما: Casimersen جدیدترین دارو تایید شده در کلاس PMO برای درمان DMD می‌باشد. Casimersen در ۲۵ فوریه ۲۰۲۱ تاییدیه FDA را دریافت کرد که بر اساس داده‌های مطالعات افزایش سطح دیستروفین در ماهیچه‌های اسکلتی بیماران تحت درمان با این دارو مشخص شد. Casimersen تحت نام تجاری AMONDYS 45 توسط Sarepta Therapeutics توسعه یافته است.

مکانیسم عمل: کازیمرسن یک الیگونوکلوئوتید مورفولینو فسفرودی آمیدات آنتی‌سنس است که برای اتصال به اگزون ۴۵ از pre-mRNA ژن DMD و جلوگیری از گنجاندن آن در mRNA بالغ طراحی شده است. این دارو با حذف این اگزون منجر به تولید پروتئین دیستروفین کوتاه شده و تا حدی عملکردی می‌شود. تخمین زده می‌شود که حدود ۸ درصد از بیماران DMD ممکن است از پرش اگزون ۴۵ سود ببرند، که در آن حذف این اگزون منجر به تولید یک پروتئین دیستروفین کوتاه شده و تا حدی عملکردی می‌شود. اگرچه بافت ماهیچه‌ای فیبروتیک یا چربی که قبلاً ایجاد شده است قابل بهبود نیست، هدف این درمان کاهش پیشرفت بیشتر بیماری از طریق تولید دیستروفین نیمه عملکردی و کاهش مکانیسم بیماری‌زایی و نکرروز بافت عضلانی است.

17- Inclisiran (leqvio)

دورنما: Inclisiran یک RNA مداخله گر کوچک مصنوعی با اثر طولانی است که علیه پروپروتئین کانورتاز سوبتیلیسین-ککسین نوع ۹^۱ (PCSK9)، یک سرین پروتئاز که سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم پلاسما (LDL-C) را تنظیم می کند، عمل می کند. این دارو به mRNA ژن PCSK9 متصل می شود و از ترجمه پروتئین PCSK9 جلوگیری می کند و منجر به کاهش غلظت PCSK9 و غلظت کلسترول LDL پلاسما می شود. کاهش سطح LDL-C پلاسما یک مزیت اضافی برای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی^۲ (CVD) و بهبود پیامدهای قلبی عروقی ارائه می دهد، زیرا کلسترول بالا یک عامل خطر اصلی شناخته شده برای CVD است.

در ۱۱ دسامبر ۲۰۲۰، کمیسیون اروپا (EC) مجوز بازاریابی inclisiran را به عنوان اولین و تنها siRNA مورد تایید برای درمان بزرگسالان مبتلا به هیپرکلسترولمی اولیه (هتروزیگوت خانوادگی و غیر خانوادگی) یا دیس لیپیدمی مختلط، به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان های کاهش دهنده چربی اعطا کرد. inclisiran بعداً در ۲۲ دسامبر ۲۰۲۱ توسط FDA برای درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت (HeFH) یا بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک بالینی در بزرگسالان تأیید شد. این دارو با نام تجاری Leqvio به بازار عرضه می شود.

مکانیسم عمل: گیرنده های لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) بر روی سلول های کبدی مسئول حذف LDL-C از پلاسما از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده هستند. پروپروتئین کانورتاز سوبتیلیسین-ککسین نوع ۹ (PCSK9) یک سرین پروتئاز است که عمدتاً توسط سلول های کبدی تولید می شود. به گیرنده های LDL متصل می شود و آن ها را برای تخریب لیزوزومی هدف قرار می دهد، در نتیجه سطح گیرنده های LDL را کاهش می دهد، و موجب می شود سطح LDL-C افزایش پیدا کند.

Inclisiran به کربوهیدرات های سه گانه N-acetylgalactosamine کونژوگه می شود، که می تواند به گیرنده های asialoglycoprotein بیان شده در کبد متصل شود. اتصال به گیرنده های آسیالوگلیکوپروتئین جذب Inclisiran را به داخل سلول های کبدی تسهیل می کند. Inclisiran پس از جذب در سلول کبدی به کمپلکس خاموش کننده القا شده با RNA (RISC) متصل می شود، که یک کمپلکس ریبونوکلئوپروتئین است که به عنوان الگویی برای شناسایی mRNA مکمل هدف، فعال کردن RNase و برش mRNA هدف عمل می کند. ورود به کمپلکس RISC به دارو اجازه می دهد تا mRNA ژن PCSK9 را بشکند و از ترجمه PCSK9 جلوگیری کند، بنابراین تولید کبدی PCSK9 را کاهش می دهد. زمانی که پروتئین PCSK9 کمتری در دسترس باشد، موجب می شود تا گیرنده های LDL بیشتری به غشای سلول های کبدی برود و جذب LDL-C افزایش یابد.

¹ Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9)

² Cardiovascular disease (CVD)

18-Nulibry(fosdenopterin)

دورنما: کمبود کوفاکتور مولیبیدن¹ (MoCD) یک اختلال اتوزومی مغلوب استثنایی است که منجر به کمبود سه آنزیم وابسته به مولیبیدن می‌شود: سولفیت اکسیداز (SOX)، گزانتین دهیدروژناز و آلدئید اکسیداز. علائم و نشانه‌ها به دلیل تجمع سولفیت‌های سمی ناشی از کمبود فعالیت SOX، اندکی پس از تولد شروع می‌شوند. بیماران مبتلا به MoCD ممکن است با اسیدوز متابولیک، خونریزی داخل جمجمه، مشکلات تغذیه و علائم عصبی قابل توجهی مانند هیپر و هیپوتونی عضلانی، تشنج غیرقابل درمان، پاراپلژی اسپاستیک، میوکلونوس و اپیستوتونوس داشته باشند. علاوه بر این، بیماران مبتلا به MoCD اغلب با شواهد مورفولوژیکی این اختلال مانند میکروسفالی، آتروفی/هیپودنسیته مغزی، بطن‌های گشاد شده و ناهنجاری‌های چشمی متولد می‌شوند. MoCD غیرقابل درمان است و میانگین بقا در بیماران درمان نشده تقریباً ۳۶ ماه است. پس درمان بر بهبود بقا و حفظ عملکرد عصبی متمرکز است.

رایج ترین زیرگروه MoCD، نوع A می‌باشد که شامل جهش در MOCS1 است که در آن مرحله اول سنتز کوفاکتور مولیبیدن، تبدیل گوانوزین تری فسفات به پیرانوپترین مونوفسفات حلقوی (cPMP) قطع می‌شود. در گذشته، استراتژی‌های مدیریتی برای این اختلال شامل درمان علامتی و حمایتی می‌شد، اگرچه تلاش‌هایی برای ایجاد یک جایگزین مناسب برای cPMP از دست رفته انجام شد. در سال ۲۰۰۹ یک cPMP نو ترکیب تولید شده توسط E. coli ایجاد شد و به اولین گزینه درمانی برای بیماران مبتلا به MoCD نوع A تبدیل شد.

Fosdenopterin در ۲۶ فوریه ۲۰۲۱ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) به علت کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به MoCD نوع A تایید شد که اولین و تنها درمان تایید شده برای درمان MoCD است. با بهبود میزان بقای سه ساله از ۵۵٪ به ۸۴٪ و با در نظر گرفتن عدم وجود درمان‌های جایگزین در دسترس، به نظر می‌رسد این دارو به یک استاندارد درمانی در مدیریت این اختلال ناتوان کننده تبدیل شود. در ژوئیه ۲۰۲۲، کمیته EMA محصولات دارویی برای استفاده انسانی (CHMP) توصیه کرد که در شرایط استثنایی برای درمان بیماران مبتلا به کمبود کوفاکتور مولیبیدن (MoCD) نوع A مجوز بازاریابی به Fosdenopterin داده شود. در سپتامبر ۲۰۲۲، EMA استفاده از این دارو را تأیید کرد.

مکانیسم عمل: همانطور که ذکر شد، کمبود کوفاکتور مولیبیدن (MoCD) یک اختلال اتوزومال مغلوب نادر است که در آن بیماران دچار کمبود سه آنزیم وابسته به مولیبیدن هستند: سولفیت اکسیداز (SOX)، گزانتین دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز. به نظر می‌رسد از دست دادن فعالیت SOX محرک اصلی عوارض و مرگ و میر MoCD

1 Molybdenum cofactor deficiency (MoCD)

باشد، زیرا تجمع سولفیت‌های عصبی که معمولاً توسط SOX پردازش می‌شوند منجر به آسیب عصبی سریع و پیشرونده در MoCD نوع A می‌شود. این اختلال ناشی از جهش در ژن MOCS1 است که منجر به تولید ناقص MOCS1A/B می‌شود، پروتئینی که مسئول اولین مرحله در سنتز کوفاکتور مولیبدن است: تبدیل گوانوزین تری فسفات به پیرانوپترین مونوفسفات حلقوی (cPMP). Fosdenopterin یک شکل اگزوزن از cPMP است که تولید درونی آن را جایگزین می‌کند و اجازه می‌دهد تا سنتز کوفاکتور مولیبدن ادامه یابد.

19-AMVUTTRA (vutrisiran)

دورنما: Vutrisiran یک اسید ریبونوکلیک مداخله گر کوچک دو رشته‌ای (siRNA) است که mRNA ترانس تیرتین (TTR) نوع وحشی و جهش یافته را هدف قرار می‌دهد. این داروی siRNA برای درمان نوروپاتی‌های مرتبط با آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین (ATTR) ایجاد شد. بیش از ۱۳۰ جهش TTR تاکنون شناسایی شده است، اما رایج ترین آنها جایگزینی والین با متیونین در موقعیت اسید آمینه ۳۰ (Val30Met) پروتئین است. واریانت Val30Met در بین بیماران ATTR ارثی مبتلا به پلی نوروپاتی، به ویژه در پرتغال، فرانسه، سوئد و ژاپن، شایع است.

جهش‌های TTR منجر به تشکیل پروتئین‌های TTR اشتباه تا شده می‌شوند که فیبرهای آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهند که در انواع مختلف بافت‌ها رسوب می‌کنند. Vutrisiran با هدف قرار دادن mRNA ژن TTR، پروتئین TTR سرمی را کاهش می‌دهد. Vutrisiran به صورت تجاری به عنوان ترکیبی از N-acetylgalactosamine (GalNAc) موجود است. این پلت فرم انتقال قدرت و پایداری متابولیکی بالایی به Vutrisiran می‌دهد و اجازه می‌دهد تا تزریق زیر جلدی هر سه ماه یک بار انجام شود. siRNA دیگری که برای درمان پلی نوروپاتی مرتبط با ATTR ارثی توسعه یافته است patisiran می‌باشد. Vutrisiran توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در ژوئن ۲۰۲۲ تأیید شد.

مکانیسم عمل: Vutrisiran یک اسید ریبونوکلیک مداخله گر کوچک دو رشته‌ای (siRNA) است که برای درمان پلی نوروپاتی مرتبط با آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین (ATTR) ایجاد شده است. پروتئین‌های TTR عمدتاً در کبد بیان می‌شوند و به عنوان حامل ویتامین A عمل می‌کنند. TTR به صورت تترامر (چهار مونومر یا زیر واحد) وجود دارد و از ۱۲۷ اسید آمینه تشکیل شده است. جهش در ژن TTR منجر به تجزیه تترامر TTR به مونومر می‌شود. مونومرهای TTR به اشتباه تا می‌شوند و فیبرهای آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهند که در اعصاب محیطی و خودمختار، قلب و سایر اندام‌ها رسوب می‌کنند.

Vutrisiran نوع وحشی و جهش یافته RNA پیام رسان TTR (mRNA) را هدف قرار می‌دهد و باعث تخریب آن می‌شود. این عمل باعث کاهش سطح سرمی پروتئین TTR و کاهش میزان رسوبات فیبریلا آمیلوئید در بیماران مبتلا به ATTR می‌شود. Vutrisiran به صورت تجاری به عنوان ترکیبی از N-acetylgalactosamine (GalNAc)، مولکولی که به گیرنده‌های asialoglycoprotein (ASGPR) در سلول‌های کبدی متصل می‌شود، در دسترس است. بنابراین، کانژوگه vutrisiran-GalNAc، mRNA ژن TTR را در کبد هدف قرار می‌دهد.

20-QALSODY (tofersen)

دورنما: Tofersen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس است که به صورت داخل نخاعی تجویز می‌شود و ژن SOD1 جهش یافته را هدف قرار می‌دهد که نقص آن باعث اسکروز جانبی آمیوتروفیک¹ (ALS) می‌شود. اگرچه علل مختلفی برای ALS وجود دارد، ۲ درصد از موارد ALS به دلیل جهش در ژن SOD1 است که بیش از ۲۰۰ جهش SOD1 ثبت شده است. Tofersen در ۲۵ آوریل ۲۰۲۳ به عنوان اولین درمان برای بزرگسالان با ALS ناشی از جهش SOD1 تأییدیه سریع FDA را دریافت کرد. Tofersen اثربخشی خود را در کاهش غلظت SOD1 در CSF و زنجیره‌های سبک نوروفیلانمنت در پلاسما در طی ۲۸ هفته نشان داد، اگرچه مقیاس رتبه‌بندی عملکردی ALS بهبود نیافته و کارآزمایی‌های طولانی مدت بیشتری برای تایید این فرضیه در حال انجام است.

مکانیسم عمل: Tofersen یک الیگونوکلوئوتید آنتی سنس است که باعث تخریب mRNA ژن SOD1 از طریق اتصال به آن و برش mRNA می‌شود که منجر به کاهش سنتز پروتئین SOD1 می‌گردد.

۴-۱-۱-۲ سایر روش‌های ژن درمانی

1-Rexin (mutant cyclin-G1 gene)

دورنما: Rexin-G یک وکتور رتروویروسی قابل تزریق است که تومور را هدف قرار می‌دهد. این وکتور حاوی یک فرم جهش یافته از ژن cyclin G1 است. Rexin-G توسط شرکت Epeius Biotechnologies برای درمان بالقوه سرطان متاستاتیک در حال توسعه است. همچنین در مطالعات جلوگیری از ورود ویروس SARS-CoV-2 به سلول در حال بررسی است.

¹ Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

مکانیسم عمل: Rixin-G غیر بیماری زا است و از ویروس SARS-COV2 با اتصال به گیرنده‌ها برای ورود به سلول‌های انسانی تقلید می‌کند و به عنوان مهارکننده مسیر cyclin G1 عمل می‌کند.

2-Glybera (alipogene tiparvovec)

دورنما: Alipogene tiparvovec، که با نام تجاری Glybera فروخته می‌شود، داروی ژن‌درمانی است که برای درمان کمبود لیپوپروتئین لیپاز (LPLD) (یک اختلال مغلوب نادر به دلیل جهش در ژن LPL) که می‌تواند باعث پانکراتیت شدید شود، طراحی شده است. در جولای ۲۰۱۲ برای تصویب توسط آژانس دارویی اروپا توصیه شد و در نوامبر همان سال توسط کمیسیون اروپا تأیید شد.

این دارو از طریق چندین تزریق تا حدود ۶۰ تزریق، همه در یک جلسه در ماهیچه‌های ساق پا تجویز می‌شود. این درمان حداقل ده سال طول می‌کشد. Glybera عنوان "داروی میلیون دلاری" را به دست آورد و به دلایل متعددی از نظر تجاری ناموفق بود. هزینه آن برای بیماران و پرداخت کنندگان، همراه با نادر بودن LPLD و هزینه‌های بالای نگهداری آن برای سازنده و عدم موفقیت در کسب تاییدیه در ایالات متحده، منجر به خروج این دارو پس از دو سال از بازار اتحادیه اروپا شد. تا سال ۲۰۱۸، تنها ۳۱ نفر در سراسر جهان از آن استفاده کرده‌اند، و uniQure هیچ برنامه‌ای برای فروش این دارو در ایالات متحده یا کانادا ندارد.

مکانیسم عمل: ناقل ویروسی سروتیپ ۱ ویروس مرتبط با آدنو (AAV1) یک کپی کامل از ژن لیپوپروتئین لیپاز انسانی (LPL) را به سلول‌های عضلانی تحویل می‌دهد. ژن LPL در کروموزوم‌های سلول وارد نمی‌شود و به صورت DNA آزاد در هسته باقی می‌ماند. داده‌های حاصل از آزمایشات بالینی نشان دادند که غلظت چربی خون بین ۳ تا ۱۲ هفته پس از تزریق این دارو، تقریباً در همه بیماران کاهش می‌یابد. مزایای AAV شامل بیماری‌زایی کمتر، انتقال ژن به سلول‌های غیرقابل تقسیم، و خطر بسیار کمتر درج تصادفی در مقایسه با رتروویروس‌ها می‌باشد. AAV همچنین ایمنی‌زایی بسیار پایینی را نشان می‌دهد که عمدتاً شامل تولید آنتی‌بادی‌های خنثی و پاسخ سیتوتوکسیک کم می‌باشد.

3-Strimvelis

دورنما: Strimvelis دارویی است که برای درمان نقص ایمنی مرکب حاد ناشی از کمبود آدنوزین دآمیناز (-ADA/SCID) استفاده می‌شود. ADA-SCID یک بیماری ارثی نادر است که در آن تغییر (جهش) در ژن مورد نیاز برای ساخت آنزیمی به نام آدنوزین دآمیناز (ADA) وجود دارد. در نتیجه، بیماران فاقد آنزیم ADA هستند. از آنجایی

که آنزیم ADA برای حفظ عملکرد لنفوسیت‌های سالم ضروری است، سیستم ایمنی بیماران مبتلا به ADA-SCID به درستی کار نمی‌کند و این بیماران بدون درمان موثر به ندرت بیش از ۲ سال زنده می‌مانند. Strimvelis در بیماران استفاده می‌شود که نمی‌توانند با پیوند مغز استخوان درمان شوند، زیرا اهداکننده مناسب، همسان و یا مرتبطی ندارند. این دارو حاوی سلول‌هایی است که از مغز استخوان خود بیمار مشتق شده‌اند و (به نام سلول‌های CD34+) از نظر ژنتیکی اصلاح می‌شوند تا حاوی یک ژن فعال برای ADA باشند. Strimvelis نوعی داروی پیشرفته است که "محصول ژن‌درمانی" نامیده می‌شود. این نوع دارو با انتقال ژن به بدن عمل می‌کند. از آنجایی که تعداد بیماران مبتلا به ADA-SCID کم است، این بیماری "نادر" در نظر گرفته می‌شود و این دارو در ۲۶ اوت ۲۰۰۵ به عنوان "orphan medicine" (داروی مورد استفاده در بیماری‌های نادر) انتخاب شد. Strimvelis اولین ژن‌درمانی اتولوگ ex vivo است که توسط آژانس دارویی اروپا (EMA) در سال ۲۰۱۶ تایید شده است.

