



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
الجامعة التقنية الوسطى
المعهد الطبي التقني - المنصور



الجينات وعلاقتها بامراض الشبكية الوراثية

Genes and their relationship to hereditary retinal

بحث مقدم

الى مجلس قسم فحص البصر وهو جزء من متطلبات نيل شهادة الدبلوم في تقنيات فحص البصر

إعداد الطلاب

علي سعد محمد

عبد الرحمن احمد

عبد الله سعدي

علي طاهر جبر

إشراف

الاستاذ المساعد: محمد رفيق علي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

((يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ))

صدق الله العلي العظيم

المجادلة : الآية 11

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

والصلاة والسلام على اشرف الخلق محمد واله وصحبه أجمعين

الحمد لله الذي بنعمته وتوفيقه الذي أعاننا على السير في شتى المجالات العلمية منها والإبداعية ومتابعتهم لنا في طلب العلم وأيضاً في منازلنا في هذه الفترة العصيبة التي مر بها وطننا الحبيب ,

أهدي ثمار تعبتي إلى أخوتي الذين سقطوا من أجلي ومن أجل العراق وطناً حُرٍ ,

أهدي كل الجهد هذا الى دموع أُمي الغالية وهي تدعولي ,

أهدي فرحتي بأتمام واجبي الى ابي الشامخ دوماً في نظري كي يسعدني حتى اصل الى مكاني هذا

أهدي كلماتي الى (الاستاذ المساعد محمد رفيق علي) الذي ساندنا على طوال المراحل الدراسية وخصوصاً في بحث التخرج بالدعم والمعرفة والجهد رغم الصعاب والانشغالات الكثيرة التي لديه ,

أهدي هذا الجهد الى باقي الاساتذة الكرام في قسم فحص البصر في المعهد الطبي- المنصوري
أتمنى ان تكونوا فخورين بي دائماً .

الشكر والتقدير

الشكر والتقدير لكل من ساعدني في رحلتي هذه , الشكر والتقدير الى أستاذتي
أولاً

(الاستاذ المساعد محمد رفيق علي) الذي لولا جهده المبذول لأجلنا لما وصلنا
الى كتابة هذا العمل المثمر المليء بالتعب والجهد ,

الشكر والتقدير الى أصدقائي وزملائي الذين رافقوني وكانوا سنداً لي في رحلتي ,
الشكر والتقدير الى الذين كانوا منزلي الثاني وأخص هنا بالذكر قسمي المؤقر من
رئيسة القسم العزيزة على قلوبنا والى باقي الكادر التدريسي الذين عاصرتهم في
رحلتي الرائعة هنا معكم شكراً لكم جميعاً ,

وفي النهاية البشرية لهذا الشعب بأننا مستعدون دائماً في خدمة العلم اولا وفي
خدمة الناس دوماً ,

ومن الله التوفيق .

تقييم المشرف

تم تنفيذ البحث من قبل الطلبة تحت اشرافي في موعده / / 2023/ وهم مجدين ومتعاونين معي في عملية الاتصال بهم وجلب المصادر العملية المتعلقة بمحتويات البحث لحين اكماله ليكونوا مستعدين لمناقشته في جلسة المناقشة متمنيا لهم الموفقية .

المشرف

الاستاذ المساعد محمد رفيق علي

اقرار لجنة المناقشة :

نشهد ان الطلبة المدرجة اسماءهم ادناه :

- عبد الرحمن احمد
- علي سعد محمد
- علي طاهر جبر
- عبدالله سعدي

المرحلة الثانية / قسم تقنيات فجح البصر / المعهد الطبي التقني المنصور

قد ناقشوا بحث التخرج المتعلق بهم والموسوم :

الجينات وعلاقتها بامراض الشبيكة الوراثية

Genes and their relationship to hereditary retinal diseases

رئيس اللجنة	عضوا	عضوا	عضوا
/ /	/ /	/ /	/ /

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان
أ	الاية القرآنية الكريمة
ب	الاهداء
ج	الشكر والتقدير
د	تقييم المشرف
هـ	قائمة المحتويات
1	الملخص
2	مشكلة البحث
3	اهمية البحث
الفصل الاول	
4	المقدمة
الفصل الثاني	
6	اهم الامراض الشبكية
9	اهم الامراض الشبكية الوراثية
10	أسباب أمراض الشبكية الوراثية
11	أعراض أمراض الشبكية الوراثية
10	أدوار الجينات في أمراض الشبكية الوراثية
10	الطفرات المرتبطة بأمراض الشبكية الوراثية
21	العوامل التي تؤثر على ظهور هذه الأمراض
13	العلاجات جديدة متطورة لأمراض الشبكية
14	مدى فعالية هذه العلاجات في تقليل الأعراض
15	فعالية العلاجات الحالية المتاحة لأمراض الشبكية
15	العلاجات جديدة يتم اختبارها حالياً
16	تداعيات البحوث الجينية على أمراض الشبكية الوراثية
16	الأبحاث الأخرى التي يتم إجراؤها لفهم هذه الأمراض بشكل أكبر
الفصل الثالث	
19	الخلاصة
19	التوصيات
20	الاستنتاجات
21	المراجع

الملخص

تختلف أمراض الشبكية اختلافاً كبيراً، ولكن يتسبب معظمها في ظهور أعراض متعلقة بالرؤية. يمكن أن تؤثر أمراض الشبكية على أي جزء من شبكية العين، وهي طبقة نسيجية رقيقة توجد على الجدار الخلفي الداخلي من العين.

تتكون شبكية العين من الملايين من الخلايا الحساسة للضوء (الخلايا النبوتية والمخروطية) وغيرها من الخلايا العصبية التي تتلقى المعلومات البصرية وتنظمها. ترسل شبكية العين هذه المعلومات إلى الدماغ من خلال العصب البصري، مانحة القدرة على الرؤية.

يتوفر العلاج لبعض أمراض الشبكية. بناءً على الحالة المرضية، تتمثل أهداف العلاج في وقف أو إبطاء المرض، والحفاظ على البصر وتحسينه واستعادته. إذا تركزت بعض أمراض الشبكية دون علاج، فقد تسبب فقداناً شديداً في الرؤية أو العمى ..

