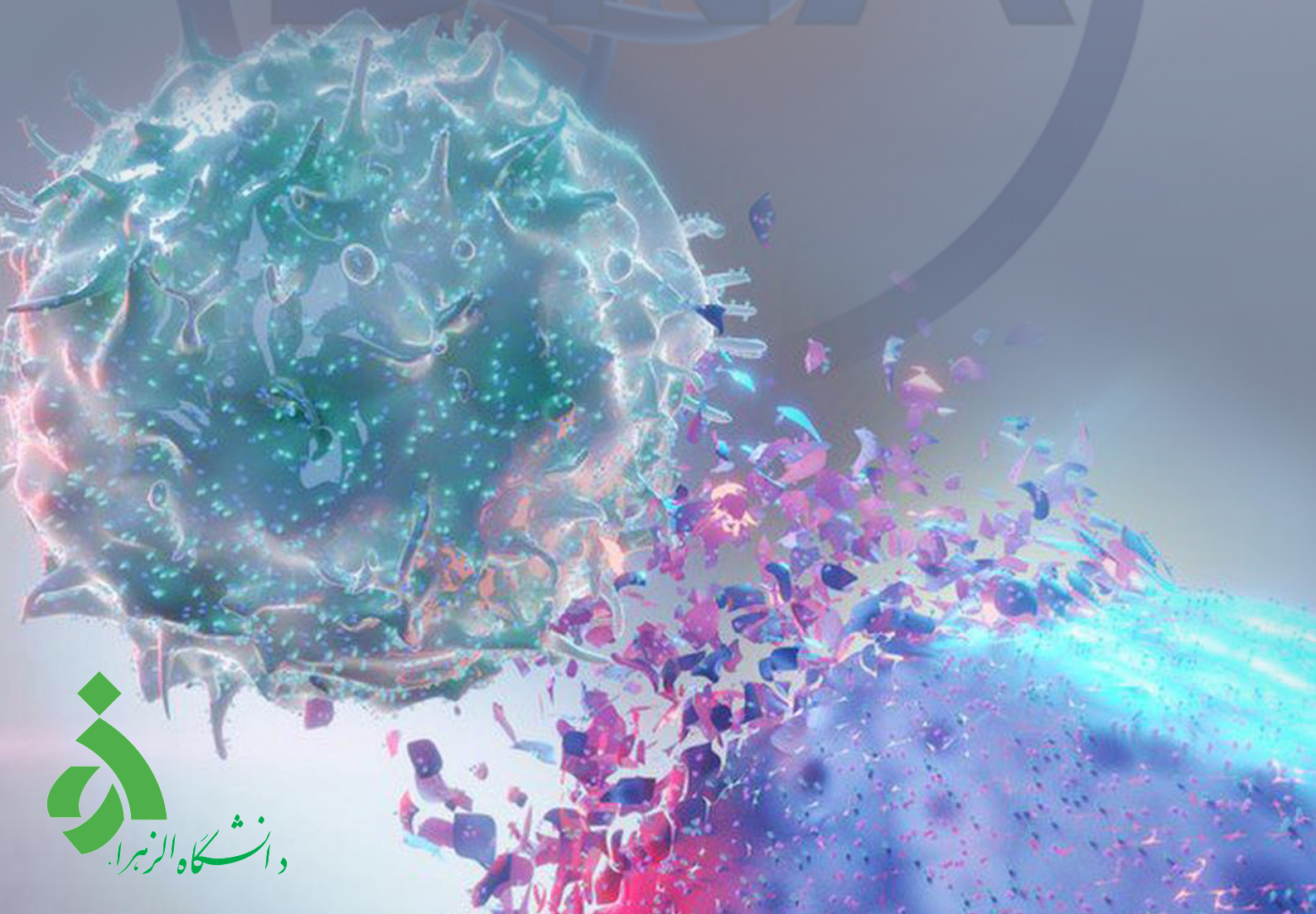
DNA
فصلنامه علمی-تخصصی دانشجویی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)
شماره ۳۹ _زمستان ۱۴۰۰

آنچه در این شماره می‌خوانیم:

خودکشی سلول‌های سرطانی با سلاح ویروسی
واکسن mRNA ایرانی علیه کووید-۱۹
اسرار پنهان پالم
جدال نانوبیوتکنولوژی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی
آیا سرطان به پایان راه رسیده است؟
The Use Of Genome Editing Tools In the treatment of Cardiovascular Diseases



دانشگاه الزهرا

فصلنامه علمی- تخصصی دانشجویی
بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)

فصلنامه زمستان ۱۴۰۰ - شماره ۳۹ - سال شانزدهم

صاحب امتیاز: انجمن علمی دانشجویی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)

مدیر مسئول: دکتر فاطمه خانی جوی‌آباد

سردبیر: بهار مانی

هیئت تحریریه: مهدیه سپهری، سپیده فرجی، سارا عسکری، یگانه مرادی، بنیامین بابایی، مریم دلدار بیات

ویراستاری: فاطمه دهقان، مهسا نصیری، بهار مانی

صفحه‌آرا و طراح جلد: بیتا سعادتیان مقدم

استاد مشاور: دکتر سید ابوالقاسم قدمی

چاپ: دانشگاه الزهرا(س)

نشانی: تهران، ونک، دانشگاه الزهرا(س)، ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا(س)

رایانامه: DNAmagazine98@gmail.com

سخن سردبیر

در عصر کنونی که بشر با یکی از بزرگ‌ترین بحران‌های سلامتی مواجه شده است، به‌وضوح نیاز به استفاده از تکنولوژی‌های نوین برای درمان و مقابله با بیماری‌ها و دیگر مسائل زیستی مشخص می‌گردد.

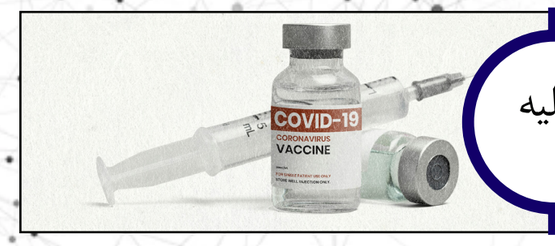
به‌منظور آشنایی بیشتر با این تکنولوژی‌ها تلاش کردیم روش‌های نوین درمان و مقابله با اولین و دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان؛ یعنی بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان را بررسی کنیم؛ همچنین کاربرد یکی از فناوری‌های نوین برای مقابله با تهدید بزرگ جهانی که همان مسئله مقاوم شدن باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های موجود است را مورد تفحص قرار دادیم. مهم‌تر آنکه از تکنولوژی نوین واکسن mRNA علیه کووید_۱۹ که دستاورد مطالعات محققان کشور عزیزمان است سخن به میان آوردیم.

امید است با انتشار این شماره از نشریه DNA خدمت شما همراهان گرامی، توانسته باشیم در معرفی کاربرد علوم نوین و به‌کارگیری آن‌ها در آیندهٔ نزدیک گام کوچکی برای گذر از بحران‌های امروز بشر برداشته باشیم.

بهار مانی
اسفندماه ۱۴۰۰

فهرست:

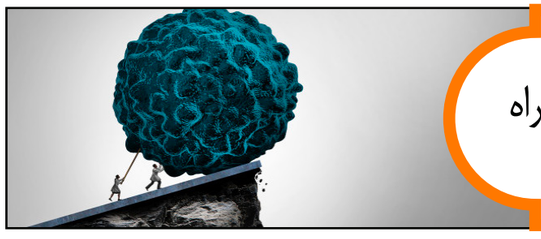
۶ خودکشی سلول‌های سرطانی با سلاح ویروسی



۱۲ واکسن mRNA ایرانی علیه کووید-۱۹

۱۸ اسرار پنهان پالم

۲۲ جدال نانوبیوتکنولوژی و مقاومت آنتی بیوتیکی



۲۷ آیا سرطان به پایان راه رسیده است؟

۳۱ The Use Of Genome Editing Tools In the treatment of Cardiovascular Diseases

خودکشی سلول های سرطانی با سلاح ویروسی

مهدیه سپهری
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

در سراسر جهان بیش از ۲۰۰ نوع متفاوت از بیماری سرطان وجود دارد که هر کدام به شیوه‌های خاص ایجاد می‌شوند (۱). طیف گسترده‌ای از عوامل نیز وجود دارند که خطر ابتلا به سرطان‌ها را افزایش می‌دهند. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر اخیر در زمینهٔ پیشگیری و درمان سرطان و درک بالای مردم جهان از این بیماری و دفع تهدیدهای سلامتی، همچنان سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر انسان در سراسر دنیاست.

سرطان به‌علت انباشته‌شدن جهش‌های ژنتیکی و اختلالات اپی‌ژنتیکی به وجود می‌آید که در نهایت باعث رشد کنترل‌ناپذیر سلول می‌شود. سلول‌های سرطانی به‌صورت ذاتی به مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلولی و عوامل دفاعیِ مهارکنندهٔ رشد، مقاوم هستند. در مراحل نهایی بیماری، سلول‌های سرطانی از مکان اولیهٔ خود حرکت کرده و در نقاط مختلف بدن لانه‌گزینی می‌کنند که متاستاز نامیده می‌شود. این پدیده درمان سرطان را مشکل می‌سازد.

تشخیص سرطان در مراحل اولیه یک کار بسیار دشوار است که نقش بسزایی در درمان آن دارد و از پیشرفت بیشتر و متاستاز سرطان جلوگیری می‌کند. هر یک ردهٔ سلولی سرطانی دارای نشانگر زیستی بین‌سلولی[1] و خارج‌سلولی خاصی است که اغلب از جنس پروتئین است. نشانگرهای زیستی در تشخیص سرطان در مراحل اولیه نقش اصلی را به عهده دارند و باعث تمایز سلول‌های سرطانی از سلول‌های نرمال می‌شوند. با وجود انواع روش‌های تحلیلی مرسوم؛ مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، ایمونوهیستوشیمی و فلوسیتومتری آن‌ها همچنان از حساسیت درخور توجهی برخوردار نیستند و به تجهیزات پرهزینه و زمانی طولانی نیاز دارند تا به نتیجهٔ مطلوب برسند. ظهور فناوری حسگرهای زیستی و استفاده از آن‌ها امکان تشخیص زودهنگام و درمان مؤثرتر را با حساسیت زیاد و هزینهٔ کم فراهم کرده است؛ به‌خصوص دربارهٔ سرطان‌هایی که در مراحل انتهایی تشخیص داده می‌شوند یا به درمان پاسخ ضعیفی می‌دهند. درمان مرحلهٔ بعدی تشخیص است. درمان سرطان علی‌رغم پیشرفت‌های موجود به‌عنوان یک چالش بزرگ برای بشر مطرح است. امروزه انواع روش‌های بیوتکنولوژی رو به پیشرفت است و امیدهای جدیدی در درمان هدفمند[3] و زودهنگام سرطان ایجاد کرده است (۲).

شکل ۱. انواع روش‌های درمانی سرطان (منبع: سایت مرکز پزشکی متودیست هوستون)

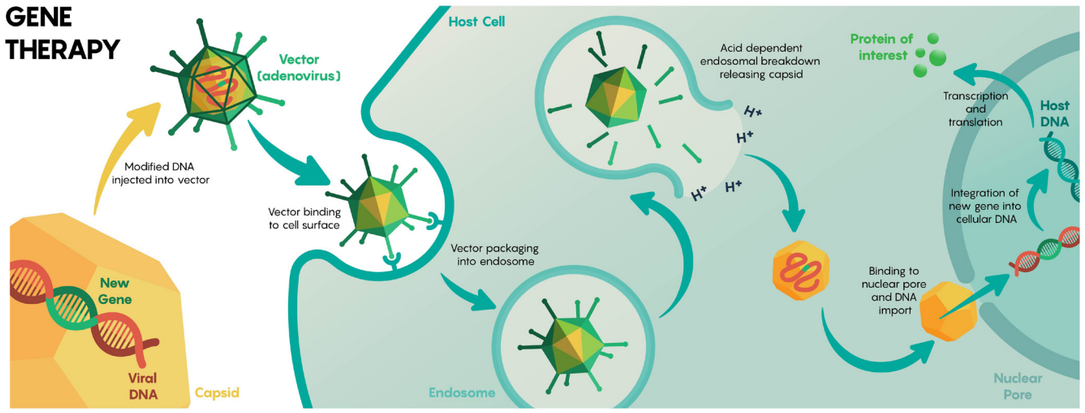
ژن‌درمانی

یکی از روش‌های روبه‌پیشرفت درمان سرطان استفاده از بیوتکنولوژی به‌صورت ژن‌درمانی است که امروزه به‌شدت در مرکز توجه قرار گرفته است، اما این روش با محدودیت‌هایی نیز روبه‌رو است. محققان زیادی در تلاشند تا با به‌کارگیری تکنیک‌های ژن درمانی، روش‌های نوینی در درمان انواع سرطان بیابند (۴)؛ چراکه درمان‌های مرسوم برای سرطان مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی با اینکه روش مؤثری برای درمان سرطان هستند، اما در بدن ماندگاری و بقای کمی دارند. به‌علتِ پیشرفت تومور و مقاومت به درمان و اختصاصی‌نبودن درمان برای هر تومور، با انجام این روش‌های مرسوم احتمال آسیب به سلول‌های سالم بدن هم وجود دارد (۱).

این نوع درمان می‌تواند به دو گونهٔ ژن‌درمانیِ سلول‌های زاینده و سلول‌های پیکری باشد.

ژن‌درمانی به درمانِ سلول‌های سرطانیِ حاصل از جهش‌ها ابعاد کاملاً جدیدی افزوده است که منجر به رشد کنترل‌نشدهٔ سلول‌های غیرطبیعی می‌شوند. در این روش درمانی، به‌طور کلی تلاش می‌کنند تا از رشدِ سلول‌های سرطانی جلوگیری کنند یا آن‌ها را کاملاً از بین ببرند و توانایی سلول‌های طبیعی را نیز برای مبارزه با سلول‌های سرطانی بهبود ببخشند. چنانچه ژن‌های سرطانی از دست رفته یا تغییریافته باشند با ژن‌های سالم جایگزین می‌شوند. این روش درمانی همچنین می‌تواند برای تحریک سیستم ایمنی بدن برای حمله به سلول‌های سرطانی استفاده شود. از طریق این فناوری، می‌توان ژن‌ها را به‌وسیلهٔ ناقلینی مانند ویروس‌ها به بدن بیمار وارد کرد تا سلول‌های سرطانی بتوانند برای مهار انکوژن‌های[4] سرطان‌زا، پروتئین‌های خاصی تولید کنند یا ژن‌های تحریک‌کننده تومور را متوقف سازند. مطالعات دیگر جهت یافتن امکان انتقال ژن به سلول‌های سرطانی در حال بررسی است که می‌توانند این سلول‌ها را به واکنش بیشتر به روش‌های درمان سرطان، از جمله شیمی درمانی و پرتو درمانی وادار سازند (۳،۴).