مکانیسم عمل: برای ساخت Strimvelis، نمونه از مغز استخوان بیمار جمع آوری می‌شود. سپس سلول‌های CD34+ (سلول‌هایی که می‌توانند لنفوسیت بسازند) از سلول‌های مغز استخوان استخراج می‌شوند. یک ژن فعال برای ADA با استفاده از رتروویروس در سلول‌های CD34+ وارد می‌شود. این ویروس از نظر ژنتیکی تغییر یافته است تا بتواند ژن ADA را به داخل سلول‌ها منتقل کند و باعث بیماری ویروسی در انسان نشود. سپس سلول‌ها به ورید بیمار تزریق شده و توسط جریان خون به مغز استخوان منتقل می‌شوند، جایی که سلول‌های CD34+ شروع به رشد کرده و لنفوسیت‌های طبیعی می‌سازند که می‌توانند ADA تولید کنند. این لنفوسیت‌ها توانایی بیمار را برای مبارزه با عفونت بهبود می‌بخشند و بنابراین بر علائم بیماری غلبه می‌کنند. انتظار می‌رود این اثرات تا پایان عمر بیمار باقی بماند.

4-luxturna (Voretigene neparvovec)

دورنما: Voretigene Neparvovec-rzyl (VN-rzyl) یک روش ژن‌درمانی مبتنی بر وکتور ویروس مرتبط با آدنو^۱ می‌باشد. AAV یک ویروس کوچک است که انسان و پریمات‌ها را آلوده می‌کند و معمولاً بیماری‌زا نیست و باعث پاسخ ایمنی بسیار خفیف می‌شود. این نوع ویروس به طور گسترده‌ای به عنوان ناقل برای ژن‌درمانی استفاده می‌شود زیرا آن‌ها می‌توانند سلول‌های در حال تقسیم و غیر تقسیم شونده را بدون ادغام کامل در ژنوم و ایجاد ساختار اپیزومال آلوده کنند. مزیت ویروس مرتبط با آدنو، بر خلاف رتروویروس‌ها قابلیت پیش‌بینی بالای ادغام آن است، زیرا آن‌ها به ناحیه خاصی از ژنوم سلول انسانی در کروموزوم ۱۹ تمایل ادغام دارند. به منظور استفاده

1 Adeno-associated virus

در درمان‌های مبتنی بر ژنتیک، این ویروس برای از بین بردن موارد ناچیز ادغام با حذف rep و cap و قرار دادن ژن مورد نظر با پروموتور آن بین تکرارهای انتهایی معکوس اصلاح می‌شود. VN-rzyl توسط Spark Therapeutics ساخته شده است و توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در ۱۹ دسامبر ۲۰۱۷ تایید شد.

مکانیسم عمل: VN-rzyl برای انتقال یک نسخه طبیعی از ژن کد کننده پروتئین اپیتلیال رنگدانه شبکیه انسان که وزن مولکولی آن ۶۵ کیلو دالتون می‌باشد به سلول‌های شبکیه چشم طراحی شده است. تحویل این ژن و تولید پروتئین RPE65 اجازه می‌دهد تا چرخه بینایی دوباره برقرار شود و عملکرد بینایی بازیابی شود. ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) دو قاب خواندن باز را ارائه می‌دهند که ژن‌های مورد نیاز همانند سازی آن (rep) و کپسید (cap) را کدگذاری می‌کنند. همچنین شامل یک منطقه با تکرارهای انتهایی معکوس می‌باشد که برای تکثیر و بسته بندی ژنوم ویروسی مورد نیاز است. تکثیر AAV مستلزم وجود یک عفونت مشترک مانند آدنوویروس یا هرپس ویروس است. بنابراین، بدون این عامل مشترک، AAV با ژنوم ویروسی خود در سلول میزبان پنهان می‌ماند. ساختار AAV به اینصورت است ترانس ژن در میان تکرارهای انتهایی معکوس قرار می‌گیرد و جایگزین توالی‌های rep و cap می‌شود. AAV در نهایت وارد هسته سلول می‌شود و در حالت‌های مختلف می‌تواند باقی می‌ماند. اولین مورد شامل تبدیل ژنوم AAV به اپیزوم دایره‌ای دو رشته‌ای است که بعداً تبدیل به یک کانتامر می‌شود و بیان ترانس ژن طولانی مدت به‌ویژه در سلول‌های غیرقابل تقسیم را ارائه می‌دهد. گزینه دوم، که در ۱٪ از AAVها مشاهده شده، ادغام در مکان‌های غیر همولوگ ژنوم میزبان به عنوان پرو ویروس‌های تک کپی یا کانتامر است. در هر دو گزینه، بیان ترانس ژن وجود خواهد داشت.

5-Kymriah(tisagenlecleucel-t)

دورنما: Tisagenlecleucel یک ایمونوتراپی سلول T اتولوگ اصلاح شده ژنتیکی یا درمان با سلول‌های CAR-T برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B¹ است. در آگوست سال ۲۰۱۷ توسط FDA تایید شد و با نام Kymriah به بازار عرضه می‌شود. Tisagenlecleucel شامل سلول‌های T اتولوگ است که از هر بیمار جمع‌آوری می‌شود و از نظر ژنتیکی برای بیان پروتئین خاصی به نام گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) که به طور خاص آنتی‌ژن‌های CD19 را هدف قرار می‌دهد، مهندسی می‌شود. سلول‌های T اصلاح شده دوباره به بدن بیمار تزریق می‌شوند. گیرنده‌های آنتی ژن کایمیریک هدایت شده توسط CD19 (سلول‌های CAR-T) سلول‌های T را در هدف قرار دادن و کشتن سلول‌های لوسمی کمک می‌کنند. در یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی که شامل بیماران

کودک و بزرگسال مبتلا به ALL عودکننده یا مقاوم به درمان بود، میزان بهبودی کلی طی سه ماه پس از درمان ۸۳ درصد گزارش شد.

مکانیسم عمل: Tisagenlecleucel یک ایمونوتراپی سلول‌های T اتولوگ اصلاح شده ژنتیکی با هدایت CD19 است که شامل سلول‌های T اتولوگ اصلاح شده ژنتیکی جدا شده از هر بیمار بصورت جداگانه است. برای برنامه ریزی مجدد سلول‌های T بیمار از یک ناقل لنتی ویروسی که حاوی کدهای گیرنده آنتی ژن کایمیریک ضد CD19 (CAR) است، استفاده می‌شود. CAR از یک قطعه آنتی‌بادی تک زنجیره‌ای موشی^۱ (scFv) مخصوص برای CD19 که به دنبال آن یک قطعه CD8 و دمین گذرنده از غشاء که با ناحیه‌های سیگنال دهی داخل سلولی ۱-۴ BB (CD137) و CD3 زتا ترکیب شده است، تشکیل می‌شود. این ناحیه‌های سیگنال دهی تحریک کننده درون سلولی، گسترش، ماندگاری طولانی‌مدت و قدرت سلول‌های CAR T را افزایش می‌دهند. جزء زتا CD3 برای شروع فعال سازی سلول‌های T و فعالیت ضد توموری حیاتی است، در حالی که BB۱-۴ گسترش و ماندگاری tisagenlecleucel را افزایش می‌دهد. CAR سیگنالی را پس از اتصال به سلول‌های بیان کننده CD19 برای تکثیر، فعال سازی، حذف سلول‌های هدف و ماندگاری سلول‌های tisagenlecleucel ارسال می‌کند.

6-Yescarta(axicabtagene ciloleucel)

دورنما: Axicabtagene ciloleucel یک گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) ضد CD19 سلول T است. این دارو مکانیسم اثر منحصر به فردی دارد، زیرا از سلول‌های T خود بیمار استفاده می‌کند که نقش مرکزی در پاسخ ایمنی به سرطان دارند. هنگامی که سلول‌های T از بیمار جمع‌آوری می‌شوند، برای بیان CARهای ضد CD19 که سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و می‌کشند، مهندسی ژنتیکی می‌شوند و دوباره به بیمار تزریق می‌شوند. توسعه نتایج حاصل از مطالعات پیش بالینی اولیه انجام شده توسط گروهی از محققان در موسسه ملی سرطان (NCI) است که نشان دادند سلول‌های T که یک CAR ضد CD19 را بیان می‌کنند می‌توانند سیتوکین‌هایی تولید کنند که به طور موثر سلول‌های لوسمیک را در شرایط آزمایشگاهی از بین می‌برند.

Axicabtagene ciloleucel در ۱۸ اکتبر سال ۲۰۱۷ توسط FDA تأیید شد. این دارو با نام تجاری Yescarta به بازار عرضه می‌شود و برای درمان لنفوم‌های سلول B بزرگ و لنفوم فولیکولی در بزرگسالان استفاده می‌شود. Axicabtagene ciloleucel بعداً توسط EMA در ۲۳ آگوست ۲۰۱۸ تأیید شد.

مکانیسم عمل: آنتی ژن CD 19 یک گلیکوپروتئین غشایی یکپارچه است که به طور معمول در سلول‌های B در طی تمایز بیان می‌شود. با این حال، اغلب به طور نابجا بر روی سلول‌های B که تحت یک تبدیل نئوپلاستیک قرار

1 Murine single-chain antibody fragment (scFv)

گرفته‌اند بیان می‌شود. بیان متمایز CD19 در لنفوم‌ها و لوسمی‌ها این گلیکوپروتئین را به یک هدف ایمنی درمانی خوب تبدیل می‌کند.

Axicabtagene ciloleucel یک گیرنده آنتی ژن کایمریک (CAR) سلول‌درمانی T است. این دارو شامل سلول‌های T اصلاح ژنتیکی شده بیمار است. ساخت axicabtagene ciloleucel با جمع‌آوری سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی از بیمار آغاز می‌شود و به دنبال آن برداشت و اصلاح ژنتیکی سلول‌های T در خارج از بدن انجام می‌شود. از ترانسفورم رتروویروسی برای بیان یک CAR بر روی سلول‌های T استفاده می‌شود و سلول‌های ضد CD19 CAR T را ایجاد می‌کنند. Axicabtagene ciloleucel از دو جزء تشکیل شده است: یک قطعه متغیر تک زنجیره‌ای که پروتئین‌های CD19 را مورد هدف قرار می‌دهد و دمین‌های درون سلولی، مثل دمین‌های هم تحریکی CD28 و CD3-zeta که منجر به فعال شدن سلول‌های T می‌شوند. این دارو پس از تزریق در جریان خون بیمار، سلول‌های هدف بیان‌کننده CD19 را تشخیص می‌دهد و دمین‌های درون سلولی دارو، آبشارهای سیگنال دهی پایین دستی را فعال می‌کنند که منجر به تکثیر سلول‌های T، کسب عملکردهای موثر و ترشح سیتوکین‌های التهابی می‌شود، که در نهایت سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند. Axicabtagene ciloleucel به سلول‌های سرطانی بیان‌کننده CD19 و سلول‌های B طبیعی متصل می‌شود.

7-Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec)

دورنما: Onasemnogene abeparvovec یک داروی ژن‌درمانی مبتنی بر ناقل ویروسی مرتبط با آدنو است که توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در می سال ۲۰۱۹ برای درمان بیماران شیرخوار (کمتر از ۲ سال) مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) با جهش خاص در ژن SMN1 تایید شد. SMA یک بیماری ژنتیکی نادر است که بر بقا و عملکرد نوروهای حرکتی تأثیر می‌گذارد و منجر به ضعف عضلانی ناتوان‌کننده و اغلب کشنده می‌شود. از آنجایی که هیچ درمانی برای SMA وجود ندارد، onasemnogene abeparvovec یک در نقش یک عامل اصلاح‌کننده بیماری بوده که پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهد، عملکرد حرکتی را بهبود می‌بخشد و همچنین علائم بیماری را بهبود می‌بخشد. لازم به ذکر است، استفاده و اثربخشی onasemnogene abeparvovec در بیماران مبتلا به SMA پیشرفته، مانند بیماران مبتلا به فلج کامل اندام‌ها و وابستگی دائمی به ونتیلاتورها، ارزیابی نشده است. Onasemnogene abeparvovec اولین ژن‌درمانی است که برای این اندیکاسیون در ایالات متحده آمریکا تایید شده است. Nusinersen ژن‌درمانی دیگری است که در حال حاضر توسط FDA برای درمان SMA در بیماران کودکان و بزرگسالان تایید شده است.

onasemnogene abeparvovec توسط AveXis، معمولاً با نام Zolgensma به بازار عرضه می‌شود که به صورت انفوزیون داخل وریدی تک دوز در دسترس است. Onasemnogene abeparvovec برای استفاده درمانی و بازاریابی در حال حاضر توسط اتحادیه اروپا در حال ارزیابی است و فرمولاسیون داخل نخاعی این دارو در حال حاضر در حال توسعه بالینی در ایالات متحده می‌باشد.

مکانیسم عمل: آتروفی عضلانی نخاعی یک اختلال ژنتیکی ناشی از جهش در ژن SMN است که پروتئین SMN را کد می‌کند. پروتئین SMN در همه جا یافت می‌شود، اما بیشتر در نخاع بیان می‌شود، جایی که مسئول بقا و نگهداری سلول‌های عصبی تخصصی به نام نورون‌های حرکتی است. ژن‌های SMN1 و SMN2 پروتئین SMN را کد می‌کنند، اما بسیاری از جهش‌ها در ژن SMN1 باعث آتروفی عضلانی نخاعی می‌شود، زیرا SMN1 ژن اولیه مسئول ایجاد عملکرد در پروتئین SMN است. یک جهش رایج که باعث آتروفی عضلانی نخاعی می‌شود شامل حذف دو آللی اگزون ۷ در ژن SMN1 است. تعداد نسخه‌های ژن SMN2 در افراد مختلف متفاوت است: در حالی که تعداد بیشتری از نسخه‌های ژن SMN2 ممکن است در برابر کمبود پروتئین SMN ناشی از جهش‌های ژن SMN1 نقش محافظت‌کنندگی داشته باشند، به طور کلی پیشنهاد می‌شود که جهش دو آللی در ژن SMN1 نمی‌تواند توسط ژن SMN2 جبران شود. این جهش منجر به بیان ناکافی پروتئین SMN و مونتاژ ناکارآمد ساختارهای مورد نیاز پردازش pre-mRNA برای توسعه و بقای نورون حرکتی می‌شود. آتروفی عضلانی نخاعی شامل انحطاط پیشرونده و از دست دادن نورون‌های حرکتی تحتانی است که منجر به ضعف و آتروفی عضلانی می‌شود.

Onasemnogene abeparvovec یک ژن درمانی است که از یک ویروس مرتبط با آدنو نوترکیب سروتیپ ۹ (AAV9) به عنوان یک ناقل انتقال ژن، که حاوی یک ترانس ژن کدکننده پروتئین نورون حرکتی بقا^۱ (SMN) است، تشکیل شده است. AAV9 معمولاً در کاربردهای ژن درمانی استفاده می‌شود زیرا قادر به عبور از سد خونی مغزی و انتقال به نورون‌ها در CNS است. پس از تجویز، این ناقل ویروسی یک کپی از ژن کدکننده پروتئین SMN انسانی تحویل نورون داده می‌شود که منجر به بیان پروتئین SMN می‌گردد.

8-Libmeldy (atidarsagene autotemcel)

دورنما: Atidarsagene autotemcel، که با نام تجاری Libmeldy به فروش می‌رسد، یک نوع ژن درمانی شامل سلول‌های بنیادی خونساز و پیش ساز غنی شده با CD34+ اصلاح شده ژنتیکی است و حاوی یک ناقل لنتی

^۱ survival motor neuron (SMN)

ویروسی که ژن آریل سولفاتاز A انسانی (ARSA) را کد می‌کند می‌باشد. Libmeldy در آوریل ۲۰۰۷ توسط EMA به عنوان orphan designation شناخته شد و در دسامبر ۲۰۲۰ مجوز بازاریابی آن در اتحادیه اروپا برای درمان برخی از تظاهرات لوکودیستروفی متاکروماتیک (MLD) صادر شد.

مکانیسم عمل: لوکودیستروفی متاکروماتیک (MLD) یک اختلال ارثی اتوزومال مغلوب است که با یک خطای متابولیسمی ذاتی در آنزیم لیزوزومی آریل سولفاتاز A^۱ (ARSA) مشخص می‌شود. تجمع سولفاتیدها باعث می‌شود غلاف‌های میلین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی تحلیل بروند و منجر به کاهش تدریجی توانایی‌های عصبی رشدی و شناختی در بیمار شوند.

Atidarsagene autotemcel از سلول‌های بنیادی غنی شده با CD34+ استفاده می‌کند که با یک وکتور لنتی ویروسی که ژن آریل سولفاتاز A انسانی را کد می‌کند، ترانسفورم شده‌اند. پس از تزریق و پیوند سلول‌های بنیادی، سلول‌های اصلاح شده ژنتیکی یک نسخه کاربردی از ARSA را تولید و ترشح می‌کنند.

9-Tecartus(brexucabtagene autoleucl)

دورنما: لنفوم سلول گوشته^۲ یک زیرمجموعه ناهمگن از لنفوم غیرهوچکین^۳ است که می‌تواند به عنوان یک نوع نودل تهاجمی یا یک نوع غیر نودل لوسمیک درمانت طبقه بندی شود. علیرغم معرفی مهارکننده‌های تیروزین کیناز بروتون (BTK) مانند ایبروتینیب و آکالابروتینیب، پیش آگهی برای بیماران MCL ضعیف است و بیمارانی که بیماری آن‌ها پس از درمان با مهارکننده BTK عود می‌کند، گزینه‌های درمانی کمی دارند.

اخیراً، درمان‌های سلول T با گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) توسعه یافته‌اند که سلول‌های T خود بیمار را با استفاده از انتقال ویروسی برای اتصال به سلول‌های سرطانی و از بین بردن آنها اصلاح می‌کنند. این درمان‌ها در روش ساخت، ناقل ویروسی، انتخاب آنتی ژن کایمیریک و دمین‌های درونی تحریک کننده آنتی ژن کایمیریک متفاوت هستند. دمین‌های مشترک تحریک کننده مشتق از CD28 و CD3۳ هستند. brexucabtagene autoleucl، که قبلاً به عنوان KTE-X19 نامیده می‌شد، از روشی برای غنی سازی سلول‌های T استفاده می‌کند که فراوانی سلول‌های تومور بیان کننده CD19 را در آماده سازی سلول‌های CAR T کاهش می‌دهد. Brexucabtagene autoleucl توسط FDA در ۲۴ جولای ۲۰۲۰ تاییدیه شتابی برای درمان MCL عودکننده و

Arylsulfatase A (ARSA)^۱

^۲ Mantle cell lymphoma (MCL)

^۳ Non-Hodgkin's lymphoma

مقاوم به درمان دریافت کرد و در حال حاضر از طریق شرکت Kite Pharma با نام تجاری TECARTUS در دسترس است.

مکانیسم عمل: لنفوم سلول گوشته (MCL) یک زیرمجموعه ناهمگن از لنفوم غیر هوچکین سلول B است که با بیان بیش از حد سیکلین D1 و SOX-11 و همچنین جهش در ژن‌های متعدد از جمله TP53 مشخص می‌شود. به طور کلی، این تغییرات منجر به افزایش رشد سلولی، مهار آپوپتوز و مقاومت دارویی به واسطه چسبندگی سلولی می‌شود. بر اساس دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۶، MCL را می‌توان به طور کلی به زیرگروه‌های تهاجمی گرهی و لوسمی غیرگره‌ای ضعیف تقسیم کرد. مهارکننده‌های تیروزین کیناز بروتون (BTK) را می‌توان به دنبال عود درمان استفاده کرد، اما بیمارانی که پس از درمان با مهارکننده BTK بیماری آن‌ها عود می‌کنند، پیش‌آگهی بدی دارند.