سوف يتناول هذا البحث التركيز على أمراض الشبكية الوراثية وأهم الأسباب وطرق العلاج .

مشكلة البحث

متابعة ومعرفة اهم الاسباب التي تؤدي لحدوث امراض الشبيكة والتركيز على الجوانب الطبية التي تحد من المرض.

اهمية البحث

بيان دور الدراسات والتجارب المهمة والحديثة في مجال معالجة أمراض الشبكية الوراثية واهم طرق العلاج والتشخيص.

الفصل الاول

1

المقدمة

أمراض الشبكية الموروثة (IRDs) هي حالات تنتقل عبر العائلات وتؤثر على 1 من كل 3000 شخص. يعد التهاب الشبكية الصباغي أحد أكثر أنواع IRDs شيوعًا ويتميز بالتدهور التدريجي للمستقبلات الضوئية وخاصة العصي ، مصحوبًا بتنكس مستقبلات ضوئية مخروطية يبلغ معدل حدوث هذه الحالة في جميع أنحاء العالم 23٪. يُعد مرض ستار غارديت مرضًا وراثيًا آخر في شبكية العين ويمثل 25٪ من IRDs وهو الشكل الأكثر شيوعًا ويقدر معدل انتشاره بـ 1: 8000-10000 فرد. التهاب الشبكية الصباغي المرتبط بالكروموسوم X مسؤول عن 5-20٪ من جميع حالات RP وينتج عن طفرات في جينات RPGR و RP2 و OFD1 بالإضافة إلى ذلك فإن انشقاق الشبكية المرتبط بالكروموسوم X هو الشكل الأكثر شيوعًا لانحطاط الشبكية الذي يصيب الشباب عند الذكور حيث لا تظهر عادةً على حاملات الشبكيات غير المتجانسات أي أعراض.[1]

الفصل الثاني

2

اهم الامراض الشبكية

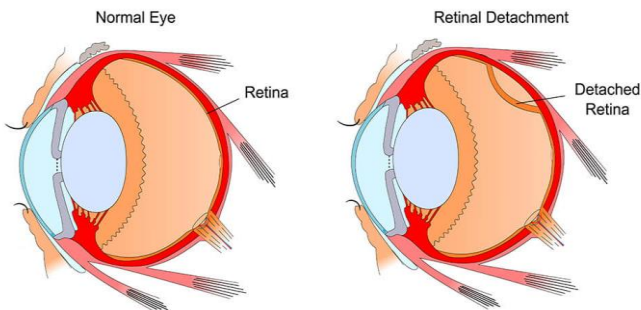
شبكية العين هي الطبقة الأعمق في العين وهي جزء شفاف يحتوي على ملايين الخلايا الحساسة للضوء والتي تستقبل الضوء وتحوله إلى إشارات كهربائية تنتقل عبر العصب البصري إلى الدماغ ما يؤدي إلى الرؤية. [2]

أمراض الشبكية هي حالات تؤثر في أي جزء من شبكية العين وقد تؤدي أمراض الشبكية غير المعالجة إلى ضعف البصر الشديد وحتى العمى. من خلال الاكتشاف المبكر، يمكن علاج بعض أمراض الشبكية كما يمكن السيطرة على حالات أخرى أو إبطائها للحفاظ على الرؤية أو حتى استعادتها وبوجد عدة أنواع من أمراض الشبكية سنوضحها فيما يلي :

تمزق الشبكية

يحدث تمزق الشبكية عندما يبدأ الجسم أو السائل الزجاجي (المادة الهلامية الشفافة التي تملأ العين) في الانكماش ويسحب الشبكية بقوة كافية لإحداث تمزق فيها مع التقدم في العمر يميل الجسم الزجاجي إلى الانفصال عن الشبكية مما يؤدي إلى حالة تُعرف بالانفصال الزجاجي الخلفي والذي يصيب أكثر من 60% من الأشخاص فوق سن الـ 70. في معظم الحالات لا يسبب الانفصال الزجاجي الخلفي أي مضاعفات ومع ذلك يولد بعض الأشخاص بجسم زجاجي أكثر لزوجة ما يؤدي إلى انسحابه من الشبكية بطريقة غير طبيعية الأمر الذي يسبب بدوره تمزق في الشبكية في حالات نادرة قد يحدث تمزق الشبكية نتيجة إصابة العين. [3]

Retinal Detachment



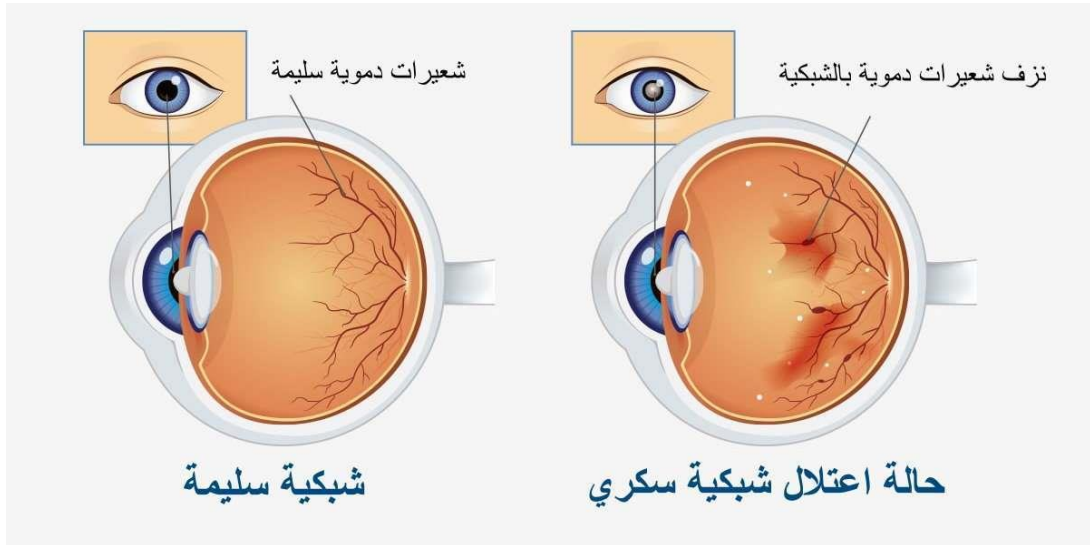
يتسبب تمزق الشبكية في تغيرات مفاجئة في الرؤية مثل البقع السوداء أو الأضواء الوامضة قد يزيد تمزق الشبكية من خطر الإصابة بانفصال الشبكية وفقدان البصر الشديد عادةً ما يتم علاج تمزق الشبكية بجراحة الليزر أو علاجات التجميد التي تسمى العلاج بالتبريد.

