RENAP ACADEMY
شهریور ۱۴۰۳ | شماره ۱۵

پزشکی نوین

مبتنی بر نوکلئیک اسید

August 2024 | Nucleic Acid Medicine Journal | Issue 15

دستاوردی شگفت: سنتز آنزیمی الیگونوکلئوتیدهای RNA؛ مستقل از الگوی DNA
۱۵

استفاده از CAR-E؛ راهکاری نوین جهت افزایش اثربخشی و طول درمان سلول‌درمانی به روش CAR-T
۲۳

مهار سایتوکاین التهابی IL-11: امیدی تازه برای مقابله با پیری
۲۵

بسم الله الرحمن الرحیم

RENAP ACADEMY
شماره ۱۵ | شهریور ۱۴۰۳

پزشکی نوین

مبتنی بر نوکلئیک اسید

صاحب امتیاز

شرکت درمان‌گستر رنـــاپ

مدیر مسئول

وحید خدامی

سردبیر

سهیلا سعیدی زاده

مدیر هنری

مصطفی سیف جمالی

هیئت تحریریه

محمد آجودانیان
ناهید اوشنی
مهسا پویا
فاطمه حمزه لویی
حامد رامیار
کیمیا رشیدیان
مهرک زارع
میلاد سجادی
سهیلا سعیدی زاده
سروش سرمدی
زهرا شیخ ابولی
احمدرضا شاپورزاده
مسلم صدقی
حسین صالحی شادکامی
زهرا ضیافتی کافی
معصومه علی‌محمدی
آیدا عباسی
احمدرضا مفیضی
طلیعه ملک‌شهابی
مهسا مهرورز
محدثه منصوری
علیرضا هاشمی

سخن سردبیر

به نام او که داناترین است

شماره پانزدهم نشریه تخصصی پزشکی نوین مبتنی بر نوکلئیک‌اسید "رناپ" را با افتخار به محضر شما همراهان دانش‌پژوه تقدیم می‌نماییم و خداوند مهربان را شاکریم که در دومین سال فعالیت علمی تیم هدفمند تحریریه "رناپ"، افزون بر سه هزار مخاطب فرهیخته و دانشمند همچون شما را در کنار خود داریم.

اکنون که اهمیت درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید در دوران پس از کنترل پاندمی جهانی کرونا برای ما روشن‌تر شده است، تحسین برانگیز است که در شماره پیش‌رو می‌خوانیم دانشمندان یک گام مهم روبه‌جلو در فناوری سنتز RNA و جایگزینی پایدارتر و به‌صورت بالقوه، مقرون‌به‌صرفه‌تر برای تولید درمان‌های مبتنی بر RNA ارائه داده اند و روش جدیدی را برای سنتز الیگونوکلئوتیدهای RNA بدون تکیه بر الگوهای سنتی DNA ایجاد کرده‌اند.

همچنین در سال‌های اخیر، بهینه‌سازی سلول‌درمانی CAR-T برای افزایش اثربخشی آن با دوز کمتر تزریق سلولی و کاهش عوارض آن، دغدغه مشترک پژوهشگران سلول‌درمانی بوده است و خبر مسرت بخش اینکه با هدف افزایش اثربخشی سلول‌درمانی CAR-T، استفاده از پلتفرم جدید به نام CAR-E (enhancer) در دانشگاه هاروارد توسعه‌یافته است.

در ادامه صفحات شماره جدید، مطمئنا برای شما جالب خواهد بود که بخوانید اینترلوکین ۱۱ شاید بتواند رویای جوان ماندن بشر را تحقق بخشد و مهار سایتوکاین التهابی آن امیدی تازه برای مقابله با پیری باشد.

همانطور که مستحضرید در جدیدترین بخش صفحه رناپ آکادمی با عنوان "نوداد" اخبار به روز حوزه شگفت انگیز "پزشکی نوین" را دنبال نموده و دستاوردهای تخصصی و امیدبخش مرتبط با "پزشکی نوین مبتنی بر نوکلئیک‌اسید" را همگام با جامعه علمی در سطح بین المللی به اطلاع شما می رسانیم.

امید است پرداختن به عناوین تخصصی "پزشکی نوین مبتنی بر نوکلئیک اسید" الهام‌بخش ما و شما باشد تا سامانه پیام‌رسانی "رنا" و روش‌های متنوع ژن‌درمانی مبتنی بر "دنا" را عمیق‌تر بشناسیم و روزی برسد که بتوانیم نویدبخش یک پیام جهانی برای گسترش سلامتی باشیم.

ضمن سپاس از همراهی صمیمانه شما فرهیختگان گرامی منتظر دریافت پیشنهادات و نظرات سازنده‌تان در جهت ارتقا سطح کیفی و علمی ماهنامه تخصصی "رناپ" هستیم.

با تقدیم احترام
سهیلا سعیدی زاده
شهریورماه ۱۴۰۳

فهرست

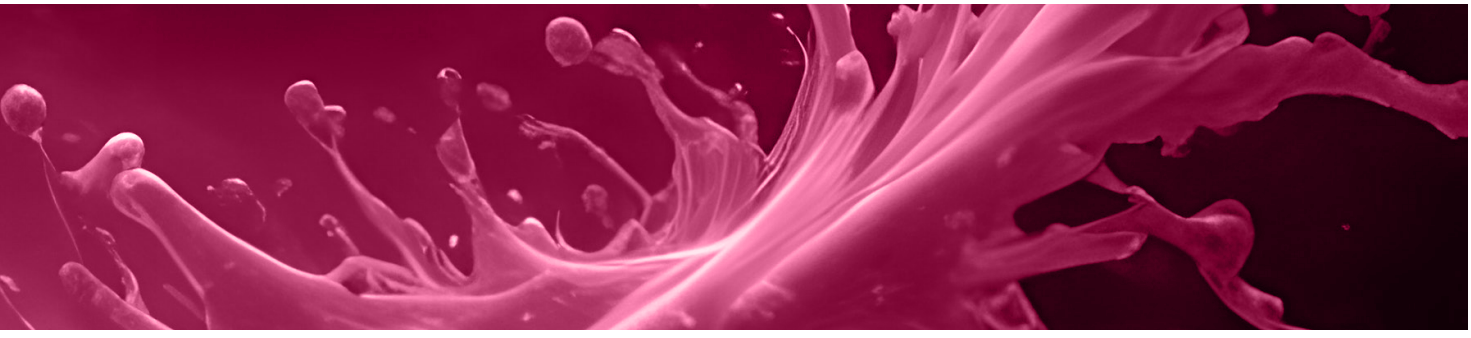
۱۵
دستاوردی شگفت: سنتز آنزیمی الیگونوکلئوتیدهای RNA؛ مستقل از الگوی DNA

۲۳
استفاده از CAR-E؛ راهکاری نوین جهت افزایش اثربخشی و طول درمان سلول‌درمانی به روش CAR-T

۲۵
مهار سایتوکاین التهابی IL-11: امیدی تازه برای مقابله با پیری

چه موضوعاتی را در این شماره خواهید یافت؟

- رنا درمانی و فناوری مبتنی بر رنا
- تحویل دارو و نانوفناوری
- شیمی نوکلئیک اسید
- ژن‌درمانی و ژنتیک پزشکی
- توسعه بالینی
- ایمنی‌درمانی و ایمنی‌شناسی
- فناوری ساخت و تولید



۶ بیماری عفونی و مرگبار "تب دنگی"؛ آیا "واکسن‌های مبتنی بر mRNA" می‌توانند از همه‌گیری جلوگیری کنند؟
۷ توسعه واکسن mRNA برای چیکونگونیا؛ یکی از ویروس‌های قابل‌انتقال از طریق نیش پشه آئدس
۸ نگاهی تازه به پیش‌بینی ساختار پروتئین
۹ پیش‌بینی نحوه عملکرد پروتئین‌های GPCR توسط هوش مصنوعی
۱۰ تحویل "درون رحمی" نانوذرات لیپیدی یونی هدفمند برای ویرایش ژنومی در سلول‌های بنیادی خونساز
۱۱ نانو قفس‌های پروتئینی، روشی بهینه به‌منظور انتقال شخصی‌سازی شده دارو
۱۲ تحویل وریدی mRNA به سلول‌های ریه با نانوذرات لیپیدی شاخه‌دار
۱۳ غربالگری درون‌تنی با توان عملیاتی بالا؛ آشکارسازی تأثیر مسیر تجویز بر تحویل mRNA LNP به سلول‌های ایمنی
۱۴ دستاوردی شگفت: سنتز آنزیمی الیگونوکلئوتیدهای RNA؛ مستقل از الگوی DNA
۱۵ اصلاح جهش بیماری‌زا در جنین های مبتلا به ایکتیوز توسط ویرایشگر باز آدنین
۱۶ اثر چرخه سلولی و توپولوژی ژنوم، نوع کمپلکس Cas9-gRNA و زمان انکوباسیون در بهینه‌سازی بازدهی ویرایش ژنوم با روش کریسپر
۱۷ مستندات نظارتی: دردسر بزرگ پیش‌روی حامیان مالی ژن‌درمانی
۱۸ واریانت ژنی محافظ و تاخیر در ابتلا به آلزایمر
۱۹ انقلابی در درمان فیبروز سیستیک با بهینه‌سازی Prime Editing
۲۰ ملاحظات نظارتی در درمان به روش CAR-T Cell
۲۱ رویکرد کیفیت منتج از طراحی (Quality by design) برای تولید واکسن‌های مبتنی بر mRNA
۲۲ لنفوسیت‌ها، داروی زنده در درمان ملانوما
۲۳ استفاده از CAR-E؛ راهکاری نوین جهت افزایش اثربخشی و طول درمان سلول‌درمانی به روش CAR-T
۲۴ ایمونوتراپی؛ روزنه‌ی امیدی برای درمان سرطان مغز
۲۵ مهار سایتوکاین التهابی IL-11: امیدی تازه برای مقابله با پیری
۲۶ چگونه مدرنا از مدل‌های برون‌تنی از نوع اندام میکروفلویدیکی (organ on chip) برای بهبود برنامه‌های توسعه خود استفاده می‌کند؟
۲۷ روش‌های جدید کروماتوگرافی برای افزایش خلوص DNA پلاسمیدی

بیماری عفونی و مرگبار "تب دنگی"؛ آیا "واکسن‌های مبتنی بر mRNA" می‌توانند از همه‌گیری جلوگیری کنند؟

رەیافت
آیدا عباسی

تب دنگی یک بیماری ویروسی است که از طریق پشه آئدس منتقل می‌شود و به یک نگرانی بهداشت جهانی تبدیل شده است. این بیماری توسط چهار سروتیپ مجزا از ویروس دنگی (DENV-1، DENV-2، DENV-3 و DENV-4) ایجاد می‌شود که می‌تواند به طیف وسیعی از تظاهرات بالینی، از تب خفیف تا عوارض تهدیدکننده زندگی منجر شود.

توسعه واکسن‌های موثر برای مبارزه با این تهدید بسیار مهم است، به‌ویژه که واکسن‌های سنتی موجود از جمله واکسن Dengvaxia که یک نوع واکسن زنده ضعیف شده است، دارای محدودیت‌هایی هستند. این نوع واکسن، به علت تکثیر ویروس در بدن و افزایش سطح آنتی‌بادی‌های بعضاً غیربهینه، در صورت مواجهه‌ی فرد با ویروس احتمال عفونت وابسته به آنتی‌بادی (ADE:Antibody-Dependent Enhancement) را بالا می‌برد؛ بنابراین تزریق واکسن زنده‌ی ضعیف شده اگر چه برای افرادی که سابقه قبلی بیماری داشته‌اند ممکن است کمک‌کننده باشد؛ ولی به افراد سرم منفی (آنهایی که هرگز آلوده نشده‌اند) توصیه نمی‌شود.

پیشرفت‌های اخیر در فناوری واکسن mRNA، راه‌های جدیدی را برای توسعه واکسن دنگی باز کرده است و گزینه‌های ایمن‌تر و مؤثرتر را نوید می‌دهد.

محققان دانشگاه ایلینویز یک ساختار mRNA تک‌ظرفیتی، کدکننده‌ی پروتئین‌های prM/E، را طراحی کردند. در این مطالعه دومین مسئول فیوژن ویروس به سلول را حذف کردند؛ زیرا آنتی‌بادی علیه اپی‌توپ‌های این ناحیه باعث افزایش ADE می‌شوند.

در مطالعه‌ای دیگر که در دانشگاه Chulalongkorn انجام شد یک سازه mRNA چهار ظرفیتی کدکننده prM/E و پروتئین‌های غیرساختاری ارائه کردند که در مدل‌های موشی با نقص ایمنی آزمایش شد. استفاده از پروتئین‌های غیرساختاری منجر به افزایش ایمنی‌زایی گردید.

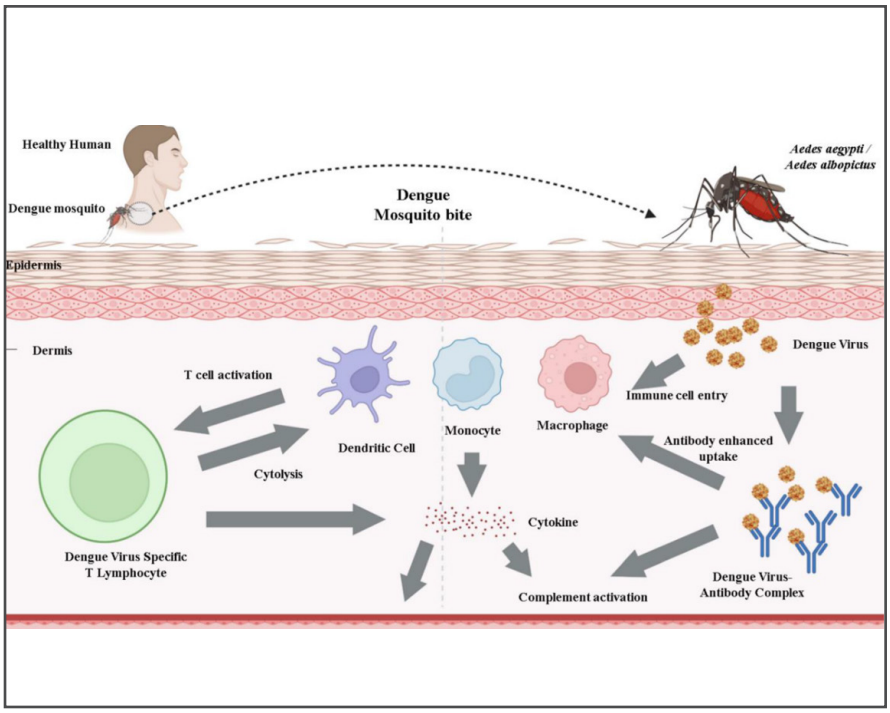
محققان هندی مطالعه ژنومی دقیقی برای انواع ویروس دنگی انجام دادند که هدف آنها طراحی یک واکسن mRNA علیه تب دنگی بومی بود.

تجزیه‌وتحلیل ژنومی، اطلاعات ذی‌قیمتی را ارائه کرد که محققان را در انتخاب آنتی‌ژن‌ها برای واکسن mRNA با هدف ایجاد یک پاسخ ایمنی قوی در برابر هر چهار سروتیپ دنگی راهنمایی می‌کرد.

یکی از مزیت‌های اصلی استفاده از mRNA در برابر فلاوی ویروس‌ها این است که mRNA توانایی رمزگذاری آنتی‌ژن‌های متعدد را دارد، بنابراین یک ساختار mRNA می‌تواند کدکننده دو پروتئین prM/E باشد که با بیان هم‌زمان در سلول ساختارهای شبیه به ویروس (VLP) ایجاد می‌شود که منجر به پاسخ‌های ایمنی محافظتی قوی هستند.

تحقیقات در مورد واکسن‌های mRNA برای تب دنگی نتایج امیدوارکننده‌ای را به همراه دارد که بر بهینه‌سازی آنتی‌ژن و تقویت پاسخ ایمنی تمرکز دارد. انعطاف‌پذیری بستر mRNA به طراحی آنتی‌ژن‌های متنوع ایمنی‌زا، آن را به‌عنوان یک کاندیدای پیشرو برای توسعه سریع در طراحی و تولید واکسن در پاسخ به بیماری‌های عفونی نوظهور از جمله تب دنگی تبدیل کرده است که امکان واکنش سریع به شیوع بیماری‌های عفونی این‌چنینی را فراهم می‌کند.

تقویت وابسته به آنتی‌بادی (ADE) پدیده‌ای در عفونت‌های ویروسی است که در آن آنتی‌بادی‌های عفونت قبلی با یک سروتیپ می‌توانند ورود همان سروتیپ و یا یک سروتیپ متفاوت را به سلول‌های ایمنی افزایش دهند که منجر به افزایش تکثیر ویروسی و بیماری بالقوه شدیدتر در طول عفونت ثانویه و در برخی موارد مرگ شود.



Zhang, Mengling, et al. "Modified mRNA-LNP vaccines confer protection against experimental DENV-2 infection in mice." Molecular therapy Methods & clinical development 18 (2020): 702-712.

توسعه واکسن mRNA برای چیکونگونیا؛ یکی از ویروس‌های قابل‌انتقال از طریق نیش پشه آئدس

نویافت
سروش سرمدی

یکی از بیماری‌های عفونی که از طریق نیش پشه آئدس منتقل می‌شود بیماری ویروسی چیکونگونیا است. این بیماری در بیش از ۱۰۰ کشور در سراسر دنیا گسترش‌یافته و در سال‌های اخیر به‌صورت متناوب در اروپا و آمریکا شیوع یافته است. بروز این بیماری با علائمی همچون تب بالا، راش‌های پوستی و سردرد در فاز حاد بیماری و با عوارض و دردهای مفصلی در مراحل مزمن بیماری همراه است. این بیماری در همسایگان ایران و در برخی موارد در داخل ایران در شهرهای مرزی نیز مشاهده شده است. اگر چه کشندگی این بیماری کم است؛ اما بیماران ممکن است درگیر عوارض طولانی‌مدت بیماری شوند. در حال حاضر واکسن تایید شده‌ای برای این بیماری در دسترس نیست.

در مطالعه‌ای که توسط Liu و همکاران در سال ۲۰۲۳ انجام شد، محققین با استفاده از توالی‌های نوکلئوتیدی کدکننده پروتئین‌های ساختاری ویروس چیکونگونیا، یک رنا واکسن را علیه این ویروس توسعه دادند. در این مطالعه ایمنی‌زایی واکسن طراحی شده با استفاده از آزمون‌های خنثی‌سازی، ایمونواسپات وابسته به آنزیم و رنگ‌آمیزی سایتوکاین داخل سلولی، ارزیابی شد.

نتایج این مطالعه نشان داد که پروتئین‌هایی که توسط این واکسن کد می‌شوند سبب تحریک تولید تیتر بالایی از آنتی‌بادی خنثی‌کننده ویروس و همچنین شروع پاسخ ایمنی سلولی وابسته به سلول‌های T می‌شود. علاوه بر این مقایسه ایمنی‌زایی این واکسن با واکسن تیپ وحشی نشان داد که این واکسن می‌تواند پاسخ قوی سلول‌های CD8+ و همچنین تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده خفیف‌تری را ایجاد کند؛ همچنین استفاده از یک دوز بوستر از رنا واکسن می‌تواند سبب ایجاد سطوح بالایی از آنتی‌بادی خنثی‌کننده و پاسخ ایمنی سلولی شود.

چیکونگونیا:
یک بیماری ویروسی قابل‌انتقال از طریق نیش پشه آئدس است.

Liu, Jingjing, et al. “Construction and immunogenicity of an mRNA vaccine against chikungunya virus.” Frontiers in Immunology 14 (2023): 1129118.

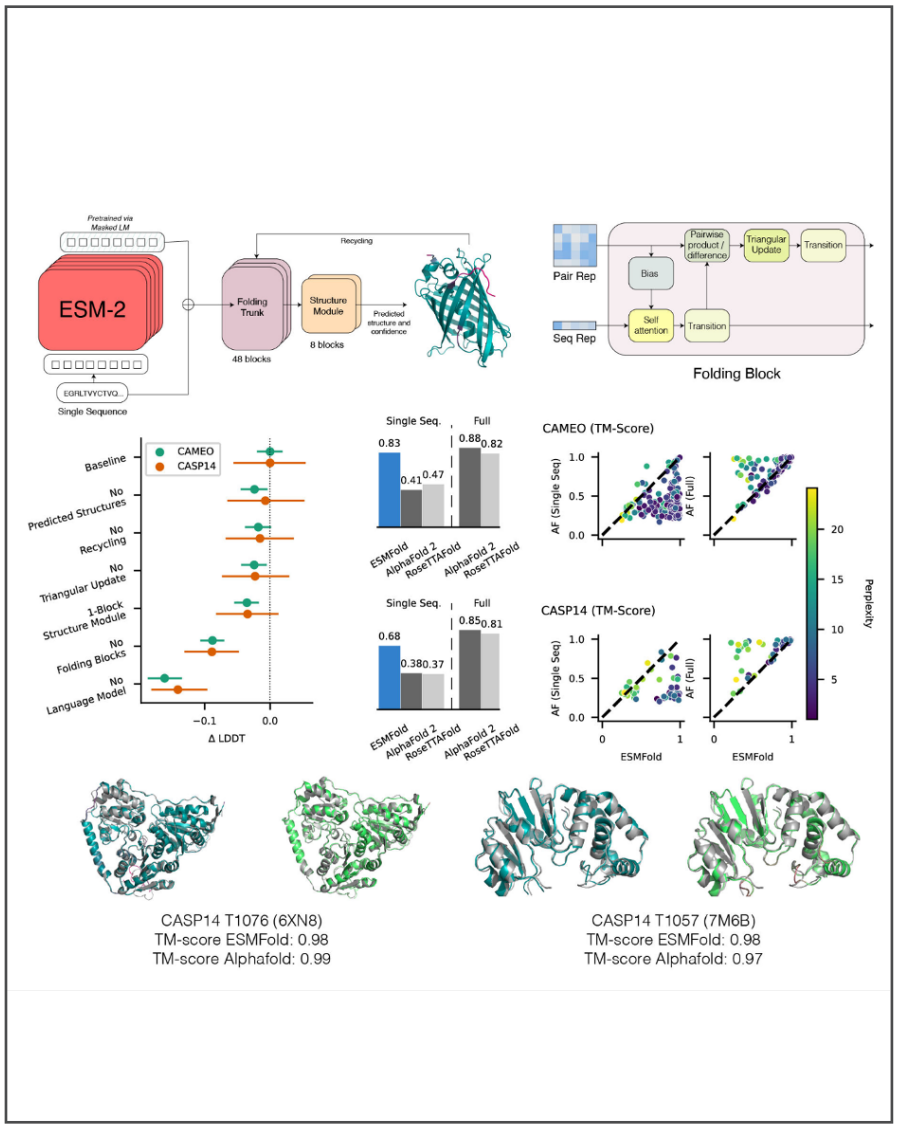
نگاهی تازه به پیش‌بینی ساختار پروتئین

نویافت
علیرضا هاشمی

محققان شرکت Meta یک مدل زبانی جدید به نام ESMFold توسعه داده‌اند که به طور چشمگیری پیش‌بینی ساختار پروتئین‌ها را بهبود می‌بخشد. این مدل با حدود ۱۵ میلیارد پارامتر که از بزرگترین مدل‌های زبانی پروتئین تا به امروز است، قادر است ساختارهای سه‌بعدی پروتئین‌ها را با دقت در سطح اتمی و تنها از روی توالی پروتئین‌ها پیش‌بینی کند. برخلاف مدل‌های موجود مانند AlphaFold2 و RoseTTAFold که به ماتریس‌های تکاملی MSA نیاز دارند، ESMFold تنها با استفاده از یک توالی واحد پیش‌بینی‌های خود را انجام می‌دهد، که این ویژگی سرعت آن را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. این پیشرفت می‌تواند کاوش در ساختارهای پروتئین را به ویژه برای توالی‌هایی با عمق تکاملی پایین که ESMFold در آن‌ها عملکرد بهتری دارد، سرعت بخشد. بنابراین یکی از وجوه عملیاتی ESMFold را می‌توان در تعیین ساختار و عملکرد آن دسته از توالی‌هایی دانست که در بانک‌های داده بدون پیشینه خاصی و به صورت unannotated دسته‌بندی شده‌اند.