بنابراین این روش را می‌توان به دو دستهٔ کلی تقسیم کرد. همان‌طور که گفته شد برخی روش‌ها، سلول‌های سالم را هدف قرار می‌دهند به این منظور که توانایی آن‌ها را در مقابله با سلول‌های سرطانی افزایش دهند. دستهٔ دیگر، روش‌هایی هستند که سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند تا از رشد آن‌ها جلوگیری کنند و یا آن‌ها را تخریب کنند. از اقداماتی که در این راستا انجام می‌شود، جایگزینی ژن جهش‌یافته با ژن سالم است؛ به‌عنوان مثال p53 که یک ژن ضد تومور است اگر نسخهٔ سالم جانشین نسخهٔ جهش‌یافته شود امکان مقابله با سرطان را به سلول برمی‌گرداند. همچنین می‌توان پاسخ ایمنی سلول را با بهره‌گیری از ژن‌درمانی تقویت کرد؛ به‌عنوان مثال ژن گیرندهٔ



شکل ۲. تصویر شماتیک استفاده از ویروس‌ها در ژن‌درمانی (منبع: برگرفته از کتاب علوم اعصاب دکتر ویلیام جو و همکاران)

۴ Oncogene: انکوژن‌ها یا ژن‌های تومورزا، ژن‌های تغییریافته‌ای هستند که در حالت عادی پروتئین‌هایی را بیان می‌کنند که در کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها نقش دارند.

[1] Biomarker
[2] Biosensors
[3] Targeted therapy

سلول لنفوسیتT را وارد خون فرد بیمار کرد؛ سپس این[5]TCRها (گیرندهٔ لنفوسیت T) مولکول‌های خاصی را شناسایی می‌کنند که در سطح سلول‌های توموری یافت می‌شود و به آن‌ها متصل می‌شوند. در نهایت، TCRها گلبول‌های سفید خون را فعال می‌کنند تا به سلول‌های توموری حمله و آن‌ها را نابود کنند.

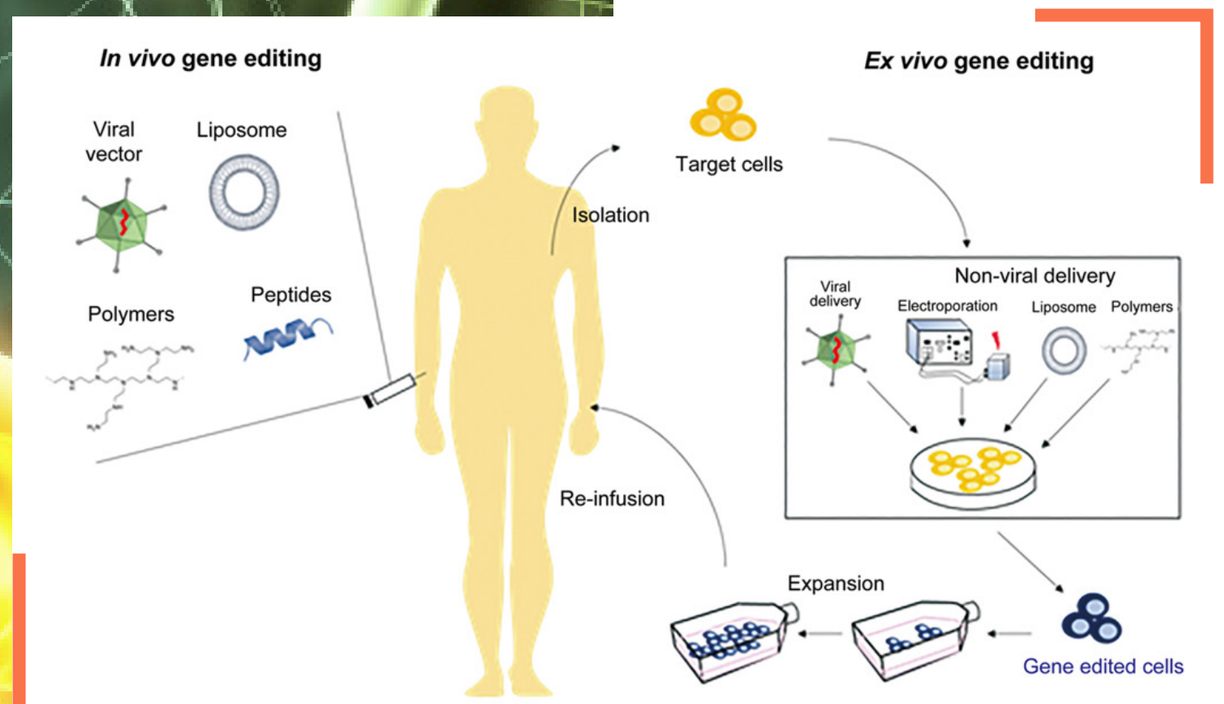
در روش دیگر محققان حساسیت سلول‌های سرطانی را با استفاده از تقویت ژن‌ها به درمان‌هایی مثل شیمی درمانی، پرتودرمانی و سایر درمان‌ها بالا می‌برند. همچنین تلاش می‌کنند با به‌کارگیری روش‌ها و فن‌آوری‌های ژنی، با مهار رگ‌زایی[6] در سلول سرطانی، به درمان سرطان بپردازند. در تحقیقات دیگری، پژوهشگران سلول‌های بنیادیِ تشکیل‌دهندهٔ خون را از بدن خارج و به آن‌ها ژن تزریق می‌کنند تا سلول‌ها را به عوارض جانبی مربوط به دز زیاد داروهای ضدسرطان مقاوم‌تر کنند؛ سپس مجدداً این سلول‌ها را به بدن بیمار تزریق می‌کنند (۴).

چگونگی انتقال ژن‌ها به سلول سرطانی

ناقل‌هایی که معمولاً در ژن‌درمانی استفاده می‌شوند، ویروس‌ها هستند؛ زیرا ویروس‌ها این توانایی منحصربه‌فرد را دارند که نوع خاصی از سلول‌ها را بشناسند و مواد ژنتیکی را به آن‌ها وارد کنند. در بعضی از پژوهش‌های بالینیِ ژن‌درمانی، سلول‌هایی را از خون یا مغز استخوان بیمار خارج می‌کنند و در آزمایشگاه رشد می‌دهند؛ سپس سلول‌ها را در معرض ویروسی که حامل ژن مطلوب است می‌گذارند. ویروس ژن مطلوب را با خود به DNA سلول وارد می‌کند، پس از آن سلول‌هایی که در آزمایشگاه رشد کرده‌اند را بار دیگر به رگ بیمار تزریق می‌کنند.

به این شیوه، ژن‌درمانیِ برون‌جانداری (ex vivo) می‌گویند؛ زیرا سلول‌ها را خارج از بدن رشد داده‌اند. در این روش، ژن هنگامی به سلول‌های بیمار منتقل می‌شود که آن‌ها خارج از بدن بیمار هستند. در تحقیقاتی دیگر، از ناقل‌هایی مثل ویروس‌ها یا لیپوزوم‌ها (ذرات چربی) برای انتقال ژن مطلوب به سلول‌های داخل بدن بیمار استفاده می‌کنند.

این نوع ژن‌درمانی، درون‌جانداری (in vivo) نام دارد؛ زیرا ژن به سلول‌هایی در داخل بدن بیمار منتقل می‌شود (۴).



شکل ۳. تصویری شماتیک از ویرایش ژن in vivo و ex vivo. برای ویرایش in vivo ژن، ناقل‌های ویروسی یا غیرویروسیِ حامل ژن مدنظر مستقیماً به بدن تزریق می‌شوند. برای ویرایش ex vivo ژن، سلول‌های هدف جدا شده و با ویروس‌ها یا ژن‌ها ویرایش می‌شوند و دوباره به بدن تزریق می‌شوند (۵).

۵ T-cell receptor
۶ Angiogenesis

ویروس‌های کاربردی در ژن درمانی

بسیاری از پژوهش‌های بالینی ژن‌درمانی، برای انتقال ژن مطلوب از رتروویروس‌ها (Retroviruses) استفاده می‌کنند. ویروس‌های دیگری که ناقل به شمار می‌آیند شامل: آدنوویروس‌ها، ویروس‌های مرتبط با آدنو، لنتی‌ویروس‌ها (Lentiviruses)، ویروس‌های آبله (Poxviruses) و ویروس‌های تبخال (Herpes viruses). تفاوت این ویروس‌ها در نوع انتقال ژن‌ها به سلول‌هایی است که می‌توانند شناسایی کنند. همچنین در دائمی یا موقت‌بودن تغییراتی که در DNA سلول‌ها ایجاد می‌کنند، با هم متفاوت‌اند. دانشمندان ویروس‌هایی را که در ژن‌درمانی استفاده می‌شوند با تغییراتی بی‌خطر می‌کنند و توانایی آن‌ها را برای انتقال ژن‌های خاص به سلول‌های بیمار افزایش می‌دهند (۴).

ویروسی که باعث می‌شود سلول‌های سرطانی خود را نابود کنند

نتایج تحقیقات جدید Sheena Smith و همکارانش از دانشگاه زوریخ سوئیس (UZH) در سال ۲۰۲۱، خبر از روش درمانی نوینی برای سرطان می‌دهد که استفاده از خود بدن برای تولید ترکیبات درمانی در محل دقیق تومور است و به‌طور چشمگیری عوارض جانبی روش‌های قدیمی را محدود می‌کند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال[7] یا پادتن‌های تک‌دودمانی نوعی از آنتی‌بادی‌ها هستند که در آزمایشگاه‌ها برای مقاصد تحقیقاتی یا برای درمان هدفمند انواعی از بیماری‌ها به‌خصوص سرطان تولید شده و مصرف می‌شوند. برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال گیرنده‌های سطح سلول‌ها را مسدود می‌کنند، اما استفاده از این آنتی‌بادی‌ها برای درمان هدفمند سرطان، خود با چالش‌های متعددی مواجه است؛ به‌عنوان مثال نفوذ آنتی‌بادی‌ها به تومورهای جامد به‌شدت مشکل است و برای رفع این چالش نیازمند سیستم‌های تحویلی جدید هستیم که این سیستم می‌تواند استفاده از ویروس‌ها باشد.

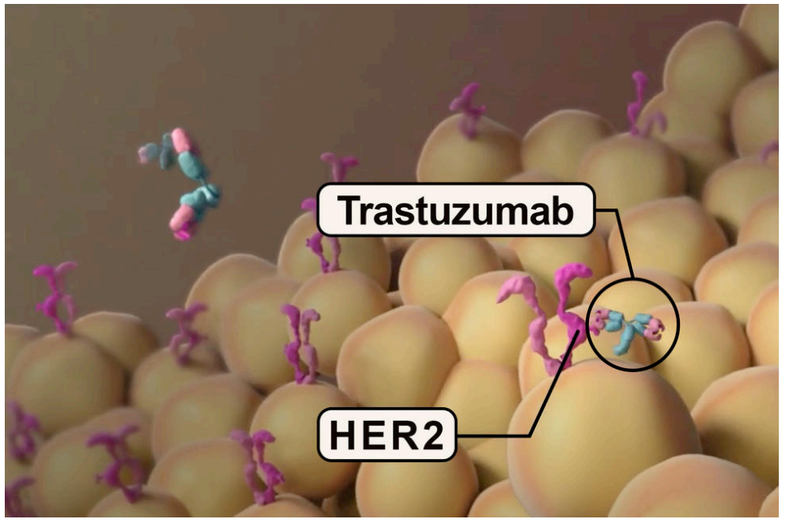
۷ Monoclonal antibody

در این مطالعه، پژوهشگران با استفاده از یک آدنوویروس تنفسی که از لحاظ ژنتیکی نیز اصلاح شده است، ژن‌های درمانی مدنظر را رمزگذاری کرده و ترکیبات ضدسرطان و پیام‌رسان را بر اساس نشانگرهای زیستی رویِ سطح آن‌ها، مستقیماً به سلول‌های سرطانی منتقل کرده و آن‌ها را به مناطق ترشح‌کنندهٔ داروهای درمانی تبدیل می‌کنند. درواقع این ویروس باعث می‌شود سلول‌های سرطانی موادی را تولید کنند که باعث تخریب و نابودی خودشان می‌شود. آن‌ها همچنین تومور هدف را به پیام‌رسان‌های شیمیایی‌ای مانند سیتوکین‌ها نشان می‌دهند. بنا بر گفتهٔ محققان، این روش نشان‌دهندهٔ این است که تولید آنتی‌بادی نسبت به تزریق مستقیم آن، منجر به افزایش ۱۸۰۰ برابری غلظت آنتی‌بادی تومور به سرم می‌شود.

اهمیت اصلی این موضوع این است که در استفاده از این روش سمیت سیستمیک[۸] کاهش می‌یابد و برخلاف شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی، هیچ آسیبی به سلول‌های سالم طبیعی نمی‌رساند، حتی می‌تواند به‌طور بالقوه برای تحویل هدفمند و مستقیم داروی کووید-۱۹ به ریه‌ها نیز استفاده شود.

در واقع در این روش، پژوهشگران تومور را فریب می‌دهند تا از طریق تولید عوامل ضدسرطان، خودش را از بین ببرد و نکتهٔ درخور توجه این است که عوامل درمانی‌ای مانند آنتی‌بادی‌های درمانی یا مواد پیام‌رسان، در محل مدنظر بدن باقی می‌مانند و در سراسر جریان خون پخش نمی‌شوند تا از آسیب به اندام‌ها و بافت‌های سالم جلوگیری بشود. این رویکرد نوین Shielded Retargetted Adenovirus SHREAD: نام‌گذاری شده است.

