

بررسی مکانیسم‌های مولکولی بیماری عضلانی دوشن و راهکارهای نوین درمانی

زهره نوری^۱، ستایش محمدی^۲، زهرا عرفانی مقدم^{۳*}

۱- دبیرستان فرزنانگان ۴، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران zahranouri6789@gmail.com

۲- دبیرستان فرزنانگان ۴، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران setayeshasumohammadi@gmail.com

۳- دبیر پژوهش، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، دکترای اصلاح نباتات- ژنتیک بیومتری

zahra.erfanimoghdam@alumni.znu.ac.ir

چکیده

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) شایع‌ترین و شدیدترین دیستروفی عضلانی دوران کودکی است که در اثر جهش‌های ژن *DMD* و فقدان یا کاهش شدید پروتئین دیستروفین ایجاد می‌شود. این بیماری با تخریب پیشرونده عضلات اسکلتی، درگیری قلبی-تنفسی، ناتوانی حرکتی و کاهش امید به زندگی همراه است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در مراقبت‌های حمایتی، هنوز درمان قطعی برای این اختلال وجود ندارد و شناخت دقیق مکانیسم‌های مولکولی بیماری برای توسعه راهکارهای درمانی مؤثر ضروری است. این پژوهش به روش مروری انجام شد. برای گردآوری اطلاعات، مقالات علمی منتشرشده در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر بین‌المللی بررسی و مطالعات مرتبط با مبانی ژنتیکی، مکانیسم‌های مولکولی بیماری و رویکردهای درمانی نوین دیستروفی عضلانی دوشن مورد تحلیل قرار گرفتند. یافته‌ها نشان دادند که فقدان دیستروفین موجب اختلال در کمپلکس دیستروفین-گلیکوپروتئین، ناپایداری غشای سلول‌های عضلانی و افزایش نفوذپذیری سارکولما می‌شود. این تغییرات با اختلال در هموستاز کلسیم، افزایش استرس اکسیداتیو، فعال‌شدن مسیرهای التهابی و تخریب پیشرونده فیبرهای عضلانی همراه بودند و در نهایت به فیبروز و جایگزینی بافت عضلانی با بافت چربی منجر شدند. همچنین مشخص شد که مکانیسم‌های مشابهی در عضله قلب و عضلات تنفسی رخ داده و زمینه‌ساز کاردیومیوپاتی، نارسایی تنفسی و افزایش مرگ‌ومیر بیماران می‌شوند. بررسی درمان‌های نوین نشان داد که راهبردهایی مانند پرس اگزونی، ژن‌درمانی مبتنی بر میکرو-دیستروفین، ویرایش ژن با فناوری CRISPR/Cas9، سلول‌درمانی و داروهای هدفمند توانسته‌اند چشم‌انداز جدیدی برای اصلاح علت مولکولی بیماری فراهم کنند، هرچند چالش‌هایی نظیر ناهمگونی ژنتیکی، محدودیت سامانه‌های انتقال ژن، پاسخ‌های ایمنی، نگرانی‌های ایمنی بلندمدت و هزینه‌های بالا همچنان وجود دارند. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان دادند که دیستروفی عضلانی دوشن یک بیماری چندعاملی و چندسیستمی است که پیشرفت آن حاصل تعامل پیچیده مسیرهای مولکولی متعدد است. اگرچه درمان‌های مولکولی نوین افق امیدوارکننده‌ای برای مدیریت و اصلاح بیماری ایجاد کرده‌اند، دستیابی به درمان‌های مؤثر و پایدار مستلزم توسعه رویکردهای چندوجهی و شخصی‌سازی‌شده‌ای است که علاوه بر اصلاح نقص ژنتیکی اولیه، پیامدهای پاتوفیزیولوژیک ثانویه را نیز به‌طور هم‌زمان هدف قرار دهند.

کلمات کلیدی: دیستروفی عضلانی دوشن، ژن *DMD*، دیستروفین، پاتوفیزیولوژی مولکولی، پرس اگزونی، ژن‌درمانی، CRISPR/Cas9.

۱. مقدمه

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)^۱ یکی از شایع‌ترین و شدیدترین بیماری‌های ژنتیکی تحلیل‌برنده عضلات در کودکان است که به صورت وابسته به کروموزوم X به ارث می‌رسد. این بیماری در اثر جهش‌های ایجاد شده در ژن *DMD*، واقع بر بازوی کوتاه کروموزوم X، بروز می‌کند. ژن *DMD* با دارا بودن ۷۹ اگزون، یکی از بزرگ‌ترین ژن‌های شناخته‌شده در ژنوم انسان است و پروتئین دیستروفین را رمزگذاری می‌کند. پروتئینی که نقش اساسی در حفظ پایداری و یکپارچگی غشای سلول‌های عضلانی ایفا می‌کند [1, 2]. شیوع این بیماری حدود یک مورد در هر ۳۵۰۰ تا ۵۰۰۰ تولد پسر گزارش شده و به عنوان شایع‌ترین نوع دیستروفی عضلانی دوران کودکی شناخته می‌شود [1]. فقدان یا کاهش شدید دیستروفین موجب بی‌ثباتی سارکولما و افزایش حساسیت فیبرهای عضلانی به آسیب‌های مکانیکی می‌شود. در نتیجه، مجموعه‌ای از تغییرات پاتوفیزیولوژیک شامل اختلال در هموستاز کلسیم، افزایش استرس اکسیداتیو، فعال‌شدن مسیرهای التهابی و تحریک فرایندهای مرگ سلولی رخ می‌دهد که در نهایت به تخریب تدریجی عضلات و جایگزینی آن‌ها با بافت فیبروتیک و چربی منجر می‌شود [3]. این تغییرات نه تنها عضلات اسکلتی، بلکه عضله قلب و دستگاه تنفسی را نیز درگیر کرده و سبب ناتوانی پیشرونده، کاهش کیفیت زندگی و افزایش میزان مرگومیر بیماران می‌شود [4].

در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در شناخت مکانیسم‌های مولکولی بیماری *DMD* حاصل شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که علاوه بر نقش مستقیم جهش‌های ژن *DMD*، مسیرهای مولکولی متعددی از جمله التهاب مزمن، اختلال در اتوفاژی، استرس اکسیداتیو و تغییرات سیگنالینگ سلولی در پیشرفت بیماری مشارکت دارند [3]. به عنوان نمونه، یو و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای بر روی موش‌های مدل mdx نشان دادند که اختلال در عملکرد ژن *ARHGEF3* می‌تواند از طریق مهار اتوفاژی، بازسازی عضلات را مختل کند و هدف بالقوه‌ای برای مداخلات درمانی آینده باشد. همچنین پژوهش‌های اخیر بر توسعه رویکردهای درمانی نوینی نظیر پرش اگزونی^۲، آنتی‌سنس الیگونوکلوئیدها (ASOs)، ژن‌درمانی و فناوری ویرایش ژن CRISPR/Cas9 متمرکز شده‌اند که با هدف بازیابی تولید دیستروفین یا اصلاح جهش‌های بیماری‌زا طراحی شده‌اند [5, 6].