این مطالعه نشان می‌دهد که با گسترش مدل‌های زبانی توسعه یافته برای پروتئین‌ها، قابلیت‌های پیش‌بینی آن‌ها نیز بهبود می‌یابد. با افزایش اندازه مدل‌ها، درک آن‌ها از ساختار بیولوژیکی پروتئین‌ها تقویت می‌شود، که اثبات این مفهوم را می‌توان در اساس طراحی مدل‌های زبانی جستجو کرد. محققان نشان دادند که ESMFold، که بر اساس پایگاه داده UniRef آموزش دیده است، می‌تواند ساختار پروتئین‌ها را با دقت بالا پیش‌بینی کند و با مدل‌های پیشرفته کنونی رقابت کند. علاوه بر این، این مدل حتی برای پروتئین‌هایی که داده‌های ساختاری شناخته‌شده‌ای ندارند نیز پیش‌بینی‌های معتبری ارائه می‌دهد، که پتانسیل آن برای کشف بینش‌های جدید در مورد پروتئین‌های کمتر شناخته‌شده را به نمایش می‌گذارد. در شکل زیر نیز می‌توان به خوبی مقایسه میان روش‌های پیش‌بینی ساختار کنونی را مشاهده کرد، ESMFold در پیش‌بینی ساختارهایی بدون ماتریس MSA پیشتاز است.

در نتیجه، ESMFold یک پیشرفت مهم در زیست‌شناسی محاسباتی به شمار می‌رود و فاصله میان پایگاه‌های داده در حال رشد سریع توالی‌های پروتئینی و داده‌های ساختاری که با سرعت کمتری جمع‌آوری می‌شوند را کاهش می‌دهد. با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته مدل‌سازی زبانی، ESMFold ابزاری سریع‌تر و کارآمدتر برای پیش‌بینی ساختار پروتئین‌ها ارائه می‌دهد و راه‌های جدیدی را برای پژوهش در زمینه عملکرد و تکامل پروتئین‌ها باز می‌کند.



https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.07.20.500902v1
https://doi.org/10.1101/2022.07.20.500902

پیش‌بینی نحوه عملکرد پروتئین‌های GPCR توسط هوش مصنوعی

رهیافت
زهرا شیخ‌ابولی

پروتئین‌ها ماشین‌های مولکولی پیچیده‌ای هستند که نقش‌های حیاتی در بدن انسان ایفا می‌کنند. از جمله وظایف مهم آنها می‌توان به ساختار سلول‌ها، کاتالیز واکنش‌های شیمیایی، انتقال سیگنال‌ها و تنظیم فرایندهای مختلف بدن اشاره کرد. گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) یک رده بسیار جذاب هستند. این پروتئین‌های غشایی به‌عنوان پیام‌رسان سلولی عمل می‌کنند، سیگنال‌هایی را از خارج سلول دریافت می‌کنند و پاسخ‌هایی را در داخل تحریک می‌کنند. تطبیق‌پذیری این پروتئین‌ها، آنها را به اهداف جذابی برای کشف دارو تبدیل می‌کند، زیرا دست‌کاری فعالیت آن‌ها می‌تواند اثرات درمانی عمیقی داشته باشد با این‌حال، رمزگشایی سازوکارهای پیچیده‌ای که توسط آن‌ها GPCRs مسیرهای سیگنالینگ پروتئین G خاص را فعال می‌کنند، همچنان یک چالش مهم در کشف دارو است.

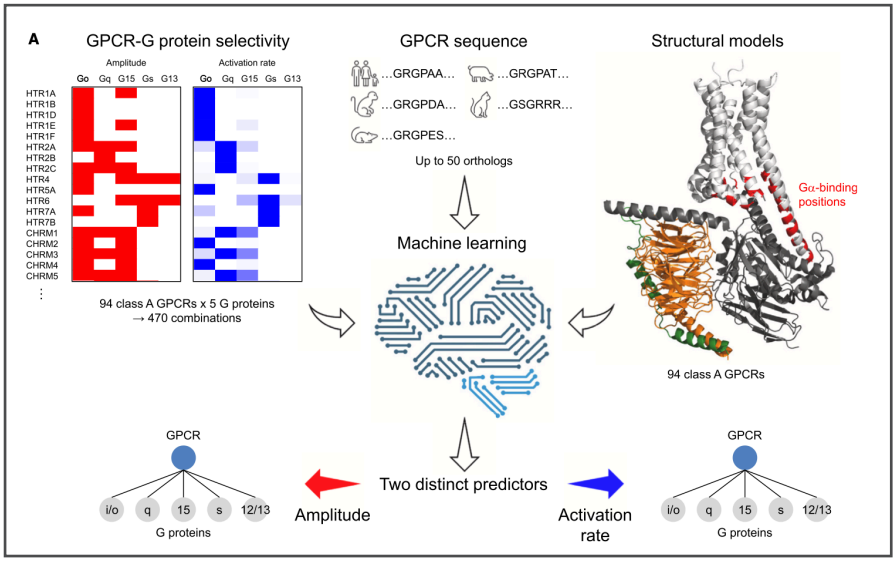
مطالعه‌ای که اخیراً در Nature Biotechnology منتشر شده است، گام مهمی در مقابله با این چالش برداشته است. این تیم تحقیقاتی به رهبری دانشمندان UF Scripps Biomedical Research، از قدرت هوش مصنوعی (AI) برای توسعه الگوریتم جدیدی استفاده کردند که قادر به پیش‌بینی پاسخ GPCR به مولکول‌های دارو مانند با دقت بیش از ۸۰ درصد است.

مطالعات در این زمینه توسعه یک مدل هوش مصنوعی را توضیح می‌دهد که می‌تواند فعل‌وانفعالات این پروتئین‌ها را پیش‌بینی کند. به طور سنتی، محققان برای درک ساختار پروتئین بر تکنیک‌های پر زحمتی مانند کریستالوگرافی اشعه ایکس تکیه می‌کردند. با این‌حال، این مدل هوش مصنوعی رویکرد متفاوتی دارد. این روش مجموعه داده‌های وسیعی را که شامل ساختارهای GPCRهای شناخته شده، مولکول‌های دارو و دانش موجود در مورد تعاملات آن‌ها است، تجزیه‌وتحلیل می‌کند. با شناسایی الگوهای درون این داده‌ها، این مدل می‌تواند پیش‌بینی کند که چگونه یک مولکول دارویی جدید ممکن است به یک GPCR خاص متصل شده و آن را فعال کند.

این پژوهش در ادامه تجزیه‌وتحلیل ساختاری پروتئین‌های Gai فعال شده در ترکیب با Gβγ، عمیق‌تر به جزئیات پیچیده عملکرد GPCR می‌پردازد و روی سازوکارهای مولکولی خاصی تمرکز می‌کند که توسط آن‌ها GPCRs با پروتئین‌های G، پیام‌رسان‌های درون‌سلولی که در نهایت پاسخ‌های سلولی را تحریک می‌کنند، تعامل می‌کنند. درک این سازوکارها برای طراحی داروهایی که GPCRها را با گزینش‌پذیری و کارایی بالا هدف قرار می‌دهند، حیاتی است.

هم‌افزایی بین هوش مصنوعی و درک دقیق عملکرد GPCR راه را برای پیشرفت‌های قابل‌توجهی در کشف دارو هموار می‌کند. مدل‌های هوش مصنوعی می‌توانند به‌سرعت کتابخانه‌های وسیعی از کاندیداهای دارویی بالقوه را بررسی کنند و آن‌هایی را که بیشترین احتمال موفقیت را دارند در اولویت قرار دهند. این امر می‌تواند زمان و منابع مورد نیاز برای تولید داروهای جدید را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. علاوه بر این، هوش مصنوعی می‌تواند به شناسایی اهداف دارویی جدید در خانواده GPCR کمک کند و به طور بالقوه منجر به پیشرفت‌هایی در درمان بیماری‌هایی شود که در حال حاضر فاقد درمان‌های مؤثر هستند.

هوش مصنوعی و درک عمیق عملکرد پروتئین، چشم‌انداز کشف داروی GPCR را تغییر می‌دهد. با استفاده از قدرت هوش مصنوعی برای تجزیه و تحلیل داده‌های پیچیده و دانش دقیق سازوکارهای GPCR، محققان می‌توانند توسعه داروهای نجات دهنده زندگی را برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها تسریع کنند که نویدبخش بهبود سلامت و رفاه انسان است.



Masuho, Ikuo, et al. “Rules and mechanisms governing G protein coupling selectivity of GPCRs.” Cell reports 42.10 (2023).

https://www.genengnews.com/topics/artificial-intelligence/ai-predicts-how-gpcrs-respond-to-drug-like-molecules/

تحویل "درون رحمی" نانوذرات لیپیدی یونی هدفمند برای ویرایش ژنومی در سلول‌های بنیادی خونساز

نویافت
مهسا مهرورز

بیماری‌های خونی تک ژنی نظیر تالاسمی و کم‌خونی داسی‌شکل جزو بیماری‌های شایع ژنتیکی در جهان هستند که به علت معیوب بودن پروتئین‌های گلوبین ایجاد می‌شوند. سلول‌های پیش‌ساز خونی (HSC: Hematopoietic stem cell) دسته‌ای از سلول‌های بنیادی پرتوان هستند که وظیفه خون‌سازی را بر عهده دارند. این سلول‌ها در زمان جنینی در کبد حضور دارند و به‌تدریج با پیشرفت روند تکوین به مغز استخوان مهاجرت کرده و قابلیت تمایز به انواع سلول‌های خونی را دارند.

یکی از موانع جدی در روند ژن‌درمانی درون تنی (In vivo) سلول‌های HSC ، دسترسی سخت به آنها در مغز استخوان است که منجر به کارایی پایین تحویل محموله نوکلئیک‌اسیدی کریسپری برای ویرایش ژنومی می‌شود.

مطالعه پیش رو با درنظرگرفتن فراوانی و دسترسی ساده‌تر به HSC در کبد در دوره جنینی، یک پلتفرم موثر جهت ژن‌درمانی درون تنی در جنین را پیش از بروز و پیشرفت علائم بیماری‌های خونی تک ژنی نظیر آلفا تالاسمی ماژور ارائه می‌دهد. محققان یک پلتفرم نانوذرات لیپیدی قابل یونیزه‌شدن را که رسپتور CD۴۵ را بر سطح سلول‌های HSC هدف قرار می‌دهد، توسعه داده‌اند.

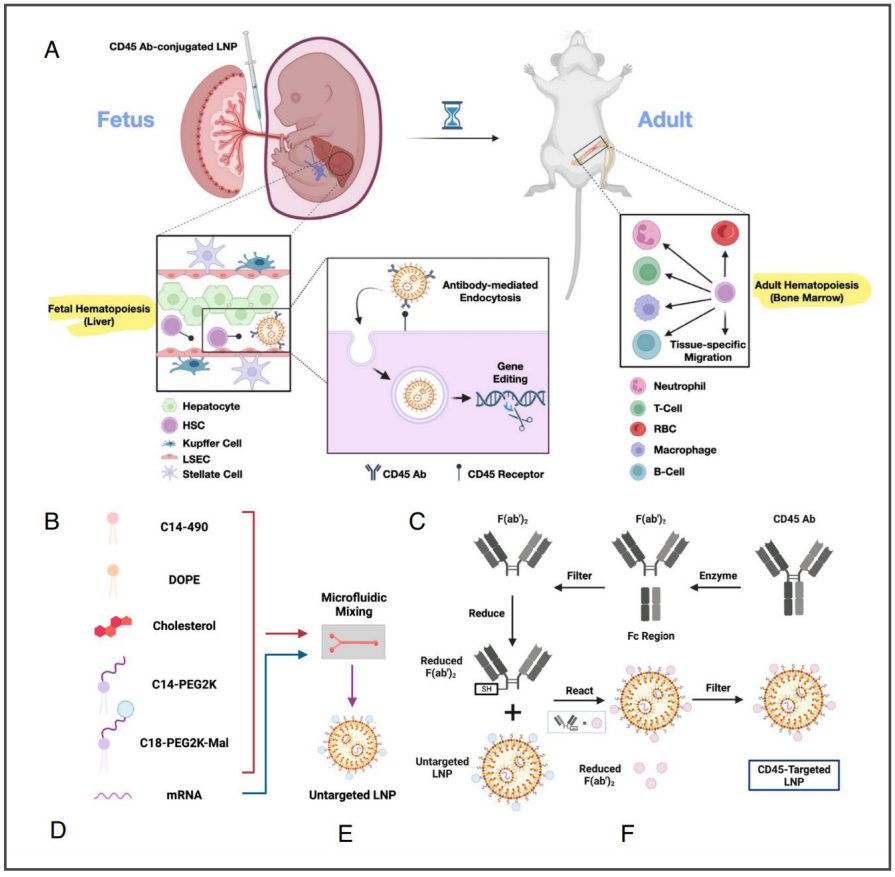
این سیستم از دو جنبه بهینه شده است

۱. این نانوذرات لیپیدی از چهار بخش لیپید یونیزه شونده، فسفولیپید، کلسترول و پلی‌اتیلن گلایکول تشکیل شده‌اند. فرمولاسیون این ذرات با نسبت‌های مولی مختلف اجزای تشکیل‌دهنده طی دو مرحله بهبود بخشیده شده است. توانایی این ذرات برای ارسال موثر محموله‌های mRNA ابتدا در رده‌های سلولی HepG2-GFP و Jurkat-GFP و سپس در مدل‌های موشی ارزیابی شده است. میزان توزیع زیستی (biodistribution)، کارایی ترنسفکشن و اثرات بلندمدت ویرایش ژنوم و زنده‌مانی در جنین‌های موشی و موش‌های بالغ سنجیده شده و حاکی از افزایش ویرایش ژنومی در کبد و HSC است.

۲. گرایش این نانوذرات به کبد سبب ترنسفکشن انبوهی از سلول‌های کبدی به‌صورت غیرهدفمند می‌شود. در این راستا با استفاده از قطعاتی از آنتی‌بادی‌های سطحی سلول‌های HSC همانند CD45، این نانوذرات هدفمند شدند. سلول‌های HSC در سطح خود دارنده گیرنده CD45 Receptor هستند که یک تیروزین فسفاتاز است. بازوهای Fc این آنتی‌بادی حذف و دو بازوی متصل‌شونده به آنتی‌ژن از طریق پیوند تیول - مالیمید (Thiol-Maleimide) به سطح نانوذره کونژوگه شدند. مشاهدات نشان داد که LNPs هدفمند در مقایسه با LNPs غیرهدفمند تحویل mRNA به HSCs را به طور چشمگیری بهبود داده‌اند و تا هشت برابر افزایش کارایی ترنسفکنشن در شرایط برون تنی حاصل شده است.

یک دوز تزریق درون‌رگی LNPs هدفمند سبب ویرایش‌های ژنومی ماندگار و ایمن در HSCs جنینی و در مدل‌های موشی می شود .

هدف گیری سلول‌های HSC در طی تکوین جنینی می‌تواند موانعی را که به طور سنتی بر سر راه تحویل محموله ویرایش ژنوم بودند از پیش رو بر دارد و انقلابی در درمان بیماری‌های خونی ارثی به ارمغان بیاورد. همچنین، این روش به حذف مرحله آماده سازی مبتنی بر شیمی درمانی (myeloablative conditioning) کمک کرده و روند امن تری را در ژن درمانی سلول های HSC فراهم می‌کند. در حالی‌که این نتایج امیدوارکننده هستند، در مطالعات آینده می‌توان بر افزایش بهینگی LNPs و کاربرد آن ها در درمان سایر بیماری های خونی تمرکز کرد.



Palanki, Rohan, et al. "In utero delivery of targeted ionizable lipid nanoparticles facilitates in vivo gene editing of hematopoietic stem cells." Proceedings of the National Academy of Sciences 121.32 (2024): e2400783121.

نانو قفس‌های پروتئینی، روشی بهینه به‌منظور انتقال شخصی‌سازی شده دارو

دریافت
علیرضا هاشمی

در سال‌های اخیر، درمان‌های مبتنی بر رنای پیام‌رسان (mRNA) به دلیل توانایی آنها در رمزگذاری پروتئین‌های خاص بدون ادغام در ژنوم میزبان، امید زیادی را برای درمان بیماری‌های مختلف ایجاد کرده است. بااین‌حال، انتقال مؤثر مولکول رنا به سلول‌های هدف همچنان یک چالش اساسی است، زیرا این مولکول زیستی به‌سرعت تخریب می‌شود و ورود آن به سلول‌ها نیز با کارایی کمی همراه است. پژوهشگران به‌منظور رفع این مشکل به استفاده از نانو قفس‌های پروتئینی (PNCs: Protein Nanocages) به‌عنوان حامل‌های بالقوه برای مولکول رنا روی آورده‌اند که از جمله مزایای استفاده از نانو قفس‌های پروتئینی را می‌توان در موارد زیر دانست:

- امکان بهینه‌سازی سطح و حجم نانو قفس باتوجه‌به نوع محموله و همچنین محل اثرگذاری آن
- ایجاد محافظت از مولکول رنا در برابر تخریب ناخواسته و همچنین کاهش بر همکنش‌های غیراختصاصی در محیط پیچیده زیستی و ایجاد امکان تحویل هدفمند
- امکان فعال‌سازی سیستم ایمنی باتوجه‌به سایز معمول ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتری نانو قفس‌ها به‌صورت شخصی‌سازی شده
- امکان ایجاد کارخانه سلولی واحد به‌منظور تولید نانو قفس‌های پروتئینی و همچنین تولید و بسته‌بندی مولکول رنا به‌صورت زیستی در یک مرحله

این پژوهش به بررسی مطالعات انجام شده پیرامون انواع مختلف نانو قفس‌های پروتئینی، از جمله کپسیدهای ویروسی، PNCهای طبیعی غیر ویروسی و PNCهای مصنوعی برای انتقال مولکول رنا می‌پردازد و خواص، روش‌های بارگذاری و نتایج انتقال آنها را ارزیابی می‌کند.

نانو قفس‌های پروتئینی که از تجمع خودبه‌خودی چندین نسخه از یک پروتئین ساخته می‌شوند، به‌عنوان یک بستر امیدوارکننده برای انتقال مولکول رنا مطرح شده‌اند. ساختار آنها امکان بهینه‌سازی در انتقال دارو را فراهم می‌کند و ساختار رنا را از تخریب محافظت کرده و از دیگر سو به هدف‌گیری دقیق بافت‌ها کمک می‌کند در میان نانو قفس‌های پروتئینی مختلفی که موردمطالعه قرار گرفته‌اند، کپسیدهای ویروسی مانند کپسیدهای مشتق شده از باکتریوفاژها و ویروس‌های گیاهی، پتانسیل ویژه‌ای نشان داده‌اند. به‌عنوان‌مثال، ذرات ویروس‌مانند (VLPs) از باکتریوفاژ MS۲ می‌توانند با مولکول رنا تعامل کرده و آن را کپسوله و منتقل کنند. این ذرات توانایی القای پاسخ ایمنی و تأخیر در رشد تومور را در مدل‌های موشی نشان داده‌اند. به طور مشابه، VLPهای مبتنی بر ویروس‌های گیاهی، مانند ویروس موزائیک کلروتیک لوبیا (CCMV)، با موفقیت مولکول رنا را به سلول‌های پستانداران منتقل کرده و به ایجاد پاسخ مناسبی در جهت ترجمه دست یافته‌اند.

با وجود این پیشرفت‌ها، هنوز چالش‌هایی در بهینه‌سازی سیستم‌های انتقال mRNA مبتنی بر نانو قفس‌های پروتئینی وجود دارد، به‌ویژه در زمینه تضمین پایداری و دقت هدف‌گیری. همگرایی فناوری‌های نوظهور و پژوهش‌های بین رشته‌ای فرصت‌های جدیدی برای غلبه بر این موانع ارائه می‌دهد که می‌تواند منجر به درمان‌های mRNA مؤثرتر و ایمن‌تر در آینده شود. ادامه کاوش در زمینه نانو قفس‌های پروتئینی و توسعه راهبُردهای نوین برای بهره‌برداری کامل از پتانسیل درمانی mRNA ضروری است.