رویکرد اصلی این پژوهش این است که یک آنتی‌بادی مونوکلونالِ کدگذاری‌شده در DNA دو رشته‌ای ویروس، به سلول‌های مجاور صدمه بزند و آن‌ها را از بین ببرد. در روند این آزمایش، آنتی‌بادی تراستوزوماب[۹] (TZB) تولیدشده که ضدگیرندهٔ HER2 است را روی تومورهایی با بیان زیادِ HER2، در موش‌ها اثر دادند و با مسدودکردن گیرندهٔ HER2 در سطح سلول‌های سرطانی، دریافت سیگنال‌های رشد، متوقف شدند. همچنین مشاهده شد که تراستوزوماب به‌طور مستقیم روی سلول‌های تومور موش‌ها اثر می‌کند و این موضوع ثابت کرد که اثر ضدتوموری آنتی‌بادی مونوکلونال، با غلظت آن در تومور ارتباط مستقیم دارد. همچنین مشاهده شد که طی چند روز، سطح آنتی‌بادی داخل تومور بیشتر از حد ممکن بود و در مقایسه با تزریق مستقیم، تأثیر آن بر جریان خون و سایر بافت‌ها به‌طور درخور توجهی پایین‌تر بود و این نکته به کاهش عوارض جانبی کمک می‌کند.



شکل ۴. اتصال آنتی‌بادی TZB به HER2 سطح سلول سرطانی و مسدودشدن آن (منبع: موسسه ملی سرطان)

در این روش از تصویربرداری کانفوکال[۱۰] استفاده شده است که برای اندازه‌گیری اثربخشی تحویل پاراکرین در مقایسه با تزریق مستقیم این کار را انجام داده‌اند. تحویل پاراکرین شکلی از سیگنال‌دهی سلولی است که برای ایجاد تغییرات در سلول‌های مجاور ایجاد می‌شود.

یکی از بهترین ویژگی‌های روش کنونی این است که فقط به سرطان محدود نمی‌شود. پژوهشگران این مطالعه گزارش دادند که با عایق‌بندی بافت‌های سالم با سطح مناسبی از یک مادهٔ فعال، راه را برای سایر روش‌های درمانی نیز باز می‌کنند؛ به‌عنوان مثال استفادهٔ راحت‌تر از برخی از داروهای بیولوژیک را ممکن می‌سازد. استفاده از چنین مواد بیولوژیکی از طریق تزریق آن‌ها به بدن به روش‌های مرسوم، بیش از حد سمی است و ممکن است به بدن آسیب برساند. پژوهشگران امیدوارند که این روش به محافظت از بیماران در برابر عوارض جانبی درمان سرطان کمک خواهد کرد (۶).

۸ Systemic toxicities
۹ Trastuzumab
۱۰ Confocal

امروزه با پیشرفت‌هایی که در درمان سرطان حاصل شده است، اکثر آن‌ها درمان‌پذیر هستند. این پیشرفت ابتدا مدیون تشخیص زودهنگام و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی است و در گام بعد، به‌علت استفاده از روش‌های نوین درمان است، اما همچنان علت اصلی مرگ ناشی از سرطان، متاستاز است و وقتی سلول‌های سرطانی در قسمت‌های مختلف بدن پخش شوند، کنترل پیشرفت بیماری مشکل خواهد شد.

منابع

واکسن ایرانی mRNA علیه کووید-۱۹

سپیده فرجی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی
دانشگاه الزهرا تهران

طی دوسال اخیر SARS-CoV-2 به‌صورت پاندمی تمام جهان را تحت تأثیر قرار داده است و سلامت افراد مختلف را در سطح جهان به خطر انداخته است.

در این مدت تلاش پزشکان و دانشمندان برای کشف دارویی مؤثر برای مقابله با این ویروس جدید شدت گرفته است. SARS-CoV-2 یکی از اعضای خانوادهٔ coronaviride است. اعضای این خانواده، ویروس‌های RNA دار تک رشته‌ای هستند. ویروس کووید-۱۹ نیز دارای RNA مثبت تک‌رشته‌ای است. انتقال این ویروس از راه تماس نزدیک با فرد مبتلا و وسایل آلوده به ویروس و انتشار آئورسل (ذرات معلق در هوا) امکان‌پذیر است (۱،۲).

در تمامی روش‌های طراحی واکسن، ایدهٔ اصلی این است که جزء خاصی از ویروس کووید-۱۹ وارد بدن شود تا از این طریق سیستم ایمنی بدن آماده شود و در برخورد حقیقی با ویروس کووید-۱۹ نیز مقاومت کند. این جزء ساختاری همان زائده‌های تاجی‌شکل روی سطح ویروس کرونا به نام Spike protein است که نقش مهمی در اتصال اولیهٔ ویروس به سلول میزبان و ورود به سلول را دارد. این پروتئین می‌تواند سیستم ایمنی را تحریک کند که آنتی‌بادی بسازد و به ایمن‌سازی در برابر ویروس منتهی شود.

اتصال ویروس در سطح سلولی به این صورت است که SARS-CoV-2 از طریق تعامل دُمین خود به نام RBD در پروتئین spike با آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین II انسانی (ACE2) به سلول‌های هدف در برخی اندام‌ها به ویژه ریه‌ها متصل می‌شود؛ بنابراین پروتئین spike نقش مهمی در اتصال اولیهٔ ویروس به سلول میزبان، هم‌جوشی و در نهایت ورود به سلول دارد. از این رو ایمونوگلوبولین‌های تولیدشده علیه spike، به‌عنوان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ ویروس عمل می‌کنند (۲).

● انواع واکسن‌ها علیه کووید-۱۹

تاکنون از چهار روش برای ساخت واکسن علیه این ویروس در سراسر جهان استفاده شده است.

در بین این روش‌ها، واکسن‌های برپایهٔ mRNA دارای مزایایی هستند؛ از جمله اینکه mRNA ها به‌جای هسته به سیتوپلاسم تحویل داده می‌شوند و خطر ادغام ژنومیکی را غیرممکن می‌سازند. همچنین سرعت بالای ترجمهٔ آنزیمی در شرایط آزمایشگاهی (IVT[1]) طی چند روز پس از تعیین توالی ژنی، تولید انبوه آن را در مدت زمان کوتاهی امکان‌پذیر می‌سازد.

علاوه‌براین، تولید انبوه آن بدون نیاز به کشت سلول یا ویروس است. دو ویژگی مهم این واکسن‌ها که تاکنون توسط شرکت‌های Pfizer،BioNTech و Moderna ارائه شده است، استفاده از mRNA اصلاح‌شده و تولید ذرات نانولیپیدی (LNPs[2]) به‌عنوان حامل آن‌ها است.

واکسن ویروس غیر فعال شده
واکسن پروتئین نوترکیب
واکسن وکتور ویروسی
واکسن mRNA

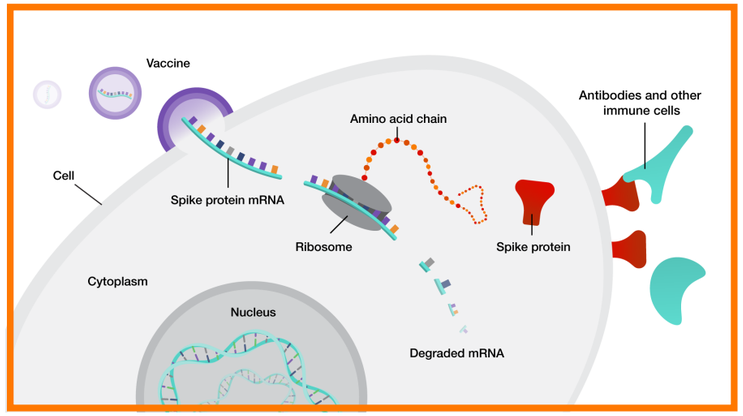
۱ In Vitro Transcription
۲ Lipid nanoparticles

● واکسن‌های mRNA

mRNA مرحلهٔ میانی بین ترجمهٔ DNA کدکنندهٔ پروتئین و تولید پروتئین توسط ریبوزوم در سیتوپلاسم است. دو نوع اصلی RNA اخیرا برای تولید واکسن تحت مطالعه قرار گرفته است: mRNA غیرتکرارشونده و RNA خودتقویت‌کنندهٔ ویروسی مشتق‌شده از ویروس.

واکسن‌هایی که بر پایهٔ mRNA هستند، فقط آنتی‌ژن مدنظر را رمزگذاری می‌کنند، ولی RNA خودتقویت‌کننده نه تنها آنتی‌ژن را، بلکه تشکیلات تکثیر ویروس را نیز کد می‌کند که تقویت RNA و بیان پروتئین را امکان‌پذیر می‌کند. mRNA خودتکرارشونده در بدن، یکی از انواع mRNA واکسن‌ها است که رشتهٔ mRNA پاتوژن با رشته‌های اضافی RNA همراه می‌شود که مطمئن شود پس از قرارگرفتن واکسن داخل سلول، کپی می‌شود. بدین معنی که مقدار بیشتری از آنتی‌ژن به ازای مقادیر کمتری از واکسن تولید می‌شود و این کمک می‌کند تا از یک پاسخ ایمنی قوی‌تر اطمینان حاصل شود از آنجایی که mRNA بدون پوشش به سرعت توسط RNase های خارج‌سلولی تجزیه می‌شود، بنابراین وجود یک پوشش مثل LNP ها برای آن لازم است. این وضعیت به RNA امکان می‌دهد تا به درون سلول رفته و به پروتئین ترجمه شود

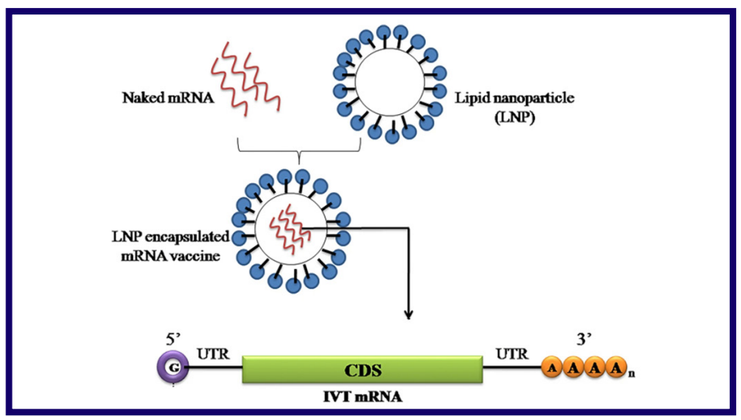
واکسن mRNA از تولید کد ژنتیکی برای سلول‌های بدن به‌منظور تولید پروتئین‌های ویروسی در سلول استفاده می‌کند. بعد از تولید پروتئین‌هایی که خودشان بیماری ایجاد نمی‌کنند، بدن یک پاسخ ایمنی ارائه می‌کند که می‌تواند در مواجههٔ واقعی با ویروس از آن استفاده کند. هنگامی‌که mRNA به سیتوزول منتقل می‌شود، ماشین ترجمهٔ سلولی پروتئین را تولید می‌کند که تحت تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرد و در نتیجه یک پروتئین کاربردی شکل می‌گیرد. mRNA در نهایت توسط فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی سلول تجزیه می‌شود (۳،۴).



شکل ۱. نحوهٔ عملکرد واکسن mRNA (منبع: سایت مؤسسه ملی تحقیقات ژنوم انسانی)

● واکسن mRNA ایرانی

دکتر علیرضا نادری سهی و همکاران در سال ۲۰۲۱ پژوهشی در ارتباط با استفاده از تکنولوژی mRNA برای تولید واکسن علیه بیماری کووید-۱۹ انجام داده‌اند که نتایج آن در مجلهٔ vaccine به چاپ رسیده است. این محققان از mRNA کدکنندهٔ پروتئین spike و از LNPها به‌عنوان ذرات حامل mRNA استفاده کردند. دلیل استفاده از LNPها، زیست‌سازگاریِ مناسب، پایداری طولانی مدت و ظرفیت بارگذاری زیاد است.



شکل ۲. LNPهای حاوی mRNA کدکنندهٔ پروتئین‌های spike (۱)

برای طراحی این نوع واکسن‌ها برخی اصلاحات mRNA برای افزایش سرعت ترجمه و ایجاد پروتئین حاصل توسط سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن (APCs[۳]) پیشنهاد شده است.

استفاده از کلاهک ۵' بهینه‌سازی‌شده و آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و همچنین اضافه‌کردن ناحیهٔ کدکنندهٔ RNA پلیمراز برای به دست آوردن mRNA خودتقویت‌کننده دو روش پیشنهادی هستند. این واکسن ایرانی از mRNA های کدکنندهٔ پروتئین Spike اصلاح‌نشده ساخته شده است که با روش خاصی درون نانوذرات لیپیدی قرار گرفته‌اند. واکسن mRNA-LNP تولیدشده توسط این محققان در زمینه‌های مختلفی روی موش و میمون رزوس تحت بررسی قرار گرفته است که ما به برخی از آن‌ها از جمله بررسی سمیت سلولی، ایمنی‌زایی و همچنین پایداری می‌پردازیم.

● بررسی سمیت سلولی

برای مطالعهٔ سمیت سلولی mRNA-LNPها کشت سوسپانسیون سلولی و کشت سلولی چسبنده به‌ترتیب با رده‌های سلولی KG-1 (ماکروفاژ جداشده از آسپیراسیون مغز استخوان) و HEK293T (سلول‌های کلیهٔ جنین انسان) انجام شد.

بعد از گذشت ۲۴ ساعت که سلول‌ها درون چاهک پلیت بذرپاشی شدند، غلظت‌های مختلف mRNA-LNPها و همچنین mRNAها اضافه شدند؛ سپس زنده‌ماندن سلول‌ها ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد تحت مطالعه قرار گرفت. سمیت سلولی مشاهده‌شدنی‌ای در هیچ‌کدام از رده‌های سلولی شناسایی نشد.

پس از ۲۴ ساعت سلول‌ها به همان صورت باقی ماندند و پس از ۷۲ ساعت نیز حتی با وجود بالابردن غلظت mRNA-LNP با اینکه درصد زنده‌ماندن سلول‌ها اندکی کاهش یافت، اما باز هم این میزان برای هر دو رده بیشتر از ۵۰درصد بود (ردهٔ سلولی کلیهٔ جنین انسان بیشتر زنده ماند)؛ در نتیجه سمیت درخور توجهی برای هردو ردهٔ سلولی در بر نداشت.

● مطالعات حیوانی

بررسی قدرت واکسن mRNA-LNP، در القای ایمنی هومورال (نوعی دفاع اختصاصی)، با تزریق عضلانی مقادیر مختلفی mRNA کدکنندهٔ پروتئین spike در دوگونهٔ موش و یک گونهٔ میمون رزوس تحت مطالعه قرار گرفت.