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در درک زیست‌شناسی مولکولی *DMD*، هنوز درمان قطعی و فراگیری برای این بیماری وجود ندارد و درمان‌های رایج، از جمله کورتیکواستروئیدها، عمدتاً با هدف کاهش التهاب، کند کردن روند پیشرفت بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیماران به کار می‌روند [7]. علاوه بر این، چالش‌هایی همچون محدودیت اثربخشی بلندمدت، پاسخ‌های ایمنی ناخواسته، دشواری انتقال ژن به بافت‌های هدف و هزینه‌های بالای درمان، کاربرد گسترده بسیاری از روش‌های نوین را با موانع جدی مواجه ساخته است [4, 5]. از این رو، بررسی جامع مکانیسم‌های مولکولی بیماری و ارزیابی ظرفیت‌ها و محدودیت‌های راهکارهای درمانی نوظهور، از اهمیت ویژه‌ای در توسعه درمان‌های مؤثرتر برخوردار است. بر این اساس، هدف این مطالعه مروری، بررسی جامع مکانیسم‌های مولکولی دخیل در پاتوژنز دیستروفی عضلانی دوشن و تحلیل جدیدترین راهبردهای درمانی نوین است. در این راستا، ساختار و عملکرد ژن *DMD* و پروتئین دیستروفین، مسیرهای مولکولی مؤثر

1- Duchenne Muscular Dystrophy

2- Exon Skipping



در تخریب عضلانی و همچنین رویکردهای درمانی نوظهور شامل پرش اگزونی، ژن درمانی، ویرایش ژن و درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی مورد بررسی و ارزیابی قرار خواهند گرفت.

۲. یافته ها:

۱-۲. تظاهرات بالینی، درگیری چندسیستمی و سیر طبیعی دیستروفی عضلانی دوشن

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) یک بیماری عصبی-عضلانی پیشرونده و چندسیستمی است که علاوه بر عضلات اسکلتی، سیستم های قلبی، تنفسی و عصبی را نیز درگیر می کند. اگرچه نقص ژنتیکی بیماری از بدو تولد وجود دارد، تظاهرات بالینی معمولاً در سال های نخست زندگی ظاهر شده و به تدریج با افزایش سن و پیشرفت تخریب عضلانی شدت می یابد [8, 9].

۱-۲-۱. تظاهرات اولیه بیماری

نخستین علائم بیماری معمولاً بین ۲ تا ۵ سالگی ظاهر می شوند و اغلب شامل تأخیر در تکامل مهارت های حرکتی، دشواری در دویدن و پریدن، زمین خوردن های مکرر و ضعف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی هستند [4, 10]. یکی از یافته های بالینی شاخص در این مرحله، علامت گاورز^۱ است که به دلیل ضعف عضلات کمر بند لگنی هنگام برخاستن از زمین مشاهده می شود. راه رفتن اردکی شکل^۲، بزرگ شدگی کاذب عضلات ساق پا^۳ و تأخیر در رشد گفتار نیز از دیگر تظاهرات شایع اولیه بیماری به شمار می روند [8].

۱-۲-۲. پیشرفت بیماری در دوران مدرسه

با افزایش سن، ضعف عضلانی به صورت تدریجی تشدید شده و توانایی انجام فعالیت های روزمره کاهش می یابد. در این مرحله، بالا رفتن از پله ها، حفظ تعادل، برخاستن از وضعیت نشسته و راه رفتن مسافت های طولانی برای بیماران دشوارتر می شود. ضعف پیشرونده عضلات کمر بند لگنی و شانه ای به کاهش استقلال عملکردی منجر شده و اغلب بیماران بین ۸ تا ۱۲ سالگی توانایی راه رفتن مستقل خود را از دست داده و به استفاده از ویلچر وابسته می شوند [4, 11].

۱-۲-۳. عوارض اسکلتی-عضلانی در مراحل پیشرفته

در مراحل پیشرفته بیماری، کاهش تحرک و تخریب مداوم عضلات زمینه ساز بروز کانترکچرهای مفصلی، کوتاهی تاندون ها و بدشکلی های اسکلتی می شود. اسکولیوز از شایع ترین عوارض ارتوپدی در بیماران وابسته به ویلچر است و می تواند عملکرد

1- Gowers' sign
2- Waddling gait
3- Pseudohypertrophy



تنفسی را نیز تحت تأثیر قرار دهد [10]. علاوه بر این، جایگزینی تدریجی فیبرهای عضلانی با بافت چربی و فیبروتیک موجب کاهش شدید قدرت عضلانی و محدودیت فزاینده عملکرد حرکتی می‌شود [4].

۲-۱-۴. درگیری قلبی و تنفسی

با پیشرفت بیماری، عضله قلب و عضلات تنفسی نیز به‌طور فزاینده‌ای درگیر می‌شوند. کاردیومیوپاتی اتساعی، اختلال عملکرد بطن چپ، آریتمی‌های قلبی و نارسایی قلبی از مهم‌ترین تظاهرات قلبی DMD هستند و امروزه از علل اصلی مرگومیر بیماران محسوب می‌شوند [4,12]. از سوی دیگر، ضعف پیشرونده عضلات تنفسی موجب کاهش ظرفیت حیاتی ریه، اختلال در پاکسازی ترشحات راه‌های هوایی و افزایش خطر عفونت‌های تنفسی می‌شود. در مراحل پیشرفته، بسیاری از بیماران به حمایت تنفسی غیرتهاجمی یا تهاجمی نیاز پیدا می‌کنند [4, 9].

۲-۱-۵. تظاهرات عصبی، شناختی و رفتاری

اگرچه DMD در درجه نخست یک بیماری عضلانی محسوب می‌شود، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که سیستم عصبی مرکزی نیز در بخشی از بیماران درگیر می‌شود. اختلالات یادگیری، کاهش عملکرد شناختی، اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی (ADHD)، مشکلات رفتاری، تأخیر گفتاری و در برخی موارد اختلالات طیف اوتیسم با فراوانی بیشتری در بیماران مبتلا گزارش شده‌اند [4, 8]. این یافته‌ها با نقش ایزوفرم‌های مختلف دیستروفین در تکامل و عملکرد طبیعی مغز ارتباط دارند.

۲-۱-۶. پیش‌آگهی و سیر طبیعی بیماری

پیش از پیشرفت مراقبت‌های تخصصی، اکثر بیماران مبتلا به DMD در دهه دوم یا سوم زندگی بر اثر نارسایی تنفسی یا قلبی فوت می‌کردند. با این حال، توسعه رویکردهای چندرشته‌ای شامل درمان با کورتیکواستروئیدها، پایش منظم قلبی-تنفسی، توانبخشی تخصصی و استفاده از تجهیزات کمک‌تنفسی موجب افزایش چشمگیر امید به زندگی بیماران شده است. به‌گونه‌ای که امروزه بسیاری از مبتلایان تا دهه سوم و حتی چهارم زندگی به حیات خود ادامه می‌دهند [4, 13].

علاوه بر بیماران مبتلا، ناقلین مؤنث جهش‌های ژن DMD نیز ممکن است درجاتی از تظاهر بالینی را نشان دهند. مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۲۲ درصد از ناقلین دچار ضعف عضلانی و حدود ۸ درصد مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شوند. همچنین در صورت در نظر گرفتن تغییرات ساختاری قلب، میزان درگیری قلبی در ناقلین می‌تواند به حدود ۴۰ درصد برسد [14]. این یافته‌ها بر اهمیت پایش بالینی و قلبی ناقلین تأکید دارند (جدول ۱).