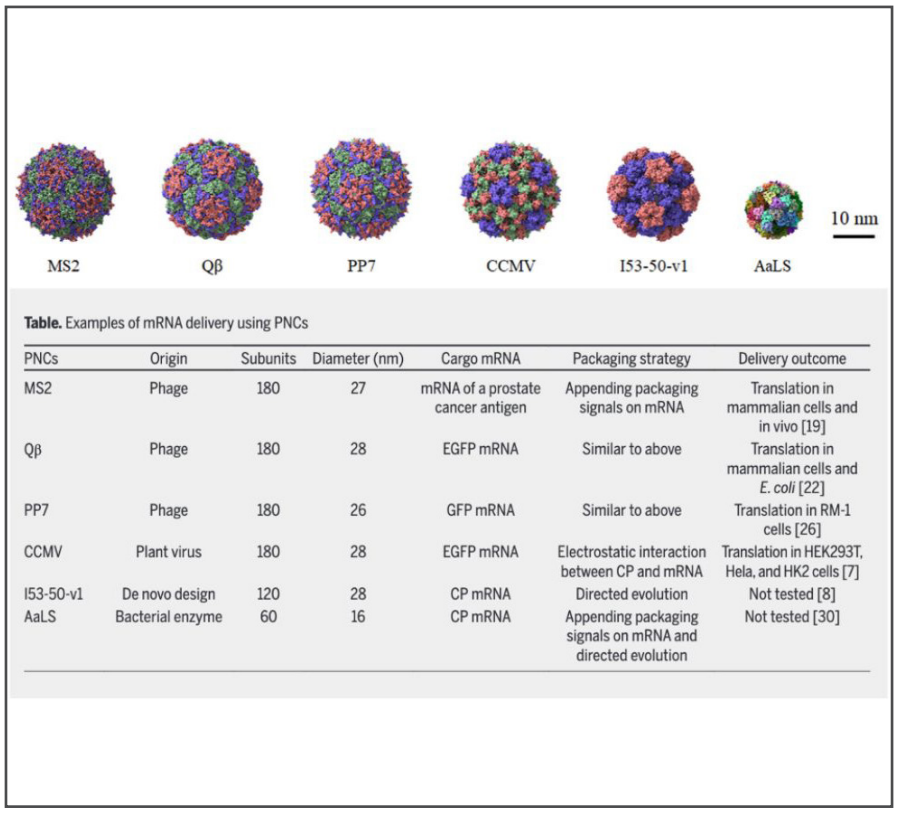


Table. Examples of mRNA delivery using PNCs

PNCs	Origin	Subunits	Diameter (nm)	Cargo mRNA	Packaging strategy	Delivery outcome
MS2	Phage	180	27	mRNA of a prostate cancer antigen	Appending packaging signals on mRNA	Translation in mammalian cells and in vivo [19]
Qβ	Phage	180	28	EGFP mRNA	Similar to above	Translation in mammalian cells and *E. coli* [22]
PP7	Phage	180	26	GFP mRNA	Similar to above	Translation in RM-1 cells [26]
CCMV	Plant virus	180	28	EGFP mRNA	Electrostatic interaction between CP and mRNA	Translation in HEK293T, Hela, and HK2 cells [7]
I53-50-v1	De novo design	120	28	CP mRNA	Directed evolution	Not tested [8]
AaLS	Bacterial enzyme	60	16	CP mRNA	Appending packaging signals on mRNA and directed evolution	Not tested [30]

Wang, Xinying, et al. “mRNA delivery systems based on protein nanocages: How far can we go?.” BioDesign Research 6 (2024): 0032.

تحویل وریدی mRNA به سلول‌های ریه با نانوذرات لیپیدی شاخه‌دار

نویافت
مسلم صدقی

نانوذرات لیپیدی (LNPs) به‌عنوان سیستم‌های ارسالی امن و موثر به طور گسترده‌ای شناخته می‌شوند، اما تزریق درون وریدی به‌منظور تحویل عمومی محموله، به طور غالب تمایل کبدی و در مرتبه دیگر طحال دارند، ازاین‌رو کارایی آن‌ها اصولاً به اهداف کبدی و سلول‌های ایمنی محدود شده است.

با هدف تحویل رنا به دیگر اندام‌ها نظیر ریه، قلب، مغز استخوان و بافت عضلانی، مطالعات گسترده‌ای در جهت گسترش کاربردهای درمان‌های مبتنی بر mRNA صورت پذیرفته است.

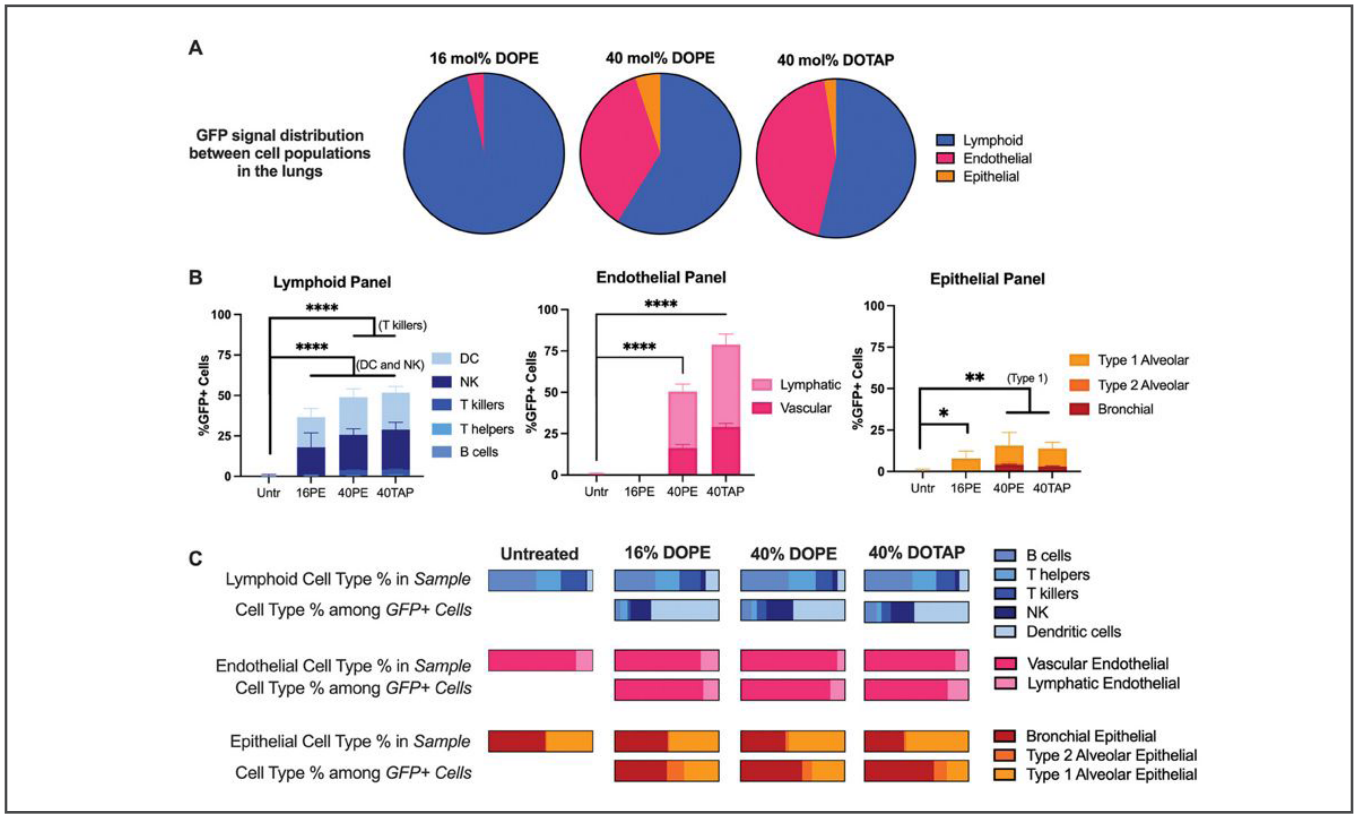
استراتژی‌های متعددی برای کاهش تمایل کبدی همچون افزودن توالی‌های microRNA ضد کبد به mRNA، تغییر لیپید کمکی LNP، یا ترکیب عوامل هدف‌گیری فعال مانند آنتی‌بادی‌ها است.

در پژوهش پیش رو از گروه kathryn A. whitehead ۵۸۰ لیپیدوئید قابل یون‌سازی تولید و برای ارسال به اهداف خارج از سلول‌های کبدی مورد آزمون قرار گرفتند. از این تعداد، بیش از ۴۰ لیپیدوئید موجب بیان پروتئین در موش‌ها شدند که اکثریت آن‌ها در کبد موش بیان شده بودند. به‌علاوه، تعدادی از LNPs حاوی لیپیدوئیدهای جدید با دم‌های شاخه‌دار با اختصاصیتی در سطح سلول - مبتنی بر شیمی لیپید کمکی - mRNA را با قدرت به ریه منتقل کردند.

اضافه‌کردن لیپید کمکی DOPE در ۱۶ مولار درصد، امکان ارسال بسیار دقیق به سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های دندریتیک در داخل ریه را فراهم کرد. از دیگر سو، اضافه‌کردن لیپید کاتیونی DOTAP تمایل ریوی را بهبود بخشید، اما اختصاصیت سلولی را کاهش داده و باعث ترانسفکشن مساوی در سلول‌های اندوتلیال و لنفوئیدی شد. علاوه بر این، فرمولاسیون‌های DOTAP نسبت به فرمولاسیون‌های DOPE سطوح آنزیم‌های کبدی و سایتوکین را افزایش دادند که از این نظر مطلوب هستند

این یافته‌ها معرف یک LNP شاخه‌دار جدید با توانایی منحصربه‌فرد برای ترانسفکشن انتخابی جمعیت‌های سلولی ایمنی ریه - بدون استفاده از لیپیدهای کاتیونی کمکی مستعد سمیت - است.

این حامل نوین، نویددهنده درمان‌های RNA برای بیماری‌های ریوی مرتبط با ناتوانی سلول‌های ایمنی از جمله سرطان، عفونت‌های ویروسی و اختلالات خودایمنی است.



Petersen, Daria M. Strelkova, et al. “Branched□Tail Lipid Nanoparticles for Intravenous mRNA Delivery to Lung Immune, Endothelial, and Alveolar Cells in Mice.” Advanced Healthcare Materials: 2400225.

غربالگری درون‌تنی با توان عملیاتی بالا؛ آشکارسازی تأثیر مسیر تجویز بر تحویل mRNA LNP به سلول‌های ایمنی

نویافت
مسلم صدقی

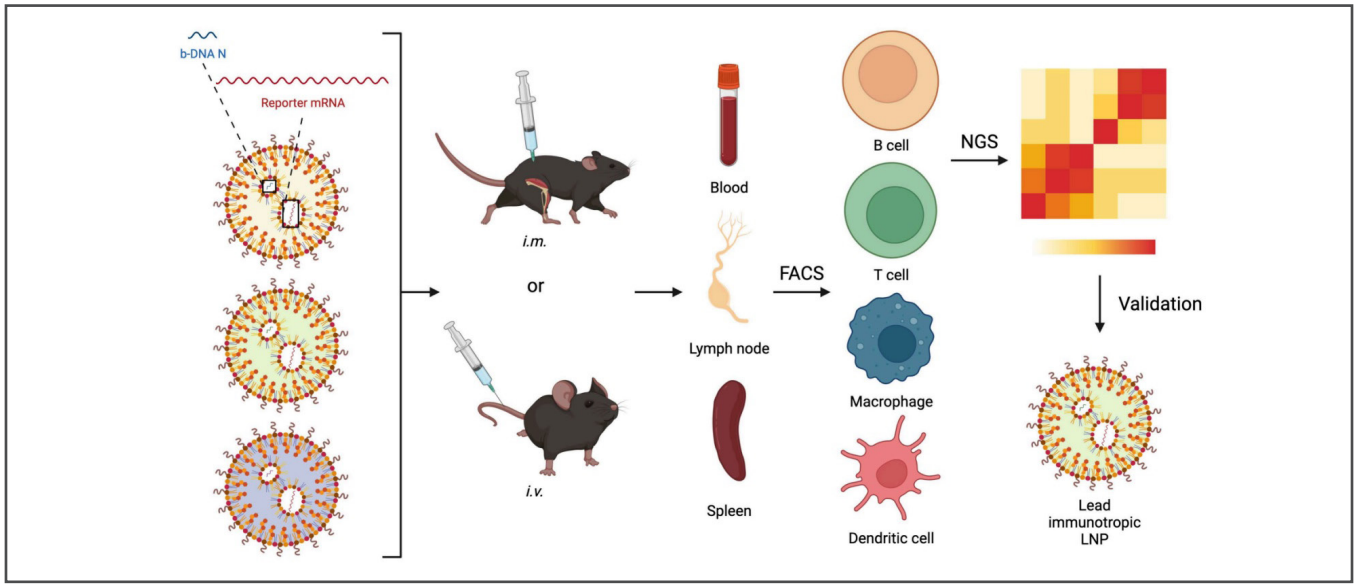
تحویل محموله اسیدنوکلئیکی به سامانه ایمنی، یک حوزه تحقیقاتی جذاب و به‌سرعت درحال‌رشد است. رویکردهای مبتنی بر تحویل اسیدنوکلئیک برای مهندسی ایمنی به طور گسترده در واکسن‌های پیشگیرانه، مانند واکسن‌های علیه ویروس ابولا و SARS-CoV-2، و در ایمونوتراپی سرطان برای تولید سایتوکین، واکسن‌های نئوآنتی ژن و اخیراً مهندسی گیرنده آنتی‌ژن مورد بررسی قرار گرفته است. برای نمونه، در این راستا می‌توان به مدولاسیون ایمنی از طریق تحویل داخل سلولی mRNA اصلاح‌شده به سلول‌های ایمنی، به‌منظور مهندسی ایمنی بدن اشاره کرد.

از گذشته تاکنون، ناقل‌های ویروسی برای اکثر کاربردهای تحویل نوکلئیک‌اسید، از جمله مهندسی ایمنی، استفاده شده‌اند. بااین‌حال، ناقل‌های ویروسی دارای تعدادی کاستی‌های عملی، مانند ایمنی‌زایی، محدودیت اندازه برای محموله، مقیاس‌پذیری ضعیف در تولید، تعداد نسخه‌های ترانس ژن نسبتاً کم، و خطر جهش‌زایی حین ورود (insertional mutagenesis) و سمیت ژنی مرتبط هستند. تحویل درون‌سلولی mRNA اصلاح شده، جایگزین معتبری برای واکسن‌ها و درمان‌های مبتنی بر اسیدنوکلئیک ارائه کرده است. ازاین‌رو، نانوذرات لیپیدی (LNPs) به‌عنوان یک پلتفرم نویددهنده برای تحویل اسیدنوکلئیک ظهور کرده‌اند. بااین‌حال، معیارهای طراحی LNPها به‌خوبی تعریف نشده است و فرایند غربالگری را به یک گام محدودکننده سرعت در کشف LNPها تبدیل کرده است.

در پژوهش حاضر، تیم دکتر میچل از دانشگاه پنسیلوانیا، از غربالگری درون‌تنی LNP با توان بالا با استفاده از بارکدگذاری مولکولی برای بررسی تأثیر ترکیب LNP بر تمایل ایمنی با کاربردهایی در واکسن‌ها و ایمنی‌درمانی سیستمیک استفاده کرده است. با غربالگری یک کتابخانه بزرگ از LNPها با استفاده از تزریق‌های عضلانی (i.m.) و وریدی (i.v.)، تأثیرات متفاوتی بر جذب LNPها توسط جمعیت‌های ایمنی مشاهده شد که به معیارهای طراحی LNP برای مهندسی ایمنی در بدن، بینش تازه‌ای ارائه داد.

در مطالعات اعتبارسنجی، فرمولاسیون پیشرو LNP برای تزریق i.m. نشان‌دهنده ترجمه قابل‌توجه mRNA در طحال و گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده بوده و دارای پروفایل توزیع زیستی مطلوب‌تری نسبت به LNPهای فرموله شده با لیپید قابل یونیزه استاندارد بالینی (MC3) بود. فرمولاسیون‌های پیشرو LNP با تزریق i.v. انتقال ژن ایمنی قوی در طحال و خون محیطی نشان دادند، درصورتی‌که با یکی از LNPهای پیشرو نرخ انتقال قابل‌توجهی در سلول‌های دندریتیک طحالی و با فرمولاسیون دیگری در مونوسیت‌های در گردش مشاهده گردید.

به‌طورکلی، LNPهای متمایل به سیستم ایمنی شناسایی شده توسط غربالگری درون‌بدنی با توان بالا، نویدبخش تحویل mRNA به‌صورت موضعی و عمومی هستند. نگرش حاصل از فرایند غربالگری حاصل از این پژوهش می‌تواند نقش راهبردی در تلاش‌های آینده در توسعه واکسن‌های mRNA و ایمنی‌درمانی بازی کند.



Hamilton, Alex G., et al. “High-Throughput In Vivo Screening Identifies Differential Influences on mRNA Lipid Nanoparticle Immune Cell Delivery by Administration Route.” ACS nano (2024).

دستاوردی شگفت: سنتز آنزیمی الیگونوکلئوتیدهای RNA؛ مستقل از الگوی DNA

نویافت
میلاد سجادی

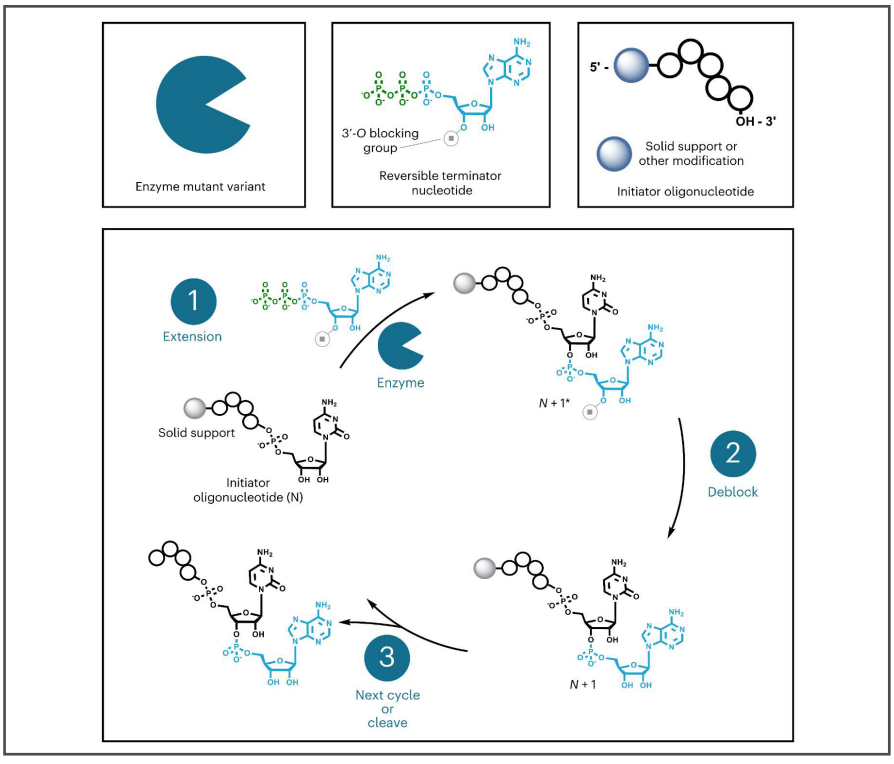
سنتز الیگونوکلئوتیدهای RNA با روش سنتز شیمیایی فسفرآمیدایت، به‌عنوان کشفی ارزشمند راه‌های جدیدی برای درمان بیماری در ۵۰ سال گذشته را ممکن ساخته است. سنتز شیمیایی فسفرآمیدایت با موانع زیادی روبرو است: نظیر محدودیت در افزایش مقیاس تولید (scale up) به دلیل مصرف مقادیر زیاد حلال‌های آلی و خطرات بالای مرتبط با فرایند آن، هزینه و شدت جرم فرایند بالا که در آن به هزاران کیلوگرم ورودی مواد خام عموماً برای تولید تنها چند کیلوگرم محصول درمانی الیگونوکلئوتید RNA نیاز است که این موارد در حال حاضر مانع از تولید در مقیاس بزرگ به‌منظور استفاده در درمان‌های الیگونوکلئوتیدی RNA می‌شود.

در پیشرفتی مهم، اخیراً محققان روش جدیدی را برای سنتز الیگونوکلئوتیدهای RNA بدون تکیه بر الگوهای سنتی DNA ایجاد کرده‌اند. این رویکرد نوآورانه از انواع آنزیم‌های مهندسی شده و نوکلئوتیدهای پایان‌دهنده برگشت‌پذیر برای تسهیل سنتز دقیق و کنترل شده RNA در یک محیط آبی استفاده می‌کند. این تکنیک مزایای قابل‌توجهی را نسبت به روش‌های شیمیایی معمولی، به‌ویژه از نظر پایداری و انعطاف‌پذیری محیطی، نوید می‌دهد.

رویکرد جدید حول استفاده از انواع جهش‌یافته پلیمراز CID1 (PUP) مشتق شده از مخمر Schizosaccharomyces pombe برای تولید الیگونوکلئوتیدهای RNA متمرکز است. این آنزیم‌ها افزودن نوکلئوتیدها به زنجیره RNA را بدون الگوی راهنما تسهیل می‌کنند، فرایندی که از طریق استفاده از نوکلئوتیدهای پایان‌دهنده برگشت‌پذیر امکان‌پذیر می‌شود. این نوکلئوتیدهای پایان‌دهنده حاوی یک گروه مسدودکننده 3'-O-آلیل اتر هستند که می‌توانند به طور انتخابی حذف شوند تا نوکلئوتیدهای بعدی اضافه شوند. این افزودن دقیق و کنترل شده از نوکلئوتیدها به میانگین راندمان جفت‌شدن چشمگیر ۹۵% دست می‌یابد که پتانسیل آن را برای تولید الیگونوکلئوتیدهای RNA باکیفیت بالا برجسته می‌کند. علاوه بر این، این روش را می‌توان در هر دو فاز مایع و جامد اعمال کرد که این مسئله تطبیق‌پذیری در تنظیمات فرایند تولید را فراهم می‌کند.