در موش‌ها از ۱ تا ۱۰میکروگرم mRNA کدکننده، به تعداد مشخصی از آن‌ها در شرایط استاندارد و غذای معمولی و آب کافی تزریق و نتایج را بررسی کردند. در میمون‌های رزوس نیز ۱۰۰میکروگرم mRNA کدکنندهٔ به‌صورت عضلانی تزریق‌شده و در هر دو گونه، خون پس از طی بازه‌های زمانی مشخص بررسی و آنالیز شد. به این صورت که خون‌های جمع‌آوری‌شده در لوله‌های جداکننده برای جداسازی سرم به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند.

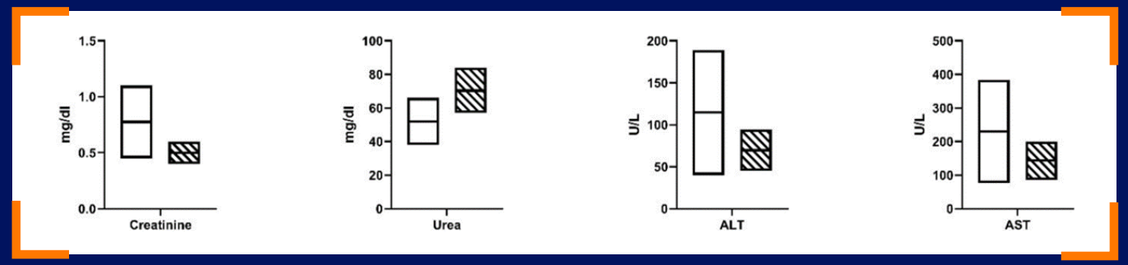
سرم خونی جداشده جهت شناسایی پروتئین‌ها به چاهک‌های میکروپلیت منتقل شده و برای بهینه‌سازی با بافر رقیق‌کننده و همچنین آنتی‌بادی‌های ثانویه برای شناسایی و تشخیص آنتی‌بادی‌ها جدید مخلوط شد.

نتایج سرولوژیکی در دو مرحله، ابتدا دو هفته پس از تزریق اول و سپس دو هفته پس از تزریق دوم، افزایش درخور توجهی در آنتی‌بادی‌های ضداسپایک نشان داد. در مرحلهٔ اول؛ یعنی دو هفته پس از تزریق اول واکسن‌های حاوی ۱میکروگرم LNPs-mRNA تأثیر بیشتری در افزایش آنتی‌بادی‌ها در خون موش‌ها داشتند، اما پس از تزریق مرحلهٔ دوم یعنی دو هفته پس از دوز تقویت‌کننده، واکسن‌های حاوی ۱۰میکروگرمLNPs-mRNA ، تأثیر بیشتری در افزایش آنتی‌بادی‌ها داشتند.

۳ Anti Revers Cap Analog

● بررسی ایمنی سلولی

مطالعـه روی سـه گـروه از مـوش هـا انجـام گرفـت. پنـج مـوش از هـر دو گونـه مورد مطالعـه، بـا mRNA-LNP یک میکروگرمـی و دو گروه مشـابه دیگـر، با نمونه ۱۰ میکروگرمی از mRNA-LNP واکسینه‌شـده و پـس از چهـار هفتـه دز تقویت‌کننـده را دریافـت کردنـد. پـس از گذشـت ۵ مـاه هیچ مرگـی در بیـن موش‌هـا مشـاهده نشـد. پارامترهایـی مثـل سـطح کراتینین در سـرم خـون (جهت ارزیابـی عملکرد کلیه) و سـطح آنزیم‌هـای کبـدی آلانین‌آمینوترانسـفراز (ALT[۴]) و آسپارتات‌آمینوترانسـفراز (AST[۵]) (بـرای بررسـی سـلامت کبـد) در محـدودهٔ نرمـال قـرار داشـت. همچنیـن سـنجش ELISA[۶] و تسـت خنثی‌کننـدهٔ ویـروس (VNT[۷]) نشـان داد کـه سـطح آنتی‌بـادی تولیدشـده علیـه پروتئین‌هـای spike ویـروس کوویـد-۱۹ افزایش آشـکاری داشـته اسـت.



شـکل ۳. سـطح سـرمی کراتینیـن، اوره، ALT و AST در موش‌هـا، یـک هفتـه بعـد از تزریق دوم حاوی ۱۰ میکروگرم mRNA. مسـتطیل سـفید محـدودهٔ نرمال و مسـتطیل هاشـورخورده نتیجـهٔ آزمایش اسـت (۴).

بـرای بررسـی بیشـتر ایمنی‌زایـی، mRNA-LNP حـاوی ۱ یا ۱۰ میکروگـرم mRNA کدکننـده در دو دز بـه همـان دو گونـه از موش‌هـا تزریـق شـد کـه نتایـج حاصـل نشـان‌دهندهٔ میـزان بالاتـری از آنتی‌بـادی در سـرم خـون موش‌هـا بـود. ایـن موضـوع اهمیـت دز تقویت‌کننـده را نشـان می‌دهـد. همچنیـن در سـلول‌های طحـال میـزان ترشح اینترفـرون گامـا[۸] به‌عنـوان نشـانگر پاسـخ ایمنـی زیسـتی مبتنـی بـر سـلول‌های T کمکـی[۹] (Th1) در موش‌هـای دریافت‌کننـده واکسـن‌های mRNA-LNP حـاوی ۱ یـا ۱۰ میکروگـرم mRNA به‌طـور معنـاداری بیشـتر از گـروه کنتـرل بـود. ایـن درحالـی اسـت کـه هیـچ تغییـر مهمـی در سـطح اینترلوکین ۴[۱۰] در سـرم موشـی مشـاهده نشـد. اینترلوکین ۴، مادهٔ ترشـحی سـلولی، نوعی سـایتوکاین بوده و تنظیم‌کنندهٔ تولیـد آنتی‌بـادی اسـت و نقش مؤثری در پاسـخ سـلول‌های T دارد و از سـلول‌های T ترشـح می‌شـود.

۴ ALT: Alanine aminotransferase

۵ AST: Aspartate Aminotransferase

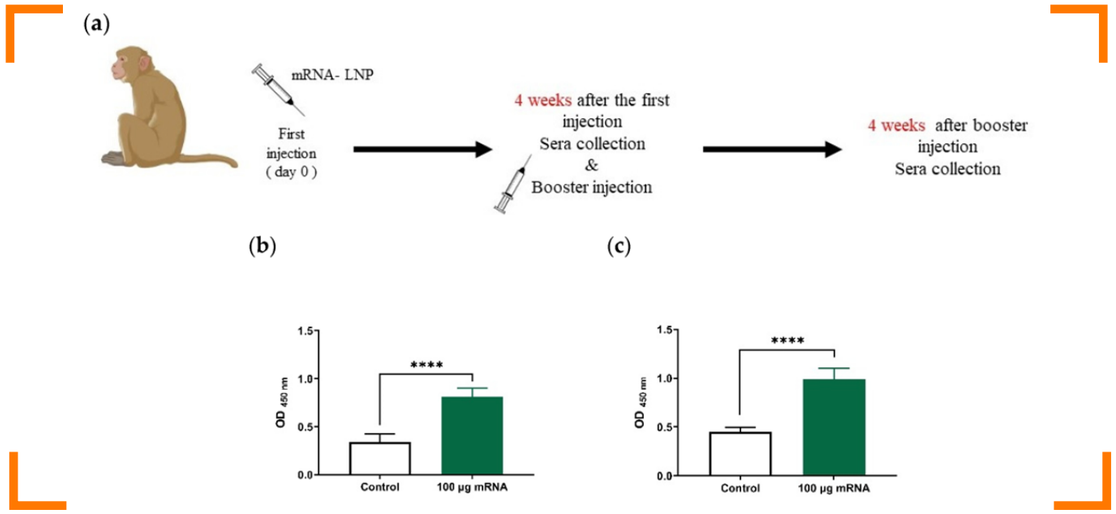
۶ ELISA کـه مخفـف Enzyme-Linked immunosorbent assay اسـت، یـک آزمایـش بیوشـیمیایی‌تحلیلی اسـت. تسـت الایـزا آزمایشـی اسـتاندارد بـرای تشـخیص و تعییـن میـزان مـواد موجـود در خـون از جملـه آنتی‌بـادی و هورمون‌هـا اسـت.

۷ Virus Neutralizing Test

۸ Interferon gamma

۹ نوعی سلول T که تولیدکنندهٔ اینترفرون گاما، اینترلوکین II و فاکتور نکروز تومور بتا که فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها است.

۱۰ Interleukin 4



شـکل ۴. بررسـی ایمنی‌زایـی واکسـن در میمون‌هـای رزوس. تصویـر شـماتیکی از برنامـهٔ تزریـق واکسـن بـه میمون‌هـای رزوس (تصویر a) و مقایسـهٔ سـطح سـرمی آنتی‌بـادی در روز بیست‌وهشـتم (تصویـر b)، روز پنجاه‌وششـم (تصویـر c) بیـن میمون‌هـای واکسینه‌شـده و گـروه کنتـرل (برگرفتـه از منبع ۴)

محققـان در مطالعـهٔ خـود نوشـتند کـه در آزمایشگاه‌شـان مطالعـات بیشـتری در رابطـه بـا ایمنـی و ایمنی‌زایی سـلولی در پسـتانداران غیرانسـانی واکسینه‌شـده ادامـه دارد.

● بررسی پایداری

پایـداری و مانـدگاری واکسـن‌های mRNA-LNP پـس از یـک مـاه نگهـداری در یخچـال بـا دمـای حـدود ۵ درجـهٔ سـانتی‌گراد، نشـان می‌دهـد کـه آن‌هـا حتـی به‌مـدت ۲۴ سـاعت در دمـای اتـاق با دمـای حـدودا ۲۵ درجهٔ سـانتی‌گراد، باقـی می‌ماننـد. در نتیجـه حمـل و نگهـداری این واکسـن‌ها نسـبت بـه دیگـر انـواع واکسـن‌ها سـاده‌تر اسـت. می‌تـوان ایـن پایـداری دمایـی را بـه وجـود LNP هـا نسـبت داد (۴).

تولیـد واکسـن mRNA-LNP علیـه ویـروس کرونـا یـک دسـتاورد بـزرگ علمـی اسـت کـه کمـک شـایانی در تولیـد سـایر واکسـن‌های mRNA در ایـران خواهـد کـرد. ایمنی‌زایی ایـن فنـاوری در دو گونـهٔ مـوش و یـک گونهٔ میمـون رزوس بررسـی شـده اسـت و از سـطوح علمـی و شـفافیت زیـادی در مقایسـه بـا نمونه‌هـای مشـابه برخـوردار اسـت. فنـاوری اسـتفاده از mRNAهـای حـاوی کدهـای پروتئین‌هـای ویروسـی، تحولـی پرسـرعت در پیشـگیری از بیماری‌هـای ویروسـی و پاندمیـک اسـت. واکسـن‌های تولیدشـدهٔ مبتنـی بـر ایـن تکنولـوژی، به‌علـت انعطاف‌پذیـری پلتفـرم آن، توانایی پیشـرفت سـریع‌تر و تغییرپذیری بیشـتری بر اسـاس تغییـرات توالـی اسـیدنوکلئیکی در برابـر سـویه‌های جدیـد ویـروس بـوده اسـت و می‌توانـد راه‌حلـی امیدبخـش بـرای پایـان‌دادن بـه وضعیـت پاندمـی باشـد.

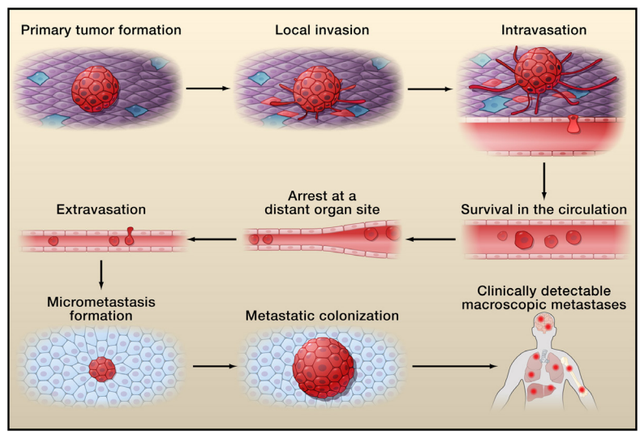
منابع

اسرار پنهان پالم

سارا عسکری

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد ارومیه

طبق آخرین گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت، سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است که حدود دهمیلیون مرگ در سال ۲۰۲۰ را به خود اختصاص داده است (۱). در برخی بیماران، سلول‌های سرطانی از محل اولیه‌ای که در آن ایجاد شده‌اند رها شده و از راه جریان خون یا سیستم لنفاوی خود را به بافت‌های اطراف و اندام های دیگر بدن می رسانند و در محل ثانویه لانه گزینی کرده و تکثیر شده و کانون سرطانیِ جدیدی می‌سازند. این فرایند متاستاز[۱] نام دارد که در مراحل پیشرفتهٔ سرطان‌ها ایجاد می‌شود. فرایند جداشدن سلول‌های سرطانی معمولا از ماتریکس خارج سلولی رخ می‌دهد. زمانی که سلول‌ها از ماتریکس خارج سلولی جدا می‌شوند طی مرگ برنامه‌ریزی‌شده یا سایر مکانیسم‌ها از بین می‌روند اما سلول‌های تومور به‌علت تغییر سیستم‌های آنزیمی و مسیرهای سیگنالی از مرگ برنامه‌ریزی‌شده فرار می‌کنند ادامهٔ روند متاستاز باعث درگیری اعضای بیشتری شده و در نتیجه درمان را دشوارتر یا حتی غیرممکن می‌سازد. عموماً در متاستاز بیشتر ویژگی‌های سلول اولیه حفظ می‌شود و از همین راه نیز می‌توان منشأ



شکل ۱. گسترش سلول‌های سرطانی (۲)

۱ Metastasis

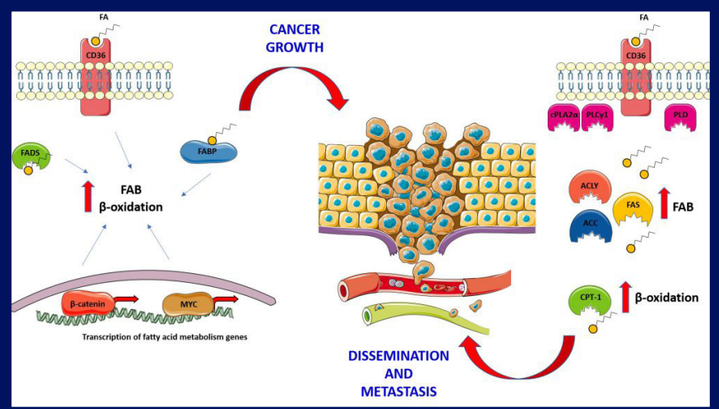
متاستاز را تشخیص داد. تخمین زده می‌شود که متاستاز عامل نود درصد مرگ‌ومیر ناشی از سرطان باشد. این موضوع اهمیت شناسایی هر چه بیشتر فرایندهای تأثیرگذار روی متاستاز سرطان را نشان می‌دهد (۲،۳).