جدول ۱. تظاهرات بالینی و سیر پیشرفت دیستروفی عضلانی دوشن در مراحل مختلف زندگی

گروه سنی	تظاهرات عضلانی-حرکتی	تظاهرات شناختی و رفتاری	تظاهرات قلبی-تنفسی
اوایل کودکی (۲ تا ۵ سالگی)	تأخیر در تکامل حرکتی، ضعف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی، راه رفتن اردکی شکل، علامت گاورز، هیپرتروپی کاذب عضلات ساق پا	تأخیر گفتاری، مشکلات یادگیری اولیه	معمولاً درگیری قلبی-تنفسی آشکار مشاهده نمی‌شود
سنین مدرسه (۵ تا ۱۲ سالگی)	تشدید ضعف عضلانی، دشواری در دویدن و بالا رفتن از پله‌ها، زمین خوردن‌های مکرر، کاهش تدریجی استقلال حرکتی، از دست رفتن توانایی راه رفتن مستقل (معمولاً بین ۸ تا ۱۲ سالگی)	اختلالات یادگیری، نقص توجه و بیش‌فعالی (ADHD)، مشکلات رفتاری	معمولاً بدون علائم بالینی بارز؛ با این حال تغییرات اولیه قلبی ممکن است آغاز شوند
نوجوانی (۱۲ تا ۲۰ سالگی)	وابستگی به ویلچر، کانترکچرهای مفصلی، تحلیل پیشرونده عضلات، اسکولیوز (در حدود ۹۰٪ بیماران وابسته به ویلچر)	تداوم مشکلات شناختی و رفتاری در برخی بیماران	کاهش عملکرد عضلات تنفسی، اختلال بلع، شروع کاردیومیوپاتی و اختلالات عملکرد قلب
بزرگسالی (بیش از ۲۰ سال)	ناتوانی شدید حرکتی و وابستگی کامل به مراقبت‌های حمایتی	پایداری یا تشدید برخی اختلالات شناختی و روان‌شناختی	نارسایی تنفسی پیشرونده، کاردیومیوپاتی اتساعی، آریتمیها و نارسایی قلبی

۲-۲. راهبردهای درمانی کنونی و محدودیت‌های آن‌ها در دیستروفی عضلانی دوشن

دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) یک بیماری ژنتیکی پیشرونده و چندسیستمی است که مدیریت آن مستلزم رویکردی چندرشته‌ای و طولانی‌مدت است. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در مراقبت از بیماران، هنوز درمانی قطعی برای این بیماری وجود ندارد و راهبردهای درمانی کنونی عمدتاً بر کاهش سرعت پیشرفت بیماری، حفظ عملکرد عضلانی و بهبود کیفیت زندگی بیماران متمرکز هستند [4, 15].

۲-۲-۱. درمان با کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها، به‌ویژه پردنیزون^۱ و دفلازاکورت^۲، همچنان به‌عنوان درمان استاندارد و خط اول مدیریت DMD شناخته می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف طولانی‌مدت این داروها می‌تواند موجب افزایش مدت زمان حفظ توانایی راه رفتن، بهبود قدرت عضلانی، کاهش سرعت پیشرفت ضعف عضلانی و تأخیر در بروز عوارض اسکلتی-عضلانی شود. علاوه بر این، کورتیکواستروئیدها در حفظ عملکرد تنفسی و قلبی و کاهش سرعت پیشرفت اسکولیوز نیز نقش مؤثری ایفا می‌کنند [13, 15, 16].

با وجود مزایای بالینی، استفاده طولانی‌مدت از کورتیکواستروئیدها با عوارض جانبی قابل توجهی همراه است. افزایش وزن، کوتاهی قد، کاهش تراکم استخوان و پوکی استخوان، اختلالات متابولیک، آب‌مروارید، تغییرات رفتاری و افزایش خطر شکستگی از مهم‌ترین عوارض گزارش‌شده هستند. این عوارض می‌توانند تبعیت درمانی بیماران را کاهش داده و اثربخشی بلندمدت درمان را تحت تأثیر قرار دهند [17, 18, 19].

۲-۲-۲. مراقبت‌های حمایتی چندرشته‌ای

پیشرفت چشمگیر در طول عمر بیماران مبتلا به DMD در دهه‌های اخیر تا حد زیادی مرهون توسعه مراقبت‌های حمایتی چندرشته‌ای بوده است. این رویکرد شامل همکاری متخصصان نورولوژی، قلب، ریه، ارتوپدی، توانبخشی، تغذیه و ژنتیک برای مدیریت عوارض چندسیستمی بیماری است [15].

مراقبت‌های تنفسی از ارکان اصلی این رویکرد محسوب می‌شوند و شامل پایش منظم عملکرد ریوی، استفاده از تکنیک‌های پاک‌سازی راه‌های هوایی و بهره‌گیری از تهویه غیرتهاجمی در مراحل پیشرفته بیماری هستند. همچنین پایش دوره‌ای عملکرد قلب و استفاده زودهنگام از داروهای کاردیومحافظ نظیر مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بتابلوکرها می‌تواند روند پیشرفت کاردیومیوپاتی را کند کرده و بقای بیماران را افزایش دهد [13, 15]. علاوه بر این، مداخلات ارتوپدی، فیزیوتراپی، کاردرمانی، پیشگیری از پوکی استخوان، اصلاح وضعیت تغذیه‌ای و حمایت‌های روان‌شناختی از اجزای ضروری مراقبت جامع بیماران محسوب می‌شوند و نقش مهمی در حفظ استقلال عملکردی و ارتقای کیفیت زندگی آنان دارند [4].

۲-۲-۳. محدودیت‌های درمان‌های موجود

با وجود بهبود قابل توجه پیامدهای بالینی بیماران، درمان‌های موجود عمدتاً ماهیت حمایتی دارند و قادر به اصلاح علت ژنتیکی بیماری نیستند. کورتیکواستروئیدها اگرچه روند پیشرفت بیماری را کند می‌کنند، اما موجب توقف تخریب عضلانی یا بازگرداندن عملکرد طبیعی دیستروفین نمی‌شوند. از سوی دیگر، مراقبت‌های حمایتی نیز بیشتر بر مدیریت عوارض متمرکز هستند و تأثیر محدودی بر روند مولکولی بیماری دارند [4].

1- Prednisone
 2- Deflazacort

بنابراین، نیاز به توسعه راهبردهای درمانی هدفمند که بتوانند نقص ژنتیکی زمینه‌ای را اصلاح کرده یا تولید دیستروفین عملکردی را بازیابی کنند، همچنان یکی از مهم‌ترین اولویت‌های پژوهشی در حوزه DMD محسوب می‌شود. این ضرورت، زمینه‌ساز ظهور رویکردهای نوینی نظیر پرس اگزونی، ژن درمانی، ویرایش ژنوم و درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی شده است که در سال‌های اخیر توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند [4, 5].

۳-۲. چالش‌های زیستی و فناورانه در توسعه درمان‌های مولکولی دیستروفی عضلانی دوشن

پیشرفت‌های چشمگیر در زیست‌شناسی مولکولی، ژنتیک و فناوری‌های ویرایش ژن طی دو دهه اخیر، افق‌های جدیدی را برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) گشوده است. راهبردهایی نظیر ژن درمانی، پرس اگزونی، ویرایش ژنوم مبتنی بر CRISPR/Cas9 و درمان‌های RNA-محور با هدف اصلاح علت مولکولی بیماری طراحی شده‌اند. با وجود نتایج امیدوارکننده در مطالعات پیش‌بالینی و برخی کارآزمایی‌های بالینی، موانع زیستی و فناورانه متعددی همچنان کاربرد گسترده و موفقیت بلندمدت این رویکردها را محدود می‌کنند [19, 20].