البته این روش هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار داشته و بهینه‌سازی بیشتر برای مهار کامل قابلیت‌های آن، به‌ویژه برای ساختارهای پیچیده RNA ضروری است. بااین‌وجود، این رویکرد یک گام مهم روبه‌جلو در فناوری سنتز RNA را نشان می‌دهد و جایگزینی پایدارتر و به‌صورت بالقوه، مقرون‌به‌صرفه‌تر برای تولید درمان‌های مبتنی بر RNA ارائه می‌کند. با پیشرفت تحقیقات، این روش می‌تواند سنگ بنای ساخت مولکول‌های RNA پیشرفته در آینده باشد.

فسفرآمیدایت‌ها (Phosphoramidites) بلوک‌های ساختمانی از جنس نوکلئوزیدهای اصلاح شده هستند که در سنتز شیمیایی الیگونوکلئوتیدها استفاده می‌شوند.



توضیح تصویر: فرآیند کلی سنتز آنزیمی الیگونوکلئوتید RNA
a) سه جزء اصلی موردنیاز توسعه آنزیمی شامل: آنزیم شروع‌کننده فرآیند، نوکلئوتیدهای پایان‌دهنده برگشت‌پذیر مسدود شده با 3'-O-آلیل اتر (RT-NTP)، الیگونوکلئوتید آغازگر.
b) یک چرخه معمولی از سنتز آنزیمی (۱) گسترش الیگونوکلئوتید آغازگر در حضور یک RT-NTP و آنزیم، آغاز می‌شود. سپس یک مرحله انسداد (۲) برای حذف گروه پایان‌دهنده برگشت‌پذیر از الیگونوکلئوتید توسعه‌یافته رخ می‌دهد و اجازه می‌دهد چرخه بعدی سنتز آغاز شود. (۳) هنگامی که طول و ترکیب موردنظر به دست آمد، محصول الیگونوکلئوتیدی نهایی جدا می‌شود.

Wiegand, Daniel J., et al. “Template-independent enzymatic synthesis of RNA oligonucleotides.” Nature Biotechnology (2024): 1-11.

اصلاح جهش بیماری‌زا در جنین های مبتلا به ایکتیوز توسط ویرایشگر باز آدنین

نویافت
مهرک زارع

ایکتیوز یک بیماری ژنتیکی پوستی با الگوی توارث مغلوب است . تظاهرات آن به صورت خشکی شدید و پوسته پوسته شدن پوست مشخص می‌شود. نوزادان مبتلا به ایکتیوز لایه ای معمولاً با غلاف محکم و شفافی به دنیا می آیند که این غشاء معمولاً در طی چند هفته اول زندگی خشک و پوسته پوسته می شود و سپس پوست فلس مانند نوزادان مشخص می شود. ایکتیوز لایه ای با بسیاری از ژن ها مرتبط است که از شایع ترین آنها، ژن ترانس گلوتامیناز-۱ (TGM۱) می باشد. پروتئین ساخته شده توسط این ژن در تشکیل پوشش سلولی شاخی شده برای سد پوستی ضرورت دارد، ژن TGM1دارای ۱۴۱ جهش نقطه ای است.

در مطالعه حاضر زوجی با سابقه دوبار سقط جنین به عنوان ناقل ایکتیوز لایه‌ای تشخیص داده شدند. نمونه خون در هر دو نفر، ژنوتیپ هتروزیگوت c.607C>T را در ژن ترنس گلوتامیناز-۱ نشان داده است که باعث تبدیل گلوتامین به کدون پایان می شود.با این حال، ۹۸.۴ درصد از اسپرم ها دارای جهش بوده اند که نشان دهنده احتمال جهش جدید درسلول های ژرمینال بوده است.

برای بررسی امکان تصحیح این جهش ژنی ، از دو ویرایشگر باز آدنین (ABEs) مختلف همراه با guide RNA (sgRNA) Single مرتبط برای ترمیم جهش بیماریزا در زیگوت های جهش یافته استفاده گردید. از آنجایی که هیچ PAM مشخصی در اطراف موتاسیون مشاهده نشد جهت ویرایش از ABEmax-NG که NG-PAM و Sc-ABEmax که NNG PAM را هدف قرار می دهند استفاده شد.

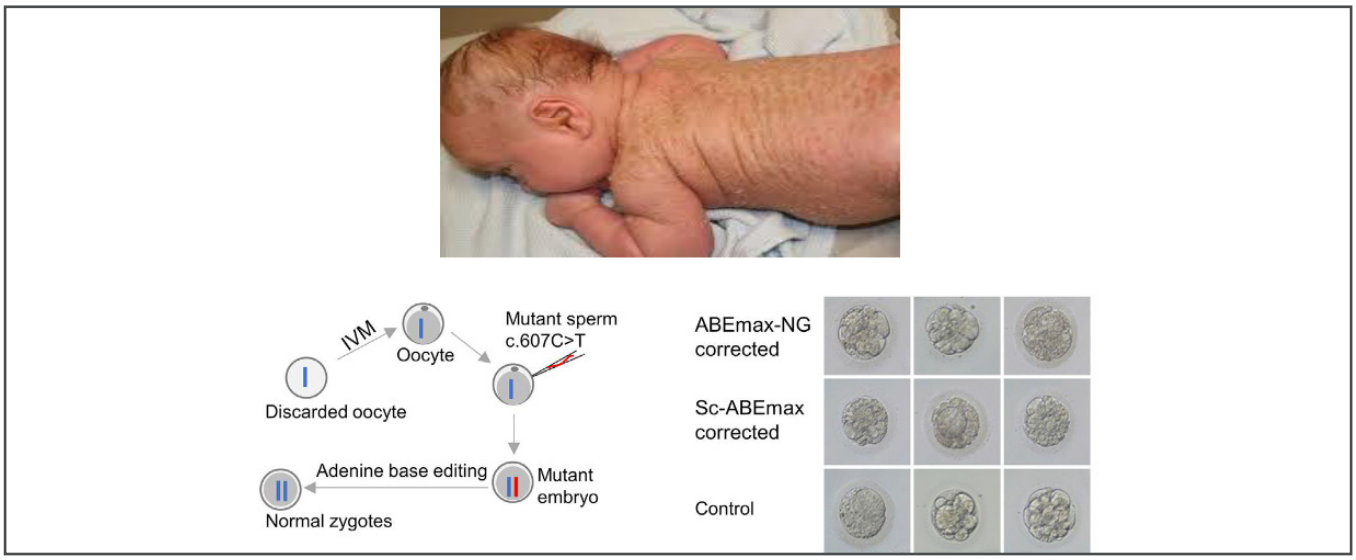
تخمک های بلا استفاده، در محیط آزمایشگاه بالغ شدند و با تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم بیمار، جنین‌های جهش یافته هتروزیگوت بدست آمدند. شانزده ساعت بعد، mRNA ژن Sc-ABEmax و ABEmax-NG رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی همراه با sgRNAهای مربوطه به سیتوپلاسم اووسیت ها تزریق شدند.

نتایج ویرایش ژنی با ABEmax-NG همراه sgRNA با طول ۲۰ جفت باز راندمان ویرایش ۷۳.۸ درصد ی و ویرایش با Sc-ABEmax همراه sgRNA با طول ۱۹ جفت باز راندمان ویرایش ۷۸.۷ درصد ی را به همراه داشته است.

دو روز بعد، جنین های ویرایش شده جمع آوری شدند و برای تجزیه و تحلیل مورداستفاده قرار گرفتند. دو جنین در گروه ABEmax-NG و پنج جنین درگروه Sc-ABEmax کاملا ویرایش شده بودند.

توالی یابی کل ژنوم و تجزیه‌وتحلیل توالی یابی عمیق (Deep Sequencing) موید ویرایش دقیق DNA و عدم ویرایش در ناحیه ی غیر هدف بوده است. این مطالعه نشان می دهد امکان اصلاح جهش ژنتیکی در جنین با سیستم ویرایشگر باز آدنین وجود دارد.

Protospacer-Adjacent Motif (PAM) :
یک توالی DNA کوتاه است که در ژنوم به صورت پراکنده وجود دارد و توسط پروتئین CASشناسایی می‌شود و مکان‌های هدف مناسب حدود ۲۰ نوکلئوتید در بالادست این توالی قرار دارند.



Dang, Lu, et al. “Correction of the pathogenic mutation in TGM1 gene by adenine base editing in mutant embryos.” Molecular Therapy 30.1 (2022): 175-183.

اثر چرخه سلولی و توپولوژی ژنوم، نوع کمپلکس Cas9-gRNA و زمان انکوباسیون در بهینه‌سازی بازدهی ویرایش ژنوم با روش کریسپر

رەیافت
احمدرضا شاپورزاده

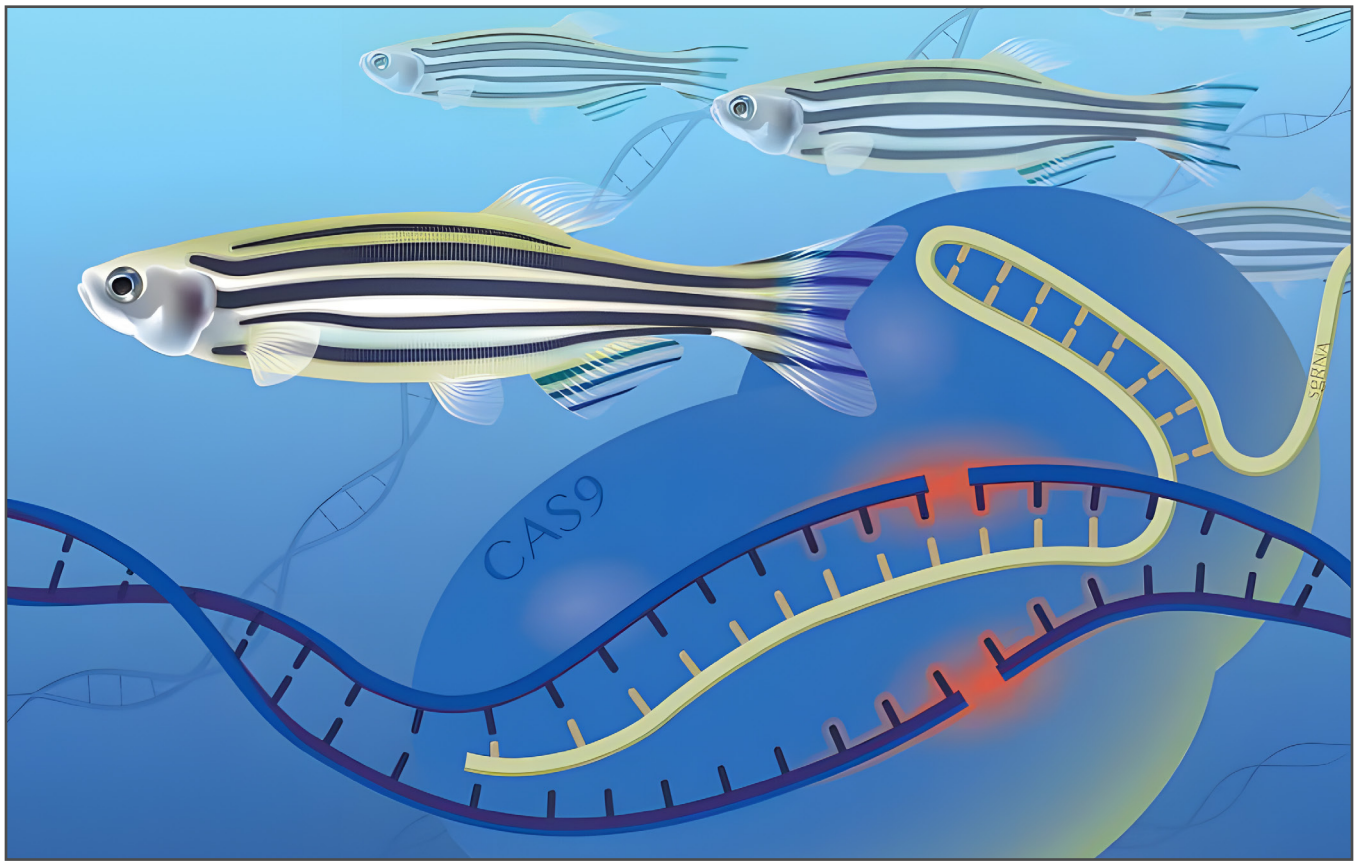
در زمینه بازدهی و میزان عملکرد موفق ویرایش ژن در ژنوم، عوامل متنوعی می‌توانند تاثیرگذار باشند. تنها یکی از این موارد (که مهم‌ترین آن در نظر گرفته می‌شود) می‌تواند نوع ویرایشگر مورداستفاده در ویرایش باشد. نوع توپولوژی ژنوم در ناحیه هدف ویرایش نیز نقش مهمی در بازده کلی فرایند ایفا می‌کند. همچنین در استفاده از کریسپر، عواملی مانند میزان و نوع gRNA در بازده کلی تاثیر گذار است.

در یک پژوهش جدید، با استفاده از افزایش میزان gRNA (که به شکل crRNA و tracrRNA استفاده شده است)، استفاده از RNA سنتز شده و تغییر شیمیایی داده شده، استفاده از پروتئین Cas9 و افزایش میزان یون KCl و به‌کارگیری یک plasmid vector targeting موفق به افزایش بازده یک پروتکل برای جهش‌زایی و ایجاد موزاییسم به کمک کریسپر شدند.

در این پژوهش توجه به موقعیت سلول در چرخه سلولی، به‌کارگیری ribonucleoprotein complex (RNP) از gRNA و پروتئین Cas9 برای شروع سریع‌تر ویرایش (در مقایسه با mRNA پروتئین Cas) و افزایش زمان انکوباسیون gRNA با پروتئین Cas9 برای تشکیل RNP complex توانسته است ویرایش در سلول‌های اولیه جنینی ماهی Zebrafish را به طور چشمگیری افزایش دهد و در مرحله‌ای از cleavage ویرایش را انجام دهد که بی‌سابقه است.

این پژوهش و سایر پژوهش‌هایی که به بررسی و به‌کارگیری عواملی به‌غیراز ماهیت ویرایشگر می‌پردازند نشان می‌دهند عوامل متنوعی در بازده ویرایش یک ناحیه در ژنوم تاثیرگذار است. بررسی‌های بیشتر برای بهینه‌سازی ویرایش با کمک عوامل بیان شده در رده‌های مختلف سلول می‌تواند نتایج قابل‌توجهی داشته باشد.

موزاییسم:
بیان و ویرایش در تعداد خاصی از سلول‌های پیکری جاندار و نه همه آن



Miles, Lee B., et al. “CRIMP: a CRISPR/Cas9 insertional mutagenesis protocol and toolkit.” Nature Communications 15.1 (2024): 5011.

مستندات نظارتی: دردسر بزرگ پیش‌روی حامیان مالی ژن‌درمانی

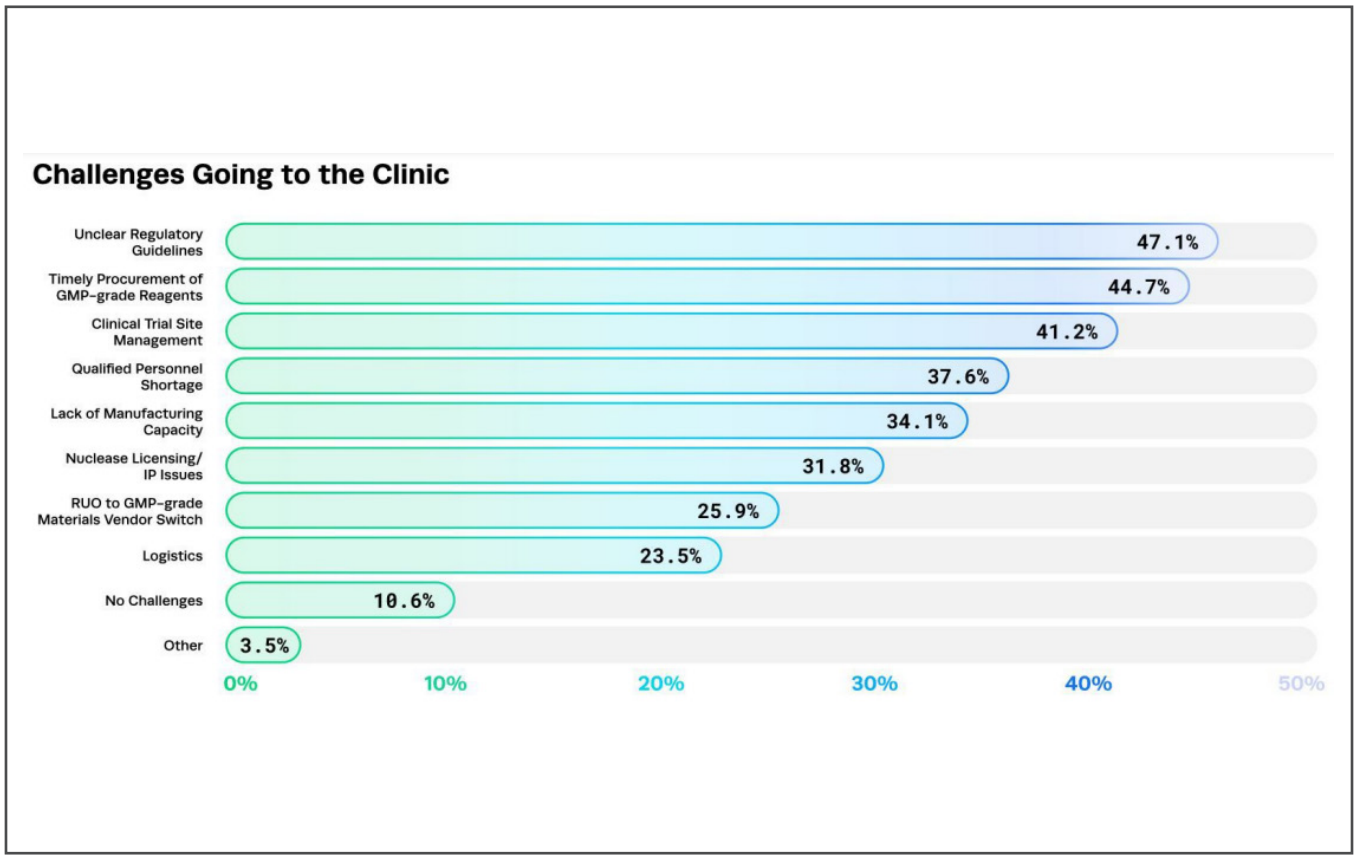
ره یافت
احمدرضا مفیضی

یک شرکت فعال در حوزه تهیه مواد ژن‌درمانی مبتنی کریسپر به نام Synthego ، نظرسنجی جالبی را اجرا نموده و از حامیان مالی پروژه‌های ژن‌درمانی راجع به مهم‌ترین مشکلات پیش‌روی آن‌ها در توسعه بالینی محصولاتشان نظرسنجی انجام داده است. نتایج نظرسنجی نشان می‌دهد: مهم‌ترین چالشی که تقریباً نیمی از محققان ژن‌درمانی مبتنی بر کریسپر، به‌ویژه حامیان اولیه، تجربه کرده‌اند، مربوط به بررسی شیوه‌نامه‌های نظارتی و تهیه اسناد نظارتی کافی است. این نظرسنجی، نشان‌دهنده اهمیت بالای بحث‌های نظارتی در توسعه محصولات ژن‌درمانی است.

درک این موضوع که چگونه چارچوب‌های نظارتی مربوط به ویرایش ژنوم از طریق کریسپر، با چارچوب‌های سنتی حوزه زیستی متفاوت هستند، بسیار مهم بوده و به روشن‌شدن نحوه مستندسازی و پاسخ به بازخوردهای مراکز نظارتی کمک خواهد کرد

دومین مشکل اصلی، تهیه به‌موقع مواد با استاندارد مناسب، مانند استاندارد شرایط خوب تولید (Good Manufacturing Practice: GMP) است. به دلیل پیچیدگی الزامات GMP، شرکت‌های نسبتاً کمی در حال حاضر اجزای ویرایش ژنوم (مانند پروتئین Cas) را با درجه GMP ارائه می‌دهند و افزایش محصولات درحال‌توسعه سلولی و ژن‌درمانی باعث شده تقاضا به‌سرعت از عرضه پیشی گیرد. از مشکلات دیگر این حوزه می‌توان به ترتیب به مدیریت مکان انجام کارآزمایی بالینی، تأمین نیروی کار واجد شرایط، تامین ظرفیت تولید، مسائل مالکیت فکری و تعویض تأمین‌کننده مواد ژن‌درمانی بین دو مرحله‌ی پژوهشی و بالینی اشاره کرد.

GMP: Good Manufacturing Practice شرایط خوب تولید:
مجموعه الزامات و شیوه‌نامه‌هایی است که روش‌ها، تجهیزات موردنیاز، امکانات و کنترل‌های لازم برای تولید محصولات باکیفیت را شرح می‌دهد.



CRISPR clinical trials and regulatory approval of CRISPR therapy drugs, Synthego

واریانت ژنی محافظ و تاخیر در ابتلا به آلزایمر

نویافت
سهیلا سعیدی

بیماری آلزایمر در حال حاضر هفتمین علت مرگ‌ومیر در ایالات متحده است. درحالی‌که احتمال ابتلای انسان به اختلال شناختی مرتبط با آلزایمر با بالارفتن سن افزایش می‌یابد، خطر ابتلا به این بیماری و سن شروع آن به عوامل زیادی از جمله ژن‌هایی که فرد حامل آن است بستگی دارد.

یک مطالعه جدید و جالب نشان می‌دهد که داشتن تنها یک نسخه از یک نوع ژن محافظ، ممکن است برای به تاخیر انداختن اختلال شناختی ناشی از این بیماری ویرانگر در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به زوال عقل زودرس - آلزایمر - هستند، کافی باشد.

پژوهش حاضر توسط یک تیم تحقیقاتی بین‌المللی از جمله Yakeel Quiroz-بیمارستان عمومی ماساچوست- بوستون انجام شده است و طی سال‌ها مطالعه و بررسی ژن‌های یک خانواده در کلمبیا دریافتند جهشی به نام Paisa (یا Presenilin-1 E280A) افراد را مستعد ابتلا به زوال عقل زودرس آلزایمر می‌کند و بیماران حامل یک نسخه از این نوع ژن، معمولاً در اوایل دهه ۴۰ نشانه‌هایی از زوال شناختی را نشان داده و در ۵۰ سالگی به سمت زوال عقل پیش می‌روند و اغلب در دهه ۶۰ زندگی خود به دلیل عوارض مربوط به زوال عقل می‌میرند.