گیرنده‌های آنتی ژن کایمیریک (CARs) گیرنده‌های ایمنی مصنوعی هستند که می‌توانند با استفاده از انتقال ویروسی به سلول‌های T وارد شوند و اجازه می‌دهند تا جهت اتصال سلول‌های T مستقل از کمپلکس بافت سازگاری اصلی (MHC) به هر سلولی که دارای آنتی‌ژن مکمل است باشد. Brexucabtagene autoleucel از یک قطعه متغیر تک زنجیره‌ای ضد CD19 موشی (scFv) متصل به دامین‌های مشترک تحریک کننده مشتق از CD28- و CD3 استفاده می‌کند. Brexucabtagene autoleucel از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی خود بیمار با استفاده از روش لوکافریزاسیون تهیه می‌شود که سلول‌های تومور بیانگر CD19 را حذف می‌کند تا از فعال‌سازی و فرسودگی بالقوه سلول‌های CAR T در طول تولید جلوگیری شود. سلول‌های جمع‌آوری شده با آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و anti-CD28 همراه با IL-2 فعال می‌شوند، با یک ناقل رتروویروسی ترانسفورم می‌شوند و متعاقباً قبل از انفوزیون منبسط می‌شوند.

پس از تزریق به بیمار، سلول‌های CAR T به آنتی‌ژن‌های CD19 روی سطح سلول‌های B طبیعی و سرطانی متصل می‌شوند و منجر به فعال شدن و گسترش سلول‌های CAR T می‌شوند. سلول‌های CAR T فعال شده، سیتوکین‌ها و کموکاین‌هایی از جمله IL-6، IL-8، IL-10، IL-15، TNF- α ، IFN- γ و IL-2 (sIL2R α) را ترشح می‌کنند و منجر به لیز سلول‌های تومور و فعالیت ضد توموری می‌شوند.

10-Skysona (elivaldogene autotemcel)

دورنما: Elivaldogene autotemcel یک روش ژن‌درمانی متشکل از سلول‌های اتولوگ اصلاح شده ژنتیکی می‌باشد. این دارو برای ارائه نسخه‌های عملکردی پروتئین آدرنولوکودیستروفی انسانی^۱ (ALDP) در بیماران مبتلا به آدرنولوکودیستروفی که یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است و با ژن ABCD1 ناقص یا غیرعملکردی مشخص می‌شود، استفاده می‌گردد. ALDP یک پروتئین کلیدی است که به طور معمول اسیدهای چرب با زنجیره بلند^۲ (VLCFA) را تجزیه می‌کند. بدون سطوح کافی از ALDP عملکردی، VLCFAs در بدن تجمع می‌یابند که منجر به التهاب و تخریب میلین می‌شوند که نقش یک لایه عایق و جزء ضروری اعصاب را دارد.

آدرنولوکودیستروفی مغزی^۳ یک فنوتیپ التهابی مغزی است که بیشتر مردان جوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد: با از دست دادن پیشرونده عملکرد مغز و نرخ بقای ضعیف در صورت عدم درمان همراه است. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلونژیک گزینه درمانی اولیه بوده است. با این حال، با خطر شکست پیوند و بیماری پیوند در مقابل میزبان^۴ (GVHD) همراه است و گزینه‌های درمانی جایگزین را می‌طلبد. ژن‌درمانی با سلول‌های بنیادی خونساز اتولوگ به عنوان یک درمان احتمالی برای بیماران مبتلا به آدرنولوکودیستروفی معرفی و مورد بررسی قرار گرفت. Elivaldogene autotemcel با انتقال ژن به بدن بیمار برای تولید ALDP‌های عملکردی کار می‌کند. در جولای ۲۰۲۱ توسط کمیسیون اروپا با نام تجاری Skysona تأیید شد و بعداً در نوامبر ۲۰۲۱ به درخواست دارنده مجوز بازاریابی از بازار خارج شد. در سپتامبر ۲۰۲۲، Skysona توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تأیید شد.

مکانیسم عمل: پروتئین آدرنولوکودیستروفی (ALDP یا ABCD1) یک ناقل انتقال دهنده کاست متصل به ATP^۵ (ABC) است که در غشای پراکسیزومی قرار دارد و در بتا اکسیداسیون پراکسیزومی و تجزیه اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند (VLCFAs) در اندام‌ها نقش دارد. آدرنولوکودیستروفی یک اختلال ژنتیکی مرتبط با X است که به دلیل جهش در ژن ABCD1 که ALDP را کد می‌کند، ایجاد می‌شود و منجر به اختلال در تولید ALDP می‌شود. فقدان ALDP عملکردی منجر به افزایش غلظت درون سلولی VLCFAs و ترکیب VLCFAs در لیپیدهای پیچیده مختلف، از جمله غلاف‌های میلین می‌شود که به ویژه در برابر التهاب آسیب پذیر هستند. ناپایداری غشای میلین ناشی از VLCFA منجر به ایجاد یک محیط مغزی پیش التهابی می‌شود که باعث دمیلیناسیون التهابی مغزی و آکسونوپاتی پیشرونده می‌شود. این رویدادهای پاتولوژیک همچنین می‌توانند با

¹ Adrenoleukodystrophy protein (ALDP)

² Very long-chain fatty acids (VLCFAs)

³ Cerebral adrenoleukodystrophy

⁴ Graft-versus-host disease

⁵ ATP-binding cassette (ABC)

استرس اکسیداتیو و کمبود انرژی در آکسون‌ها و همچنین فرآیندهای غیر سلولی مستقل شامل برهمکنش‌های آکسون-گلیال همراه باشند.

Elivaldogene autotemcel از سلول‌های بنیادی خونساز CD34 + اتولوگ تشکیل شده است که در شرایط محیطی با یک وکتور لنتی ویروسی که DNA مکمل ABCD1 (cDNA) را کد می‌کند، ترانسفورم شده‌اند. پس از تجویز elivaldogene autotemcel، سلول‌های بنیادی خونساز CD34+ اتولوگ در مغز استخوان پیوند زده می‌شوند و به انواع سلول‌های مختلف، از جمله مونوسیت‌ها (CD14+) که به مغز مهاجرت می‌کنند، تمایز می‌یابند که می‌توانند بیشتر به ماکروفاژها و میکروگلیاهای مغزی که ALDP عملکردی تولید می‌کنند، تمایز پیدا کنند. ALDP‌های عملکردی می‌توانند تخریب موضعی VLCFAs در مغز را تقویت کرده و روند بیماری را برای جلوگیری از التهاب بیشتر و دمیلینه شدن تثبیت کنند. پس از پیوند موفقیت آمیز با سلول‌های اصلاح شده ژنتیکی، انتظار می‌رود که بیان ALDP مادام‌العمر باشد.

11-Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)

دورنما: Lisocabtagene maraleucel یک گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) شبیه به brexucabtagene autoleucel و axicabtagene ciloleucel در سلول‌درمانی با سلول T است. Lisocabtagene maraleucel یک درمان ژنتیکی اتولوگ سلول T است که CD19 یا آنتی ژن B4 سطح لنفوسیت B را هدف قرار می‌دهد. درمان با سلول CAR T وضعیت درمان لنفوم سلول B را تغییر داده است و به طور قابل توجهی نرخ بقا را نسبت به درمان استاندارد افزایش داده است. با این حال، داده‌هایی در مورد اثربخشی درمان‌های CAR T-cell بر روی اشکال کمتر شدید لنفوم سلول B وجود ندارد. علیرغم عوارض جانبی، اکثر بیماران که Lisocabtagene maraleucel دریافت کردند، افزایش کلی کیفیت زندگی را طی یک دوره ۱ ساله گزارش دادند. Lisocabtagene maraleucel در ۵ فوریه ۲۰۲۱ تأییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) و تأییدیه EC را در ۵ آوریل ۲۰۲۲ دریافت کرد. بعداً در ۶ مه ۲۰۲۲ تأییدیه بهداشت کانادا را نیز دریافت کرد.

مکانیسم عمل: Lisocabtagene maraleucel یک درمان با گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) سلول T است که CD19 را هدف قرار می‌دهد که به عنوان آنتی ژن B4 سطح لنفوسیت B نیز شناخته می‌شود. CAR از یک قطعه متغیر تک زنجیره‌ای آنتی‌بادی مونوکلونال FMC63، ناحیه لولای IgG4، دمین گذر غشایی CD28، دمین تحریکی BB1-4 و دمین فعال سازی CD33 تشکیل شده است. FMC63 یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG2a موش است که CD19 را هدف قرار می‌دهد. ناحیه لولای IgG4 می‌تواند با گیرنده‌های Fc γ برای تعدیل پاسخ سلول‌های خونساز تعامل داشته باشد. دمین گذر غشایی CD28 می‌تواند فعالیت سلول‌های T را تحریک کند. BB1-4

فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک و همچنین تولید اینترفرون- γ را افزایش می‌دهد. دمین سیتوپلاسمی $CD23$ فعال شدن سلول T توسط $CD2$ که یک مولکول چسبندگی سطح سلول T است را واسطه می‌کند.

12-Abecma (idecabtagene vicleucel)

دورنما: مولتیپل میلوما¹ سرطانی است که در آن سلول‌های پلاسما به سرعت و بدون کنترل تقسیم می‌شوند. این سلول‌های سرطانی آنتی ژن بلوغ سلول B را بیان می‌کنند، در حالی که به ندرت در سلول‌های غیر سرطانی این آنتی ژن بیان می‌شود. مولتیپل میلوما معمولاً با یک عامل تعدیل‌کننده ایمنی مانند لنالیدومید، یک مهارکننده پروتئازوم مانند بورتزومیب یا یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد $CD38$ مانند ایزاتوکسیماب درمان می‌شود.

Idecabtagene vicleucel که همچنین به عنوان bb2121 شناخته می‌شود، یک گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) سلول‌درمانی T است، مانند axicabtagene ciloleucel و brexucabtagene autoleucel. این درمان‌ها شامل استخراج و دستکاری ژنتیکی سلول‌های T از یک بیمار به منظور بیان CAR برای یک آنتی ژن خاص تومور است. گیرنده آنتی ژن کایمیریک Idecabtagene vicleucel شامل یک دمین هدف‌گیری scFv آنتی ژن ضد بلوغ سلول B، دمین فعال‌سازی سلول $CD3$ T و دمین تحریک‌کننده $BB1-4$ است. Idecabtagene vicleucel به عنوان خط پنجم درمان بیماران بزرگسال مبتلا به مولتیپل میلوم عودکننده یا مقاوم به درمان می‌باشد. Idecabtagene vicleuce تاییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) را در ۲۶ مارس ۲۰۲۱ دریافت کرد.

مکانیسم عمل: همانطور که ذکر شد گیرنده آنتی ژن کایمیریک Idecabtagene vicleucel شامل یک دمین هدف‌گیری scFv آنتی ژن ضد بلوغ سلول B، دمین فعال‌سازی سلول $CD3$ T و دامین تحریک‌کننده $BB1-4$ است. قطعه متغیر تک‌زنجیره‌ای (scFv) بلوغ سلول B CAR را امکان‌پذیر می‌سازد. دمین سیتوپلاسمی $CD23$ واسطه فعال‌سازی سلول T توسط $CD2$ که یک مولکول چسبنده سطح سلول T است می‌باشد. $BB1-4$ فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک و همچنین تولید اینترفرون- γ را افزایش می‌دهد. Idecabtagene vicleucel سلول‌های بیان‌کننده آنتی ژن بلوغ سلول B متصل می‌شود. اتصال به هدف منجر به تکثیر Idecabtagene vicleucel، ترشح سیتوکین‌ها و لیز سلول‌های هدف می‌شود.

¹ Multiple myeloma

13-Zynteglo (Betibeglogene autotemcel)

Betibeglogene autotemcel یک داروی ژن‌درمانی اتولوگ است که نسخه‌های عملکردی ژن β -گلوبین (β A-) (T87Q-globin) را به سلول‌های بنیادی خون ساز اضافه می‌کند تا بتا تالاسمی را درمان کند. بتا تالاسمی یک بیماری ناشی از جهش در ژن β -گلوبین (HBB) است که منجر به کاهش قابل توجهی در تولید β -گلوبین می‌شود. این امر بر سطح هموگلوبین تأثیر می‌گذارد و در بیماران مبتلا به اشکال شدید این بیماری، برای بقا و پیشگیری از عوارض جدی، تزریق گلبول‌های قرمز طولانی مدت لازم است. پیوند سلول‌های خونساز آلوژنیک یک گزینه درمانی در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی خواهد بود. با این حال، این فرآیند به دلیل خطرات رد پیوند، بیماری پیوند در مقابل میزبان^۱ و سایر اثرات سمی مرتبط با درمان، برای کودکان خردسال با اهداکننده خواهر یا برادر با HLA مشابه انجام می‌شود.

به بیماران تحت درمان با Betibeglogene autotemcel سلول‌های بنیادی خونساز خودشان تزریق می‌شود، که قبلاً با CD34+ غنی شده است و همچنین با BB305 LVV که یک وکتور لنتی ویروسی خود غیرفعال‌کننده^۲ (LVV) ترانسفورم می‌شوند. BB305 LVV, β A-T87Q-گلوبین را کد می‌کند و کمبود β -گلوبین را در این بیماران جبران می‌کند. استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی با سنتز بتا-گلوبین باقیمانده (ژنوتیپ غیر β 0/ β 0) در مقایسه با بیمارانی که تولید β -گلوبین قابل تشخیص (β 0/ β 0) ندارند، مؤثرتر است. Betibeglogene autotemcel در آگوست ۲۰۲۲ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تایید شد و اولین ژن‌درمانی لنتی ویروسی ex-vivo است که در ایالات متحده برای درمان افراد مبتلا به بتا تالاسمی موجود است.

14-Carvykti (ciltacabtagene autoleucl)

دورنما: مولتیپل میلوما یک بدخیمی است که سلول‌های پلاسمایی مغز استخوان را درگیر می‌کند. این بیماری یک بدخیمی نادر است، با شیوع سالانه ۶,۵ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر و تظاهرات آن متغیر است - برخی از بیماران ممکن است کاملاً بدون علامت باقی بمانند، در حالی که برخی دیگر ممکن است طیف وسیعی از علائم از جمله درد استخوان، ناهنجاری‌های خونی و آسیب اندام را تجربه کنند. تعدادی از درمان‌ها برای مولتیپل میلوما (مانند داراتوموماب) ایجاد شده است، اگرچه هیچ‌کدام علاج بخش نیستند.

¹ Graft-versus-host disease

² Self-inactivating lentiviral vector (LVV)

آنتی ژن بلوغ سلول B¹ (BCMA) یک عضو گلیکوپروتئینی از ابرخانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور ۱۷ (TNFRSF17) است که به عنوان نشانگر زیستی برای مولتیپل میلوما استفاده می‌شود. BCMA به طور گسترده در سلول‌های پلازما بدخیم و بیشتر رده‌های سلولی مولتیپل میلوما بیان می‌شود، و آن را به یک هدف انتخابی در توسعه ایمونوتراپی علیه مولتیپل میلوما تبدیل می‌کند.

Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti, Janssen Biotech Inc.) یک ایمونوتراپی با سلول‌های T اصلاح شده ژنتیکی BCMA است. سلول‌های T بیمار با یک ترانس ژنی که یک گیرنده آنتی ژن کایمیریک خاص (CAR) را کد می‌کند، برنامه ریزی مجدد می‌شوند بطوری که دارای دو آنتی‌بادی تک‌دمینی با هدف BCMA باشند. تزریق مجدد این سلول‌های T اصلاح شده منجر به حذف هدفمند سلول‌های پلازما بدخیم که BCMA روی آن‌ها به شدت بیان می‌شود، می‌گردد. Carvykti برای اولین بار توسط FDA در فوریه ۲۰۲۲ برای درمان مولتیپل میلوم عودکننده یا مقاوم به درمان تأیید شد.

مکانیسم عمل: Ciltacabtagene autoleucel یک گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) سلول‌های T است که در آن سلول‌های T اتولوگ اصلاح شده ژنتیکی برای هدف قرار دادن آنتی ژن بلوغ سلول B، نشانگر زیستی مولتیپل میلوما، برنامه ریزی مجدد می‌شوند. سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیمار از طریق لوکافریزاسیون به دست می‌آیند، پس از آن برای استخراج سلول‌های T غنی‌سازی می‌شوند و از نظر ژنتیکی در شرایط محیطی برای بیان یک CAR، شامل یک دمین هدف‌گیری ضد BCMA متشکل از دو آنتی‌بادی ضد BCMA تک‌دمینی مرتبط با ۴- دمین تحریک‌کننده BB۱ و دمین سیگنالینگ CD3-zeta اصلاح می‌شوند. سلول‌های CAR T اصلاح شده ژنتیکی پس از آن شسته می‌شوند و برای ارسال به بیمار در حالت انجماد نگهداری می‌شوند. هنگامی که محصول دوباره به بیمار تزریق می‌شود، سلول‌های T anti-BCMA CAR قادر به شناسایی و حذف سلول‌های هدف بیان‌کننده BCMA، از جمله سلول‌های پلازما بدخیم درگیر در مولتیپل میلوما هستند.

15-Adstiladrin (nadofaragene firadenovec)

دورنما: Nadofaragene firadenovec یک وکتور سروتیپ ۵ آدنووایروس نوترکیب غیر تکرار شونده است که حاوی یک ترانس ژن کد کننده اینترفرون آلفا-۲b انسانی (IFN α 2b) است. در دسامبر ۲۰۲۲ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) برای درمان سرطان مثانه تهاجمی غیر عضلانی^۲ (NMIBC) پرخطر باسیلوس کالمت گورین

¹ B-cell maturation antigen

² Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)

۱) (BCG) با کارسینوم درجا^۲ (CIS) با یا بدون تومورهای پاپیلاری تایید شد. این اولین ژن درمانی است که توسط FDA برای درمان سرطان مثانه تایید شده است.

NMIBC بدون پاسخ به BCG عود بالایی دارد و درمان آن دشوار است. اکثر بیماران مبتلا به این بیماری تحت سیستمی رادیکال قرار می‌گیرند زیرا سایر درمان‌های غیرجراحی بسیار کمتر موثر هستند. استفاده از nadofaragene firadenovec یک جایگزین درمانی برای بیمارانی است که به دنبال جایگزین‌های غیرجراحی برای درمان NMIBC بی پاسخ به BCG هستند. Nadofaragene firadenovec با یک ماده جانبی (Syn-3) فرموله شده است که انتقال ژن را در سراسر یوروتلیوم تسهیل می‌کند و انتقال IFN α 2b را ترویج می‌کند. بیان موضعی این ژن باعث ایجاد اثرات ضد توموری می‌شود. Nadofaragene firadenovec همچنین دارای عوارض جانبی قابل کنترل است. در مقایسه با پمبرولیزوماب، نسبت کمتری از بیماران عوارض جانبی درجه ۳-۴ را تجربه کردند (۴٪ در مقابل ۱۲,۷٪).