انفصال الشبكية

يحدث انفصال الشبكية عموماً عندما ينتقل السائل الزجاجي عبر الجزء المتمزق من الشبكية ويؤدي إلى انفصال الشبكية عن الأنسجة الأخرى في مؤخرة العين ما يؤدي إلى انقطاع إمدادها بالدم فلا تتمكن من العمل بشكل صحيح. يصيب انفصال الشبكية 5 من كل 100.000 شخص سنوياً ويحدث بشكل أكثر شيوعاً لكبار السن وتعتمد أعراض انفصال الشبكية على مدى الانفصال وقد لا تظهر أعراض على الإطلاق أو يصاحبها ظهور أضواء وامضة وعوائم العين (نقاط سوداء أو رمادية أو خطوط تظهر في مجال الرؤية) أو ظل يحجب الرؤية المحيطية وأحياناً الرؤية المركزية أيضاً [4].

اعتلال الشبكية السكري

اعتلال الشبكية السكري من المضاعفات الخطيرة لمرض السكري التي قد تتسبب في فقدان البصر ويحدث بسبب ارتفاع مستويات السكر في مجرى الدم ما يؤدي إلى تلف شبكية العين بشكل تدريجي. يتسبب مرض السكري في تلف الأوعية الدموية الصغيرة في جميع أنحاء الجسم بما في ذلك الشعيرات الدموية الدقيقة في شبكية العين. تتسبب هذه الأوعية الدموية الدقيقة التالفة في تسريب الدم والسوائل الأخرى إلى العين وتتسبب في تضخم أنسجة الشبكية ما يؤدي إلى رؤية ضبابية مع تلف هذه الأوعية الدموية [5].



الغشاء فوق الشبكي

الأغشية فوق الشبكية هي أغشية رقيقة (تشبه قطعة مجعدة من السوليفان لذا تُعرف هذه الحالة أيضًا باعتلال البقعة السيلوفاني) تتكون على السطح الداخلي للشبكية وتسبب تقلصها وانسحابها ما يؤدي إلى الرؤية غير الواضحة أو الملتوية أو فقدان الرؤية وتحدث هذه الحالة بنسبة كبيرة نتيجة تمزق في الشبكية، أو انفصالها أو إصابات والتهابات داخل العين [6] .

التهاب الشبكية الصباغي

هو مرض وراثي نادر يتسبب في تلف الشبكية وفقدان البصر وهو واحد من أكثر أشكال تنكس الشبكية الوراثي شيوعًا والذي يؤثر في 1 من كل 4000 شخص على مستوى العالم في مرحلته الأولية تبدأ خلايا الشبكية في التدهور في جزء الشبكية المسؤول عن الرؤية المحيطية الوسطى ما يؤدي إلى انخفاض الرؤية الليلية وفقدان المجال البصري المحيطي الأوسط وصعوبة الرؤية في الإضاءة المنخفضة. يستمر التطور السريع للمرض في تدمير الخلايا في المجال البصري المركزي ما يؤدي إلى رؤية نفقية (رؤية الجزء الأوسط فقط) وانخفاض حدة البصر وفقدان رؤية الألوان ولا يوجد علاج لالتهاب الشبكة الصباغي ولكن تهدف العلاجات إلى استخدام مساعدات لضعف البصر لتوسيع مجال الرؤية للمريض. [7]

انسداد الوريد المركزي

هو حالة تحدث عند انسداد الوريد المركزي المسؤول عن تصريف الدم من الشبكية وتحدث عادةً نتيجة لجلطة دموية قد تحدث هذه الحالة أيضًا بسبب مرض السكري أو الجلوكوما (المياه الزرقاء على العين) يظهر انسداد الوريد الشبكي المركزي بشكل عام في عين واحدة فقط. [9]

اهم الامراض الشبكية الوراثية

يتميز مرض **Stargardt** بتراكم الليفوفوسين في الخلايا الظهارية الصبغية للشبكية والتي يعتقد أنها تسبب السمية وموت الخلايا المستقبلية للضوء. [10]

Choroideremia هو مرض شبكي وراثي آخر مرتبط بالكروموسوم X ينتج عنه تقليل المجال البصري المحيطي في حين أن مرض **Stargardt** هو النوع الأكثر شيوعاً من التنكس البقعي عند الأحداث بمعدل انتشار 1 من 10000.

EOSRD / SECORD هو مرض شبكي وراثي آخر له ظهور متأخر عن الرضاعة ويتميز بوظيفة بصرية متبقية أفضل واستجابات.

أخيراً يعد **Leber Congenital Amaurosis** مرضاً وراثياً شائعاً في شبكية العين يظهر عند الولادة أو خلال الأسابيع الأولى من الحياة ويرتبط بالرأفة واستجابات الحدقة الضعيفة و ERGs الملغاة وله تداخل وراثي كبير مع **EOSRD / SECORD** على الرغم من أن بعض الجينات هي أكثر ارتباطاً بكل كيان مرض. [11]