قابل تامل اینکه در یک پژوهش دیگر انجام شده در سال ۲۰۱۹، محققان در مورد فردی خارق‌العاده مستثنی از این پیش‌آگهی گزارش دادند که با وجود حامل جهش Paisa بودن، تا اواخر ۷۰ سالگی - ۳۰ سال دیرتر از حد انتظار - هیچ کاهش شناختی قابل‌توجهی نداشت.

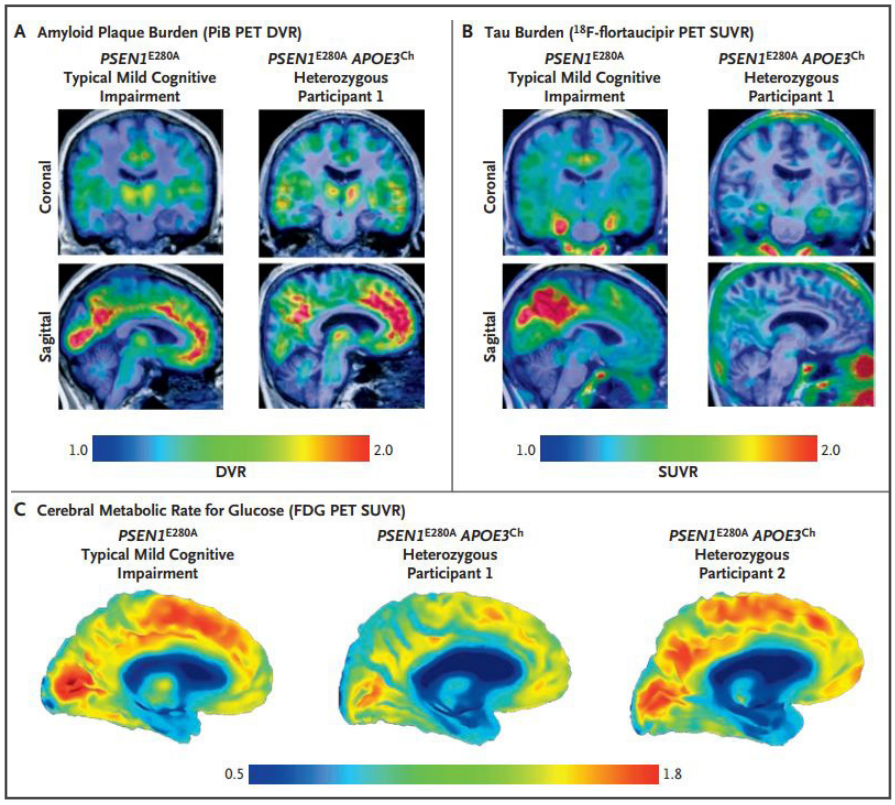
محققان حفاظت از او در برابر زوال عقل را در دو نسخه از یک نوع نادر ژن APOE به نام Christchurch variant دنبال کردند و در ادامه حاملان Christchurch را با افراد فاقد واریانت محافظتی مورد مقایسه قرار دادند و دریافتند میانگین سنی شروع اختلال شناختی خفیف در اعضای خانواده با واریانت Christchurch، پنجاه و دو (۵۲) سال در مقایسه با سن تقریباً ۴۷ سال در گروه همسان بدون واریانت بود.

به‌منظور کسب اطلاعات بیشتر، محققان از مغز دو نفر از افرادی که یک نسخه از Christchurch داشتند تصویربرداری کردند. اسکن‌های مغزی، سطوح پایین‌تر Tau و فعالیت متابولیک طبیعی‌تر را در نواحی مغزی که نقش مهمی در آلزایمر دارند، نشان داد. جالب اینجاست که مغز آنها هنوز انباشته‌ای از پروتئین‌های آمیلوئید را نشان می‌دهد که پلاک‌هایی را تشکیل می‌دهند که یکی دیگر از علائم آلزایمر است. این تیم همچنین نمونه‌های کالبدشکافی چهار فرد متوفی را با یک کپی از نوع Christchurch تجزیه‌وتحلیل کردند و دریافتند که رگ‌های خونی در مغز آنها سالم‌تر به نظر می‌رسند که ممکن است به توضیح اثرات محافظتی Christchurch کمک کند.

دکتر Eliezer Masliah از موسسه National Institute on Aging در این خصوص بیان داشتند: یافته‌های منتشر شده در مجله پزشکی New England برای افراد در معرض ابتلا به آلزایمر، دلگرم‌کننده است و ویرایش یکی از نسخه‌ها می‌تواند حداقل در به تاخیر انداختن بروز اولین علائم زوال شناختی در بیماران، مفید باشد.

البته در مورد این نوع ژن محافظ و اثرات آن بر مغز در جمعیت عمومی، مطالعات بیشتری شامل نمونه‌های بزرگ‌تر و متنوع‌تر موردنیاز است.

امید آن می رود که این یافته‌ها رویکردهای جدیدی را برای به تاخیر انداختن شروع آلزایمر یا کند کردن پیشرفت آن در میلیون‌ها نفر در سراسر جهان که در معرض خطر ابتلا به این بیماری ویرانگر هستند، ارائه دهند.



Quiroz, Yakeel T., et al. “APOE3 Christchurch Heterozygosity and Autosomal Dominant Alzheimer’s Disease.” New England Journal of Medicine 390.23 (2024): 2156-2164.
Arboleda-Velasquez, Joseph F., et al. “Resistance to autosomal dominant Alzheimer’s disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report.” Nature medicine 25.11 (2019): 1680-1683.

انقلابی در درمان فیبروز سیستیک با بهینه‌سازی Prime Editing

نویافت
طلیعه ملک شهابی

پیشرفت‌های هیجان‌انگیز در ویرایش ژن امیدهای جدیدی برای بیماران فیبروز سیستیک به ارمغان آورده است. مطالعه‌ای که اخیراً در مجله Nature Biomedical Engineering منتشرشده، بهینه‌سازی سیستماتیک Prime Editing (PE) را برای ویرایش جهش CFTR F508del که یکی از علل اصلی فیبروز سیستیک است، شرح می‌دهد. PE امکان اصلاح دقیق ژنوم بدون ایجاد شکست‌های دو رشته‌ای در DNA را فراهم می‌کند که این امر منجر به کاهش جهش‌های ناخواسته می‌شود. سیستم‌های PE بهینه‌شده توانسته‌اند کارایی ویرایش را به طور چشمگیری، از کمتر از ۰.۵٪ به ۵۸٪ در سلول‌های اپیتلیال برونشیال نامیرا و ۲۵٪ در سلول‌های مشتق‌شده از بیماران افزایش دهند.

علاوه بر این، PE بهینه‌شده نشان‌دهنده ویرایش‌های خارج از هدف حداقلی بوده و نسبت ویرایش صحیح به ادغام غیر درست را نسبت به روش‌های سنتی، ۳.۵ برابر بهبود داده است. بازسازی عملکرد کانال‌های یونی CFTR با بازده بیش از ۵۰٪، با بهترین ترکیب‌های درمانی فعلی elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor قابل‌مقایسه است و این امکان را فراهم می‌آورد که یک درمان یک‌باره و دائمی باشد.

بهبودهای عمده در این روش شامل استفاده از RNAهای راهنمای PE مهندسی‌شده (pegRNAها) با موتیف pseudoknot برای محافظت در برابر تخریب اگزونوکلئاز، معماری PEmax برای بهبود کارایی، بیان گذرای پروتئین مهارکننده mismatch repair برای افزایش دقت ویرایش، موتاسیون‌های خاموش راهبُردی برای افزایش کارایی اصلاح و استفاده از نوع PE6 و RNAهای راهنما (proximal ‘dead’ single-guide RNAs) برای بهبود اجرای فرایند، است. (توضیحات تکمیلی در تصویر)

پیشرفت گزارش شده در این مطالعه نشان‌دهنده امکان یک درمان دائمی ویرایش ژنی برای فیبروز سیستیک است و گام بزرگی روبه‌جلو در زمینه درمان‌های ژنی محسوب می‌شود که می‌تواند زندگی بیش از ۱۶۰.۰۰۰ بیمار فیبروز سیستیک در سراسر جهان را تغییر دهد. این پژوهش همچنان به پیشبرد مرزهای ممکن در مهندسی زیست‌پزشکی ادامه می‌دهد و امیدها و امکانات جدیدی را برای افرادی که تحت‌تأثیر بیماری‌های ژنتیکی هستند، فراهم می‌آورد.

Cystic Fibrosis

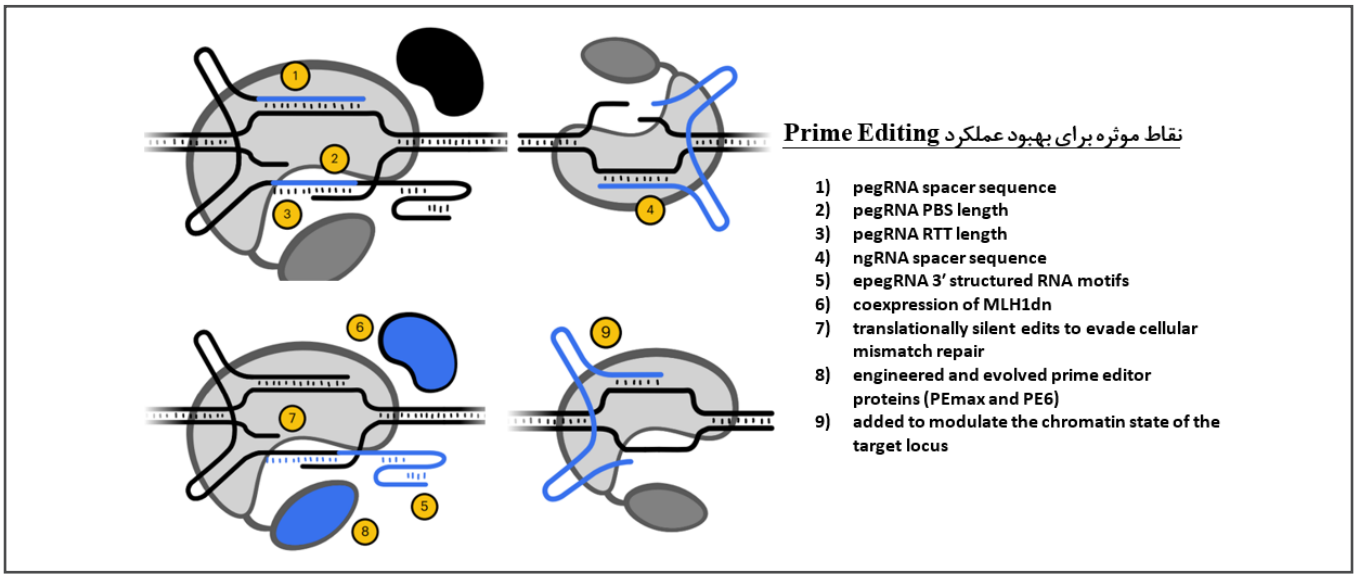
فیبروز سیستیک یک بیماری ژنتیکی نادر است که موجب تولید مخاط غلیظ و چسبنده در ریه‌ها و سیستم گوارشی می‌شود و مشکلات تنفسی و هضمی شدید ایجاد می‌کند.

Prime editing

یک روش دقیق ویرایش ژنوم که مستقیماً توالی‌های DNA را با استفاده از یک سیستم اصلاح‌شده CRISPR بازنویسی می‌کند.

mismatch repair

یک فرآیند سلولی که خطاهای موجود در همانندسازی DNA مانند عدم تطابق بازها را برای حفظ ثبات ژنتیکی برطرف می‌کند.



Sousa, Alexander A., et al. “Systematic optimization of prime editing for the efficient functional correction of CFTR F508del in human airway epithelial cells.” Nature biomedical engineering (2024): 1-15.

ملاحظات نظارتی در درمان به روش CAR-T Cell

رەیافت
ناهید اوشنی

پس از تایید اولین سلول T با گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR-T) تحت عنوان Tisagenlecleucel (دارویی برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول(ALL) B)، توسط FDA، استفاده از سلول‌های انسانی ویرایش ژنومی شده در درمان، افزایش چشمگیری داشته است. پیشبرد موفقیت در این روش درمانی مستلزم همکاری میان پژوهشگران و مقامات نظارتی است. در همین راستا FDA اخیراً دو دستورالعمل رسمی در ارتباط با محصولات ژن‌درمانی انسانی و سلول‌درمانی منتشر کرده است که شامل توصیه‌هایی در مورد ویرایش ژن در سلول‌های سوماتیک و ملاحظاتی برای توسعه سلول‌های CAR-T است.

انتشار این دو سند نشان‌دهنده سرعت پیشرفت در حوزه درمان با سلول‌های T ویرایش ژنومی شده است و نیاز به یک راهنمای جامع را مطرح می‌کند.

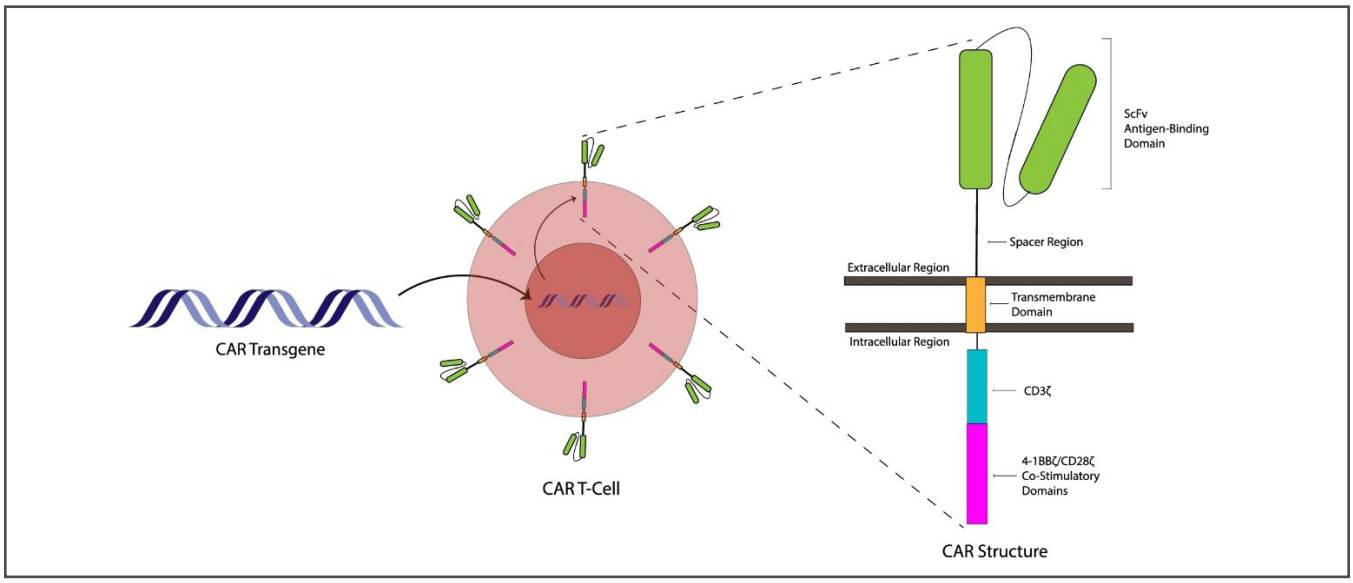
ویرایش ژنوم بر اساس هدف ژنومی، سیستم ویرایشی مورداستفاده و عوامل درون سلول میزبان (نظیر تنوع ژنتیکی طبیعی انسان)، می‌تواند کارایی متفاوتی داشته باشد. ویرایش مبتنی بر همولوژی و اتصال انتهای غیرهمولوگ می تواند منجر به بازآرایی، آنیوپلوئیدی و جهش خارج از هدف گردد.

این احتمال‌ها اهمیت نگرانی در مورد اثربخشی و بی‌خطری این روش درمانی را مطرح می‌کند که منجر به توصیه‌های بیشتر FDA برای آزمایش ژنومی چنین محصولاتی قبل از استفاده در بیماران شده است.

ارزیابی محصولات برای جهش‌های خارج از هدف اغلب با رویکردهایی در مراحل پیش‌بالینی و بالینی صورت می‌پذیرد. ارزیابی‌های پیش‌بالینی با استفاده از برچسب‌گذاری محل‌های شکست دو رشته‌ای DNA، این احتمال را دارد که بازآرایی‌های ساختاری و آنئوپلوئیدی تشخیص داده نشود، بعلاوه این استراتژی‌ها را نمی‌توان مستقیماً روی CAR T-Cellهایی که به بیماران داده می‌شود به کار برد. در نتیجه، محصولات بالینی مهندسی شده اغلب از طریق فناوری‌های مرسوم‌تر، از جمله کاریوتایپینگ FISH و G-banded، برای غربالگری یکپارچگی ژنوم و تجزیه‌وتحلیل جهش خارج از هدف در مناطق انتخاب شده از طریق PCR با پرایمرهای خاص مورد آزمایش قرار می‌گیرند که این رویکرد نیز به سلول زنده یا توسعهٔ ارزیابی‌های مختص هر محصول سلولی نیاز دارد.

فقدان رویکرد کارآمد و جامع برای ارزیابی CAR T-Cell مانعی در ارزیابی کارآزمایی بالینی این محصولات است. استفاده از توالی‌یابی کل ژنوم (WGS: Whole genome sequencing) برای تجزیه‌وتحلیل ژنومی سلول‌های T مهندسی شده در بیماران توصیه می‌گردد از مزیت‌های این رویکرد نسبت به آزمایش‌های مولکولی معمولی می‌توان به استفاده از DNA به‌عنوان ورودی به‌جای سلول‌های زنده، توانایی ارزیابی هم‌زمان کارایی ویرایش روی هدف و غربالگری انواع مختلف جهش‌های خارج از هدف، و مشخص‌کردن مکان‌ها ورود ژن اشاره نمود. اگرچه WGS ممکن است به اندازه‌ی سایر رویکردها حساس نباشد، اما انجام تمامی موارد ذکر شده با یک آزمایش واحد سبب کاهش هزینه و تسریع در انجام ارزیابی می‌گردد.

امید است در آینده پروفایل‌های ایمنی درمان‌های CAR T-cell از طریق آزمایش‌های دقیق با سنجش‌های آزمایشگاهی بسیار حساس در طول توسعه بالینی ایجاد شود و WGS بر روی محصول بالینی به‌عنوان کنترل کیفیت نهایی قبل از تحویل به بیمار انجام گردد.



Jadlowsky, Julie K., et al. “Regulatory Considerations for Genome-Edited T-cell Therapies.” Cancer Immunology Research (2024): OF1-OF4.

رویکرد کیفیت منتج از طراحی (Quality by design) برای تولید واکسن‌های مبتنی بر mRNA

دریافت
فاطمه حمزه‌لویی

توسعه واکسن‌ها با روش‌های سنتی برای پاسخ به همه‌گیری‌های جدید ویروسی در قرن بیست و یکم با سرعت کمی پیش می‌رود و به همین خاطر، پروتکل‌های پیشرفته‌ای که بتوانند پیش از گسترش ویروس آماده شوند، ضروری به نظر می‌رسند. شیوع بیماری‌های ویروسی مانند COVID-19 ، زیکا، نیپا و ابولا، اهمیت این موضوع را بیش‌ازپیش نمایان کرده است چارچوب کیفیت منتج از طراحی (QbD: Quality by Design) برای بهبود تولید واکسن‌های مبتنی بر رنا نیز معرفی شده است. این چارچوب با ادغام یک روش‌شناسی کیفی و یک مدل کمی فرآیندی زیستی ، تولید واکسن‌های مبتنی بر رنای ایمن و مؤثر را تضمین می‌کند.

روش‌شناسی کیفی به شناسایی و ارزیابی اثر پارامترهای کلیدی فرآیند (CPPs: Critical Process Parameters) بر شاخصه‌های کلیدی کیفی (CQAs: critical quality attributes) واکسن‌های مبتنی بر فناوری رنا می‌پردازد. نویسندگان پژوهش مربوطه، کمیت و جایگاه این اثرات را بررسی کرده و تاثیر این پارامترها بر کیفیت نهایی محصول را مورد تحلیل و بررسی قرار داده‌اند. این بخش از تحقیق به شناسایی نقاط حساس در فرآیند تولید می‌پردازد که بیشترین تأثیر را بر کیفیت واکسن دارند. به‌عنوان‌مثال با استفاده از مدل کمی فرآیندی زیستی، اثر چند پارامتر کلیدی فرآیند را بر شاخصه‌های کلیدی محصول مانند یکپارچگی و ماهیت توالی رنا و عملکرد آن بررسی می‌کند. این کار منجر به ایجاد فضای طراحی اولیه برای یک بیورآکتور سنتز واکسن مبتنی بر رنا می‌شود. مدل کمی به تعیین دقیق شرایط بهینه برای تولید واکسن با بازده بالا و کیفیت مطلوب کمک می‌کند.

ایجاد فضای طراحی برای سنتز واکسن‌های مبتنی بر رنا، یکی از نتایج کلیدی این تحقیق است. فضای طراحی به تعریف شرایط بهینه برای تولید واکسن‌های رنا با کیفیت بالا کمک می‌کند. پیش‌بینی فضای طراحی، تولید واکسن با اثربخشی بالا با حداقل هزینه حتی در شرایطی چون تغییرات ناگهانی در تقاضا یا شیوع بیماری‌های جدید را تضمین می‌کنند

QbD (Quality by Design) کیفیت منتج از طراحی:

رویکردی است که با استفاده از روش‌های آماری، تحلیلی و مدیریت ریسک کیفی، طراحی، توسعه و ساخت محصول دارویی را تضمین می‌نماید.

چارچوب QbD با ساده‌سازی و بهینه‌سازی فرآیند ساخت، به تولید سریع و مقیاس‌پذیر واکسن‌ها کمک می‌کند. چنین رویکردی برای پاسخگویی به شرایط اضطراری بهداشت جهانی و مقابله با همه‌گیری‌های ناگهانی بیماری‌ها بسیار مهم است. این رویکرد نه‌تنها سرعت و کارایی تولید واکسن را افزایش می‌دهد، بلکه اطمینان می‌دهد که واکسن‌ها مطابق با استانداردهای سخت‌گیرانه ایمنی و اثربخشی تولید می‌شوند. توانایی تولید سریع واکسن‌های مبتنی بر رنا با کیفیت بالا برای مقابله با شیوع بیماری‌های ویروسی کنونی و آینده، ضروری است و یک ابزار قوی برای دفاع از بهداشت عمومی جهانی را فراهم می‌سازد.