۳-۲-۱. چالش‌های مربوط به سامانه‌های انتقال ژن

یکی از مهم‌ترین موانع ژن درمانی DMD، اندازه بسیار بزرگ ژن DMD است. این ژن با بیش از ۲.۲ میلیون جفت‌باز و ۷۹ اگزون، بزرگ‌ترین ژن شناخته‌شده در ژنوم انسان محسوب می‌شود و ظرفیت بسته‌بندی آن از توان اکثر ناقل‌های ویروسی فراتر است. به همین دلیل، در بسیاری از راهبردهای ژن درمانی از نسخه‌های کوتاه‌شده‌ای از ژن دیستروفین موسوم به میکرودیستروفین یا مینی دیستروفین استفاده می‌شود. اگرچه این راهکار امکان انتقال ژن را فراهم می‌کند، اما نگرانی‌هایی در خصوص حفظ کامل عملکرد زیستی پروتئین تولیدشده همچنان وجود دارد [4, 20]. در حال حاضر، ناقل‌های ویروسی آدنو-مرتبط (AAV) پرکاربردترین سامانه انتقال ژن در درمان DMD محسوب می‌شوند. با این حال، پاسخ‌های ایمنی علیه ناقل یا پروتئین بیان‌شده، محدودیت ظرفیت انتقال ژن، سمیت کبدی^۱، سمیت ایمنی^۲ و کاهش پایداری بیان ژن از جمله چالش‌های مهم این فناوری به شمار می‌روند [19, 20].

۳-۲-۲. ناهمگونی ژنتیکی و محدودیت درمان‌های هدفمند

بیش از ۷۰۰۰ جهش مختلف در ژن DMD شناسایی شده است که شامل حذف‌ها، اضافه‌شدگی‌ها، جهش‌های نقطه‌ای و تغییرات پیچیده ساختاری می‌شوند. این ناهمگونی ژنتیکی گسترده سبب شده است که طراحی یک درمان واحد و فراگیر برای تمامی بیماران امکان‌پذیر نباشد [21]. برای مثال، فناوری پرس اگزونی با استفاده از الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس (ASOs) تلاش می‌کند چارچوب خوانش ژن را بازسازی کرده و تولید دیستروفین نیمه‌عملکردی را امکان‌پذیر سازد. با وجود موفقیت نسبی این رویکرد، هر دارو تنها برای گروه محدودی از بیماران دارای جهش‌های خاص قابل استفاده است و میزان بازیابی دیستروفین نیز معمولاً محدود باقی می‌ماند [5, 18].

1- Hepatotoxicity
 2- Immunotoxicity

۳-۳-۲. چالش‌های ایمنی و اثربخشی بلندمدت

یکی دیگر از دغدغه‌های اساسی در توسعه درمان‌های نوین، ارزیابی ایمنی و پایداری اثرات درمانی در بلندمدت است. در فناوری‌های ویرایش ژنوم، احتمال ایجاد تغییرات ناخواسته در سایر نواحی ژنوم^۱ همچنان یکی از نگرانی‌های مهم محسوب می‌شود. علاوه بر این، مشخص نیست که بیان طولانی‌مدت ژن اصلاح‌شده تا چه اندازه قادر به جلوگیری از پیشرفت بیماری در طول عمر بیمار خواهد بود [20]. از سوی دیگر، ماهیت پیشرونده DMD موجب می‌شود که بخشی از بافت عضلانی در زمان آغاز درمان به‌طور برگشت‌ناپذیر تخریب شده باشد. بنابراین حتی در صورت موفقیت درمان‌های ژنتیکی، بازگرداندن کامل عملکرد عضلات آسیب‌دیده همواره امکان‌پذیر نخواهد بود [4].

۴-۳-۲. چالش‌های اقتصادی و دسترسی بالینی

علاوه بر موانع علمی، هزینه بسیار بالای تولید، ذخیره‌سازی و تجویز درمان‌های ژنی از دیگر محدودیت‌های مهم به شمار می‌رود. بسیاری از درمان‌های نوین DMD در حال حاضر جزو گران‌ترین مداخلات پزشکی جهان محسوب می‌شوند و دسترسی به آن‌ها در بسیاری از کشورها با محدودیت‌های جدی مواجه است. این مسئله ضرورت توسعه فناوری‌های مقرون‌به‌صرفه‌تر و ایجاد زیرساخت‌های مناسب برای دسترسی عادلانه بیماران به درمان را برجسته می‌سازد [5]. در مجموع، اگرچه درمان‌های مولکولی نوین چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای برای اصلاح علت ژنتیکی DMD فراهم کرده‌اند، رفع چالش‌های مربوط به انتقال ژن، ناهمگونی جهشی، ایمنی، اثربخشی بلندمدت و هزینه‌های درمانی همچنان از پیش‌نیازهای اصلی برای کاربرد گسترده و موفق این فناوری‌ها در بالین بیماران محسوب می‌شود.

جدول ۲. مهم‌ترین درمان‌های مولکولی نوین دیستروفی عضلانی دوشن و چالش‌های پیش روی آن‌ها

مهم‌ترین محدودیت‌ها	مزیت بالقوه	مکانیسم درمان	راهبرد درمانی
محدودیت ظرفیت ناقل، پاسخ ایمنی، سمیت کبدی و هزینه بالا	بازیابی نسبی بیان دیستروفین	انتقال ژن مینی‌دیستروفین یا میکرودیستروفین به سلول‌های عضلانی	ژن درمانی مبتنی بر AAV
اثربخشی محدود و وابستگی به نوع جهش	تولید دیستروفین نیمه عملکردی	استفاده از الیگونوکلوئوتیدهای آنتی-سنس برای اصلاح چارچوب خوانش	پرش اگزونی
اثرات خارج از هدف، چالش‌های ایمنی و انتقال ژن	امکان اصلاح علت ژنتیکی بیماری	اصلاح مستقیم جهش‌های بیماری‌زا در ژن DMD	ویرایش ژنوم CRISPR/Cas9
نیاز به تجویز مکرر و پایداری محدود اثر درمانی	هدف‌گیری اختصاصی جهش‌ها	تنظیم بیان ژن یا RNA معیوب	درمان‌های RNA-محور

1- Off-target effects

۴-۲. مکانیسم‌های مولکولی و پاتوفیزیولوژی تخریب عضلانی در دیستروفی عضلانی دوشن

پیشرفت دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) حاصل مجموعه‌ای از رویدادهای مولکولی و سلولی به‌هم‌پیوسته است که در پی فقدان پروتئین دیستروفین آغاز می‌شوند. این فرایندها شامل ناپایداری غشای سلولی، اختلال هموستاز کلسیم، استرس اکسیداتیو، التهاب مزمن و تخریب پیشرونده فیبرهای عضلانی هستند که در نهایت به جایگزینی بافت عضلانی توسط بافت فیبروتیک و چربی منجر می‌شوند [4, 22].