Salvador Aznar Benitah و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که یک پروتئین سطحی سلولی به نام CD36 برای متاستاز سرطان ضروری است. CD36 یا ترانس‌لوکاز اسیدچرب، پروتئینی است که توسط ژنی با همین نام (CD36) کد می‌شود. این پروتئین یک تنظیم‌کنندهٔ سوخت‌وساز لیپیدی برای انتقال اسیدچربِ زنجیرهٔ بلند (دارای ۱۴ تا ۲۲ کربن) از گردش خون به قلب و ماهیچهٔ اسکلتی و بافت چربی در نظر گرفته می‌شود. در مطالعه‌ای که این پژوهشگران انجام دادند، موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند مستعد متاستاتیک بالاتری در سلول‌های سرطانی سنگفرشی دهان بودند.

علت آن هم افزایش درصد بیان CD36 بوده است. بیان CD36 پیش‌بینی می‌کند که بقای ضعیفی وجود دارد و فرآیند متاستاز به‌زودی رخ خواهد داد؛ بنابراین، اگر رشد بدخیم در بدن وجود داشته باشد، اسیدهای چرب خاص می‌توانند باعث گسترش سریع متاستازها شوند.

آنتی‌بادی درمانی که گیرنده‌های CD36 را مهار می‌کنند، در موش‌هایی که تومورهای موضعی[۲] داشتند از گسترش سلول‌های سرطانی جلوگیری خواهند کرد، اما اینکه چه مکانیسم‌های بیولوژیکی در این امر دخیل هستند و اینکه آیا همهٔ اسیدهای چرب به متاستاز کمک می‌کنند، هنوز مشخص نبود (۴،۵).

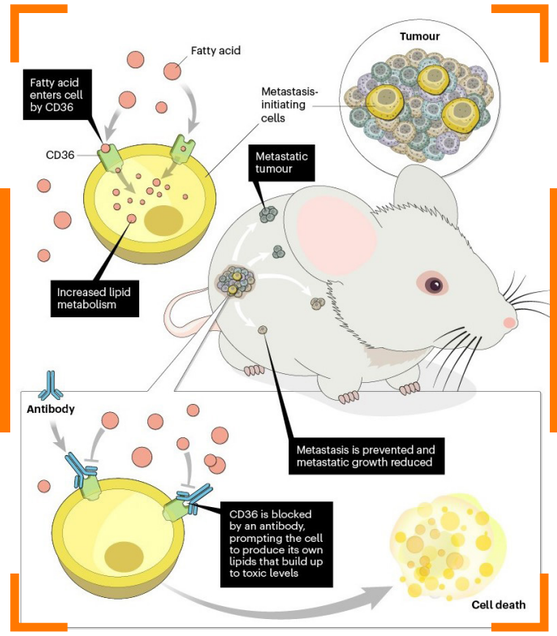
در مطالعهٔ جدیدی که توسط Salvador Aznar Benitah و همکارانش در سال ۲۰۲۱ صورت گرفت، نشان می‌دهد که برنامه‌ریزی مجدد[۳] مسیرهای متابولیکی باعث شروع و انتشار سلول‌های سرطانی و متاستاز می‌شود. در این مسیرهای متابولیکی نامنظم تغییرات در متابولیسم لیپید نقش مهمی در متاستاز سرطان دارد. اسیدپالمتیک اسیدچربی است[۴] که معمولاً در روغن پالم یافت می‌شود و ژنوم سرطان را تغییر می‌دهد و احتمال گسترش سرطان را افزایش می‌دهد. سایر انواع اسیدهای چرب، ازجمله اسیدهای چرب اسیدلینولئیک[۵] و اسیداولئیک[۶] موجود در غذاهایی مانند روغن‌زیتون و دانه‌های کتان، این اثر پرومتاستاتیک[۷] را نداشتند. نتایج نشان می‌دهد که رژیم غذایی حاوی اسیدپالمتیک در مقدار کم می‌تواند به‌طور عملی در کند کردن روند متاستاتیک مؤثر باشد (۶،۵).



شکل ۲. تصویر شماتیک تکثیر، بقا و متاستاز سرطان به‌واسطهٔ اسیدهای چرب (۵)

۲ localized tumors
۳ Reprograming
۴ Palmitic acid
۵ Linoleic acid
۶ Oleic acid
۷ پرومتاستاتیک (pro-metastatic) یعنی عاملی که باعث متاستاز شود.

مطالعـات نشـان داد کـه وقتی اسـیدپالمیتیک به رژیـم غذایی موش‌هـا اضافـه شـد، نه‌تنهـا بـه متاسـتاز کمـک کـرد، بلکه اثـرات طولانی‌مدتـی بـر ژنـوم داشـت. سـلول‌های سـرطانی کـه فقط بـرای مـدت کوتاهـی در معـرض اسـیدپالمیتیک در رژیـم غذایـی قرارگرفته بودنـد، حتی زمانی که اسـیدپالمیتیک از رژیـم غذایـی حـذف شـده بـود، به‌شـدت متاسـتاتیک باقی ماندنـد. تومورهـای موش‌هایـی که بـا رژیم غذایـی کوتاه‌مدت غنـی از روغـن پالـم تغذیه‌شـده بودند، یـا سـلول‌های توموری کـه بـرای مـدت کوتاهـی در معـرض اسـیدپالمیتیک در شـرایط آزمایشـگاهی قـرار گرفتنـد، حتـی بـدون قرارگرفتـن بیشـتر در معـرض سـطوح بـالای اسـیدپالمیتیک، به‌شـدت متاسـتاتیک باقـی ماندنـد. محققـان دریافتنـد که ایـن حافظه پرومتاسـتاتیک[8] بـا تغییـرات اپی‌ژنتیکـی[9] مرتبط اسـت که عملکـرد سـلول‌های سـرطانی متاسـتاتیک را تغییـر می‌دهـد و بـه آن‌هـا اجـازه می‌دهـد تـا شـبکه‌ای عصبـی در اطـراف تومـور تشـکیل دهنـد تا بـا سـلول‌های محیـط نزدیـک خود ارتبـاط برقـرار کننـد و راحت‌تـر پخـش شـوند. آن‌ها نوشـتند: «نتایـج مـا نشـان می‌دهـد کـه اسـیدپالمیتیکِ رژیـم غذایـی نه‌تنهـا متاسـتاز را تحریـک می‌کند، بلکـه ایـن کار را بـا ثبات بلندمـدت، از طریـق یـک حالـت رونویسـی انجـام می‌دهـد کـه سـلول‌های داخـل تومـوری را تحریـک می‌کنـد». حالت پیش‌سـازنده مربـوط بـه ترشـح یـک ماتریکس خارج‌سـلولی تخصصـی اسـت کـه توسـط سـلول‌های متاسـتاتیکی کـه در معـرض اسـیدپالمیتیک قـرار می‌گیرنـد ترشـح می‌شـود به‌این‌ترتیـب ارتبـاط بـا پیام‌رسـان‌های شـیمیایی (نوروپپتیدی بـه نـام گالانین) صورت می‌گیرد و جداشـدن سـلول سـرطانی رخ خواهـد داد (۶).



شـکل ۳. انسـداد گیرنـدۀ اسـیدچرب CD36 در سـلول‌های شـروع‌کنندۀ متاسـتاز بـا آنتی‌بادی‌هـای خـاص و جلوگیـری از گسـترش سـلول‌های سـرطانی (۴)

۸ prometastatic memory

۹ تغییرات اپی‌ژنتیکی یعنی تغییرات DNA که توالی آن را تغییر نمی‌دهد و روی فعالیت ژن اثر می‌گذارد.

ایـن مطلـب آن‌چنـان مهـم اسـت کـه تحقیقـات دربـارۀ آن همچنـان ادامـه دارد. یافته‌هـای جدیـد در رابطـه بـا رژیـم غذایـی غنـی از اسـیدپالمیتیک، بـر خطـرات بلندمـدت پیشـرفت متاسـتاز سـرطان و لـزوم کاهـش اسـیدهای چـرب در مـواد غذایـی تأکیـد می‌کند. انتظـار مـی‌رود آزمایش‌هـای بالینی بـرای تسـت آنتی‌بادی درمانـی در آینـده بـه کار بـرده شـود.

منابع

جدال نانوبیو تکنولوژی و مقاومت آنتی بیوتیکی

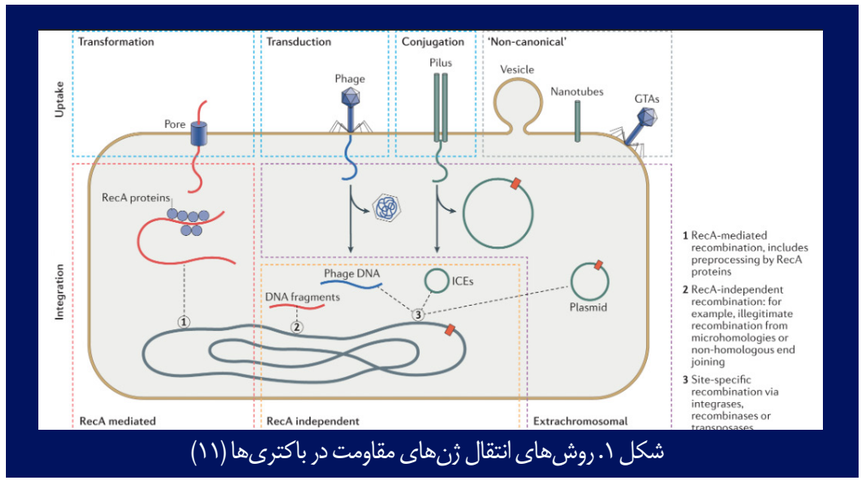
یگانه مرادی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی
دانشگاه شهاب دانش

● باکتری‌های هوشمند

درسال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی، افزایش روبه‌رشد مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی (AMR[1]) را یک تهدید جدی برای سلامت عمومی جهانی اعلام کرد که غالبا بر اثر استفادهٔ بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌های قوی به وجود آمده است و در نهایت با ایجاد باکتری‌های مقاوم به داروهایی مثل پنی‌سیلین[2]، متی‌سیلین[3]، ونکومایسین[4]، ماکرولیدها[5]، سولفونامید[6] و حتی باکتری‌هایی که به چندین دارو مقاومت دارند، منجر به افزایش درصد مرگ‌ومیر می‌شوند. امروزه به نظر می‌رسد با وجود نقش مهمی که فناوری نانو در بازسازی فعالیت آنتی‌بیوتیک‌ها علیه باکتری‌های مقاوم به داروها ایفا می‌کند، اصلی‌ترین استراتژی در برابر مقاومت‌های میکروبی، توسعهٔ فناوری‌های دارویی جدید برپایهٔ نانوتکنولوژی و سیستم تحویل دارویی (DDS[7]) است (۱-۳).

باکتری‌ها موجودات بسیار پیچیده‌ای هستند. آن‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت می‌کنند و دائما مکانیسم‌های مقاوم در برابر داروهای آنتی‌بیوتیکی و آنالوگ‌های آن‌ها را ایجاد می‌کنند و نسبت به آن‌ها مقاوم می‌شوند. با این حال مقاومت باکتری‌ها نسبت به داروها به معنی توقف پاسخ‌دهی آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها نیست فقط در باکتری‌های مقاوم، اثر بخشی آنتی‌بیوتیک‌ها در غلظت‌های بالاتری رخ می‌دهد (۳-۵). گاهی خود آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی یا وریدی، نقص ساختاری داشته و کمتر جذب بدن بیمار می‌شوند، اما گاهی هم خود بیمار مقدار کمتری از دز داروهای ضدمیکروبی را مصرف می‌کند و یا دز برنامه‌ریزی‌شده را از دست می‌دهد. در هر سه حالت، فشار انتخابی[8] به نفع مقاومت‌های دارویی افزایش می‌یابد و این به معنی کمک به باکتری برای غلبه بر آنتی‌بیوتیک است (۳،۵). در مقاومت دارویی، چندین مکانیزم وجود دارد که شامل افزایش جریان خروج دارو، کاهش جذب، بیان ژن‌های مقاومت کدگذاری‌شده برای سوبستراهای تغییریافتهٔ متصل به آنتی‌بیوتیک‌ها، بیان ژن‌های مقاومت دارویی کدکنندهٔ آنزیم‌های ایجادکنندهٔ تغییرات کوالانسی ساختمان مولکولی داروها، به دست آوردن مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق ایجاد یک مولکول مهارکنندهٔ رقابتی و یا کسب ژن‌های مقاوم از طریق جهش‌های خودبه‌خودی می‌شوند و بسیاری از باکتری‌ها از این طریق در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت می‌کنند (۶،۹).

انتقال ژن‌های مقاوم در باکتری‌ها در سه مرحله انجام می‌شود: مرحله اول، مقاومت باکتری به داروها است که توسط یکی از سه روش کانجوگاسیون[9]، ترانسفورماسیون[10] و یا ترانس‌داکشن[11] انجام می‌شود در مرحلهٔ دوم ژن‌های مقاومت، بیان شده و در مرحلهٔ سوم باکتری‌های بیان‌کنندهٔ ژن‌های مقاوم در برابر داروها، انتخاب می‌شوند و از این طریق خود و نسل بعد خود را نسبت به نوعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌کنند و در این حین، بیشتر باکتری‌ها نسبت به چند نوع آنتی‌بیوتیک مقاوم می‌شوند (۳،۱۰).