ارزیابی کلیدی بودن پارامترهای فرآیند (PPs) بر شاخصه‌های کلیدی کیفی.

پارامتر فرآیند	یکپارچگی توالی رنا	ماهیت توالی رنا	عملکرد رنا	طبقه‌بندی
دما	−۲	−۱	±۳	CPP
فشار	±۱	±۱	±۱	PP
اختلاط	±۱	±۱	±۱	PP
توالی الگو DNA	−۲	−۳	۰	CPP
غلظت الگوی DNA	۰	۰	+۲	CPP
غلظت T7 RNA Polymerase	±۱	±۱	+۳	CPP
غلظت آنالوگ ۵′ Cap	۰	±۳	۰	CPP
غلظت DTT	±۲	±۲	±۱	CPP
غلظت Mg	۰	±۲	±۳	CPP
غلظت نهایی NTP	+۲	±۲	±۳	CPP
غلظت GTP	+۱	±۳	±۳	CPP

van De Berg, Damien, et al. “Quality by design modelling to support rapid RNA vaccine production against emerging infectious diseases.” npj Vaccines 6.1 (2021): 65.

لنفوسیت‌ها، داروی زنده در درمان ملانوما

رەیافت
مهسا پویا

سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) نوع جدیدی از ایمونوتراپی به نام Lifileucel را به‌عنوان اولین سلول‌درمانی (ACT) برای ملانوما تأیید کرد. در این روش درمانی، پس از جداسازی تومور درحال‌رشد از فرد بیمار، لنفوسیت‌های نفوذیافته به تومور (TILs) از آن جدا شده و در حضور IL-2 (فاکتور رشد لنفوسیت‌های T) به تعداد زیادی در آزمایشگاه تکثیر خواهند شد. سپس تحت شرایط خاص، مجدداً به همان بیمار تزریق شده تا سلول‌های توموری را هدف قرار دهند؛ بنابراین TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)ها نوعی"داروی زنده" محسوب می‌شوند که در بدن بیماران مبتلا به سرطان قادر به تکثیر هستند. این روش درمانی، با هدف درمان بیماران بزرگسال مبتلا به ملانومای پیشرفته که نسبت به سایر درمان‌های موثر، مقاوم هستند، تایید شده است.

تولید محصول تزریقی TIL شامل چندین مرحله در آزمایشگاه است:

۱- جداسازی تومور درحال‌رشد.

۲- ایجاد قطعات با قطر ۲ تا ۳ میلی‌متر از تومور.

۳- کشت قطعات توموری در حضور محیط کشت حاوی دوز بالای IL-2 به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز.

۴- تحریک لنفوسیت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD3 به مدت ۱۰ الی ۱۴ روز دیگر (به‌منظور تکثیر بیشتر).

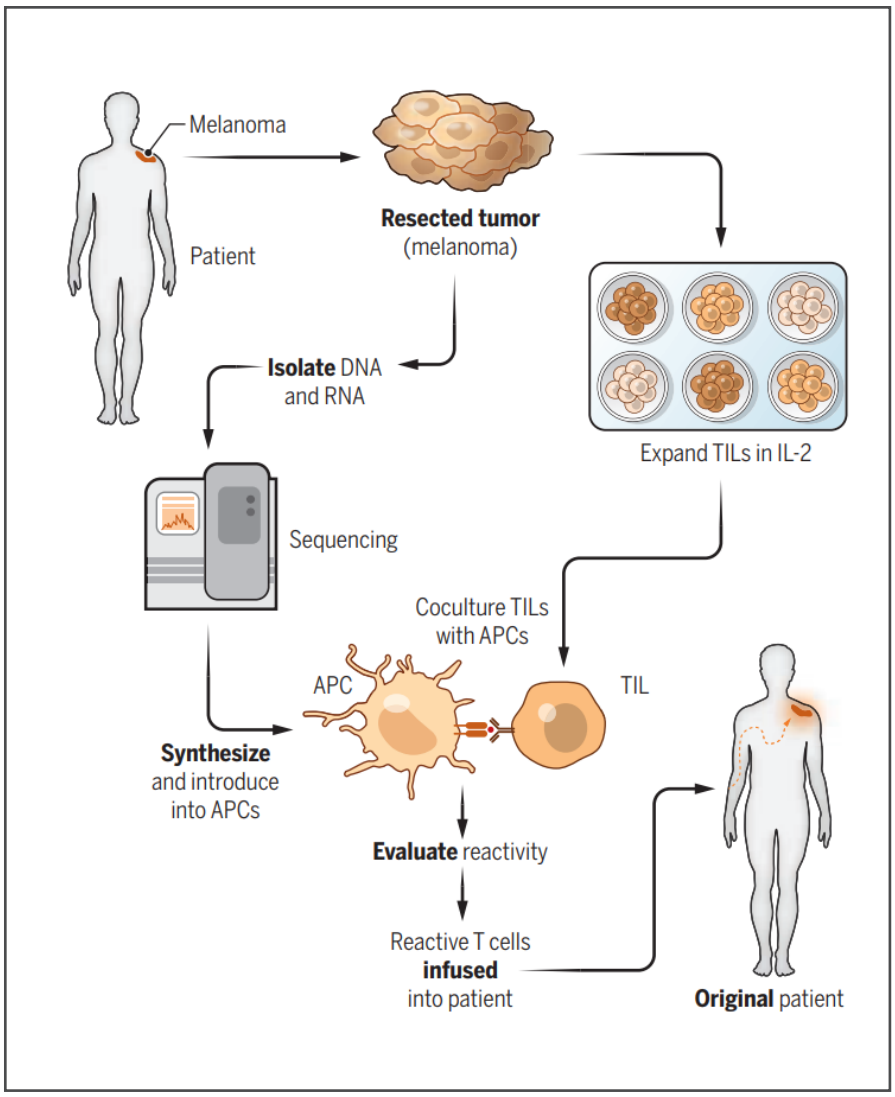
پس از مراحل فوق، لنفوسیت‌های داخل استرومای تومور خارج شده و رشد می‌کنند؛ بنابراین، مدت‌زمان لازم برای تولید TIL، به‌عنوان داروی متمایز و ویژه برای هر بیمار، ۲۰ تا ۲۸ روز خواهد بود.

همچنین، پیچیدگی‌های درمان، هزینه بالای تولید lifileucel و همچنین موانع نظارتی موجود در مسیر تولید این "محصول زنده"، توسعه تجاری آن را به‌صورت گسترده با مشکل مواجه نموده است؛ زیرا شرکت‌های دارویی متعارف، به تولید «دارو در یک ویال» وابسته هستند؛ به این معنی که دارو برای تعداد زیادی از بیماران قابل‌استفاده باشد و به‌راحتی و به طور گسترده توزیع شود. درحالی‌که ACT با TILs ، شامل مراحل پیچیده‌ای است که به تولید داروی جدید برای هر بیمار و با استفاده از لنفوسیت‌های همان فرد می‌انجامد.

بااین‌وجود، تأیید اخیر FDA برای اولین سلول‌درمانی در تومور جامد، بسیاری از شرکت‌های دارویی را به‌منظور بهبود مسیرهای موجود در تولید و استفاده از این رویکرد درمانی تشویق می‌کند.

Adoptive Cell Therapy (ACT)

نوعی ایمونوتراپی است که در آن لنفوسیت‌های T به فرد بیمار تزریق می‌شود تا به بدن در مبارزه با بیماری‌هایی مانند سرطان کمک کند.



Rosenberg, Steven A. "Lymphocytes as a living drug for cancer." Science 385.6704 (2024): 25-26.

استفاده از CAR-E؛ راهکاری نوین جهت افزایش اثربخشی و طول درمان سلول‌درمانی به روش CAR-T

نویافت
حسین صالحی شادکامی

در سال‌های اخیر، بهینه‌سازی سلول‌درمانی CAR-T برای افزایش اثربخشی آن با دوز کمتر تزریق سلولی و کاهش عوارض آن از جمله Cytokine release syndrome (CRS) و سمیت عصبی در کنار پاسخ درازمدت و عدم عود مجدد بیماری موردتوجه پژوهشگران حیطه سلول‌درمانی قرار دارد.

در مطالعه‌ای جدید توسط تیم دکتر محمد رشیدیان در انستیتو سرطان Dana-Farber دانشگاه هاروارد، با هدف افزایش اثربخشی سلول‌درمانی CAR-T، استفاده از پلتفرم جدید به نام CAR-E (enhancer) توسعه‌یافته است. CAR-E شامل یک پروتئین (fusion protein) متشکل از آنتی‌ژن هدف CAR متصل به یک مولکول immunomodulatory مثل (IL-2) است که می‌تواند به طور اختصاصی به CAR-T سل‌ها متصل شود و باعث افزایش تکثیر، تولید سلول‌های حافظه (memory) CAR-T و ازبین‌بردن سلول‌های بدخیم به‌صورت طولانی‌مدت شوند. این سلول‌های حافظه CAR-T با داشتن توانایی تکثیر مجدد به وسیله‌ی تحریک دوباره توسط CAR-E، می‌توانند به‌صورت معنادار رشد تومور را در عود بیماری کنترل کنند و پاسخ درازمدت و موثری را علیه بیماری بدخیم ایجاد کنند. (توضیح در تصویر ضمیمه)

در مطالعه حاضر از BCMA به‌عنوان آنتی‌ژن هدف CAR-T برای درمان مولتیپل میلوم استفاده شد و پلتفرم CAR-E شامل human BCMA protein ectodomain متصل شده به low-affinity mutant human IL-2 dimer بود.

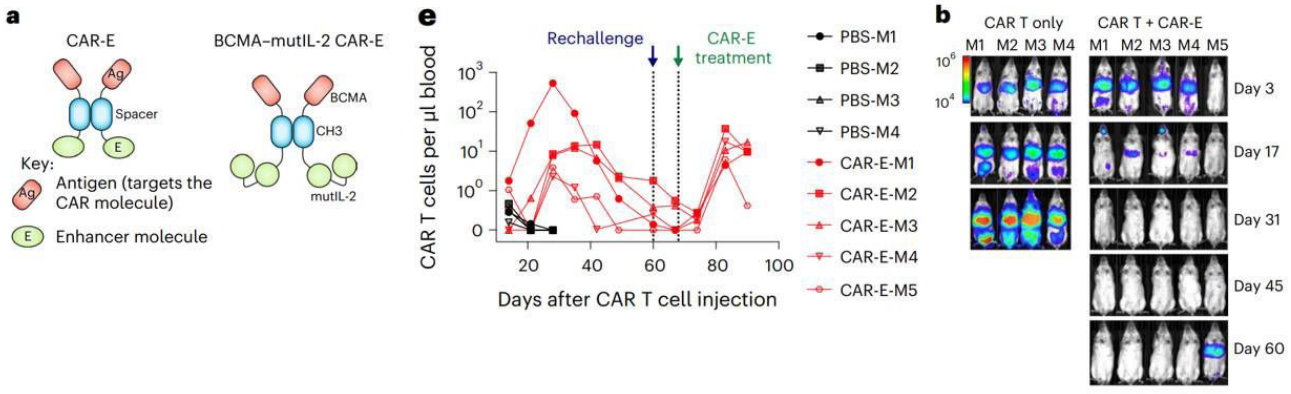
در این مطالعه، تزریق مقدار بسیار کمی از سلول‌های CAR-T به موش‌های مدل مولتیپل میلوم انجام شد که توانایی ازبین‌بردن سلول‌های بدخیم را نداشتند، اما در گروهی که هم‌زمان CAR-E دریافت کرده بودند، با همان تعداد سلول تزریق شده کم، سلول‌های CAR-T تکثیر شدند و توانستند سلول‌های بدخیم را از بین ببرند. هم‌زمانی سیگنالینگ شناسایی آنتی‌ژن هدف و فعال‌شدن مسیر IL-2 به اضافه‌ی کاهش نیاز به تعداد سلول‌های CAR-T برای تزریق، موجب کاهش عوارضی همچون CRS می‌شود.

همچنین به علت نیاز سلولی CAR-T کمتر برای تزریق، زمان و هزینه کمتری برای تکثیر سلول‌های CAR-T به‌صورت برون تنی (ex-vivo) مصرف لازم است.

از دیگر مزایای استفاده روش CAR-E می‌توان به عدم نیاز به مهندسی اختصاصی سازه‌های CAR اشاره کرد و به‌راحتی می‌توان این محصول را به فرایند درمانی بیماران در حال دریافت CAR-T اضافه کرد و مشکل بزرگ CAR-T cell depletion را در این بیماران حل کرد.

امید است با تکمیل‌شدن آزمون‌های بالینی این محصول و توسعه آن در دیگر حیطه‌های سلول‌درمانی مبنی بر CAR شاهد کمک موثر CAR-E در افزایش اثربخشی و کاهش عوارض سلول‌درمانی در بیماران باشیم.

شکل ۱) a) ساختار شماتیک CAR-E e) تکثیر و بالاتر بودن معنا دار جمعیت CAR-T پس از هر بار استفاده از CAR-E و b) کشندگی و کنترل موثر سلول های بدخیم مولتیپل میولیوم در گروه CAR-T + CAR-E نسبت به CAR-T تنها.



Rakhshandehroo, Taha, et al. “A CAR enhancer increases the activity and persistence of CAR T cells.” Nature Biotechnology (2024): 1-12.

ایمونوتراپی؛ روزنه‌ی امیدی برای درمان سرطان مغز

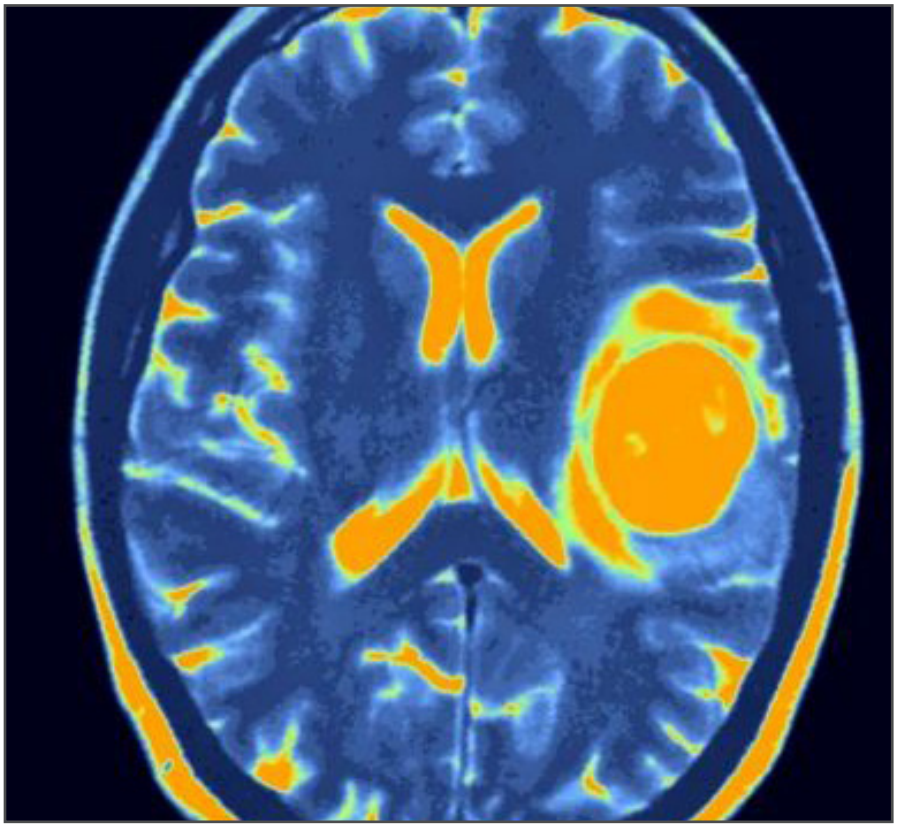
ره‌یافت
کیمیا رشیدیان

هر دو هفته یک‌بار، یک کودک پنج‌ساله برای دریافت دوز جدیدی از سلول‌های ایمنی دست‌کاری شده ژنتیکی که مستقیماً در مایع اطراف مغزش تجویز می‌شود، به بیمارستان کودکان سیاتل مراجعه می‌کند. این کودک بیش از سه سال است که پس از تشخیص نوع ویرانگر سرطان مغز و ستون فقرات به نام گلایوما منتشر خط میانی (diffuse midline glioma) که هیچ درمان شناخته شده‌ای ندارد، این درمان را دریافت می‌کند. این درمان که مبتنی بر سلول‌های CAR- T است، تومور را کوچک کرده و آن را تحت کنترل نگه داشته است. با ۷۰ بار تزریق، این کودک پنج‌ساله دوزهای بیشتری از سلول‌های CAR-T را نسبت به هر فرد دیگری در جهان دریافت کرده است. علی‌رغم هیجان‌انگیز بودن نتایج در این کودک، انکولوژیست او، نیکلاس ویتانزا، به‌خوبی آگاه است که واکنش کودک غیرعادی است. در کارآزمایی‌های قبلی، اکثر پاسخ‌ها به‌اندازه کودک پنج‌ساله چشمگیر نبودند. محققان نتایج آزمایش‌های بالینی اولیه را ارائه کردند که نشان می‌داد سلول‌های CAR-T می‌توانند درمان‌های موثری برای سرطان‌های کشنده سیستم عصبی مرکزی در کودکان باشند.

سلول‌های CAR-T همان سلول‌های ایمنی T هستند که از بیمار جدا شده و برای تولید مولکول‌هایی به نام گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک (CAR) بر روی سطوح خود مهندسی شده و سپس مجدداً به بدن تزریق می‌شوند. گیرنده‌های جدید آنها را قادر می‌سازد تا سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و از بین ببرند. این رویکرد در درمان چندین سرطان خون موفقیت‌آمیز بوده است. اما استفاده از درمان‌های CAR-T-cell برای درمان تومورهای جامد مانند تومورهای مغز و ریه چالش‌برانگیزتر است. تومورهای جامد می‌توانند حاوی سلول‌های مختلف با جهش‌های مختلف و حساسیت‌های متفاوت به درمان باشند. همچنین نفوذ تومورهای جامد برای سلول‌های T دشوارتر است. بااین‌حال، مطالعات روی موش‌ها نشان داده‌اند که سلول‌های CAR-T ممکن است علیه گلیوم‌های خط میانی منتشر موثر عمل کنند.

در یک کارآزمایی، ۲۱ کودک مبتلا به گلایوما، با سلول‌های CAR-T علیه آنتی‌ژنی به نام B7-H3 درمان شده‌اند. تنها یکی از این شرکت‌کنندگان واکنش شدیدی به درمان نشان داد و برخی از آنها بیشتر از حد انتظار عمر کرده‌اند. در کارآزمایی دیگری، ۹ نفر مبتلا به گلایومای خط میانی منتشر با سلول T که مولکول GD2 را هدف قرار می‌دهد تحت درمان قرار گرفتند و تومورها در چهار نفر از آنها به بیش از نصف کاهش یافت. در آن کارآزمایی، سرطان مرد جوانی به طور کامل ناپدید شد و پس از گذشت ۳۰ ماه از اولین درما ـش بدون سرطان باقی‌مانده است.

تیم ویتانزا همچنین سلول‌های CAR-T را تولید می‌کند که چهار آنتی‌ژن مختلف را که عمدتاً در تومورهای مغزی و ستون فقرات یافت می‌شوند، مورد هدف قرار می‌دهد. تیم دیگری، در حال آزمایش سلول‌های CAR-T هستند که گیرنده ضدسرطان را تنها زمانی که سلول‌ها در سیستم عصبی مرکزی هستند، بیان می‌کنند. با این امید که سلول‌های T تنها در مکانی که موردنیاز هستند فعال باشند، و این امر باعث می‌شود که آنها کمتر در اثر exhaustion دچار اختلال عملکرد شوند. در آینده، پزشکان ممکن است بتوانند از میان گزینه‌های مختلفی که می‌توانند برای بیماران خاص طراحی شوند، انتخاب کنند.



Ledford, Heidi. “This kids’ brain cancer is incurable—but immune therapy holds promise.” Nature 631.8022 (2024): 715-716.

مهار سایتوکاین التهابی IL-11: امیدی تازه برای مقابله با پیری

نویافت
معصومه علی‌محمدی

برای تنظیم طول عمر در بین گونه‌های مختلف جانداران مسیرهای AMPK،ERK،STK11،mTORC1 و IGF1-1 مکانیسم‌های سیگنال‌دهی اصلی هستند. در سنین بالا این مسیرها مختل می‌شوند که منجر به بروز علائم پیری شامل اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب و پیری سلولی می‌گردد. اکثر مطالعات پیری تا به امروز صرفاً بر افزایش طول عمر (به‌ویژه در مخمرها، کرم‌ها و مگس‌های میوه) متمرکز بوده‌اند، اما افزایش طول عمر لزوماً نشان‌دهنده سلامت ماندن در طول همه زندگی نیست. ازاین‌رو به‌منظور تعیین اثرات مداخلات درمانی بر روی طول عمر (lifespan) و حفظ سلامتی در طول عمر (healthspan)، به مطالعات جامع‌تر و یکپارچه نیاز است. موش‌های آزمایشگاهی برای چنین مطالعاتی مناسب هستند، زیرا تغییرات پاتولوژیک مربوط به پیری (که برای سلامتی و عملکرد انسان مهم هستند)، در موش‌ها واضح است.