مکانیسم عمل: سرطان مثانه غیر تهاجمی عضلانی (NMIBC) که به درمان باسیلوس کالمت گورین (BCG) پاسخ نمی‌دهد، نوعی سرطان است که درمان آن بسیار دشوار می‌باشد. بیماران مبتلا به NMIBC بدون پاسخ به BCG معمولاً تحت سیستمی رادیکال قرار می‌گیرند. با این حال، روش جراحی ممکن است در همه بیماران امکان پذیر نباشد. برای این بیماران می‌توان از ژن درمانی مانند nadofaragene firadenovec به عنوان جایگزین استفاده کرد. Nadofaragene firadenovec یک ژن درمانی مبتنی بر ناقل آدنوویروسی است که نسخه‌ای از ژن اینترفرون آلفا ۲b انسانی (IFN α 2b) ترکیب شده با Syn-3، که یک سورفکتانت پلی آمیدی است که انتقال ژن را در اوروتلیوم تسهیل می‌کند و انتقال ویروس را افزایش می‌دهد را دارا می‌باشد. بیان IFN α 2b در یوروتلیوم دارای اثرات ضد توموری پلیوتروپیک است. مطالعات پیش بالینی نشان داد که IFN α آپوپتوز را در سلول‌های سرطان مثانه (BLCA) که به BCG پاسخ نمی‌دهند، از طریق القای تولید لیگاند القاکننده آپوپتوز (TRAIL) مرتبط با فاکتور نکروز تومور اتوکرین (TNF) القا می‌کند.

16-Upstaza (eladocagene exuparvovec)

Eladocagene exuparvovec یک ژن درمانی مبتنی بر ویروس مرتبط با آدنو نوترکیب ۲ (AAV2) است که L-آمینو اسید دکربوکسیلاز معطر انسانی^۳ (AADC) را بیان می‌کند و برای درمان کمبود AADC که یک اختلال ژنتیکی کشنده و نادر است که باعث ناتوانی شدید می‌شود، استفاده می‌شود. اطفال مبتلا به AADC دارای جهش

¹ Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

² Carcinoma in situ (CIS)

³ Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC)

در ژن دوپا دکربوکسیلاز^۱ (DDC) هستند که آنزیم AADC را کد می‌کند. eladocagene exuparvovec با افزایش بیان AADC، منجر به توسعه عملکرد حرکتی در بیماران مبتلا به کمبود AADC می‌شود. Eladocagene exuparvovec مستقیماً توسط انفوزیون داخل پوتامینال دو طرفه در یک جلسه جراحی به مغز (پوتامن) تزریق می‌شود. Eladocagene exuparvovec در جولای ۲۰۲۲ تاییدیه EMA را دریافت کرد. قبل از تایید این ژن‌درمانی، گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به کمبود AADC محدود به تلاش برای افزایش تولید انتقال دهنده عصبی مونوآمین و کاهش کاتابولیسم انتقال دهنده عصبی از طریق مهار مونوآمین اکسیداز (MAO) و رفع علائم بود.

17-ROCTAVIAN (Valoctocogene roxaparvovec)

دورنما: Valoctocogene roxaparvovec یک وکتور ژن‌درمانی مبتنی بر سروتیپ ۵ (AAV5) ویروس مرتبط با آدنو است که شکل SQ حذف شده از دمین B فاکتور انعقادی انسانی (hFVIII-SQ) VIII را بیان می‌کند. بیان hFVIII-SQ توسط یک پروموتور خاص کبدی هدایت می‌شود که سلول‌های کبدی را قادر می‌سازد پروتئین فاکتور VIII را تولید کرده و سطح فاکتور هشت فعال را در خون افزایش دهند. Valoctocogene roxaparvovec توسط EMA در سپتامبر ۲۰۲۲ برای درمان هموفیلی A تایید شد. این دارو برای استفاده در ایالات متحده تایید نشده است. درمان‌های هموفیلی A مانند رژیم‌های پیشگیرانه فاکتور هشت اگزوزن یا امیکیزوماب، نتایج بالینی بیماران را بهبود می‌بخشد، اما خونریزی اولیه را از بین نمی‌برد. برخلاف این درمان‌ها، valoctocogene roxaparvovec مزیت سطوح ثابت و قابل اندازه‌گیری فاکتور ۸ انعقادی را ارائه می‌دهد.

مکانیسم عمل: Valoctocogene roxaparvovec یک ناقل ژن‌درمانی مبتنی بر سروتیپ ۵ (AAV5) ویروس مرتبط با آدنو است که حاوی DNA مکمل فاکتور انعقادی VIII است که توسط یک پروموتور خاص کبدی هدایت می‌شود و برای درمان هموفیلی A، وضعیتی که با کمبود فعالیت فاکتور انعقادی VIII مشخص می‌شود، استفاده می‌گردد. پس از تزریق valoctocogene roxaparvovec به بیماران، وکتور AAV5 یک فرم SQ حذف شده در دمین B از یک فاکتور VIII انسانی نو ترکیب (hFVIII-SQ) را به سلول‌ها تحویل می‌دهد. این کپی عملکردی از فاکتور انعقادی ۸ سپس در کبد بیان می‌شود و شکل فعال فاکتور ۸ را تولید می‌کند که سپس در جریان خون آزاد می‌شود. این عمل منجر به عادی شدن وضعیت خونریزی و کاهش خطر دوره‌های خونریزی می‌شود. تولید طولانی مدت hFVIII-SQ به دنبال تزریق valoctocogene roxaparvovec پشتیبانی می‌شود.

¹ Dopa decarboxylase (DDC)

18-ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl)

دورنما: Delandistrogene moxeparvovec یک ژن‌درمانی مبتنی بر وکتور ویروسی مرتبط با آدنو است که توسط Sarepta Therapeutics توسعه یافته است. در ۲۲ ژوئن ۲۰۲۳ توسط FDA به عنوان اولین ژن‌درمانی برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) تاییدیه گرفته شد. DMD یک اختلال ژنتیکی مرتبط با X است که با جهش در ژن دیستروفین مشخص می‌شود و منجر به کمبود پروتئین عملکردی دیستروفین می‌شود. دیستروفین یک پروتئین ضروری است که مسئول عملکرد عضلات است. بنابراین، بیماران مبتلا به DMD بدتر شدن تدریجی توده عضلانی و عملکرد را تجربه می‌کنند. DMD در مردان شایع تر است.

Delandistrogene moxeparvovec شامل یک وکتور مبتنی بر سروتیپ rh74 ویروس مرتبط با آدنو نو ترکیب (AAVrh74) است که حاوی ترانس ژن میکرودیستروفین با یک پروموتور مخصوص عضله (MHCK7) برای افزایش بیان در عضلات قلبی و اسکلتی می‌باشد. میکرودیستروفین شکل کوتاه و عملکردی دیستروفین است.

مکانیسم عمل: Delandistrogene moxeparvovec حامل یک ترانس ژن رمزکننده میکرودیستروفین است. میکرودیستروفین شکل کوتاه شده دیستروفین است و شامل دمین‌های انتخابی دیستروفین است که در سلول‌های عضلانی طبیعی بیان می‌شود. مشخص شده است که میکرودیستروفین ارائه شده توسط delandistrogene moxeparvovec در سارکولم قرار می‌گیرد.

19-HEMGENIX (Etranacogene dezaparvovec)

هموفیلی B که کمبود فاکتور IX یا بیماری کریسمس نیز نامیده می‌شود، یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است که منجر به فقدان یا کمبود فاکتور انعقادی IX می‌شود. فاکتورهای انعقادی، از جمله فاکتور IX، اجزای ضروری آبشار سیگنالینگ هستند که مسئول لخته شدن خون و متعاقب آن ترمیم زخم هستند. بنابراین، علائم هموفیلی B مستلزم افزایش حساسیت به دوره‌های خونریزی است. در موارد خفیف، خونریزی ممکن است فقط پس از آسیب رخ دهد، در حالی که در موارد شدیدتر خونریزی ممکن است پس از یک آسیب جزئی یا حتی خود به خود رخ دهد.

هموفیلی B دومین نوع شایع هموفیلی با شیوع تقریباً یک در ۴۰۰۰۰ است. مردان به احتمال زیاد به دلیل منشأ وابسته به X این اختلال، علائم این بیماری را تجربه می‌کنند. درمان هموفیلی B اساساً شامل جایگزینی روتین

فاکتور IX با استفاده از محصولات فاکتور IX نو ترکیب یا مشتق شده از اهداکننده است که در عین اینکه موثر است، ممکن است به دلیل نیاز به انفوزیون‌های وریدی معمول برای بیمار سنگین باشد.

Hemgenix یک ژن درمانی برای درمان هموفیلی B است که روش درمانی جدیدی را برای بیماران خود ارائه می‌دهد. این درمان شامل تزریق یکباره از یک وکتور ویروسی حامل یک توالی DNA بهینه شده با کدون از نوع افزایش عملکرد فاکتور IX انسانی است که توسط یک پروموتور اختصاصی کبدی کنترل می‌شود. این وکتور یک کپی از ژن ناقص را ارائه می‌دهد که منجر به انتقال سلولی و در نهایت افزایش فعالیت فاکتور IX در گردش خون می‌شود. Etranacogene dezaparvovec در نوامبر ۲۰۲۲ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) برای درمان بیماران منتخب مبتلا به هموفیلی B تایید شد و اولین ژن درمانی تایید شده برای این اندیکاسیون شد. این دارو همچنین به دلیل هزینه هر درمان - تقریباً ۳,۵ میلیون دلار - عنوان گران‌ترین داروی جهان را به خود اختصاص داده است. در دسامبر ۲۰۲۲، کمیته محصولات دارویی EMA برای استفاده انسانی (CHMP) توصیه کرد که برای درمان هموفیلی B شدید و متوسط مجوز بازاریابی به ایت دارو داده شود. Etranacogene dezaparvovec در ۷ فوریه ۲۰۲۳ توسط EMA و در اکتبر ۲۰۲۳ توسط Health Canada تایید شد.

20-VYJUVEK (beremagene geperpavec)

دورنما: Beremagene geperpavec یک نوع ژن درمانی با وکتور ویروسی هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) زنده و دارای نقص در تکثیر است. این دارو که توسط Krystal Biotech توسعه یافته است، برای اولین بار توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) در ۱۹ مه ۲۰۲۳ برای درمان زخم‌های مرتبط با اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک^۱ (DEB) تایید شد. DEB توسط جهش در ژن COL7A1 ایجاد می‌شود که کلاژن VII (COL7) را کد می‌کند، که جزء اصلی فیبرهای لنگر برای انسجام پوستی-اپیدرمی می‌باشد. Beremagene geperpavec برای تحویل COL7A1 اصلاح ژنتیکی شده است و در نتیجه سطح پروتئین COL7 را بازیابی می‌کند.

مکانیسم عمل: کلاژن VII کد شده توسط ژن COL7A1، یک جزء فیبریل لنگر است که اپیدرم و درم را در کنار هم نگه می‌دارد تا یکپارچگی پوست را حفظ کند. COL7 توسط کراتینوسیت‌های اپیدرمی و فیبروبلاست‌های پوستی سنتز می‌شود. اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک (DEB) یک اختلال ارثی است که توسط جهش‌های ژن COL7A1 ایجاد می‌شود و منجر به کاهش یا کمبود سطوح COL7 فعال و عملکردی می‌شود. سطوح ناکافی COL7 منجر به عدم وجود فیبرهای لنگر عملکردی و اختلال در چسبندگی پوستی-اپیدرمی می‌شود. DEB با ایجاد تاول، زخم، و اسکار پوست از بدو تولد همراه است.

¹ Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB)

Beremagene geperpavec یک ناقل ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) است که از نظر ژنتیکی برای بیان COL7 اصلاح شده است. پس از استفاده موضعی روی زخم، beremagene geperpavec هم وارد کراتینوسیت‌ها و هم به فیبروبلاست‌ها وارد می‌شود و در آخر ژنوم وکتور وارد هسته می‌شود. هنگامی که در هسته قرار می‌گیرد، رونویسی از COL7A1 انسانی کد شده برای تولید و ترشح COL7 توسط سلول در شکل بالغ آن آغاز می‌شود. مولکول‌های COL7 خود را به صورت دسته‌های بلند و نازکی مرتب می‌کنند که فیبریل‌های لنگر را تشکیل می‌دهند.

۴-۱-۲ دسته بندی بر اساس بیماری و فناوری

تعدد بیماری‌ها و فناوری‌های مورد استفاده در داروهای نوکلئیک اسیدی مجوزدار به این ترتیب است:

تعداد	فناوری	تعداد	بیماری
۱۰	antisense oligonucleotide	۴	Duchenne muscular dystrophy (DMD)
۵	si-RNA	۳	hATTR amyloidosis
۱	aptamer	۲	hypercholesterolemia
۱	plasmid	۱	cytomegalovirus (CMV) retinitis
۱	mRNA	۱	age-related macular degeneration (AMD)
۱	cyclic pyranopterin monophosphate	۱	Peripheral vascular disease; limb ischemia
		۱	SMA
		۱	Chronic fatigue syndrome
		۱	hypertriglyceridemia
		۱	acute hepatic porphyria (AHP)
		۱	primary hyperoxaluria type 1
		۱	Molybdenum cofactor deficiency
		۱	amyotrophic lateral sclerosis (ALS)- SOD1-ALS

در بین سایر روش‌های ژن‌درمانی فناوری‌های استفاده شده به این ترتیب بودند:

تعداد	فناوری
۱۲	GMCT
۷	AAV transgene delivery
۱	retrovirus
۱	non-replicating adenoviral vector
۱	herpes-simplex virus

شایان ذکر است موارد مربوط به انکولایتیک ویروس‌هایی که در مطالعه قبل لحاظ شده بودند، در این جدول ذکر نشده‌اند.

۳-۱-۴ میزان شیوع بیماری‌های مشاهده شده

میزان شیوع	بیماری
CMV occurs predominantly in people whose immune system has been compromised, 15-40% of those with AIDS.	cytomegalovirus (CMV) retinitis
1 in 1000000	hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia
About 0.4% of people between 50 and 60 have the disease, while it occurs in 0.7% of people 60 to 70, 2.3% of those 70 to 80, and nearly 12% of people over 80 years old.	age-related macular degeneration (AMD)
The overall disease prevalence of PAD is in the range of 3%-10%, which increases to 15%-20% in persons older than 70 years of age.	Peripheral vascular disease; limb ischemia
The incidence of SMA is approximately 10 in 100,000 live births.	SMA
The estimated incidence is 1 in 3600 male live-born infants.	Duchenne muscular dystrophy (DMD)
0.2–0.4% of the population	Chronic fatigue syndrome
The global prevalence of hATTR is estimated at around 50,000 people with various manifestations depending on affected organs.	hATTR amyloidosis

Recent data suggest the global prevalence of ATTRv-PN is between 5500 and 38,500 persons.	polyneuropathy associated with hereditary transthyretin amyloidosis
1 per 100,000 persons	acute hepatic porphyria (AHP)
The incidence of very high hypertriglyceridemia is approximately 2 per 10,000 persons, with a greater prevalence in patients with diabetes or alcoholism.	hypertriglyceridemia
Roughly 70% to 80% of all people with primary hyperoxaluria have PH1—the most common and severe type. Approximately 1 to 3 of every million people in Europe and North America have PH1 and there is an even higher prevalence of the disease in the Middle East and North Africa regions.	primary hyperoxaluria type 1
Molybdenum cofactor deficiency is a rare condition that is estimated to occur in 1 in 100,000 to 200,000 newborns worldwide.	Molybdenum cofactor deficiency
6–9 per 100,000 persons	amyotrophic lateral sclerosis (ALS)- SOD1-ALS
approximately 1 in 1,000,000 in the general population	lipoprotein lipase deficiency
approximately 1 in 500,000 live births	ADA-SCID
The exact incidence of retinal dystrophies is unknown, but the most common form, retinitis pigmentosa, affects around 1 in 5000 individuals worldwide. Other dystrophies like achromatopsia are rarer with an incidence of 1:30000.	retinal dystrophy
prevalence rate of 1 in 40,000–160,000 worldwide	metachromatic leukodystrophy (MLD)
Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare subtype of B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) with an annual incidence of one case per 200 000 people.	Mantle cell lymphoma
The average person's lifetime risk of getting ALL is about 1 in 1,000. The risk is slightly higher in males than in females, and higher in White people than in African Americans.	acute lymphocytic leukemia
CALD is estimated to affect 1 in 5,000 to 1 in 17,000 newborns (both male and female), and approximately 1 in 20,000 to 1 in 30,000 newborn males. CALD develops in	Early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)

approximately 40% of affected boys and in a smaller number of adult men.	
The estimated rate for diffuse large B-cell lymphomas is approximately 4.68 cases per 100,000 person-years.	Diffuse large B-cell lymphoma
Prevalence of follicular lymphoma is estimated at about 1/3,000.	follicular lymphoma
The worldwide incidence of MM is currently 160,000, and mortality is 106,000.	Multiple myeloma
About 300 million people around the world have the “thalassemia trait,” which puts them at risk of having children with some form of thalassemia. More than 1 million people have non-transfusion-dependent thalassemia, while more than 100,000 people have transfusion-dependent thalassemia.	transfusion dependent beta thalasemia
The rate of new cases of bladder cancer is 18.2 per 100,000 men and women per year.	Bladder cancer
Global prevalence is unknown, although estimates report predicted birth rates of 1:90,000 in the USA, 1:118,000 in Europe and 1:182,000 in Japan.	Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency
Hemophilia A affects 1 in 5,000 male births. About 400 babies are born with hemophilia A each year.	Hemophilia A
3.8 per 100,000 live males	Hemophilia B
To date, the widely estimated incidence (0.2–6.65 per million births) and prevalence (3.5–20.4 per million people) of RDEB has been primarily characterized by limited analyses of clinical databases or registries.	dystrophic epidermolysis bullosa (DBE)

جدول ۳-۴ میزان شیوع بیماری‌های مشاهده شده

۲-۴ بررسی کارآزمایی‌های بالینی

در این بخش با استفاده از کلیدواژه‌های عمومی و جزئی مناسب حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، کارآزمایی‌های بالینی تا سال ۲۰۲۳ در ایران و جهان بررسی شدند. برای جستجوی کارآزمایی‌ها در ایران از دامنه www.irct.ir و در جهان از www.clinicaltrials.gov استفاده شد.

۴-۲-۱ کارآزمایی‌های بالینی ایران

برای بررسی کارآزمایی‌های بالینی مبتنی بر داروهای نوکلئیک اسیدی از کلیدواژه‌های جدول زیر استفاده شد. تعداد نتایج کلی در جستجوی انجام شده در هر ستون مشخص شده است. سپس هر یک از موارد یافت شده به تفصیل بررسی شدند تا ارتباط آن‌ها با موارد تعریف شده تحت عنوان ژن‌درمانی در این مطالعه مشخص گردد. در ستون سوم تعداد نتایج مرتبط با حوزه‌های ژن‌تراپی مشخص شده است.