۴-۲-۱. اختلال در کمپلکس دیستروفین-گلیکوپروتئین و ناپایداری غشای سلولی

دیستروفین یکی از اجزای اصلی کمپلکس دیستروفین-گلیکوپروتئین^۱ (DGC) است که ارتباط مکانیکی میان رشته‌های اکتین سیتواسکلتی و ماتریکس خارج سلولی را برقرار می‌کند. این کمپلکس از طریق تعامل با دیستروگلیکان‌ها و سارکوگلیکان‌ها نقش مهمی در حفظ یکپارچگی سارکولما در هنگام انقباض عضلانی ایفا می‌کند. فقدان دیستروفین موجب بی‌ثباتی مکانیکی غشای سلول عضلانی و افزایش آسیب‌پذیری آن در برابر تنش‌های مکانیکی می‌شود [22, 23]. در نتیجه این ناپایداری، نفوذپذیری غشای سلول افزایش یافته و ورود غیرطبیعی یون‌ها و مولکول‌های خارج سلولی، به‌ویژه یون کلسیم، تسهیل می‌شود. این پدیده یکی از نخستین رویدادهای پاتوژنتیک در DMD محسوب می‌شود و نقش محوری در آغاز تخریب عضلانی دارد [24].

۴-۲-۲. اختلال هموستاز کلسیم و فعال شدن مسیرهای تخریبی

افزایش نفوذپذیری سارکولما و فعال شدن کانال‌های یونی حساس به کشش موجب ورود بیش از حد کلسیم به سیتوزول می‌شود. افزایش غیرطبیعی کلسیم داخل سلولی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین محرک‌های تخریب عضلانی شناخته می‌شود، زیرا مجموعه‌ای از مسیرهای آسیب‌زا را فعال می‌کند [25]. از مهم‌ترین پیامدهای افزایش کلسیم داخل سلولی می‌توان به فعال شدن آنزیم‌های پروتئولیتیک وابسته به کلسیم، به‌ویژه کالپائین‌ها، اشاره کرد. این آنزیم‌ها موجب تخریب پروتئین‌های ساختاری سلول عضلانی شده و روند تحلیل عضلانی را تسریع می‌کنند. علاوه بر این، اختلال هموستاز کلسیم عملکرد میتوکندری را مختل کرده و مرگ سلولی از طریق نکروز و آپوپتوز را تشدید می‌کند [26].

۴-۲-۳. استرس اکسیداتیو و نقش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۲

گونه‌های فعال اکسیژن از دیگر عوامل کلیدی در پاتوژنز DMD هستند. افزایش ورود کلسیم به سلول، تولید ROS را در میتوکندری و سایر سامانه‌های اکسیداتیو افزایش می‌دهد. ROS علاوه بر آسیب مستقیم به پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA، موجب فعال شدن بیشتر کانال‌های یونی حساس به کشش شده و ورود کلسیم را تشدید می‌کنند. این تعامل متقابل میان

1- Dystrophin-Glycoprotein Complex

2- Reactive Oxygen Species

افزایش کلسیم و تولید ROS یک چرخه بازخورد مثبت ایجاد می‌کند که به تشدید آسیب سلولی، ناپایداری غشایی و پیشرفت بیماری منجر می‌شود. از این رو، استرس اکسیداتیو یکی از اهداف بالقوه درمان‌های نوین در DMD محسوب می‌شود [24].

۲-۴-۴. التهاب مزمن و مشارکت سلول‌های ایمنی

تخریب مداوم فیبرهای عضلانی موجب فعال شدن پاسخ‌های التهابی مزمن می‌شود. در مراحل اولیه، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای حذف بقایای سلولی به بافت عضلانی مهاجرت می‌کنند؛ اما در DMD این پاسخ التهابی به‌طور مزمن ادامه یافته و به یکی از عوامل اصلی تخریب بافتی تبدیل می‌شود [27]. نوتروفیل‌ها با آزادسازی مایلوپراکسیداز، الاستاز و سیتوکین‌های پیش‌التهابی موجب افزایش استرس اکسیداتیو و تشدید آسیب عضلانی می‌شوند. همچنین ماکروفاژهای التهابی با ترشح فاکتورهای فیبروزیک و سایتوکاین‌های التهابی، روند فیروز و جایگزینی بافت عضلانی با بافت همبند را تسریع می‌کنند [27].

۲-۴-۵. آسیب ناشی از کشش و پیشرفت تخریب عضلانی

عضلات دیستروفیک نسبت به انقباضات اکسنتریک^۱ حساسیت بالایی دارند. در این نوع انقباض، عضله همزمان با ایجاد نیرو کشیده می‌شود و فشار مکانیکی قابل توجهی به سارکولمای ناپایدار وارد می‌گردد. این وضعیت موجب ایجاد میکرولزیون‌های غشایی، افزایش ورود کلسیم و فعال شدن بیشتر مسیرهای تخریبی می‌شود [24, 28]. در ادامه، نشت پروتئین‌های داخل سلولی، نکرز فیبرهای عضلانی و فعال شدن پاسخ‌های التهابی، چرخه تخریب و بازسازی ناکارآمد را تشدید می‌کنند که مشخصه اصلی پیشرفت بیماری است [26].

۲-۴-۶. فیروز و نارسایی بازسازی عضلانی

در شرایط طبیعی، سلول‌های ماهواره‌ای عضله نقش مهمی در بازسازی بافت آسیب‌دیده دارند؛ اما در DMD به دلیل تخریب مداوم عضلات، ظرفیت بازسازی به تدریج کاهش می‌یابد. در نتیجه، بافت عضلانی عملکردی به‌صورت پیش‌رونده با بافت چربی و فیبروتیک جایگزین می‌شود [28]. فیروز پیش‌رونده نه‌تنها موجب کاهش قدرت عضلانی می‌شود، بلکه عملکرد عضلات اسکلتی، قلبی و تنفسی را نیز مختل می‌کند. این فرایند یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد ناتوانی شدید و مرگ زودرس در بیماران مبتلا به DMD محسوب می‌شود [4, 29].

۲-۵. مکانیسم‌های مولکولی درگیری قلبی-تنفسی در دیستروفی عضلانی دوشن

درگیری قلبی و تنفسی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی و مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) محسوب می‌شود. اگرچه بیماری در ابتدا با ضعف عضلات اسکلتی تظاهر می‌یابد، اما فقدان پروتئین

1- Eccentric Contractions

دیستروفین به تدریج عضله قلب و عضلات تنفسی را نیز درگیر می‌کند و زمینه را برای بروز کاردیومیوپاتی و نارسایی تنفسی فراهم می‌سازد [30, 31].

۱-۵-۲. مبانی مولکولی آسیب قلبی

دیستروفین در کاردیومیوسیت‌ها بخشی از کمپلکس دیستروفین-گلیکوپروتئین است که با اتصال اسکلت سلولی به ماتریکس خارج سلولی، پایداری مکانیکی سارکولما را حفظ می‌کند. فقدان این پروتئین موجب شکنندگی غشای سلول‌های قلبی و افزایش حساسیت آن‌ها به آسیب‌های ناشی از انقباض می‌شود [32]. اختلال در یکپارچگی غشایی سبب افزایش ورود یون کلسیم به داخل کاردیومیوسیت‌ها شده و مسیرهای متعددی از آسیب سلولی را فعال می‌کند. افزایش کلسیم داخل سلولی موجب فعال شدن پروتئازهای وابسته به کلسیم، اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و در نهایت مرگ سلولی می‌شود [33, 34]. همزمان، کاهش موضعی نیتریک‌اکسید سنتاز نورونی (nNOS) و افزایش فعالیت نیتریک‌اکسید سنتاز القایی (iNOS) موجب اختلال در تنظیم نیتریک‌اکسید، تشدید استرس نیتروژاتیو و افزایش بیشتر بار کلسیمی سلول می‌شود [34].