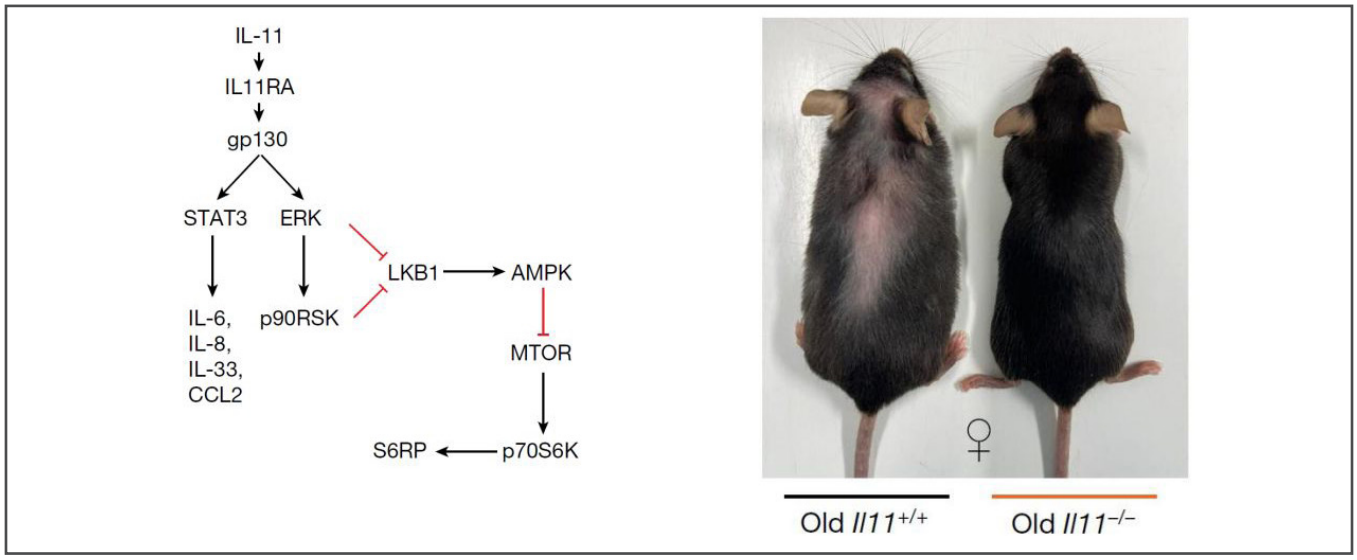
التهاب یکی از نشانه‌های اصلی پیری است. در واقع در پیری علاوه بر ناکارآمدی سیستم ایمنی اکتسابی که به دلیل بروز immunosenescence و تحلیل تیموس رخ می‌دهد، بیان ژن‌های ایمنی ذاتی مانند سایتوکاین IL-6 نیز از تنظیم خارج شده و به طور نامناسبی فعال می‌شوند. فاکتورهای سیگنالینگ پیش التهابی NF-kB و JAK-STAT3 به‌ویژه در روند پیری نقش دارند و مهارکننده‌های JAK قادرند عوارض مرتبط با پیری را کاهش دهند.

اینترلوکین ۱۱ یک عضو پیش التهابی و پیش فیبروتیک از خانواده سایتوکاین IL-6 است. از آن جایی که نقش این سایتوکاین در فعال‌سازی ERK-mTORC1 و یا JAK-STAT322 در مطالعاتی نشان‌داده‌شده بود، یک گروه تحقیقاتی در سنگاپور، این فرضیه که IL-11 ممکن است منجر به آسیب‌های ناشی از افزایش سن و نیز کاهش طول عمر گردد را بررسی نمودند. در این مطالعه با افزایش سن موش‌ها، بیان IL-11 در سلول‌ها و بافت‌های مختلف افزایش می‌یافت و موجب تنظیم محور AMPK-mTORC1 -ERK می‌گردید. تجویز آنتی‌بادی خنثی‌کننده IL-11 به موش‌های با سن ۷۵ هفته، به مدت ۲۵ هفته متابولیسم و عملکرد عضلانی آنها را بهبود بخشید و ضعف و علایم پیری را در هر دو جنس کاهش داد. حذف ژنتیکی IL-11 طول عمر موش‌های هر دو جنس را به طور متوسط ۲۴.۹٪ افزایش داد. این نتایج در مجموع، نقش IL-11 در lifespan و healthspan پستانداران را ثابت می‌کند.

محققان این مطالعه پیشنهاد می‌کنند درمان ضد IL-11 که در حال حاضر در مراحل اولیه آزمایش‌های بالینی برای بیماری فیبروتیک ریه است، ممکن است فرصتی برای تعیین اثرات مهار IL-11 بر آسیب‌شناسی پیری در افراد مسن فراهم کند.

Immunosenescence

به تغییراتی که در سیستم ایمنی همراه با افزایش سن رخ می‌دهد، اشاره دارد. با بالارفتن سن افراد، هر دو سیستم ایمنی تطبیقی و ذاتی به مرور زمان کارایی خود را ازدست‌داده و ایجاد پاسخ‌های ایمنی در برابر پاتوژن‌های جدید مختل می‌گردد. در این وضعیت، عملکرد نامنظم سیستم ایمنی منجر به افزایش حساسیت سالمندان به عفونت و احتمالاً بیماری‌های خودایمنی و سرطان می‌گردد.



Widjaja, Anissa A., et al. “Inhibition of IL-11 signalling extends mammalian healthspan and lifespan.” Nature (2024): 1-9.

چگونه مدرنا از مدل‌های برون‌تنی از نوع اندام میکروفلویدیکی (organ on chip) برای بهبود برنامه‌های توسعه خود استفاده می‌کند؟

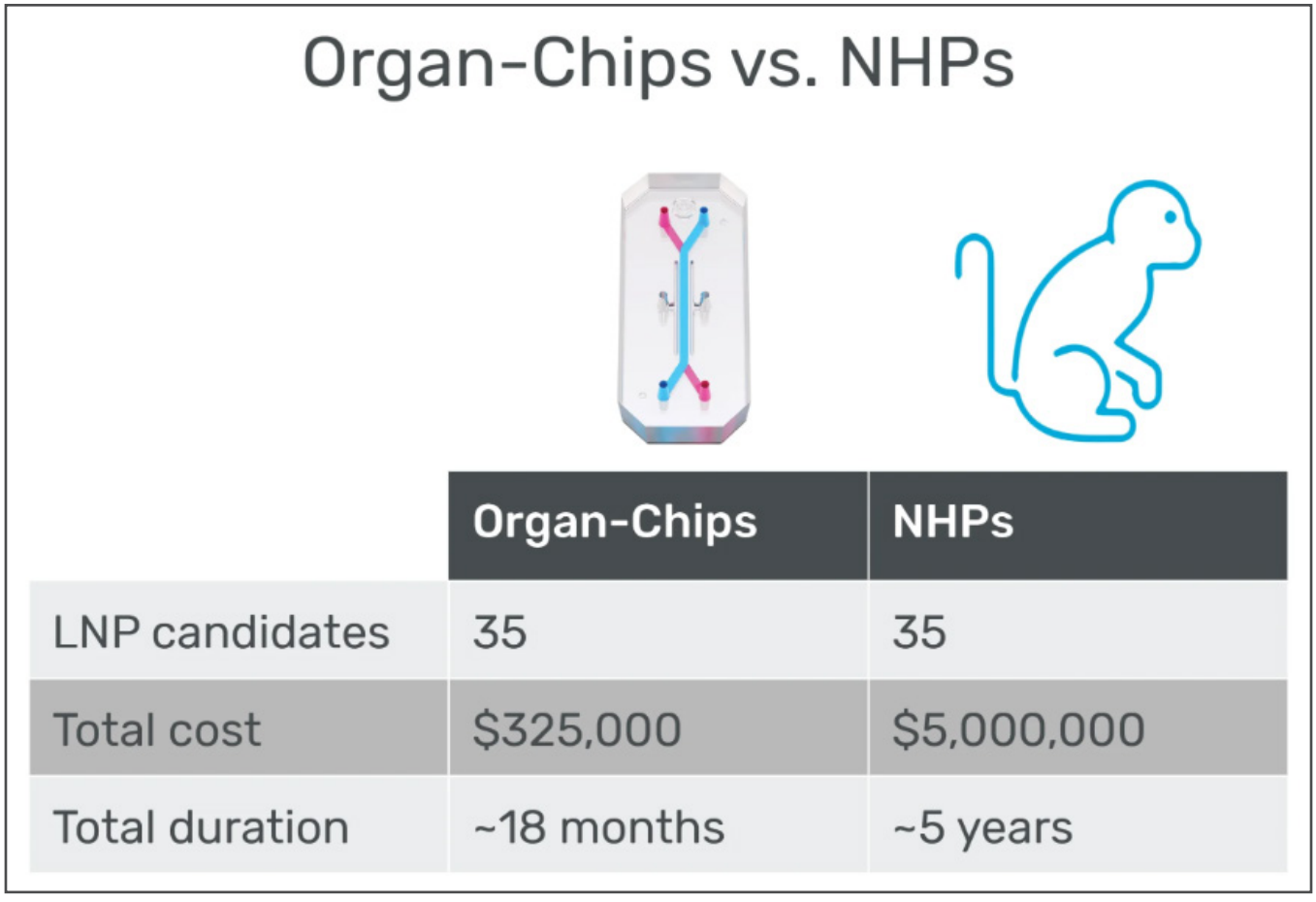
رەیافت
محمد آجودانیان

توسعه درمانی فرآیندی پرهزینه، پیچیده و زمان بر است. میانگین زمان از کشف هدف تا تایید یک داروی جدید حدود ۱۴ سال است. میزان شکست در این فرآیند بیش از ۹۵ درصد است و هزینه هر داروی موفق می‌تواند ۱ میلیارد دلار یا بیشتر باشد؛ لذا ضروری است که تحولی در فرایند سنتی توسعه دارو و درمان ایجاد شود. یکی از این راهکارها می‌تواند توسعه مدل‌های برونتی پیشرفته با سلول‌های انسانی باشد. با فناوری اندام میکروفلویدیکی، محققان می‌توانند داروها را در یک بستر برون‌تنی نزدیک به انسان آزمایش کنند و داده‌های دقیق‌تری در مورد پاسخ انسان در مدت‌زمان کوتاه‌تری دریافت کنند و هنگام ارسال داروها به آزمایشات بالینی اعتماد بیشتری به عملکرد این داروها داشته باشند.

سامانتا اتکینز - دکترای علوم، دانشمند مشغول به فعالیت در بخش پاتولوژی تحقیقی شرکت مدرنا - هدف او این است که ایمن‌تر سازی نانوذرات لیپیدی (LNP) خود را پیش از ورود به مطالعات حیوانی NHP، انجام دهد و برای افزایش کارایی برنامه تحقیقاتی خود، دکتر اتکینز شروع به استفاده از میکروفلویدیک کبدی برای غربال‌گری سمیت متوسط LNPs به‌جای اعتماد کامل به Non-human primates (NHPs) کرده است.

در یک محاسبه ساده هزینه، دکتر اتکینز متوجه شد که توانسته است ۳۵ LNP نوآورانه را در میکروفلویدیک کبدی خود در طول ۱۸ ماه در یک دوره آزمایشات با هزینه کلی ۳۲۵.۰۰۰ دلار غربال کند. اگر او مایل بود همان تعداد LNPs را با استفاده از مطالعات سنتی NHP غربال کند، این کار تا ۵.۰۰۰.۰۰۰ دلار برای مدرنا هزینه می‌کرد و بیش از ۶۰ ماه طول می‌کشید.

با به‌کارگیری میکروفلویدیک کبدی در جریان کار خود، دکتر اتکینز توانسته است LNPs را بیش از ۴ برابر سریع‌تر و با کمترین هزینه ممکن در مقایسه با مطالعات NHP انتخاب کند.



https://emulatebio.com/organ-chips-vs-nhps-cost-calculator/?utm_campaign=Emulate&utm_content=299828880&utm_medium=social&utm_source=twitter&hss_channel=tw-2670800390

روش‌های جدید کروماتوگرافی برای افزایش خلوص DNA پلاسمیدی

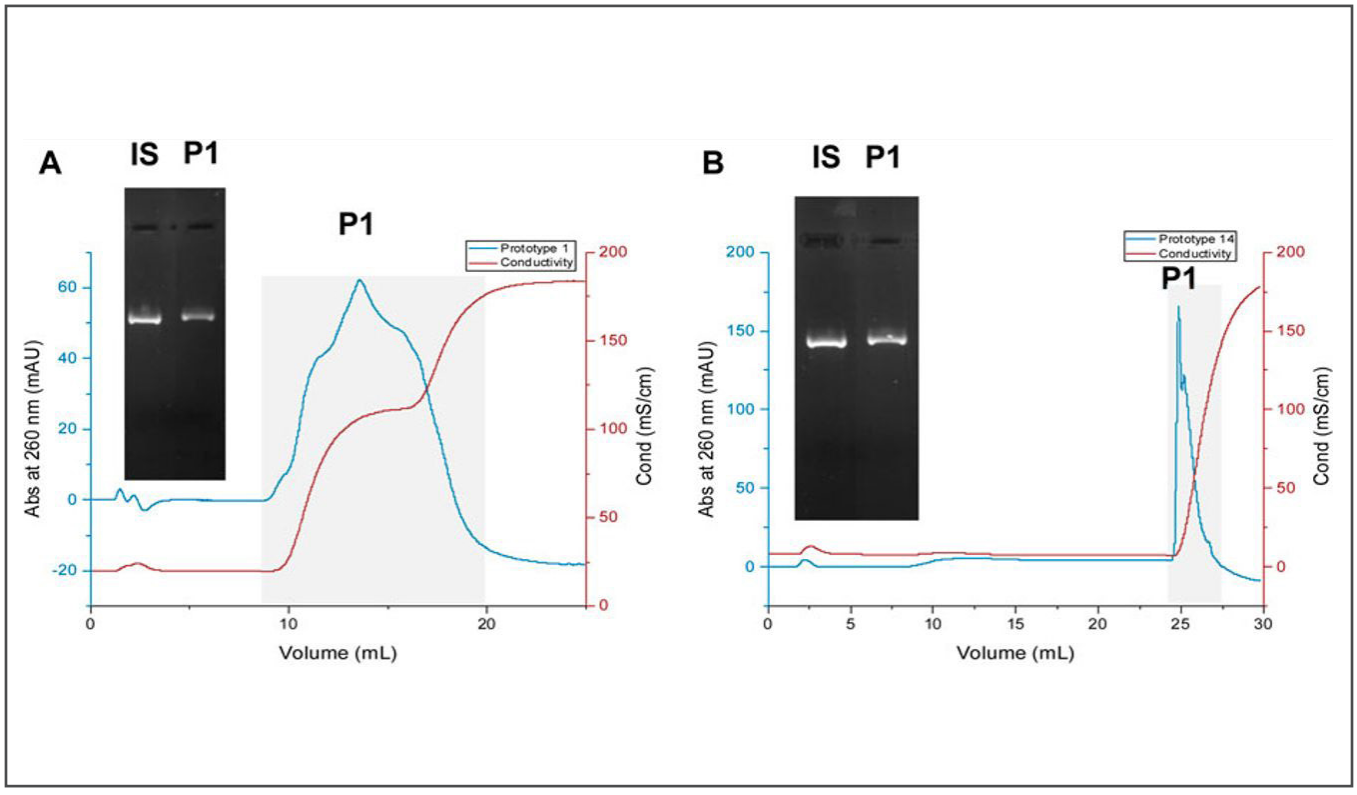
نویافت
حامد رامیار

استفاده روزافزون از دنای پلاسمیدی (pDNA) در محصولات حوزه پزشکی و درمان، اهمیت مطالعه بر روی بخش‌های مختلف توسعه فرآیند و تولید منطبق بر استانداردهای نهادهای نظارتی (GMP Grade) این مولکول را بیش‌ازپیش نمایان می‌کند. در این راستا مطالعه‌ای با عنوان "ارزیابی روش‌های جدید کروماتوگرافی برای دستیابی به خلوص بالای دنای پلاسمیدی سوپرکویل (sc pDNA)" انجام شده است که در تلاش جهت رسیدن به مشخصات لازم به‌عنوان ماده اولیه دارویی مورداستفاده در تولید واکسن‌های مبتنی بر نوکلئیک‌اسید و ژن‌درمانی است.

در این مطالعه رزین‌های مختلف با رویکرد جذب موثر و انتخابی مولکول sc pDNA ارزیابی شده و در بچ های مختلف، شرایط بهینه برای جذب این مولکول باتوجه‌به تعاملات الکترواستاتیک و آبگریز آن با رزین، شناسایی شد. متغیرهایی مانند قدرت یونی، pH، و زمان تماس بهینه‌سازی شده و روش‌های آنالیزی همچون HPLC و الکتروفورز ژل آگارز، انتخاب‌پذیری رزین‌ها را ارزیابی کردند. علاوه بر آنها اندازه‌گیری میزان gDNA، اندوتوکسین و پروتئین‌های سلول میزبان، کیفیت محصول نهایی را مشخص کرد.

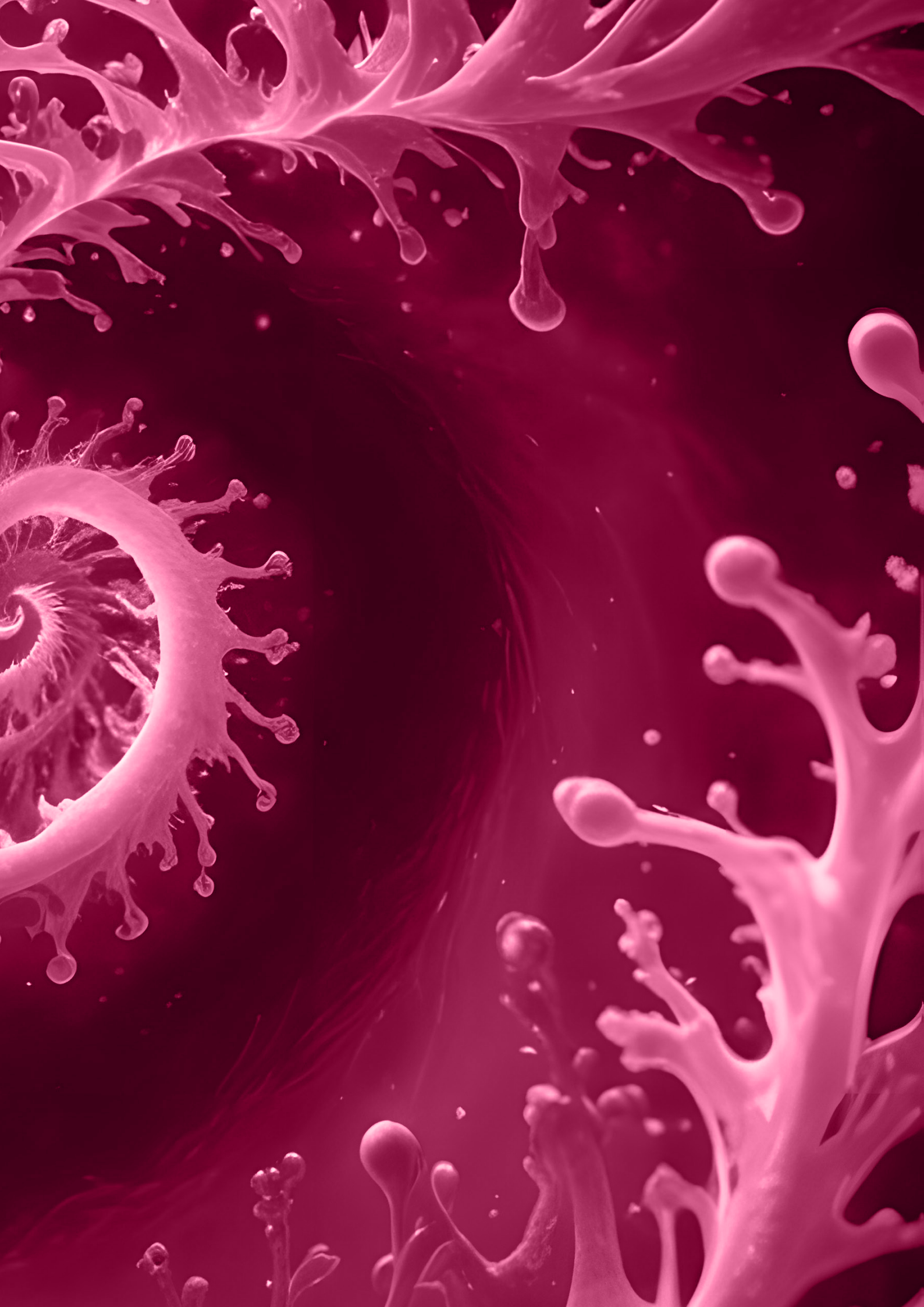
نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که رزین‌های مبتنی بر آگماتین و آرژنین برای تولید sc pDNA خالص عملکرد قابل‌قبولی دارند که در این بین رزین مبتنی بر آگماتین ظرفیت اتصال بهتری نشان داده است درحالی‌که رزین مبتنی بر آرژنین عملکرد بازیابی بالاتری (۵۲.۲٪ در مقابل ۱۰.۰۹٪ برای آگماتین) داشته است. دستیابی به سطح خلوص بالای ۹۰٪ در هر دو رزین نشان‌دهنده پتانسیل بالای آنها برای فرآیندهای خالص‌سازی مقیاس‌پذیر pDNA با کاربردهای شگفت است که منجر به کاهش قابل‌توجه ناخالصی‌ها و بهبود کیفیت sc pDNA می‌شود.