أسباب أمراض الشبكية الوراثية

أمراض الشبكية الموروثة (IRDs) هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض المنهكة بصرياً التي تسببها المتغيرات الجينية. تعد IRDs سبباً رئيسياً للعمى وضعف البصر لدى السكان. ان أسباب أمراض الشبكية الوراثية هي الطفرات الجينية وهناك أكثر من 250 جيناً يمكن أن تسبب IRD تتميز هذه الأمراض باختلال وظيفي وتنكس مشترك للخلايا المستقبلية للضوء أو ظاهرة الشبكية الصبغية . تظهر IRDs تبايناً في أنماط الوراثة ولها عروض سريرية متداخلة مما يجعل إنشاء تشخيص سريري نهائي صعباً . أدت التطورات الحديثة في تقنيات التشخيص الجزيئي إلى تحسن كبير في فهم IRDs وتحديد المتغيرات المسببة للأمراض و يعد الاختبار الجيني خطوة حاسمة في الحصول على تشخيص نهائي للأفراد المصابين وتمكين الوصول إلى العلاجات القائمة على العلاج الجيني والدراسات السريرية المستمرة وذلك لأن IRDs يمكن أن تؤدي إلى انخفاض كبير في الرؤية والعمى] كما أن عدم التجانس الوراثي والسريري لـ IRDs يمثل تحدياً كبيراً للعلاج. تتميز معظم IRDs بتنكس الشبكية وتسببها الاختلاف الممرض في البروتينات المهمة لوظيفة الشبكية وأصبح الاختبار الجيني الجزيئي استراتيجية مهمة لاستكمال النتائج السريرية وتأكيد التشخيص أو توضيحه.[12]

أعراض أمراض الشبكية الوراثية

قد يكون لأمراض الشبكية الوراثية (IRDs) أنواع فرعية سريرية متعددة بدرجات متفاوتة من الشدة وقد تشمل الأعراض صعوبة في الرؤية أو العمى وضعف البصر التدريجي وانخفاض حدة البصر ورؤية الألوان الطبيعية . التنميط الظاهري الخلوي هو طريقة مستخدمة لتمييز IRDs عن بعضها البعض حيث يمكنها الكشف عن وجود فسيفساء مستقبلات ضوئية سليمة في اعتلالات الشبكية المرتبطة بـ RGS9 / R9AP . تعرف اعتلالات الشبكية هذه أيضاً بتأخر التكيف مع الظلام والضوء منذ الطفولة المبكرة على عكس الحالات الأخرى مثل ضمور العصب البصري (OT) والتي تُظهر اضطراباً في فسيفساء المستقبلات الضوئية وعادةً ما يكون OCT و FAF طبيعيين في اعتلال الشبكية المرتبط بـ RGS9 / R9AP بينما يكشفان عادةً عن تشوهات في أمراض الشبكية الوراثية مثل متلازمة بارديت بيدل والتهاب الشبكية الصباغي يمكن أن تسبب العمى في سن مبكرة والضعف التدريجي للرؤية الليلية منذ الطفولة. يمكن أن ترتبط هذه الأمراض أيضاً بمخاطر متعددة لحالات صحية أخرى لذلك ومن الضروري تشخيص وعلاج IRDs في وقت مبكر لمنع المزيد من المضاعفات [13] . [14]

أدوار الجينات في أمراض الشبكية الوراثية

أمراض الشبكية الوراثية (IRDs) هي سبب رئيسي للعمى وتسببها الطفرات الجينية تؤثر هذه الطفرات على البروتينات في شبكية العين ويمكن أن تؤدي إلى اختلال وظيفي في الميتوكوندريا وموت الخلايا . تم تحديد أكثر من 250 جينة يمكن أن تسبب IRDs والتي يمكن وراثتها بعدة طرق . لتشخيص IRDs تُستخدم الأدوات البيولوجية الجينية والجزيئية لتحديد الطفرات الجينية المحددة المرتبطة بعلامات الشبكية ويتم إجراء اختبارات وظائف الشبكية المتخصصة والاختبارات الكهربائية . في الآونة الأخيرة ظهرت تقنية CRISPR / Cas كعلاج محتمل لـ IRDs حيث يمكن استخدامها لتعديل خلايا iPSCs البشرية وراثيًا لنمذجة اضطرابات الشبكية في المختبر بالإضافة إلى ذلك يتم تطوير العلاجات الجينية مثل علاج زيادة الجينات وتحرير الجينوم وعلم البصريات الوراثي لعلاج IRDs علاوة على ذلك أظهرت علاجات الحمض النووي الريبي والعلاجات المركبة إمكانات علاجية لبعض الأنواع الفرعية الجينية من IRD حيث نجح علاج زيادة الجينات في علاج IRD المرتبط بـ RPE65 قدمت التقنيات المعدلة وراثيًا أيضًا وسيلة لدراسة آثار الطفرات الجينية على بنية الشبكية ووظيفتها مع السماح أيضًا بتوليد حيوانات تحمل طفرات طبيعية في جين واحد لإنتاج نماذج لأمراض الشبكية الموروثة . على هذا النحو من الواضح أنه يمكن استخدام تقنية CRISPR / Cas للمساعدة في تطوير علاجات لأجهزة IRD. [15]

الطفرات الجينية المرتبطة ببعض أمراض الشبكية الوراثية

تمت دراسة المسببات والطيف الجيني لأمراض الشبكية الوراثية (IRD) على نطاق واسع في السنوات الأخيرة مع أكثر من 200 جين مرتبط بهذه الحالات . بمساعدة تسلسل الجيل التالي وطرق التشخيص الجزيئي الأفضل تمكن غالبية المرضى الذين يعانون من مرض IRD من تحديد السبب الجيني لمرضهم ومع ذلك لا تزال هناك بعض الطفرات التي لا يمكن تحديدها بسهولة من خلال نهج التسلسل الحالي. تم تحديد AHI1 على أنه جين مرشح جديد لالتهاب الشبكية الصباغي غير المتلازم وتم التعرف على المتغيرات المسببة للأمراض في 56% من الأفراد المصابين بأمراض الشبكية الوراثية قد تكون الاختلافات في عدد النسخ مساهماً رئيسياً في السببية الجينية المراوغة لأحداث IRD علاوة على ذلك تم ربط متغير intronic الممرض الذي لم يتم الإبلاغ عنه سابقاً بـ choroideremia في اثنين من الذكور وتم تحديد 19 جيناً لم يُعرف سابقاً بأنها مرتبطة بأمراض الشبكية الموروثة على أنها تؤدي متغيرات اقتطاع البروتين biallelic المتوقعة في الحالات التي لم يتم حلها يعتبر تسلسل الجينوم الكامل