۲-۵-۲. نقش استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی

مطالعات نشان داده‌اند که اختلال عملکرد میتوکندری یکی از اجزای کلیدی پاتوژنز قلبی در DMD است. افزایش تولید ROS همراه با کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول موجب آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA میتوکندریایی می‌شود. این فرآیند نه تنها تولید انرژی را مختل می‌کند، بلکه چرخه‌ای خودتقویت‌کننده از آسیب سلولی و مرگ کاردیومیوسیت‌ها ایجاد می‌نماید [4, 24, 35].

۳-۵-۲. پیشرفت کاردیومیوپاتی در DMD

مرگ تدریجی کاردیومیوسیت‌ها با جایگزینی آن‌ها توسط بافت فیبروتیک همراه است. تجمع پیشرونده فیبروز، به‌ویژه در دیواره خلفی-جانبی بطن چپ، موجب کاهش عملکرد انقباضی قلب و در نهایت ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شود [36]. بر خلاف عضلات اسکلتی که ظرفیت محدودی برای بازسازی دارند، قلب توان بازسازی ناچیزی دارد؛ بنابراین آسیب‌های تجمعی در طول زمان به افت عملکرد قلبی منجر می‌شوند [4]. شیوع کاردیومیوپاتی با افزایش سن به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و بیش از ۹۰ درصد بیماران بزرگسال مبتلا به DMD درجاتی از درگیری قلبی را نشان می‌دهند [4]. در مراحل پیشرفته، آریتمی‌های دهلیزی و بطنی، نارسایی قلبی و گاه پرفشاری خون ریوی نیز مشاهده می‌شود [37].

۴-۵-۲. مکانیسم‌های مولکولی درگیری تنفسی

درگیری تنفسی در DMD عمدتاً ناشی از تخریب پیشرونده عضلات تنفسی شامل دیافراگم، عضلات بین‌دنده‌ای و عضلات کمکی تنفس است. همانند عضلات اسکلتی و قلبی، فقدان دیستروفین در این عضلات موجب ناپایداری غشایی، اختلال

هموستاز کلسیم و فعال شدن مسیرهای التهابی و اکسیداتیو می شود [31,34]. ضعف تدریجی عضلات تنفسی موجب کاهش ظرفیت حیاتی ریه، اختلال در تهویه مؤثر و کاهش توانایی پاک سازی ترشحات تنفسی می شود. در نتیجه، بیماران مستعد عفونت های مکرر تنفسی، هیپوونتیلیاسیون شبانه و اختلالات تنفسی مرتبط با خواب خواهند بود [31].

۵-۲. ارتباط متقابل قلب و ریه در پیشرفت بیماری

درگیری قلبی و تنفسی در DMD دو فرآیند مستقل نیستند، بلکه ارتباط پاتوفیزیولوژیک نزدیکی با یکدیگر دارند. کاهش عملکرد تنفسی و هیپوونتیلیاسیون مزمن می تواند باعث هیپوکسی و افزایش بار کاری قلب شود، در حالی که اختلال عملکرد قلبی نیز اکسیژن رسانی بافتی را کاهش داده و ضعف عضلانی و تنفسی را تشدید می کند [37]. بهبود مراقبت های تنفسی در دهه های اخیر موجب افزایش طول عمر بیماران شده است. با این حال، با کاهش مرگومیر ناشی از نارسایی تنفسی، کاردیومیوپاتی به عامل غالب مرگومیر در بسیاری از بیماران تبدیل شده است [30, 38]. این موضوع اهمیت توسعه درمان هایی را نشان می دهد که علاوه بر عضلات اسکلتی، عضله قلب و سیستم تنفسی را نیز به طور همزمان هدف قرار دهند.

۶-۲. درمان های مولکولی نوین و چشم اندازهای آینده

پیشرفت چشمگیر دانش ژنتیک مولکولی و فناوری های مهندسی ژن در دو دهه اخیر، رویکرد درمانی دیستروفی عضلانی دوشن را از درمان های صرفاً حمایتی به سمت درمان های هدفمند مولکولی سوق داده است. برخلاف درمان های متداول که عمدتاً بر کاهش علائم و کند کردن روند پیشرفت بیماری تمرکز دارند، درمان های مولکولی نوین با هدف اصلاح علت ژنتیکی بیماری یا جبران پیامدهای ناشی از فقدان دیستروفین طراحی شده اند. این راهبردها شامل پرش اگزونی، ژن درمانی مبتنی بر میکرو-دیستروفین، ویرایش ژن با فناوری CRISPR/Cas9، درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی و رویکردهای دارویی هدفمند هستند که هر یک ظرفیت قابل توجهی برای تغییر سیر طبیعی بیماری نشان داده اند [4, 5].

۱-۶-۲. پرش اگزونی

پرش اگزونی یکی از نخستین درمان های مولکولی تأیید شده برای DMD است که با استفاده از الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس (ASOs)، الگوی پیرایش پیش mRNA را تغییر می دهد. این فناوری با حذف هدفمند اگزون های دارای جهش، چارچوب خوانش ژن DMD را بازسازی کرده و امکان تولید شکل کوتاه تر اما نیمه عملکردی دیستروفین را فراهم می کند. وضعیتی که از نظر بالینی به فنوتیپ خفیف تر دیستروفی عضلانی بکر شباهت دارد [39, 5]. داروهایی نظیر ایتلیرسن^۱، گولودیرسن^۲، ویلتولارسن^۳ و کاسیمرسن^۴ برای گروه های خاصی از بیماران دارای جهش های قابل هدف گیری تأیید شده اند.

1- Eteplirsen
 2- Golodirsen
 3- Viltolarsen
 4- Casimersen

با وجود موفقیت نسبی در افزایش سطح دیستروفین، میزان تولید پروتئین همچنان محدود بوده و اثربخشی درمان به نوع جهش ژنتیکی و استمرار مصرف دارو وابسته است [4, 5].

۲-۶-۲. ژن درمانی مبتنی بر میکرو-دیستروفین

یکی از امیدبخش‌ترین راهبردهای درمانی DMD، انتقال نسخه‌های مهندسی‌شده ژن دیستروفین به سلول‌های عضلانی از طریق ناقل‌های ویروسی آدنو-مرتبط (AAV) است. از آنجا که ژن DMD با طول تقریبی ۲.۴ مگاباز بزرگ‌ترین ژن شناخته‌شده در ژنوم انسان محسوب می‌شود، انتقال نسخه کامل آن از طریق وکتورهای ویروسی امکان‌پذیر نیست. بنابراین پژوهشگران نسخه‌های کوتاه‌شده‌ای موسوم به میکرو-دیستروفین یا مینی-دیستروفین را طراحی کرده‌اند که قابلیت بسته‌بندی در ناقل‌های AAV را دارند [4, 20]. مطالعات بالینی اولیه نشان داده‌اند که ژن درمانی مبتنی بر میکرو-دیستروفین می‌تواند موجب افزایش بیان دیستروفین، بهبود عملکرد حرکتی و کاهش سرعت تخریب عضلانی شود. با این حال، پاسخ‌های ایمنی علیه ناقل ویروسی یا پروتئین تولیدشده، سمیت کبدی، محدودیت دوز درمانی و عدم تداوم طولانی مدت بیان ژن از جمله چالش‌های مهم این رویکرد محسوب می‌شوند [19, 20].