جدول 2: رشته جستجوهای کارآزمایی‌های بالینی و تعداد نتایج مرتبط با ژن‌تراپی

رشته جستجو	تعداد نتایج	تعداد نتایج مرتبط
"gene therapy"	۸	۳
"((nucleic acid drug) OR nucleic acid therapy) OR oligonucleotide therapy)) AND "oligonucleotide drug"	۰	۰
"sirna" OR "mirna" OR "micro RNA" OR "microRNA"	۳۷	۰
"antisense oligonucleotide"	۰	۰
"mRNA"	۲۲	۲
"CRISPR" OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat"	۱	۰
"lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"	۴	۱
"adeno associated virus" OR "AAV"	۰	۰
adenovirus OR "adenoviral vector"	۹	۰
"herpes simplex virus" OR "hsv"	۲۳	۲
retrovirus OR "retroviral vector"	۱	۰
lentivirus OR "lentiviral"	۲	۲
"vaccinia"	۰	۰

نتایج مربوط به رشته جستجوی "gene therapy"

هشت کارآزمایی بالینی با رشته جستجوی فوق در ایران یافت شد. از این میان سه مورد سلول‌های تغییر یافته ژنتیکی (GMCT) بودند. در این سه مطالعه اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ یا آلوژن که حاوی ژن خودکشی کننده HSV-TK بوده‌اند، به همراه تزریق پیش‌دارو بر روی بیماران مبتلا به سرطان گلیوبلاستوما در بیمارستان

شهادای تجریش بررسی شده است. اسپانسر این سه مطالعه که در سال ۱۳۹۹ و ۱۴۰۱ انجام شده‌اند، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بوده است. دو مورد از این مطالعات فاز ۱ و یک مورد کارآزمایی بالینی فاز بوده است. سه کارآزمایی دیگر که توسط شرکت ژن تراپی خاور میانه انجام شده است، در حوزه سلول درمانی یا ایمونوسل تراپی بوده‌اند. کارآزمایی بالینی فاز ۲/۱ بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۹۹ انجام شده است. در این مطالعه ایمنی و اثربخشی سلول‌های NK بر روی بیماران بررسی شده است. در دو مطالعه دیگر ایمنی و اثربخشی سلول‌های NK آلوزن در بیماران سرطانی AML و آدنوکارسینوم کلون متاستاتیک بررسی شده است. این دو مطالعه در بیمارستان طالقانی در سال ۱۴۰۱ و ۱۴۰۲ ثبت شده‌اند. کارآزمایی بالینی دیگری توسط شرکت بیوتکنولوژی کوثر بر روی اثر آنتی تیموسین گلوبولین به عنوان سرکوبگر سیستم ایمنی بر روی بیماران دریافت کننده پیوند سلول‌های HSC^۱ انجام شده است. می توان گفت از این میان سه کارآزمایی بالینی اول در محدوده حوزه‌های تعریف شده برای ژن تراپی در این مطالعه (حوزه GMCT) گنجانده می‌شود. اطلاعات تکمیلی مربوط به هر کارآزمایی بالینی در این جستجو در جدول زیر آورده شده است.

جدول 3: کارآزمایی‌های بالین ایران با رشته جستجوی gene therapy. فناوری‌های مختلف با رنگ‌های متفاوت نشان داده شده‌اند. ردیف‌های خاکستری مربوط به سلول‌های مهندسی شده است.

ردیف	عنوان	فاز	دارو	فناوری	بیماری	سرمایه گذار		تاریخ ثبت	مکان
						صنعت	دانشگاه		
۱	Safety and feasibility of suicide gene therapy using allogeneic mesenchymal stem cell carriers in recurrent glioblastoma	1	suicide gene therapy using allogeneic mesenchymal stem cell carriers	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1401/08/06	بیمارستان شهادای تجریش
۲	Study of safety and efficacy of allogeneic NK cells in patients with COVID-19 pneumonia	1/2	allogeneic NK cells	cell therapy	COVID-19 pneumonia	Middle East Gene Therapy corporation		1399/02/05	بخش عفونی بیمارستان امام خمینی
۳	Intracerebral Administration of Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle for Treatment of Glioblastoma: Safety and Feasibility Assessment	1	Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1399/07/17	بیمارستان شهادای تجریش
۴	Intracerebral Administration of Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle to Treatment of Glioblastoma: Clinical Trial Phase II	2	Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1399/07/22	بیمارستان شهادای تجریش

^۱ hematopoietic stem cell transplantation

۵	Evaluation of efficacy and safety of allogeneic activated Natural Killer cells in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia.	2	allogeneic activated Natural Killer cells	cell therapy	AML (acute myeloid leukemia)	Middle East Gene Therapy corporation	1401/11/05	بیمارستان طالقانی
۶	Evaluation of the safety and efficacy of allogeneic activated Natural killer cells in metastatic Colon Adenocarcinoma	1-2	allogeneic activated Natural Killer cells	cell therapy	metastatic Colon Adenocarcinoma	Middle East Gene Therapy corporation	1402/08/01	بیمارستان طالقانی
۷	Evaluating overall survival and the rate of GVHD in children and adolescents receiving antithymocyte globulin as an immunosuppressant during hematopoietic stem cell transplantation	3	antithymocyte globulin	antibody as immunosuppressant	HSC transplantation	Kowsar Biotechnology company	1400/12/09	بیمارستان مرکز طبی کودکان

نتایج مربوط به رشته جستجوی "mRNA" و "sirna" OR "mirna" OR "micro RNA" OR "microRNA" در رشته جستجو اول ۳۷ کارآزمایی بالینی یافت شد و هر کدام از نتایج به ترتیب بررسی شدند. همه موارد به بررسی اثر یک دارو یا مداخله در بیماری‌های مختلف پرداخته بودند که یکی از موارد مورد مطالعه در آنها بررسی تغییر بیان miRNAهای مرتبط با آن بیماری بود. در هیچ کدام از موارد تغییر مستقیم یا استفاده از روش‌های ژن‌درمانی مشاهده نشد. بررسی اثر داروی نانوکورکومین در فعالسازی سلول‌های ایمنی یکی از موارد پر تکرار در میان نتایج این بخش بود.

در رشته جستجوی mRNA ۲۲ کارآزمایی یافت شد که مانند رشته جستجوی قبل اغلب موارد درباره بررسی اثر یک مداخله (دارو، رژیم درمانی یا رژیم غذایی) بر تغییر بیان رونوشت ژن‌های مرتبط با بیماری هدف بود. از این میان دو کارآزمایی یافت شد که یکی مربوط به سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های NK اتولوگ بود که از مونسیت‌های خون بیمار جدا شده، با آنتی ژن‌های توموری بالغ شده و سپس به بیمار تزریق می‌شدند. مطالعه دیگر مربوط به واکسن mRNA شرکت رناپ با نام CoReNAPCIN بود که به عنوان دوز بوستر در کارآزمایی بالینی فاز یک در تاریخ ۱۴۰۱/۱۱/۱۸ ثبت شده است.

نتایج مربوط به رشته جستجوی "lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome" از بین کارآزمایی‌های یافت شده، یک کارآزمایی مربوط به واکسن CoReNAPCIN و دو کارآزمایی مربوط به فرم لیپوزومی برای انتقال داروی شیمیایی و نیز ژل لیپوزومی شالومین برای تبخال بود.

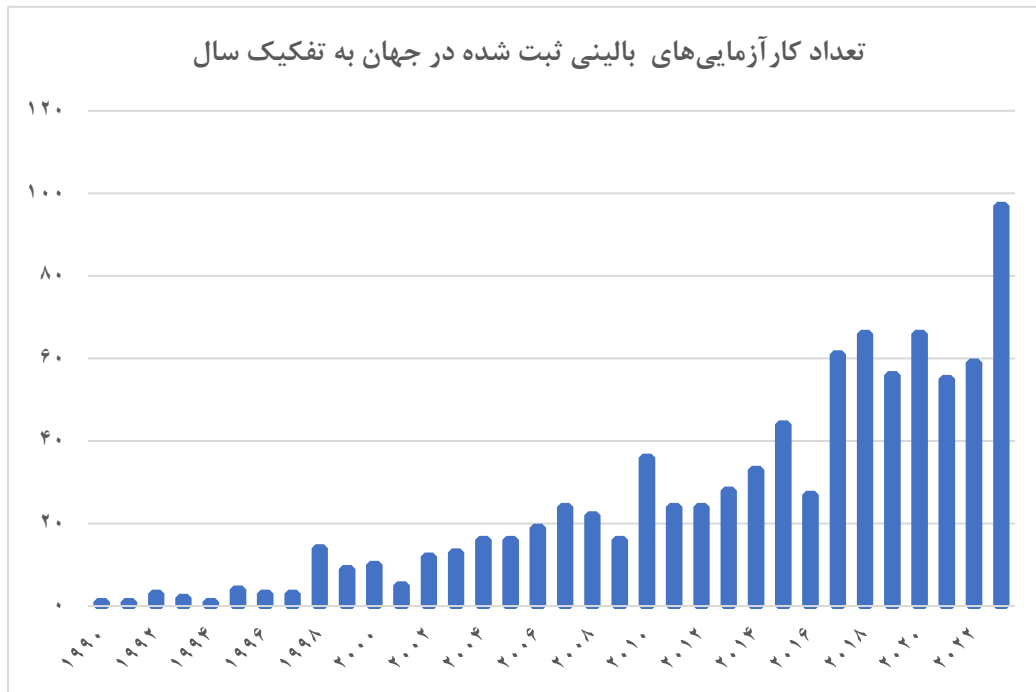
نتایج مربوط به جستجو با کلیدواژه‌های مرتبط با وکتورهای ویروسی نیز بررسی شد. کارآزمایی‌های یافت شده اکثراً در مورد بررسی اثرات دارویی بر بیماری‌های ویروسی مرتبط بودند. تنها در جستجوی لنتی ویروس هر دو کارآزمایی یافت شده مربوط به ژن‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی آلوده شده با لنتی ویروس حاوی ژن تیمیدین کیناز بودند، بیمارهای مبتلا به گلیوبلاستوم پس از دریافت این سلول‌های بنیادی طی یک دوره ۱۴ روزه دارو گانسیکلوویر را دریافت می‌نموده‌اند. این دو کارآزمایی در جدول مربوط به کارآزمایی‌های بالینی با رشته جستجوی gene therapy بررسی شده بودند.

به طور کلی می‌توان گفت در کارآزمایی بالینی ایران، هیچ گزارشی بر روی داروهای مبتنی بر اسید نوکلئیک بجز واکسن کووید-۱۹ شرکت رناپ یافت نشد. هم‌چنین تنها ژن‌درمانی یافت شده، سلول‌های بنیادی حاوی لنتی ویروس حامل تیمیدین کیناز برای درمان گلیوبلاستوما بود. در میان سلول‌درمانی‌ها نیز اغلب موارد مربوط به سلول بنیادی و نیز سلول‌های NK بودند. شرکت ژن‌درمانی خاورمیانه نقش اصلی را در زمینه سلول‌درمانی با سلول‌های NK بازی می‌کند. هم‌چنین دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ژن‌درمانی با سلول حاوی ژن خودکشی‌کننده تیمیدین کیناز را انجام داده است.

۲-۲-۴ کارآزمایی‌های بالینی جهان

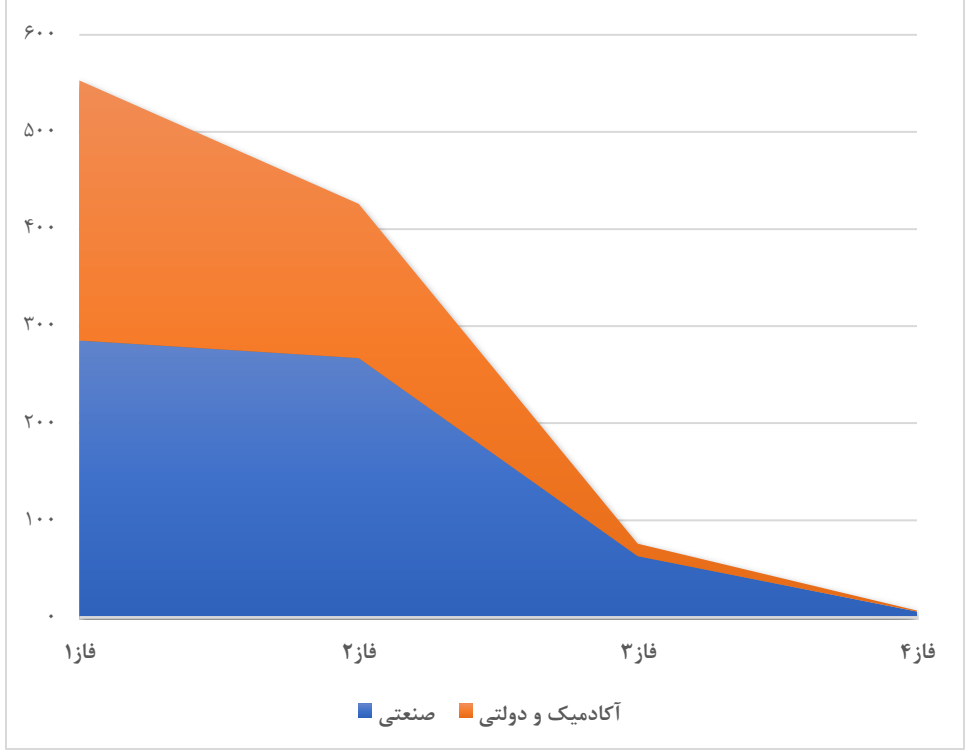
در این قسمت کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با ژن‌درمانی ابتدا با رشته جستجوی "gene therapy" در سایت clinicaltrials.gov در تاریخ ۱۶/۱۰/۱۴۰۲ جستجو شدند. نتایج جستجو به تفکیک فاز، زمان و حامی مالی بررسی شد. تعداد کل کارآزمایی‌های بالینی یافت شده در جهان با کلید واژه فوق تا تاریخ ذکر شده، ۸۹۵ مورد بود که از این میان ۵۵۵ عدد در فاز ۱، ۴۰۸ عدد در فاز ۲، ۷۱ عدد در فاز ۳ و ۷ مورد در فاز ۴ بودند. اولین کارآزمایی بالینی این حوزه در سال ۱۹۹۰ ثبت شده است. این کارآزمایی بالینی یک انتقال ژن برای درمان بیماری ADA-SCID بوده است. تعداد کارآزمایی‌های ثبت شده در هر سال از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۴ مشخص گردید و نمودار آن ترسیم شد. این نمودار نشان دهنده روند صعودی کارآزمایی‌های بالینی این حوزه به ویژه از سال ۲۰۱۷ است. با ورود رسمی ژن‌درمانی به بالین در سال ۱۹۹۰، تا حدود یک دهه تعداد کارآزمایی‌های بالینی هم‌چنان انگشت شمار بوده است. با این حال، نمودار فوق نشان دهنده یک رشد نسبی در دهه اول قرن ۲۱ است. این روند رشد هم‌چنان در دهه دوم قرن ۲۱ نیز دیده می‌شود، به طوری که میانگین تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده در این دهه حدوداً سه برابر دهه اول قرن ۲۱ است. در دهه سوم نیز تا به امروز شتاب رشد این حوزه حتی بیشتر از دهه قبل شده است. به طوری که تنها در سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳، ۲۱۱ کارآزمایی بالینی جدید ثبت شده که

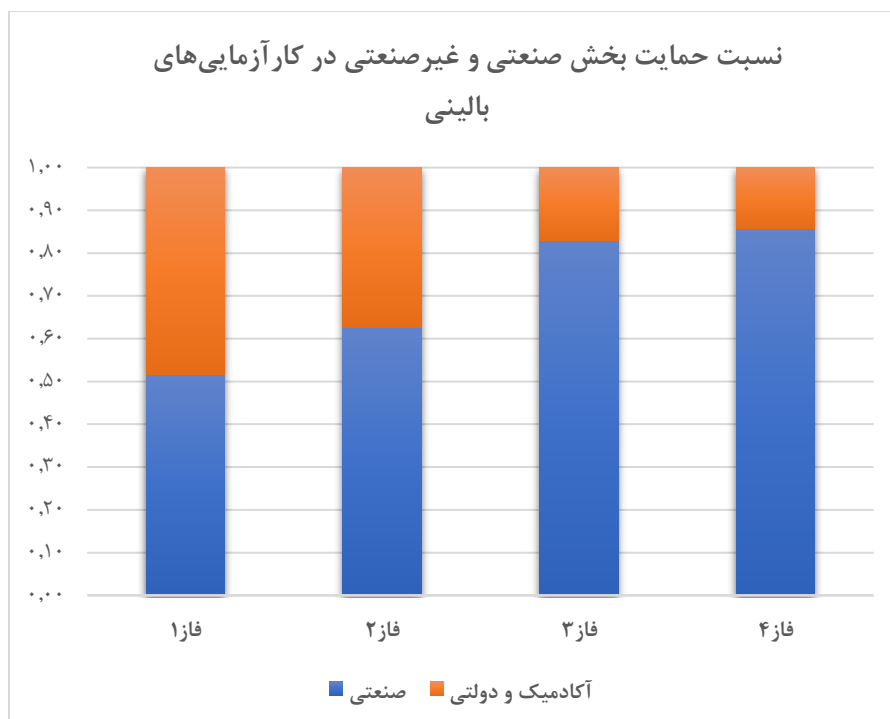
این تعداد ۳ برابر تعداد مشابه در سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ و ۷ برابر تعداد مشابه در سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۳ است. موارد فوق نشان می‌دهد این فناوری در جهان در دوره رشد خود قرار دارد.



بررسی کارآزمایی‌ها به تفکیک حامیان مالی نشان می‌دهد ۶۲۱ کارآزمایی توسط بخش صنعتی و ۴۴۱ عدد توسط بخش غیر صنعتی (دانشگاه‌ها، افراد و سازمان‌های دولتی) سرمایه‌گذاری شده است. نمودارهای زیر تعداد کل مطالعات انجام شده با حامی صنعتی یا غیر صنعتی و نسبت این دو را به تفکیک هر فاز نشان می‌دهد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی حمایت شده توسط صنعت در هر فاز بیشتر از حامیان غیر صنعتی بوده است. هر چند نسبت حمایت‌ها در فاز ۱ تقریباً برابر است اما در فازهای ۲، ۳ و ۴ به ترتیب درصد کارآزمایی‌های بالینی با سرمایه صنعتی بیشتر شده است، به طوری که از ۷۶ مورد کارآزمایی بالینی فاز ۳، ۶۳ مورد و از ۷ مورد مطالعه فاز ۴ نیز ۶ مورد با سرمایه گذار صنعتی اجرا شده‌اند. موارد فوق نشان دهنده نقش جدی و رو به رشد صنعت در پیشبرد مطالعات بالینی حوزه ژن درمانی است.