شکل ۱. روش‌های انتقال ژن‌های مقاومت در باکتری‌ها (۱۱)

● انقلاب نانوآنتی‌بیوتیک‌ها

عفونت باکتری‌های بیماری‌زا به‌علت نرخ بالای عوارض، مرگ‌ومیر و همچنین افزایش هزینه‌ها برای مدیریت بیماری، یک مشکل عمدهٔ بهداشت عمومی است. اگرچه چندین گزینه برای درمان ضدمیکروبی وجود دارد، اما به‌علت وجود باکتری‌های مقاوم به دارو، کارایی آن‌ها محدود بوده و بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های معمولی نتوانسته‌اند بهبود درخور توجهی در بقای کلی بیماران عفونی نشان دهند. نانوداروهای آنتی‌بیوتیکی فرصتی برای بهبود کارایی ضدباکتری‌ها فراهم می‌کنند. نانوسیستم‌هایی که برای تحویل‌دادن آنتی‌بیوتیک و هدف قراردادن محل‌های عفونت استفاده می‌شوند، باید این مزایا را داشته باشند: افزایش حلالیت، افزایش پایداری، بهبود نفوذپذیری و فراهمی زیستی اپی‌تلیوم[13]، نیمه‌عمر طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک، هدف‌گیری بافت و حداقل عوارض جانبی نسبت به فرمول‌های معمولی.

نانوحامل‌ها ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی کنترل‌پذیری دارند که هدف‌گیری فعال و غیرفعال باکتری‌ها را امکان‌پذیر می‌کند. هدف‌گیری غیرفعال با تعدیل ساختار نانوذرات و ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی آن‌ها، گزینه‌ای مناسب برای دارورسانی کارآمد به باکتری است. علاوه بر این، هدف‌گیری فعال، مانند هایپرترمی[14] نیز راه کارآمد دیگری برای رساندن داروها به محل مدنظر است. به همین منظور در اواخر دههٔ ۱۹۷۰، ایدهٔ سیستم‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها با استفاده از لیپوزوم‌های حساس به حرارت برای آزادسازی موضعی داروها از طریق هایپرترمی معرفی شد و پس از آن حجم وسیعی از تحقیقات دربارهٔ طراحی و کاربردهای مواد پاسخ‌دهنده به محرک‌ها انجام شد و ثمرهٔ این تحقیقات، نانوآنتی‌بیوتیک‌های جدید را به وجود آورد. در حقیقت سیستم‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها در مقیاس نانو می‌توانند به محرک‌های داخل سلولی خاص، مانند pH، غلظت‌های مختلف آنزیم‌های خاص یا ترکیبات شیمیایی مانند گلوتاتیون[15] و

۱ AMR: Antimicrobal Resistance
۲ Penicillin
۳ Methicillin
۴ Vancomycin
۵ Macrolides
۶ Sulfonamide
۷ Drug Delivery System
۸ Selective Pressure
۹ Conjugation
۱۰ Transformation
۱۱ Transduction
۱۳ Bioavailability of epithelium
۱۴ Hyperthermia
۱۵ Glutathione

یا در سطح بافتی، به تغییرات جزئی محیطی خاص که با شرایط پاتولوژیک مانند بیماری التهابی، ایسکمی[16] و البته عفونت مرتبط است، نیز حساس باشند علاوه بر این، با امکان رهایش پایدار دارو و بهبود در خواص نانومواد، می‌توان درمانی با استفاده از محرک‌های فیزیکی خارج از بدن، مانند مغناطیس، حرارت، نور و فراصوت را به دست آورد. در این راستا، سیستم‌های داورسانی پاسخ‌دهنده به محرک‌ها می‌توانند مزایای زیادی از جمله افزایش خواص هدف‌گیری، کارایی درمان‌های آنتی‌بیوتیکی و در عین حال، به حداقل رساندن جنبه‌های آن‌ها به همراه داشته باشند. این اثرات، ظهور و انتشار پاتوژن‌های مقاوم به دارو، نیاز به کاهش دز و افزایش کارایی درمان را به دنبال دارد (۳،۷،۱۲).

● برتری نانوآنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های معمولی

مکانیسم‌های نانوآنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً شامل اختلال در غشای سلولی و اکسیداسیون اجزای سلولی هستند که وقفه در انتقال الکترون، آسیب میتوکندری و DNA ناشی از یون‌های فلزات سنگین و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را به دنبال خواهند داشت. مکانیسم آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم همانند کینولون‌ها[17]، فلوروکینولون‌ها[18] و ریفامایسین‌ها[19] مهار رونویسی و عملکرد اسیدنوکلئیک است. علاوه بر این، سایر آنتی‌بیوتیک‌های معمولی می‌توانند مانع سنتز پروتئین شوند، تمام سنتز یا عملکرد سلول را مختل کنند، باعث از بین رفتن نفوذپذیری انتخابی غشاء شوند و یا در سنتز اجزای بیولوژیکی کلیدی مانند اسیدفولیک اختلال ایجاد کنند (۱۳).

بسیاری از مطالعات اثربخشی بیشتر خواص ضدمیکروبی آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی با نانوذرات را نسبت به تأثیر آنتی‌بیوتیک‌های معمولی نشان داده‌اند. توانایی نانوآنتی‌بیوتیک‌ها در کنترل عفونت‌ها در شرایط in vivo و in vitro اثبات شده است؛ مثلا نانوذرات آزادکنندهٔ اکسیدنیتریک می‌توانند منجر به ممانعت از تشکیل بیوفیلم‌های باکتریایی بشوند و در ریشه‌کن ساختن بیوفیلم‌هایی که قبلا تشکیل شده‌اند نیز نقش دارند. از مثال‌های نانوحامل‌های آنتی‌بیوتیکی ساخته شده از نانوذرات زینک اکساید و مزوسپور سیلیکات (MSNs) می‌توان به نمونه‌های زیر اشاره کرد.

۱. نانوحامل MCM-41G3-MSNs با اثر بر باکتری E. coli مقاوم به Levofloxacin

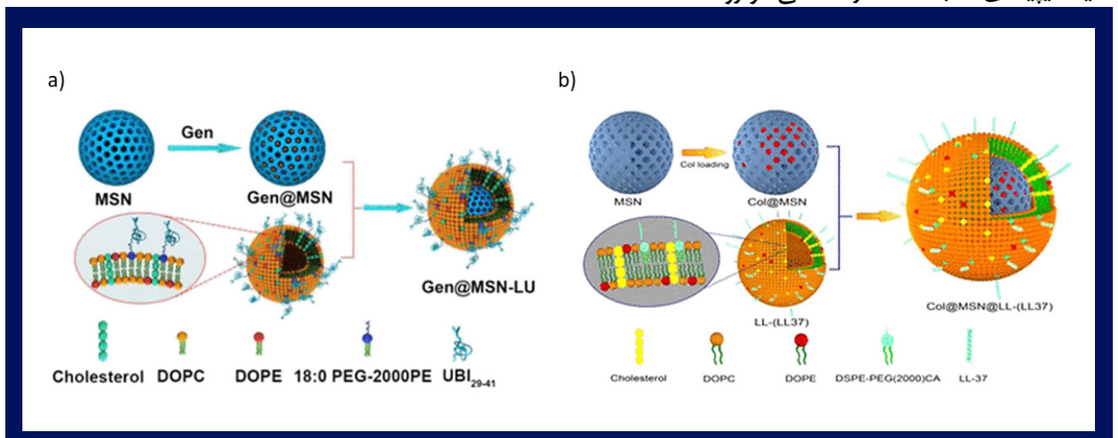
MCM-41G3-MSNs : گروهی از ترکیبات سیلیکاتی به نام MCM-41 که با نوعی از مولکول‌های شاخه‌دار عملکردی شده‌اند.

۲. نانوحامل MSN-LU با اثر بر باکتری S. aureus مقاوم به Gentamicin

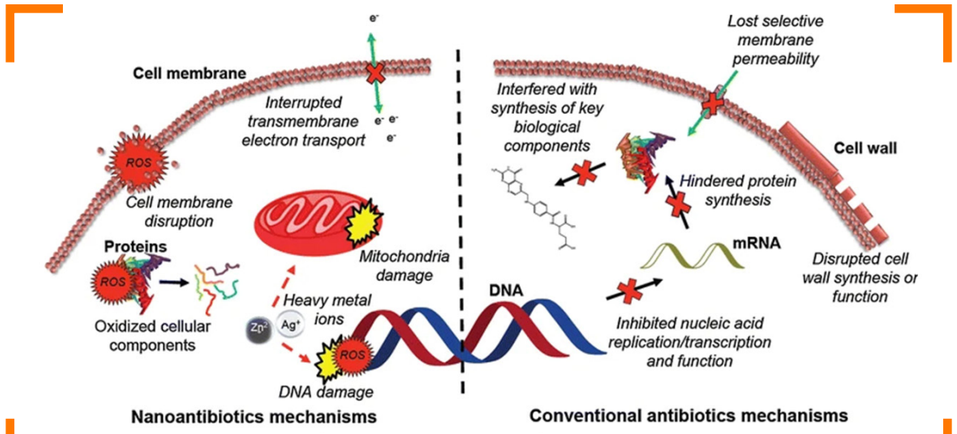
MSN: MSN-LU‌های اصلاح‌شده به همراه پوشش دو لایهٔ لیپیدی که با ساختار خاصی کونژوگه شده‌اند.

۳. نانوحامل MSNLL-(LL-37) با اثر بر باکتری P. aeruginosa مقاوم به Colistin

MSN: MSNLL-(LL-37)های نوع MCM-41 که با یک لایهٔ لیپیدی پوشش داده شده و با یک پپتید ضد میکروب به نام LL-37 کونژوگه شده‌اند (۱۴-۱۸).



شکل ۳. تصویر شماتیک نانوحامل MSN-LU (a) و نانوحامل MSNLL-(LL-37) (b) (برگرفته از منبع ۱۵و۱۶)



شکل ۲. تصویری شماتیک از مکانیسم نانوآنتی‌بیوتیک‌ها در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های معمولی (۱۳)

۱۶ Ischemia
۱۷ Quinolones
۱۸ Fluoroquinolones
۱۹ Rifamycin

● آنتی‌بیوتیک یا نانوآنتی‌بیوتیک؟

تجویز عوامل ضدمیکروبی مبتنی بر نانوذرات می‌تواند سطح شاخص‌های درمان را در کنار چند استراتژی برتر بهبود ببخشد که شامل گردش خونی طولانی‌تر دارو، آزادی در زمینهٔ کنترل دارویی و نهایتاً افزایش فارماکوکینتیک[20] عمومی است.

سیستم‌های تحویل داروهای ضدمیکروبی مبتنی بر نانوذرات می‌توانند باعث حلالیت و تعلیق داروها بشوند و همچنین در تحویل هم‌زمان داروهای متعدد برای درمان ضدمیکروبی هم‌افزایی[21] نقش داشته باشند. آن‌ها پیشرفت‌ها و مزایای درخور توجهی را در رفع موانع کلیدی در مسیر درمان بیماری‌های عفونی نشان می‌دهند که شامل تعاملات با سلول‌ها و بافت‌ها و اندام‌هایی است که در نتیجه برای به دست آوردن اثرات درمانی مدنظر، مسیرهای مدیریتی مناسب را شناسایی می‌کنند.

برای درمان عفونت‌ها با استفاده از نانوفناوری، گاهی از نانوساختارهایی با خاصیت آنتی‌بیوتیکی (نانودارو)، گاهی از نانوحامل‌های دارویی و بسته به شرایط گاهی نیز از هر دو استفاده می‌شود. با این حال اگرچه استفاده از نانوذرات در زمینه‌های دارویی توجه زیادی را به خود جلب کرده است، به‌ویژه در سیستم داورسانی، اما همچنان عبور این ذرات از سدهای سلولی و اثرات سمی آن‌ها کمی نگران کننده است (۱۹-۲۳).

سمی‌بودن نانوآنتی‌بیوتیک‌ها، از چالش‌های استفاده از نانوتکنولوژی در حیطهٔ سلامت انسان‌ها است که در مطالعات زیادی سمیت چندگانهٔ نانوذرات به اثبات رسیده است. نانوذرات ممکن است بتوانند به سیستم گردش خون، ریه، کبد، قلب، طحال و مغز وارد شوند و در رودهٔ بزرگ، ریه، مغز استخوان، کبد، طحال و غدد لنفاوی انباشته شوند. این ریزساختارها به‌علت اندازهٔ بسیار کوچک

۲۰ Pharmacokinetics
۲۱ Synergistic

به‌راحتی می‌توانند فرآیند جذب سلولی و ترانس‌سیتوزی[۲۲] (انتقال وزیکولی ماکرومولکول‌ها از یک طرف سلول به سمت دیگر) میان سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال را تسهیل کرده و به بدن انسان آسیب بزنند (۲، ۲۴-۲۸).

خوشبختانه امروزه تحقیقات بسیاری برای طراحی و تهیه نانوآنتی‌بیوتیک‌هایی با سمیت پایین و کارایی زیاد در سراسر دنیا درحال انجام است تا بتوان از مزایای بسیار زیاد نانوذرات، در راستای غلبه بر مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی استفاده کرد. باتوجه به میزان بالای مقاومت‌های ضدمیکروبی فعلی ضرورت تحقیق و توسعهٔ استراتژی‌های جدید بیش از پیش احساس می‌شود و به نظر می‌رسد، اگر چه تحقیقات در این زمینه در حال افزایش است، اما هنوز روند اجرایی این تحقیقات کند بوده و سرعت بخشیدن به این تحقیقات، نیازمند ایجاد یک دستورالعمل جهانی برای تضمین امنیت استفاده از نانومواد در ترکیبات دارویی است (۱۷،۲۵).

منابع

۲۲ Transcytosis

آیا سرطان به پایان راه رسیده است؟

بنیامین بابایی دانشجوی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

نخستین بار حدود ۱۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بود که پزشکان در مصر باستان گزارش دادند، در بدن ۸ نفر چیزی شبیه یک غده یافت شده و شاید این شروع داستانی به نام سرطان بود (۱).

در تعریفی ساده، سرطان را می‌توان تکثیر بیش از حد و خارج از کنترل سلول‌ها بیان کرد، تکثیری که می‌تواند به‌علت بی‌توجهی سلول به صدور سیگنال‌های توقف رشد یا مرگ سلولی و یا پاسخ بیش از حد آن به سیگنال‌های محرک رشد باشد (۲).