فعالاً بشكل خاص في اكتشاف المتغيرات الهيكلية والمتغيرات في المناطق الغنية بالـ GC والمتغيرات في المناطق التنظيمية غير المشفرة وتم تحديد 124 طفرة في جينات أمراض الشبكية المعروفة في 99 مريضاً ، مع كون الغالبية جديدة تؤثر غالبية الجينات المرتبطة بأمراض الشبكية غير المتلازمة أو المتلازمة على تطور مستقبلات الضوء أو وظيفتها. على سبيل المثال تحدث طفرة غير منطقية بشكل طبيعي في وحدة (PDE) cGMP phosphodiesterase التي تم ترميزها بواسطة Pde6b ، مما يؤدي إلى انحلال شبكي سريع في الفئران المصابة وترتبط الطفرات في REP1 بـ choroideremia كانت نماذج الفئران المعدلة وراثياً ذات قيمة كبيرة في تعزيز فهمنا لتطور الشبكية وانحطاطها وقد أدى العلاج الجيني الناجح في نموذج الفأر من المشيمية إلى علاج المرضى المصابين بهذا المرض. تم ربط الطفرات الجينية ABCA4 باضطرابات الشبكية المتنحية الجسدية مثل مرض Stargardt وضمور القزيب المخروطي والتهاب الشبكية الصباغي وقد عملت نماذج الفئران Rs1-KO على إظهار إمكانية العلاج الجيني عبر التوصيل داخل الجسم الزجاجي للنواقل الفيروسية يحمل الجين الطبيعي علاوة على ذلك فإن الجين RS1 مطلوب لتطوير وصيانة بنية الشبكية وتؤدي الطفرات في جين RS1 إلى انقسام شبكي مرضي لـ شبكية العين والذي يحاكي مرض XLRs1 البشري. يعد التتميط الجيني الدقيق للأفراد المصابين بأمراض الشبكية الموروثة أمراً ضرورياً لإدارة المرضى وتحديد المرشحين المناسبين للعلاجات الجينية وقد قدمت الدراسات معلومات لتحديد الطفرات الجينية المرتبطة بـ IRDs .

[16]

العوامل الأخرى التي تؤثر على ظهور هذه الأمراض وتطورها

يمكن أن تؤثر العوامل غير الجينية أيضاً على ظهور هذه الأمراض وتطورها حيث أظهرت الأبحاث أن العمر عامل مهم مع زيادة خطر الإصابة بأمراض الشبكية مع تقدم العمر يرتبط أيضاً مرض السكري والتدخين ومؤشر كتلة الجسم واستهلاك الكحول وقلة النشاط البدني والتعرض لأشعة الشمس باضطرابات الشبكية بالإضافة إلى ذلك قد تكون التمارين البدنية مفيدة في الوقاية السيطرة على مرض السكري علاوة على ذلك يلعب نمط الحياة والعادات السلوكية دوراً مهماً في تطور الأمراض . [17]

العلاجات الحالية لأمراض الشبكية الوراثية

يسعى العلماء جاهدين لتطوير علاجات يمكن أن تساعد أولئك الذين يعانون من مشاكل في الرؤية السبب الرئيسي لفقدان البصر هو فقدان المستقبلات الضوئية مما يؤدي إلى تغييرات كبيرة في بنية ووظيفة الدوائر الشبكية وبالتالي فإن التحدي المتمثل في استعادة الوظيفة البصرية هو تحد هائل بسبب الضرر الذي لا يمكن إصلاحه الناجم عن فقدان المستقبلات الضوئية ومع ذلك هناك علاجات متاحة للحفاظ على الوظيفة البصرية وإبطاء تقدم المرض على سبيل المثال يمكن تناول جرعات عالية من الزنك ومكملات الفيتامينات المضادة للأكسدة لإبطاء التقدم من المرحلة المبكرة إلى المرحلة المتأخرة من المرض. [18]

علاج عامل النمو البطاني المضاد للأوعية الدموية داخل الجسم الزجاجي (على سبيل المثال ، رانيبيزوماب ، أفليبرسبت ، أو بيفاسيزوماب) فعال للغاية في علاج التنكس البقعي المرتبط بالعمر في الأوعية الدموية . لسوء الحظ لا يوجد علاج يمكنه إيقاف تطور اعتلال الشبكية الصباغي أو استعادة الرؤية لذلك ينصب تركيز العلاج على إبطاء عملية التدهور والتعامل مع التأثير الاجتماعي والنفسي للعمى وعلاج مضاعفات اعتلالات الشبكية الصباغية .

العلاجات جديدة يجري تطويرها لأمراض الشبكية الموروثة

في السنوات الأخيرة كان هناك تقدم سريع في دراسة IRDs وإدخال المزيد من البدائل العلاجية المحتملة الهدف هو تعزيز الحوار بين مختلف أصحاب المصلحة لتسريع الموافقة على العلاجات الناجحة ل IRDs وبالتالي دفع مجال الطب الدقيق إلى تطوير علاجات لأمراض الشبكية الموروثة (IRDs). ونتيجة لذلك زادت أيضًا التجارب السريرية الخاصة بـ IRDs بسرعة أكبر في العقد الماضي وتعد زيادة الجينات وتحرير الجينوم استراتيجيتين واعدتين لعلاج IRDs يمكن أن يضمن تعديل الجينوم وهو تنقيح لزيادة الجينات نظريًا تصحيحًا دائمًا للجينات مما يؤدي إلى نتائج علاج طويلة الأمد. تعد تقنية تحرير الجينوم المعتمدة على CRISPR-Cas9 أداة فعالة للغاية لتحسين أو استكمال النتائج من زيادة الجينات يتضمن أحدث تقدم في تحرير الجينوم تطوير العلاجات بما في ذلك تعطيل الجينات واستراتيجيات الاستئصال والاستبدال ، وتقنيات التصحيح الجيني الدقيق. إذا بلغ تحرير الجينوم كامل إمكاناته فإنه سيثبت نفسه على أنه العلاج المفضل لاضطرابات الشبكية الوراثية علاوة على ذلك يتم اختبار أساليب جديدة بنشاط في التجارب السريرية إما لمنع المزيد من فقدان البصر أو استعادة الرؤية في المرضى الذين يعانون من أمراض الشبكية الموروثة. بالإضافة إلى ذلك أدت الابتكارات في علم الأحياء الجزيئي وبيولوجيا الخلايا الجذعية والعلوم البصرية إلى توسيع مجموعة