کارآزمایی های بالینی جهان به تفکیک سرمایه گذار

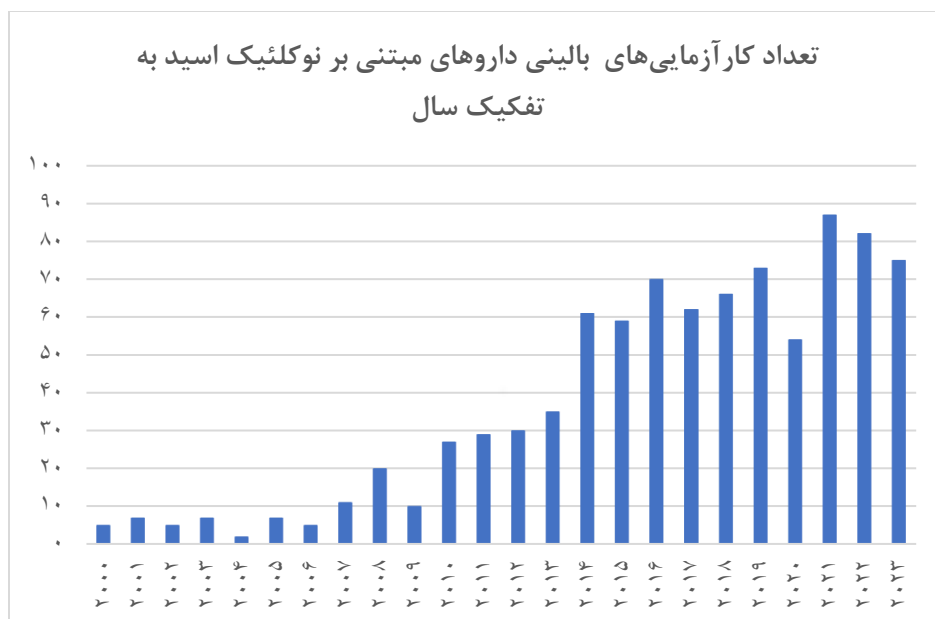




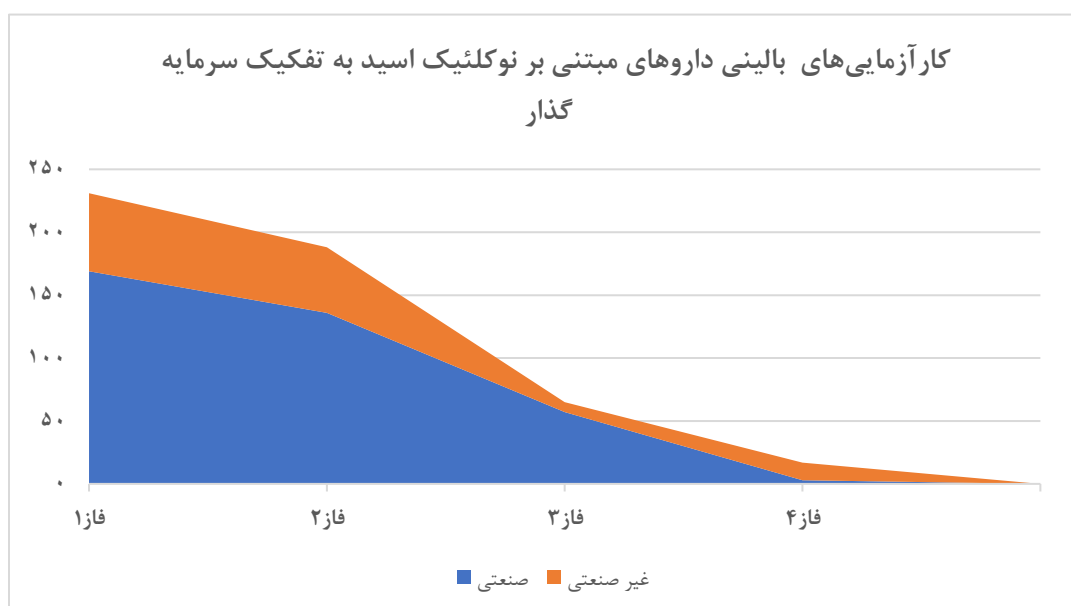
برای بررسی کارآزمایی بالینی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، ابتدا واژه‌های nucleic و nucleic acid drug و acid therapy در بخش intervention سایت جستجو شد که فاقد نتیجه بود. بررسی چند شرکت مهم مانند Alnylem که دارای حدود ۷۰ کارآزمایی ثبت شده در این سایت هست نشان داد داروهای این دسته با عنوان فوق در کارآزمایی‌های بالینی ثبت نشده‌اند. بنابراین هر کدام از زیردسته‌های داروهای نوکلئیک اسیدی به تفکیک در رشته جستجوی این قسمت ذکر شدند. رشته جستجوی زیر برای بررسی کارآزمایی‌های بالینی این بخش استفاده شد:

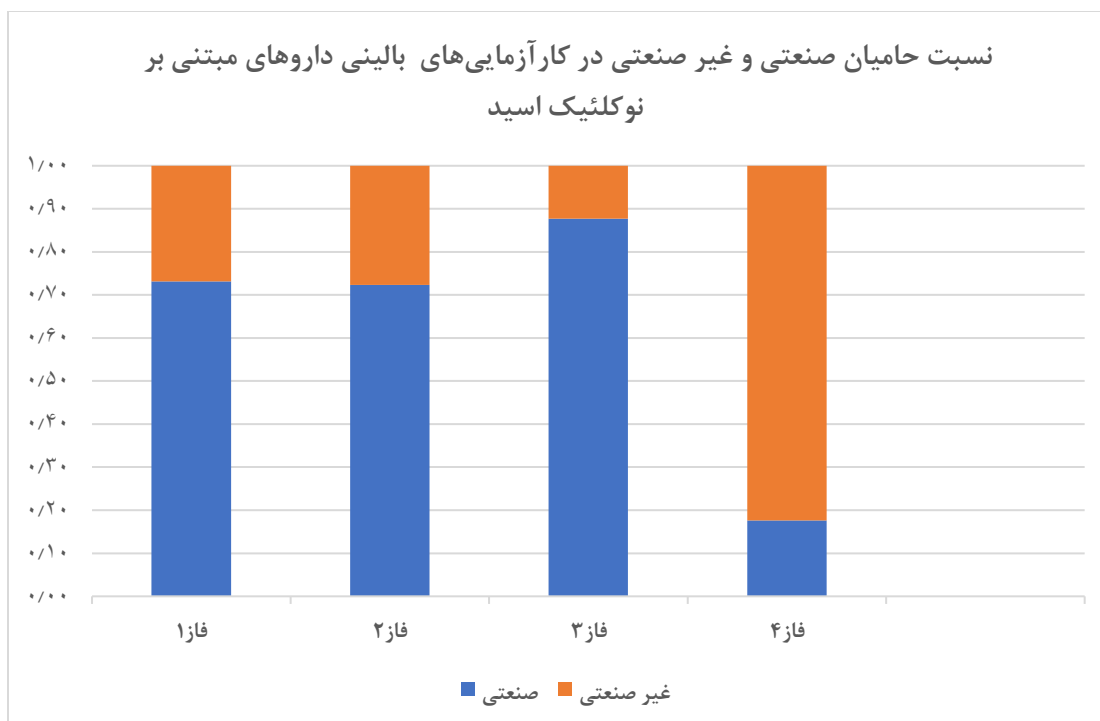
siRNA OR mirna OR "antisense oligonucleotide" OR aptamer OR RNAi OR CRISPR

با رشته جستجوی فوق به طور کلی ۹۰۰ کارآزمایی بالینی یافت شد. از این میان ۲۳۱ مورد در فاز ۱، ۱۷۹ مورد در فاز ۲، ۶۳ مورد در فاز ۳ و ۱۵ مورد در فاز ۴ بودند. ۱۲۵ مورد نیز در دسته "not applicable" قرار داشتند. نتایج حاصله به تفکیک سال شمرده شدند و نمودار مبتنی بر زمان کارآزمایی‌های یافت شده نشان از روند نسبی رو به رشد این حوزه دارد.



بررسی کارآزمایی‌ها به تفکیک حامیان مالی نشان می‌دهد ۳۶۵ کارآزمایی توسط بخش صنعتی و ۱۳۶ عدد توسط بخش غیر صنعتی (دانشگاه‌ها، افراد و سازمان‌های دولتی) سرمایه‌گذاری شده است. نمودارهای زیر تعداد کل مطالعات انجام شده با حامی صنعتی یا غیر صنعتی و نسبت این دو را به تفکیک هر فاز نشان می‌دهد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی حمایت شده توسط صنعت در هر فاز به جز فاز ۴ بیشتر از حامیان غیر صنعتی بوده است. نسبت حمایت‌ها در فاز ۱، ۲ و ۳ برای بخش صنعتی بیش از ۷۰ درصد است. هرچند از میان ۱۵ مورد در فاز ۴ تنها سه مورد توسط صنعت سرمایه‌گذاری شده است. به طور کلی موارد فوق می‌تواند نشان دهنده نقش مهم صنعت در پیشبرد مطالعات بالینی این حوزه باشد.





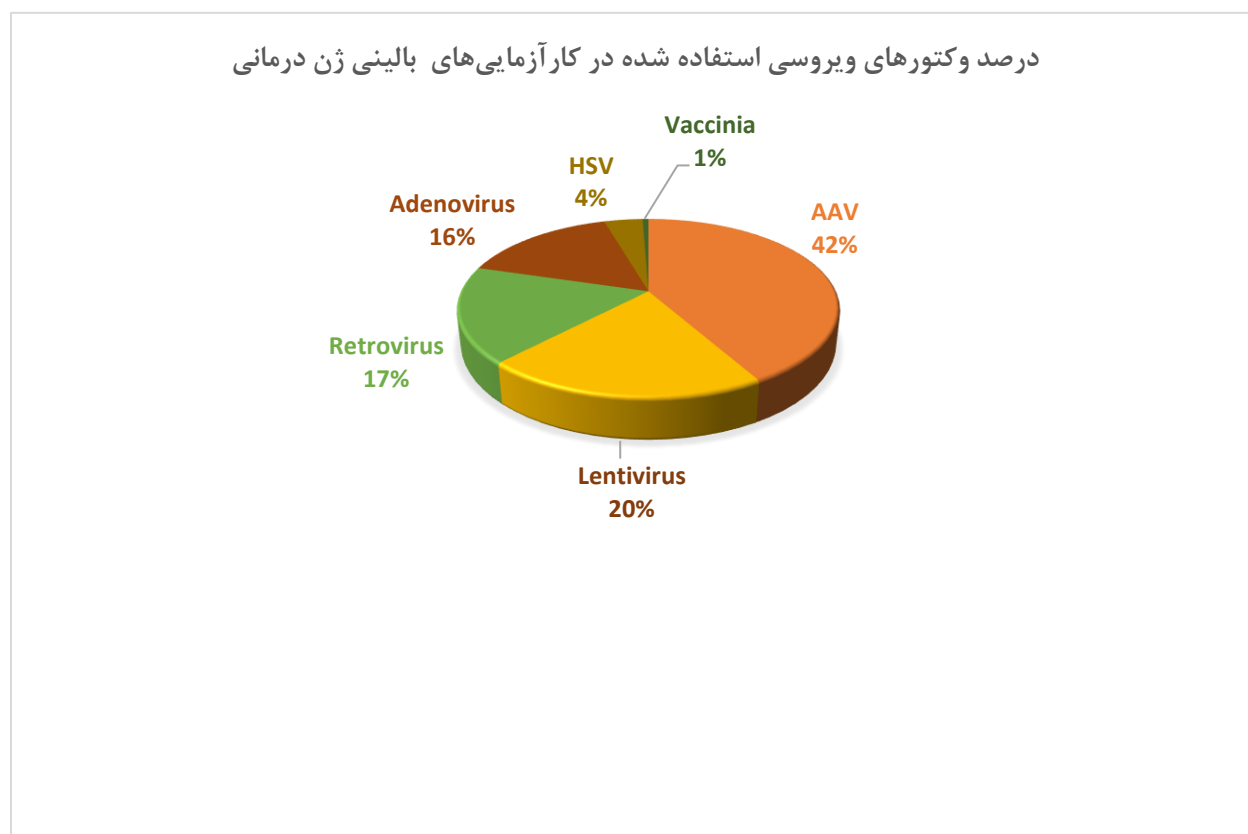
در ادامه مطالعات بالینی هر یک از حوزه‌های کلی جستجو شده و نیز برخی زیرحوزه‌های مورد نظر نیز بررسی شدند. جدول زیر رشته جستجوهای مورد استفاده در این بخش و نتایج هر یک را به تفکیک فاز نشان می‌دهد. رشته جستجوی اول مربوط به کل حوزه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید و رشته جستجوی دوم مربوط به حوزه ژن‌درمانی است. سپس با کلیدواژه‌های دیگر، موارد جزئی‌تر هر حوزه نیز بررسی شدند.

جدول 4: نتایج مربوط به جستجوی کارآزمایی‌های بالینی در جهان

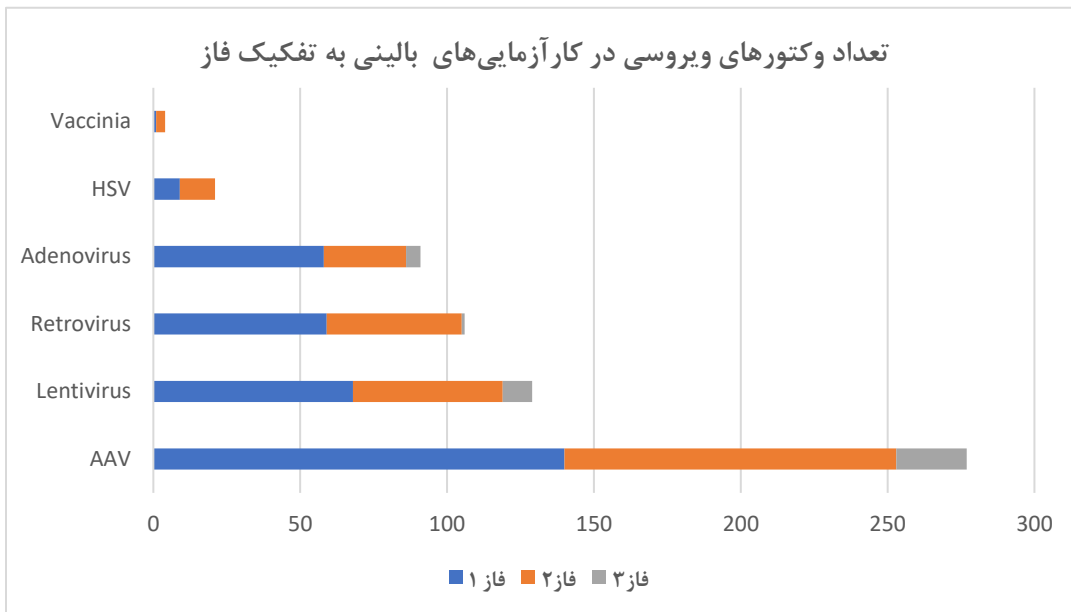
ردیف	رشته جستجو	تعداد نتایج	فاز ۱	فاز ۲	فاز ۳	فاز ۴
۱	siRNA OR mirna OR "antisense oligonucleotide" OR aptamer OR RNAi OR crispr	۹۰۰	۲۲۰	۱۷۹	۶۳	۱۵
۲	gene therapy	۸۹۸	۵۳۸	۴۱۰	۷۱	۷
۳	siRNA	۱۰۹	۵۶	۳۷	۲۰	۰
۴	galnac-siRNA	۱۰	۶	۲	۲	۰
۵	mirna OR "micro RNA"	۵۲۴	۲۱	۳۴	۳	۱۴
۶	"antisense oligonucleotide"	۱۱۴	۶۸	۶۱	۱۷	۰
۷	aptamer	۳۶	۱۵	۱۳	۷	۱
۸	RNAi	۵۹	۲۵	۲۱	۱۴	۰

۹	CRISPR	۷۵	۴۲	۱۹	۷	۰
۱۰	mRNA	۷۱۷	۲۰۳	۱۹۰	۷۳	۳۳
۱۱	lipid nanoparticle OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle"	۵۹	۳۶	۲۱	۱۳	۳
۱۲	exosome	۱۹۷	۳۳	۳۲	۵	۰
۱۳	genetically modified cell therapy	۱۶۹	۱۲۷	۶۷	۳	۰
۱۴	"gene therapy" AND (retrovirus OR "retroviral vector")	۸۹	۵۹	۴۶	۱	۱
۱۵	gene therapy AND ("adeno associated virus" OR "AAV")	۲۱۳	۱۴۰	۱۱۳	۲۴	۰
۱۶	gene therapy AND (adenovirus OR "adenoviral vector")	۸۱	۵۸	۲۸	۵	۰
۱۷	gene therapy AND ("herpes simplex virus" OR "hsv")	۲۰	۹	۱۲	۰	۰
۱۸	gene therapy AND (lentivirus OR "lentiviral")	۱۰۴	۶۸	۵۱	۱۰	۰
۱۹	"gene therapy" AND ("vaccinia")	۳	۱	۳	۰	۰

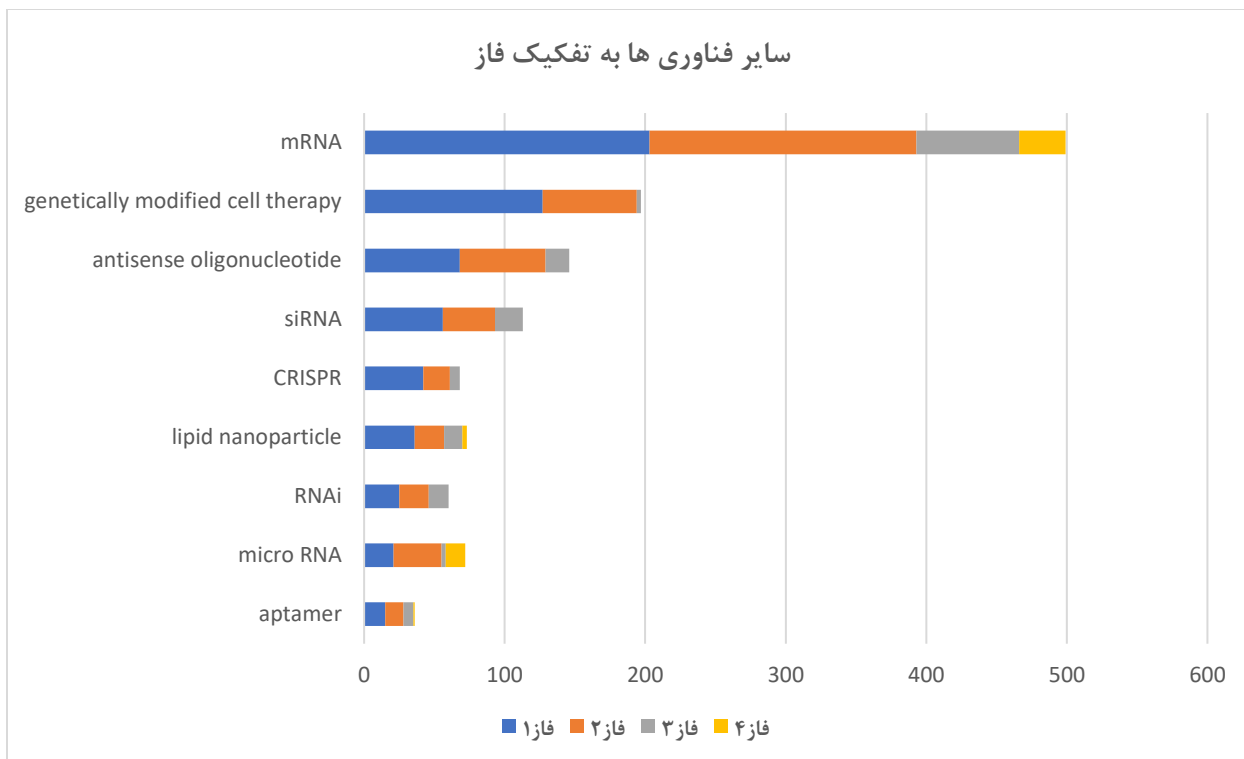
برای بررسی میزان استفاده از وکتورهای ویروسی در کارآزمایی‌های بالینی جستجو شده از کلیدواژه‌های ۱۴ تا ۱۹ جدول شماره ۴ استفاده شد. ویروس adeno-associated (AAV) بیشترین استفاده را در میان موارد جستجو شده به خود اختصاص داده است. بعد از آن لنتی ویروس با ۲۰ درصد، رتروویروس با ۱۷ درصد و ادنوویروس با ۱۶ درصد قرار گرفته‌اند. ویروس هرپس و واکسینیا کمترین استفاده را در کارآزمایی‌های یافت شده ژن درمانی دارند.