در این میان برخی از عوامل مداخله‌گر نظیر ویروس‌ها، اشعه‌ها و غیره نیز می‌توانند فرآیند تولید سلول یا تودهٔ غیرنرمال را تسریع کنند. به‌طور کلی سلول‌های B و T نمایندگان اصلی سیستم ایمنی در پاسخ به عوامل خارجی و غیرعادی هستند. تفاوت اصلی این دو سلول در مواجههٔ مستقیم و غیرمستقیم آن‌ها با عوامل بیگانه است، به‌طوری‌که سلول B پس از شناسایی عامل بیگانه با ترشح پادتن به مبارزه با آن می‌پردازد، در حالی که سلول‌های T مستقیم وارد عمل می‌شوند و با اتصال به سلول غیرطبیعی یا میکروب بیماری‌زا، فرآیند تخریب آن را آغاز می‌کنند (۳).

در این بین نقش اصلی تخریب سلول سرطانی بر عهدهٔ سلول‌های T است. شناسایی سلول بیگانه به واسطهٔ اتصال گیرنده روی سطح سلول ایمنی با آنتی‌ژن سطحی سلول بیگانه که اصطلاحاً ایمونوژن[۱] خوانده می‌شود صورت می‌پذیرد (۴).

از سالیان دور محققان به دنبال راهی برای درمان سرطان بوده‌اند و با وجود پیشرفت‌های خوبی که در این زمینه صورت گرفته است، هنوز به‌عنوان یک چالش اساسی در علم پزشکی مطرح است.

اولین ایمونوتراپی سرطان به سال ۱۸۹۱ برمی‌گردد، جایی که William Coley (پدر علم ایمونوتراپی) متوجه شد ترکیبی از نمونه‌های زنده و غیرفعال Streptococcus pyogenes و Serratia marcescens قادر به جلوگیری از پیشرفت تومور در بیماران مبتلا به سارکوما است (۵).

یکی از روش‌هایی که در طول این سال‌ها همواره در مرکز توجه دانشمندان قرار گرفته، استفاده از سلول‌های ایمنی بدن به‌جای روش‌های شیمیایی بوده است. امروزه یکی از بهترین و کارآمدترین روش‌ها در حوزهٔ درمان سرطان‌های خونی، درمان افراد با استفاده از سلول‌های T خودشان در قالب روش CAR T-Cell Therapy است.

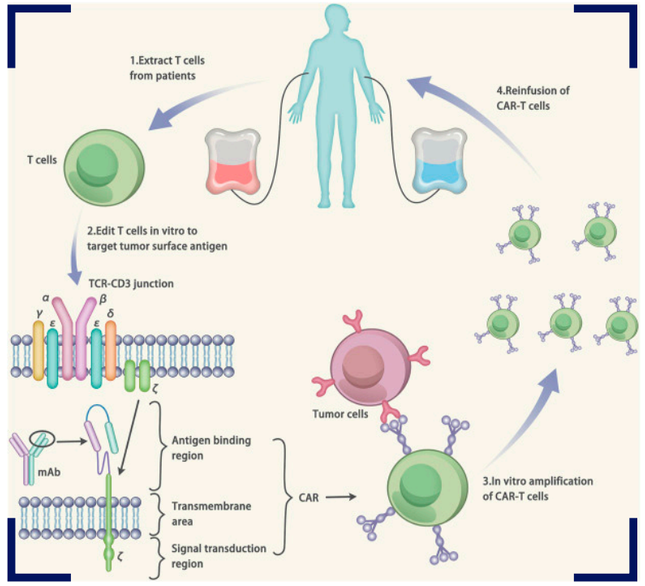
• CAR T-Cell Therapy

CAR T-Cell Therapy روشی است که در آن سلول‌های T بیمار، طی فرآیندی مشابه آنچه در اهدای خون اتفاق می‌افتد از بدن شخص خارج می‌شوند و پس از افزودن ژن کدکنندهٔ CAR از طریق یک وکتور ویروسی به آن‌ها، در آزمایشگاه تکثیر می‌شوند و نهایتاً مجدد به بدن شخص بازمی‌گردند (۶).

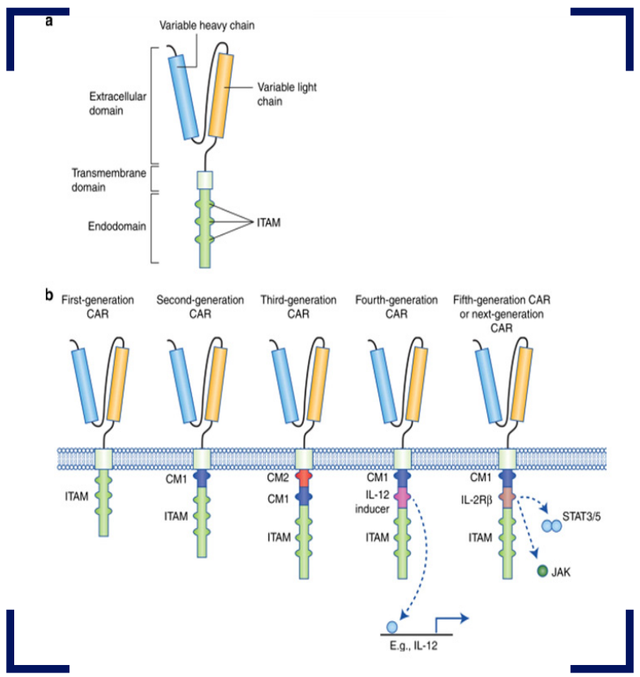
۱ Immunogen

گیرنـدۀ آنتـی‌ژن کایمریـک[۲] (CAR) از سـه بخش خـارج سـلولی، درون غشـایی و درون سـلولی تشکیل می‌شـود بخش خارج سـلولی شـامل سـیگنال پپتیـد و دمیـن گیرنـدۀ آنتـی‌ژن (ScFv: single-chain fragment variable) اسـت کـه از آنتی‌بـادی مونوکلونـال منشـأ گرفته و مسـئول تشـخیص یـک بخـش خاص روی سـطح سـلول سـرطانی (بـرای مثـال تشـخیص CD19 روی سـطح لنفوسیت B) اسـت (۸).

دمین‌هـای بخـش درون سـلولی بسـته به اینکـه ایـن گیرنـده بـه نسـل چنـدم تعلق داشـته باشـد متفاوتنـد و نقـش تقویـت آبشـارهای پیام‌رسـانی درون سـلولی را برای فعال‌سـازی و بهبـود عملکـرد سـلول T به عهـده دارنـد. نسـل اول ایـن گیرنده‌هـا در قسـمت داخل‌سـلولی حـاوی دمیـن CD3 -Z بودنـد کـه از گیرنـدۀ سـلول T (TCR) نشـئت گرفتـه بودنـد و بـا وجـود فعال‌کـردن ویژگـی سایتوتوکسیسـیتۀ[۳] سـلول T ایـن تـوان را نداشـتند کـه بعـد از تزریـق بـه بیمـار تکثیر سـلول T را سـبب شـوند در مقابـلCAR هـای نسـل دو و سـه به‌خاطـر داشـتن دمین‌هـای کمکـی نظیـر CD28 و CD137 (4-1BB) می‌توانسـتند باعث تکثیر و پایداری سـلول T در محیـط in vivo شـوند در حـال حاضـر تـا نسـل پنجـم ایـن گیرنده‌هـا تولیـد شـده‌اند کـه نسـل‌های چهـارم و پنجـم از ارتقـای سـاختار نسـل دوم حاصل شـده‌اند (۹،۱۰).



شـکل ۱. نمـای کلـی از فرآینـد CAR T_ Cell Therapy از نمونه‌گیـری اولیـه تا تزریـق نهایـی (۷)



شـکل ۲. نسل‌های مختلف CAR T–Cell (۹)

۲ Chimeric Antigen Receptor
۳ Cytotoxicity

بـرای اطمینـان از اثربخشـی سـلول‌های T مهندسی‌شـده، همزمـان بـا نمونه‌بـرداری از خـون، از بافـت سـرطانی نیـز نمونـه تهیـه می‌شـود و دمیـن خـارج سـلولی گیرنـده CAR درواقـع شناسـایی‌کنندۀ همـان آنتی‌ژن‌هایـی اسـت کـه توسـط سـلول سـرطانی بیـان می‌شـوند (۱۱).

تـا بـه امـروز مطالعـات نشـان داده کـه ایـن روش در درمـان سـرطان‌های خونـی نسـبت بـه تومورهـای جامـد کارآمـدی بیشـتری داشـته اسـت کـه علـت این مسـئله نیز تحـت تأثیر مشـکلاتی اسـت که بـا تومورهـای جامـد داریـم و از این میان می‌تـوان بـه چنـد نمونـه اشـاره کـرد. گاهـی اوقـات سـلول سـرطانی بـا تغییرشـکل یـا کم‌کـردن بیـان پروتئین‌هـای سـطحیِ خـود، فرآینـد تشـخیص آنتی‌ژن را توسـط سـلول T مختـل می‌کنـد (۱۲). تومورهـای جامـد ایـن توانایـی را دارنـد کـه پاسـخ ایمنـی را سـرکوب کننـد و سـبب شـوند سـلول T قبـل از اثـر غیرفعـال شـود (۱۳). ماتریکـس خـارج سـلولیِ اطـراف تومـور یـک محدودیـت را بـرای رسـیدن سـلول T به سـلول‌های تومـوری باعـث می‌شـود، در نهایـت تـودۀ مدنظر می‌توانـد بـه رشـد خـود ادامـه دهـد (۱۴). بـا ایـن همـه در حال حاضـر اسـتفاده از ایـن روش در مطالعات بالینـی روی تومورهای جامـد با هـدف قراردادن بیـش از ۳۰ آنتی‌ژن مختلـف (HER2، CD20 و ...) در حـال انجـام اسـت (۱۵).

● داروهـای دارای تاییدیـۀ سـازمان غـذا و داروی آمریـکا (FDA)

از جملـه نـکات تأمل‌پذیـر دربـارۀ ایـن روش، نام‌گـذاری آن اسـت. آنچـه در ایـن فرآینـد اتفـاق می‌افتـد یـک ex-vivo gene therapy اسـت، حـال آنکـه Cell therapy عنـوان می‌شـود. سـازمان غـذا و داروی ایـالات متحـده بـا برگزیـدن دو عنـوان مناسـب، تناقـض پیش‌آمـده را توجیـه می‌کنـد. در گام اول، FDA ایـن روش درمانـی را Cell-based gene therapy نامیـد و در مرحلـۀ بعـد بـا توجـه بـه تولید و عرضـۀ داروهـای ارائه‌شـده آن را Living Drug معرفی کـرد (۱۶،۱۷).

اولیـن بـار در ۱۲ جـولای ۲۰۱۷ کمیتـۀ مشـورتی داروهـای سـرطانی در FDA پیشـنهاد تأیید اولین روش درمان اختصاصی سـرطان بـر پایـۀ سـلول را مطـرح کـرد و در ۳۰ آگوسـت همان سـال KYMIRAH اولیـن تأییدیـه را بـرای درمـان لوسـمی حـاد سـلول B دریافـت کـرد. ایـن دارو یکـبار تزریـق می‌شـود و دز آن بـر اسـاس وزن بیمـار تعییـن می‌گـردد. پـس از آن ۴ داروی BREYANZI، TECARTUS، YESCARTA و ABECMA نیـز تأییدیـه FDA را دریافـت کردنـد (۱۸).

در ایـن میان نکتۀ مهم محتویات درون بسـتۀ این داروهاسـت؛ از آنجایی که فرآینـد CAR T-Cell Therapy در حوزۀ پزشـکیِ شـخص‌محور مطـرح اسـت، ایـن سـوال پیـش می‌آیـد کـه پـس چـه چیـزی در بسـته‌بندی ایـن داروهـا وجـود دارد؟! ایـن بسـته‌ها فقـط شـامل وکتورهایـی هسـتند کـه آماده‌انـد تا پس از ورود سـلول‌های T، عملیـات تغییـر ژنتیکـی و بیـان CAR را در سطحشـان القـاء کننـد (۱۹). ایـن پروسـۀ درمانی از شـروع تا پایـان، چیـزی حـدود ۳ هفتـه زمـان می‌بـرد (۲۰).

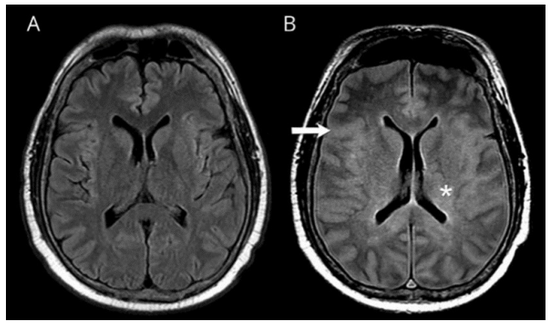
شـکل۳. تصویر برخی از داروهای لازم برای CAR T–Cell Therapy

در حـال حاضـر تعـداد کارآزمایی‌هـای بالینـیِ صورت‌گرفتـه در ایـن حـوزه، هـر روز در حـال افزایـش اسـت و طبـق آمارهـا، گذشـته از سـایر کشـورهای فعـال در ایـن زمینـه، حـدود ۵۰۰ کارآزمایـی فقـط در چیـن و آمریـکا در حال انجـام اسـت (۲۱). در کشـورما نیز مرکز تحقیقات سـرطان دانشـگاه تهران بـا هدایت دکتـر ناصـر احمد بیگـی در حـال انجـام یـک کارآزمایی بالینی در ایـن زمینـه اسـت (۲۲).

● چالش‌ها و فرصت‌ها

از نـکات درخـور توجـه دربـارهٔ این روش، گسـترهٔ وسـیع عوارض جانبـی ناشـی از بـروز سـندرم رهایـی سـایتوکاین اسـت کـه می‌توانـد از یـک تـب ۳۸درجـه و خسـتگی شـروع شـود، در برخـی مواقـع مشـکلاتی را بـرای کبـد و کلیه ایجـاد کنـد و در حـدود ۲درصـد از نمونه‌هـا بـا اِدم مغـزی و مـرگ بیمـار همـراه باشـد (۲۳،۲۴).

سـندروم رهایـی سـایتوکاین (Cytokine Release Syndrome) شـایع‌ترین عارضـهٔ جانبـی مربوط بـه CAR T-Cell Therapy اسـت کـه بـرای مواجهه بـا آن دو راهکار پیشـنهاد می‌شـود: در یـک روش بـا اسـتفاده از پادتن‌هـای ضداینترلوکیـن۶ التهـاب را کنترل می‌کننـد، اما برخـی از مراکز تحقیقاتـی معتقدنـد می‌تـوان با یـک شـیمی‌درمانیِ مختصر قبـل از شـروع ایـن فرآینـد از این عارضـه جلوگیری کـرد (۲۵).