أدوات معالجة فقدان البصر الناجم عن ضمور الشبكية يتم اختبار مناهج تحرير الجينات مثل أول تجربة لتحرير الجينات باستخدام CRISPR-Cas9 لعلاج أمراض الشبكية الموروثة إذا نجحت هذه العلاجات فمن المحتمل أن تعالج مجموعة متنوعة من الحالات وتقلل من فرص الآثار الجينية غير المستهدفة [علاوة على ذلك يتم التحقيق في مناهج أخرى مثل الحماية العصبية وعلم البصرييات الوراثي والعلاجات القائمة على الخلايا المتجددة لاستعادة الرؤية للمرضى الذين يعانون من مرض في مرحلة متأخرة أو تنكس الشبكية المكتسب]. [19]

مدى فعالية هذه العلاجات في تقليل الأعراض واستعادة الرؤية

خيارات العلاج لأمراض الشبكية الموروثة (IRD) محدودة والهدف الأساسي من العلاج هو إطالة الرؤية المفيدة للأفراد المصابين حاليًا تشمل التدخلات الأكثر شيوعًا جراحة الساد وعلاج استبدال الجينات وعلم البصرييات الوراثي والعلاج العصبي والعلاج المضاد لتكوّن الأوعية جراحة الساد هي أنجح علاج لـ IRD حيث يمكنها تحسين حدة البصر في حوالي نصف العين. [20]

تعتبر فحوصات العيون قبل الجراحة مثل برنامج HFA 10-2 و OCT مهمة لتقييم النتائج البصرية بعد الجراحة ومع ذلك لا يزال العلاج البديل للجينات والعلاجات التغذوية العصبية في المراحل الأولية ولم يتم إثبات فعاليتها في تقليل الأعراض واستعادة الرؤية وعلى الرغم من ذلك هناك بعض الأدلة على أن مثل هذه الاستراتيجيات قد تحسن حدة البصر وكذلك تمنع فقدان البصر في حالات معينة. بالإضافة إلى ذلك تم اقتراح زرع الخلايا الجذعية كطريقة بديلة لعلاج IRD تتم دراسة الخلايا الجذعية الوسيطة لاستخدامها المحتمل في علاج اضطرابات العين والفعالية قبل السريرية ودراسات السلامة في مجموعة متنوعة من النماذج الحيوانية لأمراض الشبكية تظهر إمكانات قوية للتطبيق السريري علاوة على ذلك فقد ثبت أن ظاهرة الشبكية الصبغية المستمدة من الخلايا الجذعية والمستقبلات الضوئية تستعيد الرؤية في النماذج قبل السريرية لمرض تنكس الشبكية البشري وقد أظهرت تجارب المرحلة الأولى / الثانية لزرع الخلايا الجذعية RPE المستمدة من الخلايا الجذعية نتائج مشجعة ومع ذلك لا يوجد نهج واحد من المرجح أن ينجح في التغلب على فقدان مستقبلات الضوء في جميع الحالات وبالتالي ، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتطوير علاجات فعالة لـ IRD.

فعالية العلاجات الحالية المتاحة لأمراض الشبكية الوراثية

اعتبرت أمراض الشبكية الوراثية (IRDs) ذات يوم غير قابلة للشفاء ولكن يتم تطوير العلاجات الحالية لتوفير حل لهذه الحالة تشمل الأساليب العلاجية التي يجري تطويرها مجموعة متنوعة من العلاجات الجزيئية ، والعلاجات القائمة على الخلايا الجذعية والأطراف الاصطناعية الشبكية من بين العلاجات الجزيئية تتم دراسة العلاجات القائمة على الجينات مثل زيادة الجينات وتعديل الوصلة وتحرير الجينوم وعلم البصريات الوراثي والعلاجات المركبة هذه العلاجات لديها القدرة على تحسين وظيفة الشبكية ولكن قد يتساءل الخبراء عن فائدتها من حيث التكلفة بالإضافة إلى ذلك تتوفر حاليًا علاجات تكبير الجينات تجاريًا لأمراض الشبكية الموروثة ولكنها محدودة بسبب فعاليتها قصيرة المدى وتنكس الشبكية التدريجي أظهرت علاجات الحمض النووي الريبي والعلاجات المركبة أيضًا إمكانات علاجية كبيرة لبعض الأنواع الفرعية الجينية من IRD لكن عدم التجانس الكبير لهذه الأمراض يعيق تطوير علاج مشترك علاوة على ذلك يتم إعاقة علاجات الحمض النووي بسبب سعة حمولة نواقل الفيروس المرتبطة بالغدة (AAV) والتي تعد قيدًا في الأساليب الجينية أو الخاصة بالطفرات [3]. يمكن أيضًا علاج أمراض الشبكية الوراثية باستخدام الأساليب العلاجية الجينية الحالية مثل استبدال الجين بالكامل لتحرير النيوكليوتيدات المفردة على مستويات الحمض النووي أو الحمض النووي الريبي ومع ذلك تعتمد هذه الأساليب على تحديد المتغير ولا يزال هناك العديد من التحديات التي يجب التغلب عليها للوصول إلى تنفيذ واسع لطرق العلاج [21].

العلاجات جديدة يتم اختبارها حاليًا

يتم استكشاف العلاجات الحالية في التجارب السريرية والبحوث قبل السريرية على سبيل المثال يتم اختبار sepfarsen وهو علاج قائم على أليغنوكليوتيد مضاد للمضادات الحيوية في تجارب أظهرت دراسة تحسنًا ذا مغزى سريريًا في حدة البصر واختبار تحفيز المجال الكامل للضوء الأزرق تلقى عشرة من أصل أحد عشر مريضًا حقنة ثانية ولوحظت ارتباطات تصويرية لتشريح مستقبلات ضوئية طبيعية عند تقاطع الجزء الداخلي إلى الخارجي في مريضين بالإضافة إلى ذلك يتم اختبار زرع الخلايا الشبكية المستمدة من الخلايا الجذعية والغرسات الاصطناعية [22].