نمودار زیر نیز موارد فوق را به تفکیک فاز کارآزمایی نشان می‌دهد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی هر سه فاز در ویروس AAV بیشترین است.

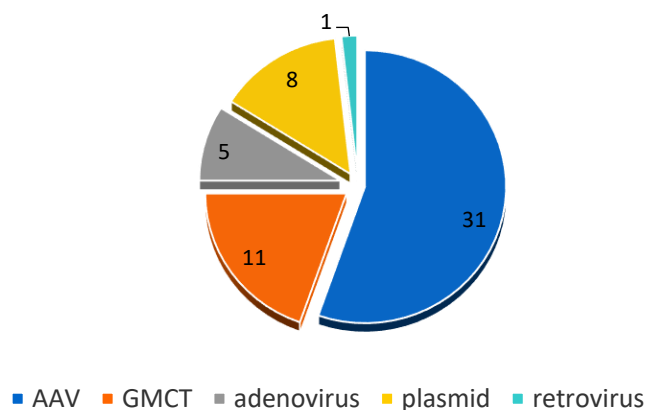


نمودار زیر نیز سایر فناوری‌های جستجو شده را به تفکیک فاز نشان می‌دهد. مطالعات بالینی که با جستجوی mRNA در بخش intervention به دست آمده است، بیشترین تعداد مطالعات را به خود اختصاص داده است. پس از آن سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی بیشترین کارآزمایی را دارند. آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها در رتبه سوم قرار گرفته‌اند. همچنین اپتامرها کمترین تعداد کارآزمایی‌های بالینی را دارند.



در ادامه هر یک از کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ و ۴ به طور کلی بررسی شدند. بررسی کارآزمای بالینی فاز ۳ ژن درمانی نشان می‌دهد وکتورهای AAV بیشترین فراوانی را دارند. نمودار زیر فراوانی تکنولوژی‌های مختلف را در این قسمت نشان می‌دهد. بیشترین بیماری‌های مشاهده شده در این میان هموفیلی، آموروز مادرزادی لبر، رتینیت پیگمنتوزا، SMA، دیستروفی عضلانی دوشن، MPS، در گروه AAV، و بیماری‌های قلبی یا نوروپاتی و زخم‌های دیابتیک در گروه پلاسמידهای حاوی هورمون رشد، گوچر، متاکروماتیک دیستروفی، ADA-SCID، MPS، کم خونی داسی شکل و سندرم ویسکوت آلدریچ بود در گروه GMCT بود.

تعدد فناوری‌های مختلف در کارآزمایی بالینی فاز ۳ ژن درمانی



۴-۲-۳ وضعیت شیوع بیماری‌ها در ایران

برای بررسی وضعیت شیوع در ایران مقالات منتشر شده و مصاحبه مسئولین انجمن‌ها بررسی گردید. هم چنین مراجعه حضوری به بنیاد بیماری‌های نادر ایران انجام شد و لیست فراوانی بیماری‌ها در میان پذیرش شدگان این بنیاد در اختیار ما قرار گرفت. تعداد فراوانی بیماران نادر پذیرش شده در این مرکز در جدول زیر به ترتیب فراوانی آورده شده است:

بیماران نادر پذیرش شده در بنیاد بیماری‌های نادر به ترتیب فراوانی		
ردیف	نام بیماری	تعداد بیماران
1	نوروفیبروماتوزیس	664
2	میاستنی گراوس	467
3	آلویسی	342
4	رتینیتیس پیگمنتوزا	265
5	اسکلرودرمی	265
6	موکوپلی ساکاریدوز	203
7	آتروفی عضلانی اسپاینال	158
8	اسکلروز لترال آمیوتروفیک	156
9	ایکتیوز	110
10	بیماری پروانه ای	133
11	آکندروپلازی	99
12	شارکوماری توٹ	91
13	دیستروفی عضلانی دوشن	82
14	اکستروفی مثانه	77
15	آتاکسی اسپینوسریالر	66
16	گوشه	65
17	اسکلروزیس	63
18	آتاکسی فردریش	54
19	استئوزایمپرکتنا	46
20	میتوکندریا	35
21	وگنر	35
22	سندرم مارفان	35
23	ریزش سکه ای مو	30

با توجه به مصاحبه‌های انجام شده نیز شیوع تقریبی برخی بیماری‌های خاص در ایران برآورد شده است. برای مثال دکتر محمودرضا اشرفی، استاد تمام دانشگاه علوم پزشکی تهران و رئیس انجمن SMA، در سمینار دو روزه طرح درمان بیماری SMA، شیوع این بیماری را بین ۱ در ۱۰ هزار تا یک در ۶ هزار تولد زنده تخمین زده است.^۱ ایشان بیماری SMA را دومین بیماری شایع بعد از دیستروفی عضلانی در کشور ذکر نموده‌اند. این بیماری به سه تیپ تقسیم می‌شود. در تیپ ۱ بروز بیماری تا ۶ ماهگی رخ داده و طول عمر بیماران تا ۳ سالگی می‌باشد. در تیپ دوم بیماری، بیماران تا حدود ۳۰ سالگی زنده می‌مانند و در تیپ سوم بیماران طول عمر طبیعی دارند هر چند با مشکلاتی رو به رو هستند و درمان آن‌ها بار اقتصادی زیادی را تحمیل می‌کند. در طرح جیستری دانشگاه علوم پزشکی تهران حدود ۸۰۰ تا ۹۰۰ بیمار یافت شده‌اند که از این میان تا زمان مصاحبه ۳۰۰ فوتی ثبت شده است.^۲ هر دو نوع درمان تسکینی و شفابخش برای این بیماری در دنیا مطرح است که از میان آن‌ها چند داروی مجوز دار نیز در بین داروهای نوکلئیک اسیدی و نیز ژن‌درمانی مشاهده می‌شود.

مطابق گزارش انجمن دیستروفی ایران^۳ دیستروفی عضلانی دوشن شایع‌ترین بیماری از بین بیش از ۳۰ نوع دیستروفی عضلانی است. دوشن (DMD) duchenne dystrophy، یک بیماری لاعلاج است که تقریباً در هر ۳۵۰۰ تولد مرد، یکی رخ می‌دهد. در نتیجه با استفاده از این آمار و در نظر گرفتن جمعیت ۸۵ میلیون نفری ایران و در نظر گرفتن نیمی از جمعیت که مردها تشکیل می‌دهند، آمار حدود ۱۲۷۱۴ نفر در ایران امکان دارد به این بیماری مبتلا باشند. علائم این بیماری معمولاً بین ۱ تا ۶ سالگی ظاهر می‌شوند و قدرت و عملکرد ماهیچه‌ها به تدریج در طول زمان کاهش می‌یابد.

بیماری دیگری که در میان داروهای مجوزدار این حوزه مشاهده می‌شود، بیماری هموفیلی است. به گفته استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران از شیوع بالایی در این بیماری برخوردار است و نهمین کشور جهان در میزان ابتلا به هموفیلی محسوب می‌شود.^۴ در گزارش دیگری که در سال ۱۴۰۰ منتشر شده است، دکتر شیوا نظری، فوق تخصص خون و سرطان کودکان بیمارستان کودکان مفید، شیوع بیماری هموفیلی در ایران را حدود ۱۲ هزار نفر عنوان کرده است.

بیماری تالاسمی نیز شیوع بالایی در ایران دارد. پراکندگی ژن بیماری در نقاط مختلف کشور یکسان نیست و همان‌طور که قابل پیش‌بینی نیز بود، در حاشیه‌های دریای خزر در شمال کشور و خلیج فارس و دریای عمان در

^۱ <http://uswr.mypr.ir/News/show.aspx?ID=6037>

^۲ <https://www.irna.ir/news/84391806/>

^۳ neuromuscular-iran.ir

^۴ <https://www.mehrnews.com/news/5468956/>

جنوب شایع تر است. بیماری در این نواحی چنان شایع است که در استان‌های چون گیلان، مازندران، خوزستان، بوشهر، هرمزگان، سیستان و بلوچستان و کرمان ۱۰٪ مردم حامل ژن بیماریزا هستند. این در حالی است که در بقیه نقاط کشور این میزان بین ۴ تا ۸٪ است. شیوع بیماری در اصفهان، در مرکز ایران، و دیگر نواحی اطراف زاینده‌رود دوباره افزایش یافته، به حدود ۸٪ می‌رسد. در استان فارس، در بخش جنوبی کشور نیز بیماری شایع بوده، شیوع ژن بیماری به حدود ۸ تا ۱۰٪ می‌رسد. جهش‌های متفاوتی در قومیت‌های مختلف ایرانی در ایجاد بیماری تالاسمی نقش داشته‌اند. برای مثال در پژوهشی که بر روی تنها ۱۷ بیمار مبتلا به تالاسمی بتا انجام شد، مشخص گردید که بیماری تالاسمی در ایران از گوناگونی بسیار زیادی برخوردار است. در این کشور تاکنون بیش از ده نوع موتاسیون مختلف از این بیماری گزارش شده است و شایع‌ترین آن‌ها که علت حدود ۳۰٪ از موارد بیماری است، IVS-II-1 (G → A) است؛ یک جهش نقطه‌ای که در اینترون دوم خوشه ژن گلوبین بتا واقع بر کروموزوم ۱۱ اتفاق می‌افتد و طی آن نوکلئوتید اول این اینترون از گوانین (G) به آدنین (A) تبدیل می‌شود. همین تغییر کوچک باعث بروز بیماری می‌شود.^۱ طبق گزارش منتشر در اردیبهشت ۱۴۰۱، به گفته دکتر نوده، معاون بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، تا این سال حدود ۲-۳ میلیون نفر ناقل تالاسمی و بیش از ۲۰ هزار نفر بیمار تالاسمی ماژور در ایران وجود داشته و سالانه حدود ۸۰۰ نفر به جمعیت بیماران تالاسمی ماژور کشور، اضافه می‌گردد.^۲

^۱ <https://vista.ir/content/75125>

^۲ www.medsab.ac.ir/news/

فصل پنجم

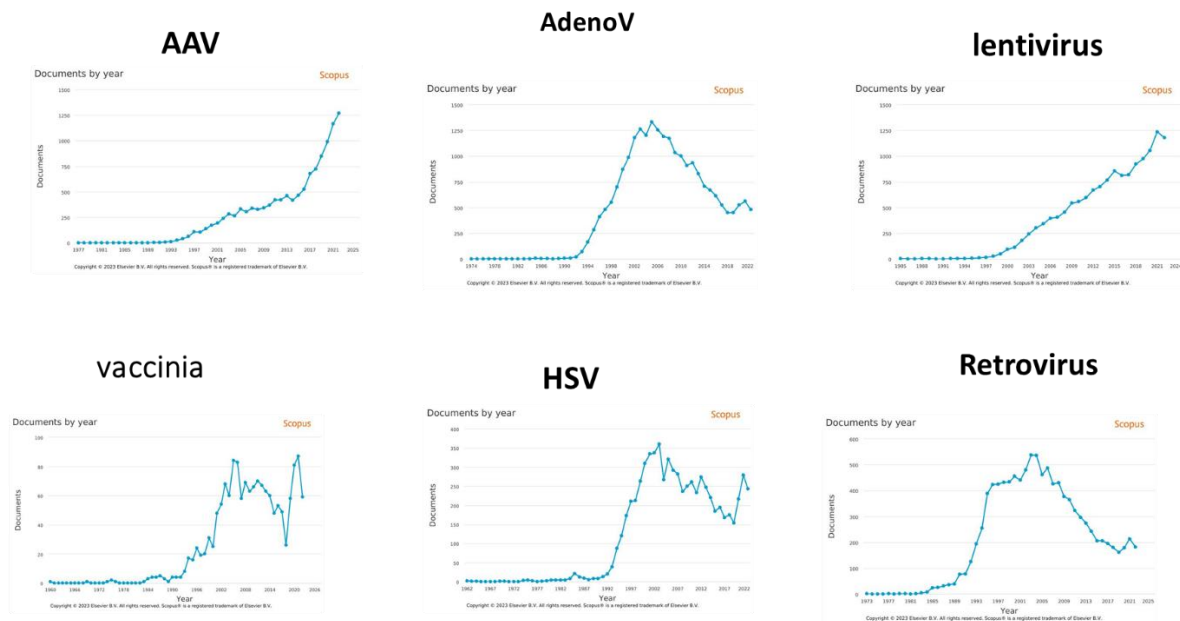
۵ فصل پنجم: تحلیل نتایج و ارائه پروژه‌های پیشنهادی

۵-۱ تحلیل اطلاعات و نتیجه گیری

مطالعات بازار حوزه ژن درمانی و داروهای نوکلئیک اسیدی نشان از پیش‌بینی رشد پرشتاب این حوزه دارد؛ به طوری که CAGR بازار ژن درمانی به طور میانگین تا سال ۲۰۳۰ حدود ۲۲٫۵٪ برآورد شده است. هرچند حجم بازار تقریباً حدود ۱/۲۰ بازار کل ایمونوتراپی است، اما نرخ رشد آن ۴ برابر این حوزه می‌باشد. این مساله نشان دهنده این است که ژن درمانی در دوره ابتدایی رشد و بلوغ خود به سر می‌برد. حدود سه دهه قبل به علت برخی عوارض جانبی ناشی از درمان بیماری با استفاده از این فناوری، امید زیادی به رشد این حوزه نبود و برای چندین سال روندی ثابت در تولید علم و فناوری در این حوزه مشاهده شد که ناشی از عدم رغبت دانشمندان بود. اما به تدریج با ظهور تکنولوژی‌های جدید و کاهش عوارض احتمالی نتایج امیدبخشی مشاهده شد. در حال حاضر روند صعودی مشاهده شده در تعداد مقالات منتشره این حوزه در جهان نیز نشان از دوره رشد این فناوری دارد. هم‌چنین سرعت رشد مقالات مرتبط در ایران نشان از هشیار بودن جامعه علمی کشور در این حوزه دارد. هرچند از سال ۲۰۲۰ نسبت رشد مقالات پژوهشی ایران به جهان ثابت شده در حالیکه قبل از آن این نسبت بالاتر بوده است. در واقع روند نگارش مقالات مروری در این سال سرعت بالاتری در میان محققان ایرانی داشته است.

مطالعات علم سنجی و بازار در هر کدام از زیرحوزه‌های ژن درمانی و داروهای نوکلئیک اسید نیز اطلاعات جالبی را در اختیار قرار می‌دهد. استفاده از ویروس AAV یکی از فناوری‌های خوش آتیه است که در روند علم سنجی، در مطالعات بازار و پایپ لاین شرکت‌ها، و نیز در کارآزمایی‌های بالینی روند رو به رشدی دارد. در این میان بازار استفاده از AAV برای ژن درمانی در سال ۲۰۲۲ به ارزش ۷۶۷٫۷ میلیون دلار ارزیابی شده است و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد سالانه ۵/۲۲٪ در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۰ رشد کند. در مقایسه بین بازار این ویروس و وکتورهای ویروسی دیگر در گزارشی پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۳۰ بیشترین سهم بازار برای ویروس مذکور باشد. برخی تراکنش‌های مالی بزرگ شرکت‌های فناور حوزه ژن درمانی نیز در قالب سرمایه‌گذاری بر روی این پلت فرم ویروسی بوده است. برای مثال شرکت‌های Bayer، Roche و نوارتیس، که از شرکت‌های برتر حوزه دارو و درمان هستند، بین سالهای ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۰ مجموعاً به مبلغ ۱۷ میلیارد دلار بر روی شرکت‌های فناور مبتنی بر این ویروس سرمایه‌گذاری کرده‌اند. هم‌چنین مطالعات علم سنجی نشان از روند رشد مطالعات علمی مربوط به این ویروس در مقایسه با سایر پلت فرم‌های ویروسی در ژن درمانی دارد. این در حالی است که سایر پلت فرم‌های ویروسی به ویژه رتروویروس و آدنوویروس روندی نزولی را در بازه زمانی ۲۰ سال اخیر طی کرده‌اند (شکل ۵-۱). در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ بررسی شده نیز بالاترین درصد فناوری مشاهده شده مربوط به این پلت فرم

ویروسی است. بررسی گزارش انجمن ژن درمانی و سلول درمانی آمریکا در سال ۲۰۲۳ نیز نشان داد که درصد زیادی از خلاصه مقالات ارائه شده بر قسمت‌های مختلف بهبود این فناوری متمرکز شده‌اند. این در حالی است که این فناوری در کشور هنوز در فاز آکادمیک است و با چالش‌های صنعتی شدن مواجه نشده است. بنظر می‌رسد رفع چالش‌های صنعتی کردن این ویروس از اولویت بالایی در ژن درمانی در جهان برخوردار است؛ زیرا یکی از مهم‌ترین فناوری‌های این حوزه محسوب می‌شود.



شکل ۱-۵: مقایسه نمودار علم سنجی مربوط به وکتورهای ویروسی استفاده شده در ژن درمانی

بررسی داروهای مجوزدار مبتنی بر نوکلئیک اسید و نیز ژن درمانی نشان از رشد تعداد این داروها به ویژه در ۶ سال اخیر دارد. از میان ۴۲ داروی مجوزدار، ۲۰ دارو مبتنی بر نوکلئیک اسید و ۲۲ دارو، ژن درمانی هستند. بجز سلول درمانی کارتی سل که چند شرکت فناور در کشور به سمت تجاری‌سازی آن حرکت کرده‌اند، شرکت فناوری که در حوزه‌های دیگر فعالیت جدی داشته باشد، مشاهده نشد. وجود زیرساخت برای تولید داروهای نوکلئیک اسیدی و نیز سایر فناوری‌های ژن درمانی در کشور حائز اهمیت است. برای مثال برخی داروهای نوکلئیک اسیدی مورد استفاده در SMA و دیستروفی عضلانی دوشن مورد نیاز بیماران کشور است و بومی‌سازی آن در صورت صرفه اقتصادی می‌تواند از خروج ارز برای واردات جلوگیری نماید.

استفاده از پلت‌فرم‌های جدید برای دست‌ورزی ژنتیکی نیز از زیربناهای اصلی ژن درمانی محسوب می‌شود. نسل اول ژن درمانی غالباً بر مبنای استراتژی افزودن ترنس ژن به سلول بود، اما با ایجاد فناوری‌های جدید مهندسی

ژنتیک امکان ویرایش ژنوم یا به اصطلاح تعمیر ژن‌های معیوب نیز با دقت خوبی فراهم شده است. نسل دوم ژن‌درمانی که مبتنی بر اصلاحات دقیق ژنوم بودند، اولین بار در ۲۰۱۰ با هدف درمان عفونت HIV وارد کارآزمایی بالینی شده‌اند. برای مثال در حال حاضر استفاده از CRISPR/ Cas برای ویرایش ژنوم چه به صورت in-vivo و چه به صورت ex-vivo در مطالعات بالینی دیده می‌شود. در برخی موارد این سیستم با دلیوری ویروسی (برای مثال ویروس AAV) و یا نانوحامل‌های لیپیدی مستقیماً به بدن یا به بافت مورد نظر تزریق شده است. در موارد دیگر به صورت برون‌تنی، سلول‌های فرد بیمار با استفاده از CRISPR اصلاح شده و مجدداً به بدن فرد تزریق شده‌اند. داروی CASGEVY که اواخر سال ۲۰۲۳ مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را برای کم‌خونی داسی شکل و بتا تالاسمی دریافت کرد، از این نوع می‌باشد. اندازه بازار جهانی کریسپر در سال ۲۰۲۲، ۲٫۵۷ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده است که پیش‌بینی می‌شود با CAGR ۱۹٪ تا سال ۲۰۳۲ به ۱۴٫۸۵ میلیارد دلار برسد^۱. علاوه بر کریسپر سیستم‌های ژنتیکی دیگری مانند باز ادیتورها، ترنسپوزازها و ریکامبینازهایی که با پروتئین Cas ترکیب شده‌اند، پرایم ادیتورها و ... در حال توسعه هستند که با هدف افزایش کارایی و کاهش خطای روش‌های قبلی طراحی شده‌اند.