شـکل ۴. تصویـر a: اسـکن مغـز قبـل از CAR T-Cell Therapy، تصویـر b: اسـکن مغـز اِدم‌کـرده در اثـر ایـن روش درمانـی (۲۴)

بـا وجـود خطـر کمتـر رتروویروس‌هـا نسـبت بـه لنتی‌ویروس‌هـا در بـرش تصادفـی ژنـوم، بـاز هـم هـر دو پتانسـیل انکوژنیـک[۴] شـدن (تبدیل‌شـدن بـه تودهٔ سـرطانی) را دارنـد، بنابرایـن تحقیقـات در زمینهٔ ترکیب ایـن روش درمانی بـا سیسـتم‌های با دقـت عملکرد بالاتـر نظیر کریسـپر در حال گسـترش اسـت (۲۶).

بـا ایـن همه نبایـد نقـش ویروس‌هـای انکولیتیـک[۵] (Ovs) را در ایـن بیـن نادیـده گرفـت. ویروس‌هایی کـه اسـتفاده از آن‌ها بـا پیشـرفت مهندسـی ژنتیـک و ایجـاد سـویه‌های کارآمدتر گسـترش چشـمگیری در سـال‌های اخیر داشـته اسـت.

ایـن ویروس‌هـا به‌طـور انتخابی سـلول سـرطانی را نابود می‌کنند، بدون اینکه به سـلول‌های طبیعـی بدن آسـیبی وارد کنند.

سـلول‌های سـرطانی تخریب‌شـده بـا ایـن ویروس‌هـا، تومور-آنتـی‌ژن آزاد می‌کننـد کـه خـود ایـن فرآینـد نیز سـبب تقویـت پاسـخ ایمنـی ضدتومـوری می‌شـود. ایـن ویروس‌هـا در کنـار تکنیـک ویرایـش ژنومـیِ کریسـپر توانایـی ترکیب با روش CAR T-Cell Therapy را دارنـد (۵،۲۷).

در پایـان، فـارغ از تفـاوت در آمارهای به دسـت آمـده از مطالعات مربـوط بـه ایـن روش درمانـی، یک نکته بسـیار حائـز اهمیت اسـت؛ اینکـه تمام ایـن مطالعات نـرخ بهبـودی (CR[۶]) زیادی را نشـان داده‌انـد تـا جایـی کـه برخـی منابـع ایـن عـدد را تـا ۹۳درصـد گـزارش کرده‌انـد (۲۸).

منابع

۴ Oncogenic
۵ Oncolytic Viruses
۶ Complete Remission

The Use Of Genome Editing Tools In the treatment of Cardiovascular Diseases

Maryam Deldar Bayat
Biotechnology undergraduate student, Alzahra University

Recent advancements in the development of genome editing tools have created the possibility of targeting and modifying sequences in the genome very precisely in almost all eukaryotic cells. Genome editing has expanded our ability to elucidate the contribution of genetics to disease by promoting the creation of more accurate cellular and animal models of pathological processes and has begun to show extraordinary potential in a variety of fields, ranging from basic research to applied biotechnology and biomedical research (1).

In recent years, the clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) and CRISPR-associated protein 9 (Cas9) genome editing system has emerged as a versatile tool to perform precise gene targeting and mutations including gene insertions/deletions, gene replacements, and single base pair conversions (2).

CRISPR technology was adapted from the natural defense mechanisms of bacteria and archaea, a domain of relatively simple single-celled microorganisms. These life forms utilize CRISPR-derived RNA and different Cas proteins to foil attacks by viruses. To thwart assaults by viruses, the organisms chop up the DNA of infectors and then place bits of that DNA in their bacterial genome which has the potential to be used as a defense tool against the foreign invaders, in case those viruses attack the bacteria once more (3).

Cardiovascular diseases (CVDs) research is experiencing a major change with and the application of CRISPR/Cas9 other genome editing frameworks. Cas9 is an RNA-guided endonuclease that makes double-stranded breaks in DNA based on the modification directed by the client. In expansion with the protein being melded approach of Cas9 with other protein moieties, clients are permitted to coordinate enzymatic exercises to particular parts of the DNA. These incorporate fluorescent proteins, transcriptional activators or repressors, chromatin modifiers, deaminases, and switch transcriptase (4).

CVDs are the driving cause of death worldwide. CVDs are a wide range of diseases classified into diverse categories based on different criteria. For example, inherent heart disease and obtained heart disease are categorised according to the time of onset. The etiology of CVDs is complex, including metabolic anomalies,

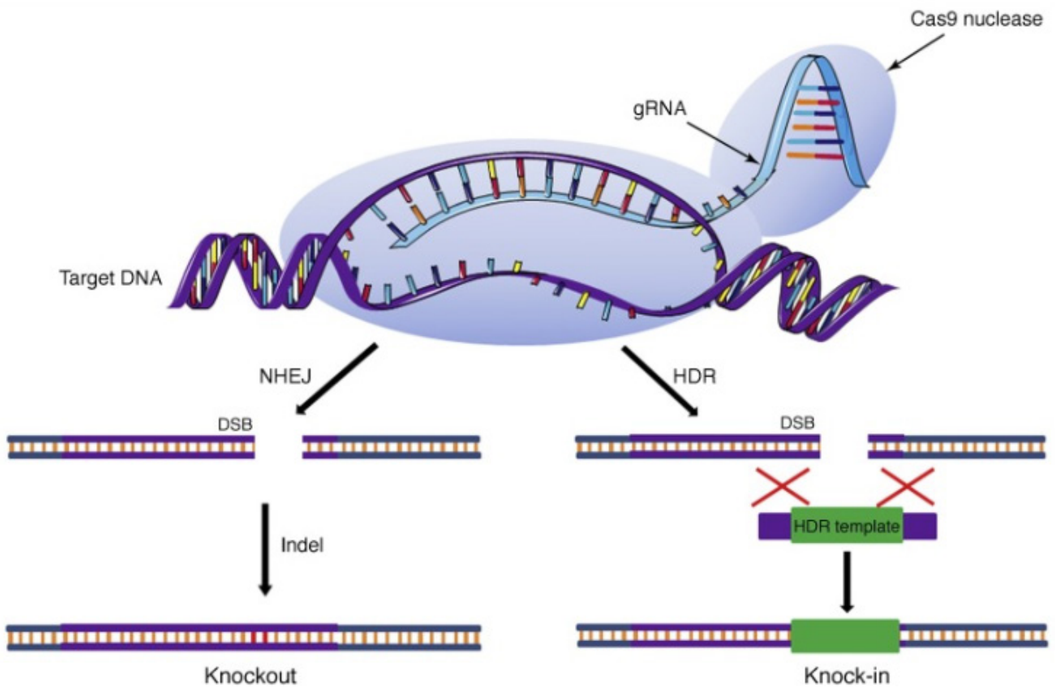


Figure2. Schematic view of genome editing mediated by CRISPR Cas9, and DNA repairing. The Cas9 protein guided by a desired single-strand guide RNA (gRNA), cuts the double-stranded DNA and makes a double-strand break (DSB). Subsequently, DNA repair occurs through either the nonhomologous end-joining (NHEJ) or the homology-directed repair (HDR) pathways (8).

Therapeutic Genome Editing

Genome editing based treatment can be accomplished through several approaches counting adjustment or inactivation of harmful mutations, the introduction of defensive mutations, expansion of restorative transgenes, or disruption of viral DNA (9).

Evaluating therapeutic agents

Novel therapies for the treatment of cardiovascular diseases constantly experience testing in preclinical models before the beginning of clinical trials, to foresee the therapeutic benefits or potential risks before the therapy is administered to patients. However, wild-type animal or cellular models are frequently not ideally suited to assess new therapies owing to contrasts in physiology or because they do not reflect the intended patient's disease state. Genome editing has the potential to enable the creation of more informative preclinical models (4).

hereditary changes, abnormal protein function, and other factors. All CVDs in the long run advance to heart failure (HF) if not effectively treated. HF affects %1-2 of the world's population and places an overwhelming on society. Current medications for CVDs incorporate conventional pharmacotherapy and surgery. Even though the above methods alleviate the symptoms of the disease and reduce the mortality rate, both strategies have certain disadvantages.

Traditional medication is less invasive, but it can cause harm to the liver, kidneys, and other organs, as well as other side effects. Despite the excellent effectiveness, the clinical application of cardiac surgery is always restrained by the complex procedures and the possibility of postoperative complications. Therefore, there is an urgent and unmet need to develop a novel, convenient, and efficient approach for the treatment of CVDs (5).

Creating disease models

Since existing genome-editing apparatuses are moderately productive, strains of genetically modified animals, with the mouse model as a driving case, can be produced over a couple of weeks, whether by knockout or knock-in of particular mutations. Traditionally, genetically altered mice are produced by presenting the required genetic alterations in mouse embryonic stem cells (7).

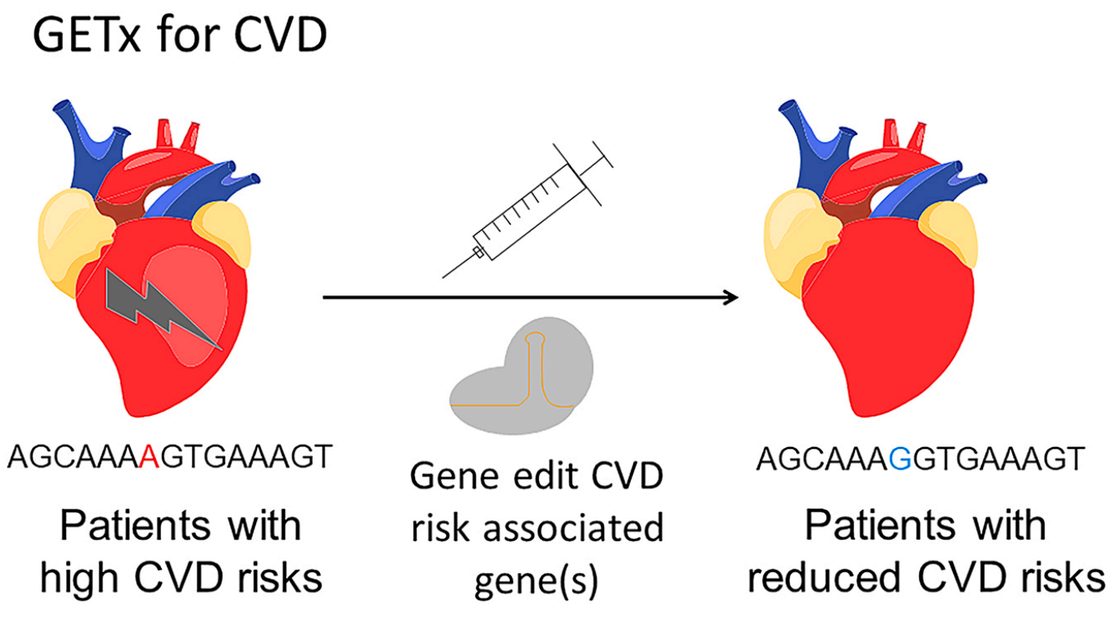


Figure1. Illustration of gene editing therapy for CVD (6)

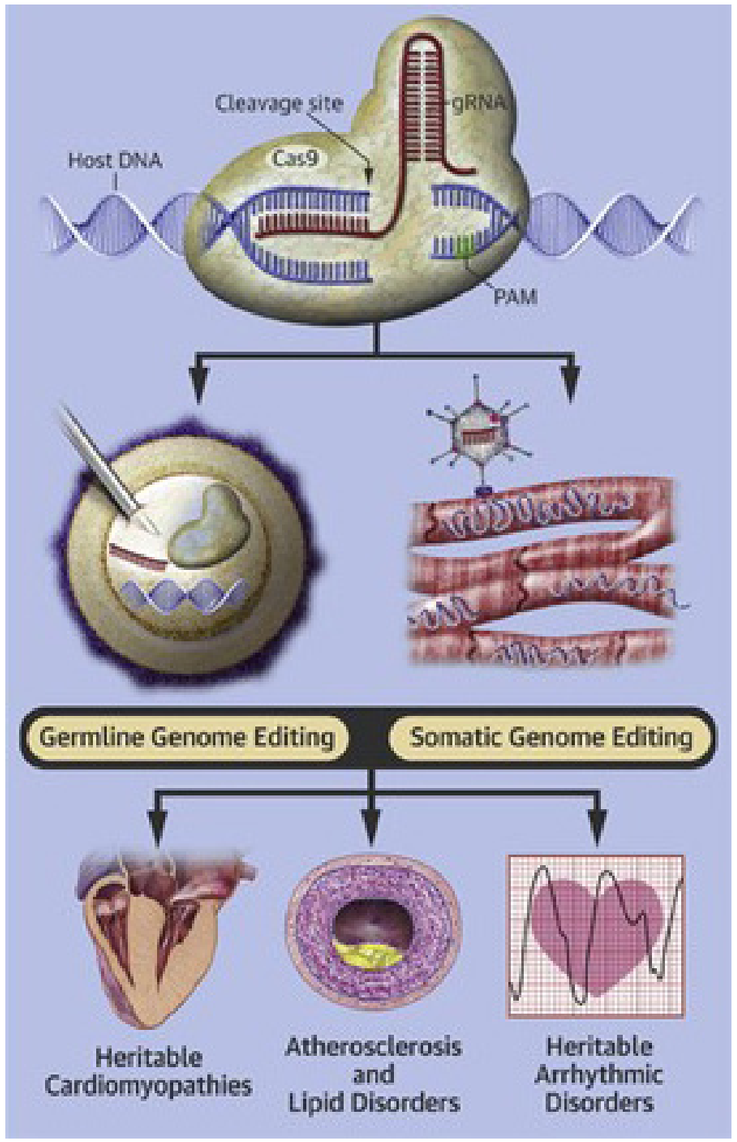


Figure3. The different genome editing approaches (germline and somatic) and the potential cardiovascular diseases they could treat (10).

Inside the field of cardiovascular diseases research, genome-editing tools are beginning to be widely applied. It isn't difficult to anticipate what is before long to come: the generation of numerous novel cellular and animal models, functional interrogation of molecular pathways involved in cardiovascular development and disease pathogenesis and attempts to prevent and treat a variety of cardiovascular disorders. In any case, much work remains in addressing the current inadequacies of genome-editing technology. The genome-editing field is in its infancy, and we will without a doubt anticipate surprising advances in the coming years .

References

راه‌های ارتباطی:

DNAmagazine

Biotech.au

DNAmagazine98@gmail.com

دانشگاه الزهرا