مدى فعالية العلاجات الحالية في إدارة أعراض هذه الأمراض

يمكن أن تكون العلاجات الحالية لأمراض معينة فعالة في إدارة الأعراض على الرغم من أن شدة الالتهاب ومدته قد تؤثر على فعالية العلاج . في حالة مرض جفاف العين فإن العلاج المضاد للالتهابات ضروري لعلاج الحالات المتوسطة إلى الشديدة بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تساعد هذه العلاجات في كسر الحلقة المفرغة للتلف السطحي والالتهاب المرتبط بالمرض ومن ناحية أخرى فإن بعض المرضى الذين يعانون من جفاف شديد في العين ومضاعفات تهدد الرؤية قد يعانون فقط من أعراض خفيفة في حين أن بعض الأفراد الذين يعانون من انزعاج شديد قد لا يكون لديهم علامات سريرية كبيرة.

تداعيات البحوث الجينية على أمراض الشبكية الوراثية

إن فهم دور الجينات في أمراض الشبكية الوراثية (IRD) أمر بالغ الأهمية لتطوير علاجات أفضل للأمراض. أحرزت الأبحاث تقدمًا كبيرًا في تحديد الجينات والطفرات المسببة لأمراض الشبكية الموروثة تلعب العوامل الوراثية دورًا مهمًا في انحلال الشبكية سواء في الأمراض أحادية الجين أو الأمراض المعقدة ذات عوامل الخطر الوراثية غالبية فقدان البصر في أمراض الشبكية ناتج عن فقدان وظيفة مستقبلات الضوء وقد أدى ذلك إلى تطورات في العلاجات الجينية التي أسفرت عن نتائج واعدة. برز تحرير الجينوم كنهج واعد لتحرير الجينوم العلاجي وتصحيحه تم استخدام تقنيات CRISPR-Cas9 لإنشاء منصات تحرير أساسية وأساسية يمكنها إحداث بدائل أساسية محددة دون الحاجة إلى فواصل مزدوجة الشريطة علاوة على ذلك فإن فهم دور الجينات في أمراض الشبكية الوراثية يمكن أن يساعد في تطوير علاجات أفضل من خلال تحديد الأهداف العلاجية المحتملة .

لعب طب العيون دورًا مهمًا في تعزيز تأثير الطب الجيني حيث يمكن لجراحة الجينوم / CRISPR Cas9 أن تلغي حاجة المرضى للخضوع لإجراءات متكررة مثل حقن المخدرات. وبالتالي فإن فهم دور الجينات في أمراض الشبكية الوراثية يمكن أن يساعد في تطوير علاجات أفضل [23] .

الأبحاث الأخرى التي يتم إجراؤها لفهم هذه الأمراض بشكل أكبر

كانت استراتيجيات تسلسل الأجيال اللاحقة (NGS) نعمة للتشخيص الجزيئي والاختبار الجيني لـ RD من الضروري تحديد المكان الذي تكون فيه حاجة المريض للاختبار أكثر أهمية وكيف يمكن للخدمات السريرية تلبيّة هذه الاحتياجات لا ينظر إلى الاختبارات الجينية فقط على أنها وسيلة للمساعدة في البحث في فهم الأمراض ولكن أيضًا لإيجاد علاجات حيث يمكن أن يساعد الفحص الشامل من قبل أطباء العيون والتشاور مع علماء الوراثة في إنشاء خارطة طريق لجعل التشخيص والعلاج دقيقين وفعالين يمكن أن يساعد التشخيص المبكر من خلال الاختبارات الجينية أيضًا في تقييم حالات المرضى ووضع خطط العلاج.

لقد رسم العلماء بالفعل خرائط لعدد من الجينات ومتغيراتها التي يمكن أن تؤثر على البصر والصحة حيث يمتلك الطب الجيني للعين إمكانيات كبيرة في الكشف عن الآثار الجينية في أمراض العين وتمتلك هندسة الجينوم القدرة على تطوير التشخيص الجزيئي والعلاجات في طب العيون الوراثي ومن المرجح أن تركز فوائد اختبار اضطرابات الشبكية الموروثة على تحسين التشخيص وفهم أنماط الوراثة والتشخيص على الرغم من أنه لا يُعرف الكثير عن تأثير الاختبارات الجينية لأمراض العين الوراثية فقد قدمت بعض دراسات الحالة معلومات حول استخدام التشخيص قبل الولادة والتشخيص الجيني قبل الزرع وتبرز العواقب النفسية المحتملة المرتبطة بالاختبار التنبئي الحاجة إلى بروتوكولات الاستشارة لدعم الأسر أظهرت الدراسات أيضًا مواقف إيجابية ودعمًا للاختبار الجيني في RD وأعرب مرضى RP عن اهتمامهم باختبار ما قبل الولادة. أخيرًا أحد العوامل الرئيسية المحفزة للبحث عن الاختبارات الجينية لـ RD هو فرصة الوصول إلى علاجات جديدة .

الفصل الثالث

3

الخلاصة

لقد تناول البحث أهمية الشبكية وسلامتها وكذلك الامراض التي تصيب الشبكية بشكل عام كذلك تم شرح بالتفصيل اهم الامراض الشبكية الوراثية واسبابها والعوامل التي تؤثر فيها واهم الدراسات التي تناولت هذا المرض والحد منه اضافة الى اهم الأبحاث الحديثة التي تم إجراؤها بشكل فعال حيث قدمت التجارب السريرية نتائج واعدة للعلاج باستبدال الجينات على الرغم من أنه قد يكون من الصعب هندسة التعبير بدقة عن الجينات المسببة للأمراض المنظمة بإحكام مثل عوامل النسخ لكن يمكن أن تساعد الاختبارات الجينية في تأكيد التشخيص الجزيئي وتقليل الحاجة إلى اختبارات إضافية وإبلاغ التشخيص وتوجيه الأفراد إلى العلاجات المستهدفة المتاحة وبالتالي يمكن أن يساعد البحث في الجينات في تحسين العلاجات والعلاجات الحالية مما يفيد ملايين المرضى في جميع أنحاء العالم.