تحقیقات بر روی این حوزه و نیز ایجاد مرکزی ملی که بتواند در زمینه مهندسی ژنتیک بر روی موجودات زنده، رسوب دانش، فناوری و زیرساخت پیشرفته داشته باشد، می‌تواند نقش مفیدی را در پیشرفت فناوری مهندسی ژنتیک ایفا کند. ایجاد مهارت در این روش‌ها یک اصل کلیدی است که تنها به بالین و درمان نیز محدود نمی‌شود و می‌تواند علاوه بر حوزه‌های دیگر زیست پزشکی مانند تشخیص بیماری‌ها، در کشاورزی، دامپروری، توسعه سوپه صنعتی و ... نیز نقش ایفا کند. با توجه به هزینه بر بودن برخی تجهیزات و زیرساخت‌های این حوزه، تجمیع و تمرکز تجهیزات و دانش فنی در این مرکز می‌تواند باعث عدم پراکندگی و اتلاف بودجه با سرمایه‌گذاری بر روی پروژه‌های خرد شود. ایجاد این مرکز ملی با ساز و کاری که بتواند به اساتید، دانشجویان و نیز صنعت خدمات دهد مورد تاکید برخی از اساتید مصاحبه شونده نیز بود^۲.

فناوری دیگری که در میان کارآزمایی‌ها و محصولات مجوزدار با فراوانی قابل توجهی مشاهده می‌شود، سلول درمانی با استفاده از سلول‌های تغییر یافته ژنتیکی (GMCT) است. دسته بندی کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ بر مبنای تکنولوژی نشان می‌دهد که بعد از وکتورهای AAV، این فناوری بیشترین درصد را به خود اختصاص داده است. همچنین با توجه به جداول بخش ۴٫۱٫۲، بیشترین فناوری موجود در میان داروهای مجوز دار ژن درمانی، GMCT می‌باشد. شرکت BluebirdBio با ۴ محصول مجوز دار و چندین محصول دیگر در فازهای کلینیکال

^۱ allied market reports

^۲ دکتر صرامی - دکتر بهمنش - دکتر حصارکی

تراپال و تحقیق توسعه شرکتی پیش‌رو در این فناوری محسوب می‌شود. با ظهور کارتی سل این فناوری درصد بالایی از بازار را به خود اختصاص داده است. جدیدترین داروهای مجوز گرفته از سازمان غذا و دارو که اواخر سال ۲۰۲۳ تایید نهایی شده‌اند، exa-cel و Iovo-cel هستند که به ترتیب توسط کریسپر و با مکانیسم اصلاح ژن، و توسط وکتور لنتی برای افزودن نسخه صحیح ژن مهندسی شده‌اند و برای درمان کم خونی داسی شکل و بتا تالاسمی استفاده می‌شوند. بیماری کم خونی داسی شکل با ۱۰۰ هزار نفر شیوع در آمریکا و ۱۵۰۰۰ نفر در انگلیس شایع‌ترین بیماری نادر محسوب می‌شود. این بیماری در داخل کشور نیز شیوع دارد هرچند آمار دقیقی در دسترس نیست. داخل کشور نیز تا کنون گروه‌های آکادمیک و صنعتی بر روی فناوری کارتی سل ایجاد شده‌اند که می‌توانند از زیرساخت‌های ایجاد شده خود برای توسعه گزینه‌های درمانی مشابه بر روی بیماری‌های متفاوت بهره‌گیرند.

فناوری دیگری که فراوانی بالایی در میان کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ دارند، پلاسمیدهایی هستند که حاوی ژن برخی از فاکتورهای رشد می‌باشند. تزریق این پلاسمیدها به بدن بیماران مبتلا به دیابت نوروپاتی، برخی بیماران قلبی عروقی، زخم پای دیابتی و بافت‌های دچار ایسکمی موجب افزایش رگ‌زایی و نیز رشد سلولی در ارگان‌های آسیب دیده می‌شود. همچنین یکی از داروهای مجوزدار مبتنی بر نوکلئیک اسید به نام Neovasculgen در سال ۲۰۱۱ در روسیه و اوکراین مجوز استفاده برای بیماران مبتلا به نارسایی شریانی را دریافت کرده است. این دارو یک پلاسمید حاوی VEGF می‌باشد. شایان ذکر است این فناوری از پیچیدگی بالایی برخوردار نیست.

در میان داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید فناوری‌های آنتی سنس الیگونوکلوئوتید، siRNA، پلاسمید، اپتامر و mRNA دیده شد که از این میان به ترتیب آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها و siRNA ها با ۱۰ و ۵ مورد از میان ۲۰ داروی مجوزدار بیشترین فراوانی را داشتند. اصلاحات شیمیایی مختلفی بر روی الیگونوکلوئوتیدها برای افزایش پایداری آن‌ها بعد از تزریق و نیز تحویل هدفمند آن‌ها در حال انجام است. همچنین نوع دلیوری انتخاب شده برای انتقال این داروها از اهمیت بالایی برخوردار است. شرکت Alynlam بزرگترین شرکت این حوزه است که با ثبت بیش از ۴۵۰ پتنت و کسب مجوز برای ۵ داروی مختلف نوآوری‌های جالبی را بدر این حوزه ایجاد کرده است. هر چند استفاده از این دسته داروها، بر خلاف داروهای ژن درمانی پتانسیل درمان کامل بیماری را ندارند و به اصطلاح شفا بخش نیستند، اما به هر حال تا حد خوبی و تا زان مشخصی منجر به کاهش علائم بیماری می‌شوند. از طرفی هزینه تمام شده این داروها در مقایسه با داروهای ژن درمانی کمتر است. برای مثال Nusinersen (Spinraza) دارویی است که برای درمان آتروفی عضلانی ستون فقرات (SMA) استفاده می‌شود. این دارو از طریق تزریق داخل نخاعی تجویز می‌شود. هزینه اسپینرازا بسته به کشور و سیستم مراقبت‌های بهداشتی موجود متفاوت است. در ایالات متحده، لیست قیمت اسپینرازا ۱۴۵۲۱۵ دلار برای هر ۵ میلی لیتر است. در بریتانیا، این عدد ۷۵۰۰۰ پوند

در هر ویال است. در استرالیا، هزینه اسپینرازا توسط طرح مزایای دارویی (PBS) پوشش داده می‌شود. این درحالی است که هزینه داروی zolgensma که نوعی ویروس AAV است (ژن درمانی)، بالای ۲ میلیون دلار است. البته این هزینه بسته به مرکز درمان و نوع بیمه در ایلات متحده می‌تواند متفاوت باشد. هرچند هزینه ژن درمانی بسیار بالاتر است اما طول درمان را افزایش داده و به نوعی شفا بخش محسوب می‌شود، درحالیکه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید نیاز به تزریق مداوم دارند. برای مثال اسپینرازا با یک برنامه اولیه ۴ دوز شروع می‌شود. ۳ مورد اول در فواصل ۱۴ روزه و نوبت چهارم ۳۰ روز پس از نوبت سوم رخ می‌دهد. پس از این دوزهای اولیه، اسپینرازا در دوزهای نگهدارنده ۳ بار در سال تجویز می‌شود.

با مقایسه اسپانسرهای کارآزمایی‌های بالینی در جهان در هر سه فاز مشخص شد که صنعت نقش پر رنگی در حمایت از محصولات ژن درمانی که به فازهای کلینیکال تریال می‌رسند دارد. حدود ۵۰٪ از کلینیکال تریال‌های فاز ۱ در ژن درمانی توسط صنعت حمایت شده‌اند. این در حالی است که برای داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید این عدد به بالای ۷۰٪ می‌رسد. نمودارهای بخش ۲،۲،۴ نشان از نقش پر رنگ صنعت در کلینیکال تریال داروهای این حوزه دارد. طبیعی است که با توسعه دارو به فازهای پیشرفته‌تر درصد مطالعاتی که توسط صنعت حمایت شده‌اند، افزایش یافته است. البته در مورد داروهای نوکلئیک اسیدی این نسبت در فاز ۴ متفاوت است زیرا بسیاری از مطالعات صرفاً به بررسی افزایش یا کاهش بیان mRNA یا miRNA بعد از یک مداخله دارویی (بجز ژن درمانی) پرداخته‌اند و مطالعه observational محسوب می‌شوند.

بررسی بیماری‌های هدف قرار گرفته با ژن درمانی نشان از تنوع بسیار بالای بیماری‌های مختلف قابل درمان با این فناوری دارد. به طور کلی بیماری‌های مشاهده شده عبارتند از: سرطان، بیماری مونوژنیک، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های متابولیک، چشمی، هورمونی، عصبی، عفونی و انجمن سلول درمانی و ژن درمانی امریکا در گزارشی فراوانی بیماری‌های مورد هدف ژن درمانی را در دو دسته قبل از ورود به کلینیک و بعد از ورود به کلینیک به ترتیب فراوانی دسته بندی کرده است. در دسته اول ۵۴٪ درمان‌های ضد سرطان و ۴۶ درصد بیماری‌های نادر است در حالی که در دسته دوم تعداد بیماری‌های نادر از ضدسرطان‌ها بیشتر شده است. این مساله نشان دهنده اهمیت و حرکت شرکت‌های فناور این حوزه بر بیماری‌های نادر علاوه بر سرطان است. گزارش ARM در پارت سوم ۲۰۲۳ پیش بینی کرده است که آینده ژن درمانی به سمت درمان بیماری‌های غیر سرطانی گردش خواهد کرد. با توجه به داروهای موجود در پایپ لاین شرکت‌ها بیماری‌های دیگر از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و دیابتیک و چشمی که چند میلیون نفر مبتلا در جهان دارد، می‌توانند اهداف جدید ژن درمانی در آینده باشند. به طور کلی تا کنون ۱۰ داروی ژن درمانی برای بیماری نادر توسط سازمان غذا و داروی امریکا مجوز

گرفته‌اند که تنها ۵ دارو در سال ۲۰۲۳ این مجوز را دریافت نموده‌اند. در گزارش مذکور، بررسی کلینیکال تریال‌ها و پایپ لاین شرکت‌ها نیز نشان‌دهنده افزایش داروهای ژن درمانی نسبت به سلول درمانی است. همچنین توجه به درمان تومورهای جامد در میان سرطان‌ها نیز بیشتر شده است.

برای بررسی دقیق آمار بیماری‌های قابل درمان با ژن درمانی در ایران نیاز به آمار دقیق و یا مطالعات اپیدمیولوژیک یا رجیستری یکپارچه می‌باشد. هر چند برای مثال بیماری‌های هموفیلی آ و ب و نیز بتا تالاسمی از شیوع قابل توجهی در کشور برخوردارند. با رواج آزمایش‌های ژنتیک پیش از ازدواج شیوع تالاسمی کاهش یافته است.^۱ در میان آمار دریافت شده از بنیاد بیماری‌های نادر به ترتیب فراوانی این بیماری‌ها دارای داروی ژن درمانی یا نوکلئیک اسید مجوزدار یا در کلینیکال تریال هستند: رتینیتیس پیگمنتوزا، آتروفی عضلانی اسپاینال، اسکروز لترال آمیوتروفیک، دیستروفی عضلانی دوشن. با توجه به نیاز این بیماران به برخی از داروهای موجود در مطالعه مورد بحث، و واردات برخی از این داروها دستیابی به برخی زیرساخت‌های لازم برای تولید این داروها می‌تواند سیاست‌گذاری درستی باشد. به ویژه داروهای نوکلئیک اسیدی که نیاز به تزریق دوزهای مکرر دارند و هزینه تمام شده آن‌ها در صورت صنعتی سازی کمتر از داروهای ژن درمانی خواهد بود. از میان بیماری‌های چشمی بیماری گلوکوما در کشور شایع است^۲ که برخی گروه‌های فعال آکادمیک (برای مثال دکتر فاطمه سوری در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) نیز مطالعات خوبی را در این حوزه انجام داده‌اند.

به طور کلی چالش‌های اقتصادی داروهای ژن درمانی بسیار بحث برانگیز است. نحوه قیمت‌گذاری این داروها به گونه‌ای است که بسیاری از مردم بدون کمک‌های دولتی یا پوشش بیمه به سختی توان پرداخت آن‌ها را خواهند داشت. از طرفی به علت شفاف‌بخش بودن (درمان طولانی مدت) این داروها، تنها یک دوز تجویز برای درمان کافی است که این خود باعث افزایش قیمت این داروها برای عدم زیان شرکت‌های تولیدی می‌شود. مساله دیگر نوظهور بودن این فناوری‌ها و هزینه‌های بالای تحقیق و توسعه است. با توجه به گسترده بودن تنوع بیماری‌ها امکان استفاده از فناوری‌های یکسان با ایجاد تغییرات کوچک برای هدفگیری بیماری‌های جدید وجود دارد. از طرفی با گذشت زمان و اتمام مدت پتنت یکسری محصولات امکان رقابت فراهم شده و قیمت‌ها شکسته خواهد شد. به هرحال بازار ژن درمانی به این سمت خواهد رفت که به کاهش قیمت این درمان‌ها منجر شود. از طرفی به علت نبود قانون پتنت در کشور امکان تولید این داروها با قیمت تمام شده‌ای کمتر از قیمت جهانی نیز وجود دارد.^۳ چالش دیگر بحث‌های رگولاتوری و قوانین سازمان غذا و دارو در مورد این دسته از داروهاست که به نظر برخی اساتید نیاز به بازبینی دارند تا مسیر دستیابی به کلینیک ساده‌تر گردد.^۴

دکتر زینلی^{۱,۲,۳}

دکتر صرامی - دکتر زینلی^۴

علی رغم چالش‌های ذکر شده با توجه به این که این فناوری در دوره رشد خود به سر می‌برد، توجه به این حوزه در کشور از اهمیت بالایی برخوردار است. وضعیت فعلی کشور نشان می‌دهد در این حوزه عقب ماندگی زیادی نسبت به دنیا وجود دارد که لازم است هم در فضای دانش و هم در فضای فناوری جبران گردد. همکاری جدی بخش خصوصی می‌تواند تاثیر مهمی بر این روند بگذارد.

برای انتخاب نهایی پروژه‌ها و داوری بین طرح‌های فرستاده شده، موارد زیر لازم است مورد توجه قرار گیرد:

- ۱- روند شیوع بیماری‌ها در کشور و بار اقتصادی آن بیماری
- ۲- بررسی رویکردهای درمانی رایج (میزان اثربخشی) (درمان یا بهبود علائم) و عوارض جانبی درمان
- ۳- بررسی صرفه اقتصادی توسعه درمان نسبت به رویکردهای درمانی رایج
- ۴- قابلیت استفاده از پلت فرم درمانی برای چندین بیماری هدف
- ۵- میزان در دسترس بودن رویکردهای درمانی (میزان یا امکان واردات دارو)

به طور خلاصه برای انتخاب RFPهای پیشنهادی، داروهای مجوز دار در دو دسته کلی ژن درمانی و داروهای نوکلئیک اسیدی بر اساس فناوری تقسیم‌بندی شدند و از هر فناوری داروهایی که شیوع بالاتری داشتند انتخاب گردید. همچنین با توجه به روند علم سنجی، مطالعات بازار، کارآزمایی‌های بالینی، پایپ لاین شرکت‌ها، گزارش انجمن‌ها و ... طرح‌های نهایی انتخاب شدند.

۵-۲ طرح‌های انتخابی

طرح‌های پژوهشی توسعه‌ای:

در این قسمت، طرح‌های انتخابی با هدف ورود به بالین مطرح می‌شوند. خروجی‌های مورد انتظار، رسیدن به یک داروی بیوسیمیلار است که امکان ورود به بالین را داشته باشد. در هر یک از پروژه‌ها بیماری هدف باید با توجه به اولویت کشور مورد انتخاب محقق قرار گیرد. سوابق پیشین محقق و تجربیات وی امتیاز بالایی در داوری نهایی خواهد داشت. اشاره به مزیت داروی انتخابی بر درمان‌های جایگزین و توجیه اقتصادی داشتن طرح ذکر شده نیز ضرورت دارد.

- ۱- توسعه داروی بیوسیمیلار مبتنی بر الیگو نوکلئوتید
- ۲- توسعه محصولات بیوسیمیلار ژن درمانی مبتنی بر پلتفرم‌های ویروسی
- ۳- توسعه سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی با هدف بیان یک ژن سالم یا اصلاح یک ژن معیوب

۴- طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات ژن درمانی (دستگاه و کیت)

پژوهش‌های عمیق صنعت:

حمایت این پروژه‌ها در بخش پژوهش‌های عمیق صنعت و فراخوان مرتبط با آن مطلوب است.

۱- توسعه مراکز هم آفرینی (CDMO) برای درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید یا ژن درمانی

۲- فرایندهای پایین دستی تولید محصولات ژن درمانی

طرح‌های آکادمیک:

۱- توسعه پلت فرم های جدید دست ورزی ژنتیکی :

a. بهبود فناوری مهندسی ژنتیک با استفاده از سیستم CRISPR/CAS (کاهش off-target, مهندسی

پروتئین Cas با استفاده از دایرکت اولوشن، Broader PAM seq

b. بهبود فناوری مهندسی ژنوم با استفاده از باز ادیتور یا پرایمر ادیتورها (مثلا استفاده از مدل های ماشین

لرنینگ)

c. Site specific chromosomal integration

d. وکتورهای جدید، فاژها

۴- طراحی و بررسی تست‌های in-vitro و in-vivo جهت بررسی کارایی و ایمنی کاندیدهای ژن درمانی

و نیز جهت بررسی صحت توالی‌های تغییر یافته و میزان off-target در فرایندهای ویرایش ژنوم

۳- طراحی سیستم های انتقال ژن با قابلیت القای کنترل شده

۴- روشهای انتقال ژن در مهندسی بافت برای تمایز سلولی

۵- مهندسی کپسید و گلیکوپروتئین‌های غشایی وکتورهای ویروسی با قابلیت استفاده بالینی در ژن درمانی

برای بهبود عملکرد، فرار از سیستم ایمنی بدن و تحویل هدفمند

۶- طراحی و تولید داروهای نوکلئیک اسیدی (آنتی سنس الیگو نوکلئوتیدها، si-RNA ها و اپتامرهای

متصل به دارو و ...) با هدف استفاده در ژن درمانی

۷- توسعه ابزار های دلیوری غیر ویروسی و تحویل هدفمند برای انتقال ژن

۸- داروهای ژن درمانی مبتنی بر ویروس

۹- فرایندهای پایین دستی تولید وکتورهای ویروسیت

۱۰- تحقیقات مرتبط با ژن درمانی (طراحی و شناسایی پنل‌های تشخیصی برای تشخیص بیماری‌های ژنتیکی،
مشخصه‌یابی نواحی تاریک ژنوم و ...)