۲-۶-۳. ویرایش ژن با فناوری CRISPR/Cas9

فناوری CRISPR/Cas9 افق جدیدی در درمان بیماری‌های تک‌ژنی از جمله DMD گشوده است. این سامانه با ایجاد برش‌های اختصاصی در DNA، امکان حذف اگزون‌های جهش‌یافته، اصلاح جهش‌های نقطه‌ای و بازگرداندن چارچوب خوانش ژن را فراهم می‌کند. مطالعات انجام‌شده در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که ویرایش موفق ژن DMD می‌تواند منجر به بازیابی پایدار بیان دیستروفین و بهبود قابل‌توجه عملکرد عضلانی شود [5, 6]. با وجود این دستاوردها، موانعی نظیر ایجاد جهش‌های ناخواسته، چالش‌های مربوط به رسانش مؤثر سامانه ویرایش ژن به تمامی عضلات بدن، ملاحظات ایمنی بلندمدت و مسائل اخلاقی مرتبط با ویرایش ژنوم همچنان از کاربرد گسترده بالینی این فناوری جلوگیری می‌کنند [6].

۲-۶-۴. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی نیز به‌عنوان ابزاری بالقوه برای بازسازی عضلات آسیب‌دیده مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف این راهبرد، جایگزینی فیبرهای عضلانی تخریب‌شده با سلول‌های دارای توانایی تمایز به سلول‌های عضلانی سالم است. انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های ماهواره‌ای عضلانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [4]. اگرچه نتایج اولیه امیدوارکننده بوده است، اما چالش‌هایی مانند بقای پایین سلول‌های پیوندی، مهاجرت محدود به عضلات هدف، پاسخ‌های ایمنی میزبان و خطر تمایز نامطلوب سلولی، هنوز مانع تبدیل این روش به یک درمان استاندارد شده‌اند [18].

۵-۶-۲. درمان‌های دارویی هدفمند و تعدیل‌کننده مسیرهای بیماری

علاوه بر اصلاح مستقیم نقص ژنتیکی، پژوهشگران در حال توسعه داروهایی هستند که مسیرهای پاتولوژیک ثانویه بیماری را هدف قرار می‌دهند. این درمان‌ها شامل مهار التهاب مزمن، کاهش استرس اکسیداتیو، مهار فیبروز عضلانی، تنظیم هموستاز کلسیم و بهبود عملکرد میتوکندری هستند. برخی از این ترکیبات توانسته‌اند در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی اولیه موجب کاهش تخریب عضلانی و بهبود عملکرد حرکتی شوند [27, 8]. مطالعات اخیر همچنین نقش مسیرهای اتوفاژی و تنظیم‌کننده‌های مولکولی جدید را در پاتوژنز DMD برجسته کرده‌اند. به عنوان نمونه، مهار ژن *ARHGEF3* در مدل‌های حیوانی با بهبود عملکرد اتوفاژی و افزایش کیفیت عضلات همراه بوده است که می‌تواند به توسعه نسل جدیدی از درمان‌های هدفمند منجر شود [40].

۶-۶-۲. چشم‌اندازهای آینده

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، هنوز هیچ درمان قطعی برای DMD وجود ندارد و اکثر راهبردهای نوین با محدودیت‌هایی نظیر ناهمگونی گسترده جهش‌های ژن DMD، چالش‌های رسانش درمان، هزینه‌های بالا و نگرانی‌های ایمنی مواجه هستند. با این حال، ترکیب فناوری‌های نوظهور نظیر ژن درمانی، ویرایش ژن، سلول درمانی و پزشکی دقیق، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای را برای درمان این بیماری ترسیم کرده است [4, 5]. به نظر می‌رسد آینده درمان DMD در گرو توسعه رویکردهای چندوجهی و شخصی‌سازی شده باشد؛ رویکردهایی که ضمن اصلاح نقص ژنتیکی اولیه، مسیرهای ثانویه آسیب عضلانی، قلبی و تنفسی را نیز به طور هم‌زمان هدف قرار دهند. چنین راهبردی می‌تواند نه تنها طول عمر بیماران را افزایش دهد، بلکه کیفیت زندگی آنان را نیز به طور چشمگیری بهبود بخشد.

۳. نتیجه‌گیری

دیستروفی عضلانی دوشن یکی از پیچیده‌ترین بیماری‌های ژنتیکی عضلانی است که در اثر جهش‌های ژن DMD و فقدان پروتئین دیستروفین ایجاد می‌شود. شواهد موجود نشان می‌دهند که نقش دیستروفین فراتر از یک پروتئین ساختاری ساده بوده و در حفظ یکپارچگی غشای سلول‌های عضلانی، تنظیم هموستاز کلسیم، پایداری سیگنال‌های سلولی و محافظت از عضله در برابر تنش‌های مکانیکی اهمیت اساسی دارد. فقدان این پروتئین موجب فعال شدن شبکه‌ای از فرایندهای پاتولوژیک شامل افزایش نفوذپذیری سارکولما، اختلال تنظیم کلسیم، استرس اکسیداتیو، التهاب مزمن، فعال شدن پروتازها، فیبروز پیشرونده و نارسایی بازسازی عضلانی می‌شود که در نهایت به تخریب گسترده عضلات اسکلتی، قلبی و تنفسی منجر می‌گردد. مرور مطالعات نشان داد که درگیری قلبی و تنفسی بخش جدایی‌ناپذیر پاتوژنز DMD بوده و سهم عمده‌ای در کاهش کیفیت زندگی و مرگومیر بیماران دارد. از این رو، درک ارتباط متقابل میان آسیب عضلانی، کاردیومیوپاتی و نارسایی تنفسی برای طراحی راهبردهای درمانی مؤثر ضروری است. اگرچه مراقبت‌های حمایتی و درمان با کورتیکواستروئیدها



توانسته‌اند سیر پیشرفت بیماری را کند کرده و امید به زندگی بیماران را افزایش دهند، این رویکردها قادر به اصلاح علت ژنتیکی زمینه‌ای بیماری نیستند.

پیشرفت‌های اخیر در حوزه پزشکی مولکولی، چشم انداز درمان DMD را به‌طور قابل توجهی تغییر داده است. راهبردهایی نظیر پرش اگزونی، ژن‌درمانی مبتنی بر میکرو-دیستروفین، ویرایش ژن با فناوری CRISPR/Cas9، سلول‌درمانی و داروهای هدفمند، امکان مداخله مستقیم در مکانیسم‌های مولکولی بیماری را فراهم کرده‌اند. با این حال، چالش‌هایی همچون ناهمگونی گسترده جهش‌های ژن DMD، محدودیت سامانه‌های انتقال ژن، پاسخ‌های ایمنی، نگرانی‌های ایمنی بلندمدت و هزینه‌های بالای درمان، همچنان موانع مهمی در مسیر کاربرد گسترده این فناوری‌ها محسوب می‌شوند.