التوصيات

- الاهتمام بنظافة العين بشكل جيد.
- الاهتمام بعدم تعريض العين لأي كدمات أو صدمات.
- عدم فرك العين حتى لا تسبب ضغطاً على الشبكية.
- الابتعاد عن التدخين أو الأماكن التي يكثر بها دخان السجائر.
- مراجعة الطبيب عند للتأكد من سلامة الشبكية من الأمراض.
- مراعاة عدم الجهد العين او التعرض للأشعة المباشرة التي تؤدي الى خلل في مستقبلات الضوء في العين.

الاستنتاجات

1. امراض الشبكية الوراثية تنتقل عبر الأجيال وتؤثر على 1 من كل 3000 شخص .
2. معدل حدوث مرض التهاب الشبكية الصباغي 23% .
3. معدل حدوث مرض ستار غاردت 25% .
4. معدل حدوث مرض الشبكية المرتبط بكر وموسوم 5 X هي 20% .
5. امراض الشبكية الوراثية سببا رئيسيا العمى وضعف البصر لدى السكان .
6. هناك 19 جينا مرتبط بأمراض الشبكية الوراثية.
7. اثبتت الأبحاث أن العمر مرتبط ارتباط مباشر مع زيادة خطر الإصابة بأمراض الشبكية الوراثية مع التقدم بالعمر .
8. تعتبر فحوصات العين بصورة مستمرة ومعرفة تاريخ العائلة الوراثي أحد الأسباب الرئيسية في زيادة سرعة الشفاء من أمراض الشبكية الوراثية.

المراجع

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* (2010) 29:335–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.004
2. Mitchell GA, Brody LC, Looney J, Steel G, Suchanek M, Dowling C, et al. An initiator codon mutation in ornithine-delta-aminotransferase causing gyrate atrophy of the choroid and retina. *J Clin Invest.* (1988) 81:630–3. doi: 10.1172/JCI113365
3. Terrell D, Comander J. Current stem-cell approaches for the treatment of inherited retinal degenerations. *Semin Ophthalmol.* (2019) 34:287–92. doi: 10.1080/08820538.2019.1620808
4. Yue L, Weiland JD, Roska B, Humayun MS. Retinal stimulation strategies to restore vision: fundamentals and systems. *Prog Retin Eye Res.* (2016) 53:21–47. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.05.002
5. Bosking WH, Beauchamp MS, Yoshor D. Electrical stimulation of visual cortex: relevance for the development of visual cortical prosthetics. *Annu Rev Vis Sci.* (2017) 3:141–66. doi: 10.1146/annurev-vision-111815-114525
6. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science.* (1995) 270:475–80. doi: 10.1126/science.270.5235.475
7. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. *Mol Cell Biochem.* (2020) 474:73–81. doi: 10.1007/s11010-020-03834-3
8. Bashar AE, Metcalfe AL, Viringipurampeer IA, Yanai A, Gregory-Evans CY, Gregory-Evans K. An *ex vivo* gene therapy approach in X-linked retinoschisis. *Mol Vis.* (2016) 22:718–33.
9. Athanasopoulos T, Munye MM, Yanez-Munoz RJ. Nonintegrating gene therapy vectors. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2017) 31:753–70. doi: 10.1016/j.hoc.2017.06.007

10. O'Neal WK, Zhou H, Morral N, Langston C, Parks RJ, Graham FL, et al. Toxicity associated with repeated administration of first-generation adenovirus vectors does not occur with a helper-dependent vector. *Mol Med.* (2000) 6:179–95. doi: 10.1007/BF03402113
11. Steinwaerder DS, Carlson CA, Lieber A. Generation of adenovirus vectors devoid of all viral genes by recombination between inverted repeats. *J Virol.* (1999) 73:9303–13. doi: 10.1128/JVI.73.11.9303-9313.1999
12. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, Hickey DG, Wang JH, Liu Z,, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* (2021) 104:444–54. doi: 10.1080/08164622.2021.1880863
13. Ong T, Pennesi ME, Birch DG, Lam BL, Tsang SH. Adeno-associated viral gene therapy for inherited retinal disease. *Pharm Res.* (2019) 36:34. doi: 10.1007/s11095-018-2564-5
14. Trapani I, Colella P, Sommella A, Iodice C, Cesi G, de Simone S, et al. Effective delivery of large genes to the retina by dual AAV vectors. *EMBO Mol Med.* (2014) 6:194–211. doi: 10.1002/emmm.201302948
15. McClements ME, Barnard AR, Singh MS, et al. An AAV Dual vector strategy ameliorates the stargardt phenotype in adult *Abca4*^(-/-) Mice. *Hum Gene Ther.* (2019) 30:590–600. doi: 10.1089/hum.2018.156
16. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res.* (2014) 43:108–28. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.08.001
17. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulffraat N, McIntyre E, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* (2003) 348:255–6. doi: 10.1056/NEJM200301163480314
18. Yáñez-Muñoz RJ, Balagán KS, MacNeil A, Howe SJ, Schmidt M, Smith AJ, et al. Effective gene therapy with nonintegrating lentiviral vectors. *Nat Med.* (2006) 12:348–53. doi: 10.1038/nm1365

19. Cashman SM, Sadowski SL, Morris DJ, Frederick J, Kumar-Singh R. Intercellular trafficking of adenovirus-delivered HSV VP22 from the retinal pigment epithelium to the photoreceptors—implications for gene therapy. *Mol Ther.* (2002) 6:813–23. doi: 10.1006/mthe.2002.0806
20. Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, Matteucci A, Parravano M, Malchiodi-Albedi F, et al. Gene therapy in retinal dystrophies. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:5722. doi: 10.3390/ijms20225722
21. Fechheimer M, Boylan JF, Parker S, Siskin JE, Patel GL, Zimmer SG. Transfection of mammalian cells with plasmid DNA by scrape loading and sonication loading. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1987) 84:8463–7. doi: 10.1073/pnas.84.23.8463
22. Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, Hofschneider PH. Gene transfer into mouse lyoma cells by electroporation in high electric fields. *EMBO J.* (1982) 1:841–5. doi: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01257.x
23. Capecchi MR. High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells. *Cell.* (1980) 22:479–88. doi: 10.1016/0092-8674(80)90358-X