در مجموع، آینده درمان دیستروفی عضلانی دوشن به توسعه رویکردهای چندوجهی و شخصی‌سازی شده وابسته است. رویکردهایی که علاوه بر اصلاح نقص ژنتیکی اولیه، مسیرهای ثانویه دخیل در تخریب عضلانی، التهاب، استرس اکسیداتیو، فیبروز و درگیری قلبی-تنفسی را نیز به‌صورت هم‌زمان هدف قرار دهند. تلفیق فناوری‌های نوین ژن‌درمانی، ویرایش ژنوم، سلول‌درمانی و پزشکی دقیق این امید را ایجاد کرده است که در آینده نه‌تنها روند پیشرفت بیماری مهار شود، بلکه امکان دستیابی به درمان‌های پایدارتر و مؤثرتر برای بیماران مبتلا به دیستروفی عضلانی دوشن فراهم گردد.

مراجع

1. Mendell, J. R., et al. (2012). Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *New England Journal of Medicine*, 363(15), 1429–1437.
2. Elangovan, N., and Dickson, G. (2021). Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases*, 8(s2), S303-S316.
3. Grounds, M. D., Radley, H. G., Lynch, G. S., Nagaraju, K., and De Luca, A. (2013). Towards developing standard operating procedures for preclinical testing in Duchenne muscular dystrophy. *American Journal of Pathology*, 182(1), 1–7.
4. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., and Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 13.
5. Aartsma-Rus, A., and Krieg, A. M. (2023). FDA approvals for Duchenne muscular dystrophy: are we moving the needle? *Molecular Therapy*, 31(1), 1–3.
6. Chwalenia, K., Wood, M. J., and Roberts, T. C. (2025). Progress and prospects in antisense oligonucleotide-mediated exon skipping therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of muscle research and cell motility*, 1-8.
7. Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F., and Manzur, A. Y. (2016). Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
8. Aartsma-Rus, A., Hegde, M., Ben-Omran, T., Buccella, F., Ferlini, A., Gallano, P., ... & Nelson, S. F. (2019). Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of pediatrics*, 204, 305-313.



9. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B., & Bushby, K. (2016). The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 53(3), 145-151.
10. Palmieri, B., & Sblendorio, V. (2006). Duchenne muscular dystrophy: rational basis, state of the art. *Recenti Progressi in Medicina*, 97(9), 441-447
11. Limback, K. A., Jacobus, W. D., Wiggins-McDaniel, A., Newman, R. E., & White, R. A. (2022). A comprehensive review of Duchenne muscular dystrophy: genetics, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Biotechnology Journal International*, 26(6).
12. Meyer-Szary, J., & Mikulski, S. (2024). Current understanding of Duchenne muscular dystrophy—a purported interview with a purported expert. *Cardiology Journal*, 31(3), 367-368
13. Mah, J. K. (2016). Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1795-1807.
14. Hoogerwaard, E. M., Bakker, E., Ippel, P. F., Oosterwijk, J. C., Majoor-Krakauer, D. F., Leschot, N., ... & de Visser, M. (1999). Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *The Lancet*, 353(9170), 2116-2119.
15. Patterson, G., Conner, H., Groneman, M., Blavo, C., & Parmar, M. S. (2023). Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach. *European Journal of Pharmacology*, 947, 175675.
16. BEYTÍA, M. D. L. A., Vry, J., & Kirschner, J. (2012). Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myologica*, 31(1), 4.
17. Wagner, K. R., Lechtzin, N., & Judge, D. P. (2007). Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1772(2), 229-237.
18. Shaik, T., Sirisha, S. N. V. L., & Akhila, P. (2025). Duchenne Muscular Dystrophy: Therapies, Challenges and Research Frontiers. *Asian Journal of advances in Medical Science*, 7(1).
19. Kurshakova, E. V., Levchenko, O. A., & Lavrov, A. V. (2025). Challenges in developing gene therapy against Duchenne muscular dystrophy. *Genes & Cells*, 20(1), 18-30.
20. Jaber, A., Palmieri, L., Gicquel, E., Richard, I., & Israeli, D. (2024). Advances and Challenges in Microdystrophin gene therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: Progress and future directions. *Médecine/Sciences*, 40, 46-51.
21. Falzarano, M. S., Scotton, C., Passarelli, C., & Ferlini, A. (2015). Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*, 20(10), 18168-18184.
22. Petrof, B. J., Shrager, J. B., Stedman, H. H., Kelly, A. M., & Sweeney, H. L. (1993). Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(8), 3710-3714.
23. Ervasti, J. M., & Campbell, K. P. (1993). A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *The Journal of cell biology*, 122(4), 809-823.



24. Allen, D. G., Whitehead, N. P., & Froehner, S. C. (2016). Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+} , reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiological reviews*, 96(1), 253-305.
25. Hoffman, E. P., Brown, R. H., & Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 51(6), 919-928.
26. Deconinck, N., & Dan, B. (2007). Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatric neurology*, 36(1), 1-7.
27. Tulangekar, A., & Sztal, T. E. (2021). Inflammation in duchenne muscular dystrophy—exploring the role of neutrophils in muscle damage and regeneration. *Biomedicines*, 9(10), 1366.
28. Wallace, G. Q., & McNally, E. M. (2009). Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annual review of physiology*, 71(1), 37-57.
29. Lynch, G. S., Rafael, J. A., Hinkle, R. T., Cole, N. M., Chamberlain, J. S., & Faulkner, J. A. (1997). Contractile properties of diaphragm muscle segments from old mdx and old transgenic mdx mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 272(6), C2063-C2068.
30. McNally, E. M., Kaltman, J. R., Benson, D. W., Canter, C. E., Cripe, L. H., Duan, D., ... & Markham, L. W. (2015). Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation*, 131(18), 1590-1598.
31. LoMauro, A., D'Angelo, M. G., & Aliverti, A. (2015). Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Therapeutics and clinical risk management*, 1475-1488.
32. Lapidos, K. A., Kakkar, R., & McNally, E. M. (2004). The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circulation research*, 94(8), 1023-1031.
33. Spurney, C. F. (2011). Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle & nerve*, 44(1), 8-19.
34. Mosqueira, M., Zeiger, U., Förderer, M., Brinkmeier, H., & Fink, R. H. (2013). Cardiac and respiratory dysfunction in Duchenne muscular dystrophy and the role of second messengers. *Medicinal research reviews*, 33(5), 1174-1213.
35. Khairallah, R. J., Shi, G., Sbrana, F., Prosser, B. L., Borroto, C., Mazaitis, M. J., ... & Ward, C. W. (2012). Microtubules underlie dysfunction in duchenne muscular dystrophy. *Science signaling*, 5(236), ra56-ra56.
36. Melacini, P., Fanin, M., Danieli, G. A., Fasoli, G., Villanova, C., Angelini, C., ... & Dalla Volta, S. (1993). Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(7), 1927-1934.
37. Romfh, A., & McNally, E. M. (2010). Cardiac assessment in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Current heart failure reports*, 7(4), 212-218.



38. Townsend, D., Yasuda, S., Li, S., Chamberlain, J. S., & Metzger, J. M. (2008). Emergent dilated cardiomyopathy caused by targeted repair of dystrophic skeletal muscle. *Molecular therapy*, 16(5), 832-835.
39. Lim, K. R. Q., Maruyama, R., & Yokota, T. (2017). Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug design, development and therapy*, 533-545.
40. You, J. S., Kim, Y., Lee, S., Bashir, R., & Chen, J. (2023). RhoA/ROCK signalling activated by ARHGEF3 promotes muscle weakness via autophagy in dystrophic mdx mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(4), 1880-1893.