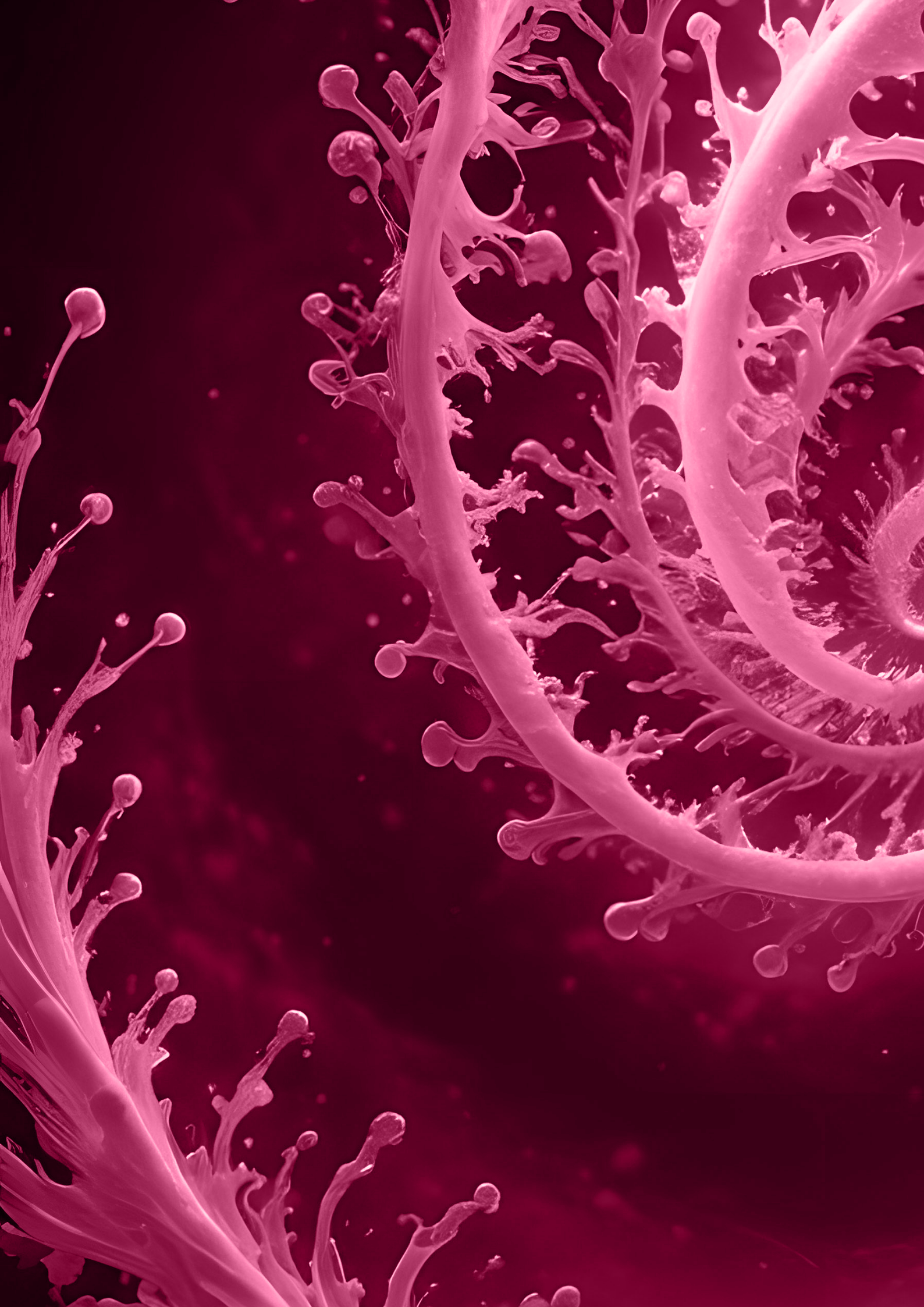
به‌طورکلی، این پژوهش به پیشرفت روش‌های کروماتوگرافی برای بهبود بازده و خلوص pDNA پرداخته که محدودیت‌های فعلی در فرآیند خالص‌سازی را رفع کرده و در فرآیند تولید GMP Grade محصولات مبتنی بر ژن‌درمانی و واکسن‌ها تاثیر به‌سزایی خواهد داشت.



توضیح شکل: نشان‌دهنده‌ی بارگذاری دو نمونه‌ی اولیه ۱ و ۱۴ بر روی رزین‌های آرژنین و آگماتین است که ظرفیت اتصال بهتر رزین آگماتین و عملکرد بازیابی بالاتر رزین آرژنین را تایید می‌کند

Ferreira, Pedro L., et al. "Evaluation of novel chromatographic prototypes for supercoiled plasmid DNA polishing." Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 11 (2024): 1296444.





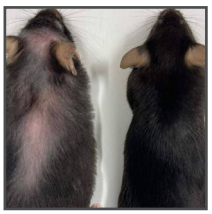
نوداد

تازه‌های پزشکی‌نوین

«عصر جدیدی در تقاطع «زیست» و «فناوری» آغاز شده است». روزانه اخبار متنوعی از توسعه انواع محصولات دارویی و ارتقا روش‌های درمانی نوین، مبتنی بر دانش نوکلئیک‌اسید (DNA و RNA) در جهان منتشر می‌شود: اخذ مجوز داروهای جدید، سرمایه‌گذاری شرکت‌های دارویی در طرح‌های درمانی و... در جدیدترین بخش صفحه آکادمی رناپ با عنوان: «نوداد؛ تازه‌های پزشکی نوین» با روزآمدترین اخبار حوزه زیست‌فناوری همراه شما خواهیم بود که امیدواریم موردتوجه شما مخاطبان گرامی «آکادمی رناپ» و دست‌اندرکاران حوزه سلامت قرار گیرد.

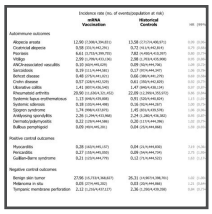
"نوداد" در لغت به معنای خبر و رُخداد جدید است

افزایش طول عمر با مهارکردن پروتئین التهابی IL-11



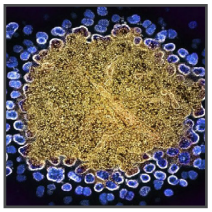
پژوهشگران دانشکده پزشکی دوک سنگاپور در یک کشف تصادفی، با مهارکردن پروتئین ایمنی IL-۱۱ در موش‌های میانسال شاهد تقویت متابولیسم، کاهش ضعف و افزایش طول عمر در حدود ۲۵ درصد بودند. پروتئین IL-11 یک سایتوکاین التهابی است که در انسان نیز وجود دارد و آنتی‌بادی‌های مهارکننده آن هم اکنون در مرحله آزمایش‌های انسانی علیه سرطان و فیبروز هستند.نتایج جدید گزارش شده در Nature نشان می‌دهد این درمان‌های بالقوه ممکن است بر طول عمر نیز تأثیر بگذارند، اما برای اطمینان بیشتر به آزمایش‌های بالینی جداگانه نیاز است.

آیا واکسیناسیون مبتنی بر mRNA سبب افزایش بیماری‌های خودایمنی می‌شود؟



ارتباط طولانی‌مدت بین واکسیناسیون کرونا مبتنی بر mRNA و ایجاد بیماری‌های خودایمنی بافت همبند (AI-CTDs) همچنان نامشخص است. در مطالعه انجام شده در کره جنوبی روی بیش از ۹ میلیون نفر و در مدت بیش از یک سال، این ارتباط مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شد که خطر ابتلا به اکثر AI-CTDها پس از واکسیناسیون mRNA ، به جز لوپوس اریتماتوز سیستمیک با ریسک کم ۱.۱۶ برابری در افراد واکسینه شده نسبت به گروه کنترل، افزایش نمی‌یابد. به‌طورکلی، نتایج نشان‌دهنده آن است که واکسیناسیون مبتنی بر mRNA با افزایش خطر بیشتر AI-CTDها مرتبط نیست، اگرچه تحقیقات بیشتر موردنیاز است.

شگفتی دانشمندان از درمان هفتمین فرد مبتلا به HIV با روشی نوین



یک مرد آلمانی که ترجیح داده ناشناس بماند، هفتمین بیمار ی است که ظاهراً از HIV درمان می‌شود. این فرد در اکتبر ۲۰۱۵ به دلیل لوسمی میلوئید حاد، تحت درمان پیوند سلول‌های بنیادی قرار گرفت و با وجود توقف مصرف داروهای ضد رترو ویروسی، طی شش سال سپری‌شده، هیچ سطح قابل تشخیصی از ویروس عامل ایدز در او مشاهده نشده است. این اولین مورد درمان HIV است که در آن اهداکننده تنها یک نسخه از CCR5-delta32 (جهشی از ژن گلبول سفید CCR5 که با مسدودکردن توانایی رتروویروس برای نفوذ به سلول‌های ایمنی، افراد را در برابر HIV مصون می‌کند) را داشت.

کارآزمایی موفق ژن‌درمانی فایزر برای درمان هموفیلی A

درمان هموفیلی A می‌تواند دومین ژن‌درمانی فایزر برای ورود به بازار ایالات متحده پس از Beqvez (ژن‌درمانی برای درمان بزرگسالان مبتلا به هموفیلی B) باشد. علی‌رغم کاهش قابل‌توجه تعداد دوره‌های خونریزی سالانه در بیماران مبتلا به هموفیلی A نسبتاً شدید تا شدید از هفته ۱۲ به حداقل ۱۵ ماه و همچنین عملکرد بهتر این دارو نسبت به درمان استاندارد فعلی (تزریق‌های رایج جایگزین پروتئین فاکتور ۸)، این مطالعه به‌منظور ارائه مستندات بیشتر ادامه دارد. در صورت تایید، درمان هموفیلی A فایزر با درمان یکبار مصرف Roctavian شرکت BioMarin Pharmaceutical رقابت خواهد کرد.

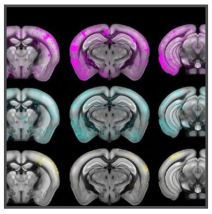
شتاب در درمان پروژِریا؛ بیماری‌ای که کودکان را پیر می‌کند!

بیماری Progeria پیری را در کودکان سرعت می بخشد و عمر انسان را به طور چشمگیری (۱۴ - ۱۵ سال) کوتاه می کند. تا همین اواخر، هیچ راهی برای درمان این بیماری فوق نادر (با احتمال ابتلای ۱ در هر ۱۸ تا ۲۰ میلیون نفر) وجود نداشت. دکتر فرانسیس کالینز از سال ۱۹۸۲ پژوهش برای درمان "پروژریا" را آغاز و سالهاست با گروهی از متخصصان ژنتیک در تلاش هستند با ویرایش ژن، Progeria را کنترل کنند. و پس از ربع قرن پژوهش تیمی، خوشبختانه به دریافت مجوز از نهادهای نظارتی برای آزمایش بالینی ویرایش ژن "پروژریا" نزدیک شده‌اند.

نتایج مثبت فاز۲ بالینی واکسن سرطان(BNT111) Biontech

واکسن mRNA، BNT111 کد کننده ۴ آنتیژن افزایش بیانیافته در ملانوما است، که از سال ۲۰۱۹ توسط شرکت Biontech تحت بررسی می‌باشد. این واکسن یکی از انواع Fix-VAc های طراحی شده توسط این شرکت است (FixVAc واکسن کدکننده آنتی‌ژن‌های مشترک در یک نوع سرطان.) بر اساس جدیدترین گزارش منتشرشده از کارآزمایی بالینی فاز ۲ این واکسن، پاسخ بالینی در گروه دریافت کننده BNT111 به همراه آنتی‌بادی مهارکننده PD-1 (cemiplimab) در مقایسه با گروه دریافت کننده cemiplimab به تنهایی، به طور معناداری افزایش یافت. این مطالعه طبق برنامه‌ریزی برای ارزیابی بیشتر ادامه خواهد یافت.

توکسوپلاسما؛ عامل عفونی مغزی، راه حلی جدید برای تحویل دارو به مغز



دانشمندان از انگل Toxoplasma gondii برای انتقال عوامل درمانی به مغز استفاده می‌کنند. انگل T. gondii که تخمین زده می‌شود در مغز یک سوم جمعیت جهان، در حالت خفته وجود داشته باشد، می‌تواند از سد خونی مغز عبور کند و به نورون‌ها، پروتئین‌های درمانی تحویل دهد. بر اساس مطالعه منتشر شده در Nature Microbiology محققان توانستند این انگل را برای تولید پروتئین MeCP2 که می‌تواند برای درمان بیماری‌های عصبی مانند "سندرم رت" (Rett syndrome) مفید باشد، مهندسی کنند. این روش می‌تواند پیچیدگی‌های مربوط به انتقال دارو به مغز را کاهش دهد و به درمان بیماری‌هایی مانند آلزایمر و پارکینسون کمک کند. با این حال، نیاز به تحقیقات بیشتر برای بهبود ایمنی و کارایی این روش وجود دارد.

اولین محموله واکسن RSVشرکت Moderna عرضه شد

"مادرنا" تاییدیه FDA را در ماه May ۲۰۲۴ برای واکسن RSV mRESVIA(R) دریافت نموده و بعد از حدود ۳ ماه اولین محموله این واکسن را به بازار دارویی ارائه داده است که نشان‌دهنده تکامل "مادرنا" به یک شرکت چند محصولی است. mRESVIA دومین محصول تایید شده mRNA از Moderna بعد از واکسن covid-19 و تنها واکسن RSV موجود در سرنگ های از پیش پر شده تک دوز است و برای محافظت از بزرگسالان - ۶۰ سال و بالاتر - از بیماری دستگاه تنفسی تحتانی ناشی از عفونت RSV اجازه مصرف دارد.RSV یک ویروس تنفسی فصلی بسیار مسری و یکی از علل اصلی عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی و ذات‌الریه است.

بیماری‌ای که ریشه‌کن نمی‌شود؛ گسترش کرونا در حیات وحش آمریکا

تحقیقات جدید نشان می‌دهد ویروس SARS-CoV-2، در میان حیات وحش آمریکا گسترش یافته است. بیشترین تماس، در حیوانات نزدیک به مسیرهای پیاده‌روی و مناطق عمومی شلوغ مشاهده شد، همچنین آزمایش‌های ژنتیکی وجود جهش‌های خاصی را تأیید کرد که به واریانت‌های انسانی نزدیک بودند که فرضیه انتقال از انسان به حیوان را تقویت می کند. کارشناسان می‌گویند که ویروس می‌تواند از انسان‌ها، برای حفظ بقای خود، به حیوانات روی آورد و در آن‌ها جهش یابد. بنابراین بر اهمیت واکسیناسیون و نظارت بر حیات وحش تأکید می گردد، زیرا می‌تواند به شناسایی و پیشگیری از تهدیدات احتمالی برای سلامت انسان کمک کند.

حمایت WHO از ساخت واکسن‌های mRNA آنفولانزای پرندگان

سازمان بهداشت جهانی (WHO) ابتکاری را برای تسریع در توسعه واکسن آنفلوآنزای پرندگان انسانی با استفاده از فناوری mRNA راه‌اندازی کرد. این پروژه به رهبری شرکت داروسازی آرژانتینی Sinergium Biotech ، با هدف شناسایی نامزدهای واکسن برای تولیدکنندگان در کشورهای با درآمد پایین و متوسط انجام می‌شود. تجربه ی فناوری mRNA در واکسن COVID، به محققان امکان طراحی واکسن سریع‌تر را می‌دهد. این ابتکار بخشی از برنامه WHO برای انتقال فناوری mRNA به هدف افزایش ظرفیت تولید واکسن در کشورهای با درآمد پایین و متوسط است. این پروژه به‌منظور آمادگی بهتر برای پاندمی‌های آینده طراحی شده است.

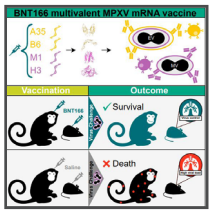
تاییدیه FDA به ایمونوتراپی نوآورانه سلول Tبرای سارکوم سینوویال

اولین سلول‌درمانی مهندسی شده برای تومور جامد، در ایالات متحده برای درمان بزرگسالان مبتلا به سارکوم سینوویال غیر قابل برداشت یا متاستاتیک که قبلاً شیمی‌درمانی دریافت کرده‌اند، تایید شد (afamitresgene autoleucel) TECELRA اولین گزینه درمانی جدید در بیش از یک دهه، برای موارد پیشرفته ابتلا به سارکوم سینوویال (سرطان نادر بافت نرم که بیشتر بزرگسالان جوان را درگیر می کند) است. تایید TECELRA دستاورد مهم شرکت دارویی Adaptimmune در تعریف مجدد روش درمان سرطان و نقطه‌عطف یک دهه تحقیق و توسعه پیشگامانه برای توسعه محصولات جدید ایمونوتراپی است. البته لازم به ذکر است TECELRA در بزرگسالان هتروزیگوت یا هموزیگوت برای HLA-A*02:05P منع مصرف دارد.

گسترش سویه مرگبار ویروس آبله میمونی به چندین کشور آفریقایی

توالی یابی ویروس آبله میمونی گزارش‌شده در اوگاندا و کنیا تأیید کرده است که این سویه متعلق به نوع مرگباری است که قبلاً فقط در جمهوری کنگو مشاهده شده بود. سازمان جهانی بهداشت در پی این گسترش نگران‌کننده، تنها دو سال پس از انتشار سویه خفیف‌تر

Mpox در سراسر جهان، که می‌تواند مقدمه اپیدمی جدید آبله میمونی باشد، اختصاص بودجه کافی برای پاسخ جامع شامل: تشخیص، درمان و توزیع واکسن را خواستار شده است.



لازم به یادآوری است طی شیوع Mpox در سال ۲۰۲۲ در بیش از ۱۰۰ کشور، و تبدیل شدن به یک نگرانی جهانی، دو واکسن mRNA چند ظرفیتی: BNT166a و BNT166c در شرکت BioNTech تولید شد و نتایج بالینی نشان داد هردو واکسن قابلیت ایجاد حفاظت کامل در برابر ویروس آبله میمونی را دارند.

توقف برنامه ژن درمانی فایزر برای DMD به دنبال نتایج منفی فاز ۳

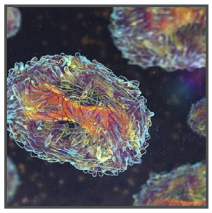
شرکت Pfizer توسعه ژن درمانی میکرودیستروفین برای بیماران دیستروفی عضلانی دوشن (DMD: Duchenne muscular dystrophy) را به طور کامل متوقف می کند

این تصمیم در پی سپری شدن حدود دو ماه از گزارش Pfizer در خصوص دست نیافتن ژن درمانی تحقیقاتی DMD به نقطه پایانی اولیه خود در فاز ۳ کارآزمایی پروژه CIF-FREO -مطالعه جهانی فاز ۳ برای پسران بین ۴ تا ۷ سال مبتلا به DMD- اتخاذ شد. در حال حاضر Pfizer بر بررسی دقیق‌تر داده‌ها متمرکز شده و اعلام داشته دریافت‌کنندگان این ژن درمانی در فاز مطالعه بالینی، به‌منظور رصد طولانی مدت پاسخ ایمنی تحت نظر خواهند بود.

توسعه واکسن با فناوری mRNA-LNP در آزادماهی اطلس (سالمون)

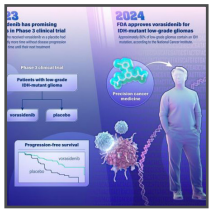
با هدف کنترل اثر سوء بیماری‌های عفونی بر پرورش آزادماهی اطلس، Sti Dah و همکاران mRNA بهینه سازی شده با N1-متیل-سودوریدین را طراحی کردند که پروتئین EGFP را کد می نماید. فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی سازه‌ی طراحی شده بر اساس فرمولاسیون واکسن کرونا انجام گرفت. نتایج ارزیابی فناوری mRNA فرموله شده با نانوذرات لیپیدی برای القای بیان پروتئین در ماهی آزاد اطلس نشان می دهد که میزان بیان در هر دو محیط درون تنی و برون تنی در ماهی آزاد موفقیت آمیز بوده و می تواند یک استراتژی مناسب برای توسعه واکسن‌های آزادماهی اطلس باشد.

پاتوژن های مستعد ایجاد همه‌گیری بعدی



سازمان جهانی بهداشت فهرست جدیدی از پاتوژن‌های اولویت‌دار منتشر کرده که شامل بیش از ۳۰ پاتوژن با توانایی ایجاد همه‌گیری بعدی است. هدف از این اولویت‌بندی، ایجاد آمادگی و توسعه درمان‌ها و واکسن‌ها برای مقابله با شرایط اضطراری همه‌گیری است. در این فهرست ویروس‌ها از جمله ویروس آنفلوآنزای A، تب دنگی، آبله میمون، کرونا SARS-CoV-2، ویروس MERS ، و پنج باکتری جدید شامل سویه‌هایی که باعث وبا، طاعون، اسهال خونی، اسهال و نومونیا می‌شوند، قرار گرفتند. بااین‌حال، برخی پاتوژن‌های موجود در این فهرست ممکن است هرگز باعث ایجاد همه‌گیری نشوند و پاتوژن‌های مهم آینده، هنوز شناخته نشده باشند.

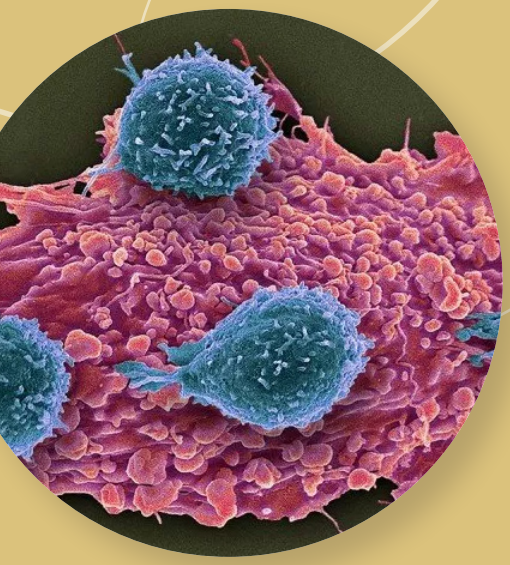
تأیید FDA برای درمان جدید سرطان مغز با کشف ژنتیکی دانشگاه جانز هاپکینز



سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) داروی جدیدی به نام Voranigo برای درمان سرطان مغز را تأیید کرد. این دارو مبتنی بر کشف ژنی در سال ۲۰۰۸ توسط محققان دانشگاه جانز هاپکینز و دانشگاه دوک است. Voranigo با هدف قرار دادن جهش ژن IDH، رشد تومورهای مغزی نوع گلیومای درجه پایین را کند می‌کند. آزمایش‌های بالینی نشان دادند که این دارو، عمر بیماران بدون پیشرفت تومور را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

ارائه ژن درمانی پیشگامانه Casgevy در انگلستان برای درمان اختلالات خونی نادر

سرویس بهداشت ملی بریتانیا (NHS) قرار است ژن درمانی پیشگامانه Casgevy که توسط Vertex Pharmaceuticals و CRIS-PR Therapeutics ساخته شده، را برای درمان اختلال خونی نادر بتا تالاسمی ارائه کند. Casgevy پس از تایید موسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (NICE) از ۷ آگوست در مراکز درمانی تخصصی و با تجربه در پیوند سلول‌های بنیادی، انجام می‌شود. تقریباً برای ۴۶۰ بیمار ۱۲ ساله و بالاتر در انگلیس که به تالاسمی بتا وابسته به تزریق خون مبتلا هستند، امکان پذیر است که از این درمان نوآورانه ویرایش ژن که در بریتانیا ساخته و در هفت مرکز تخصصی ارائه می‌شود، بهره‌مند شوند.



سلول درمانی CAR-T
CAR-T cell therapy

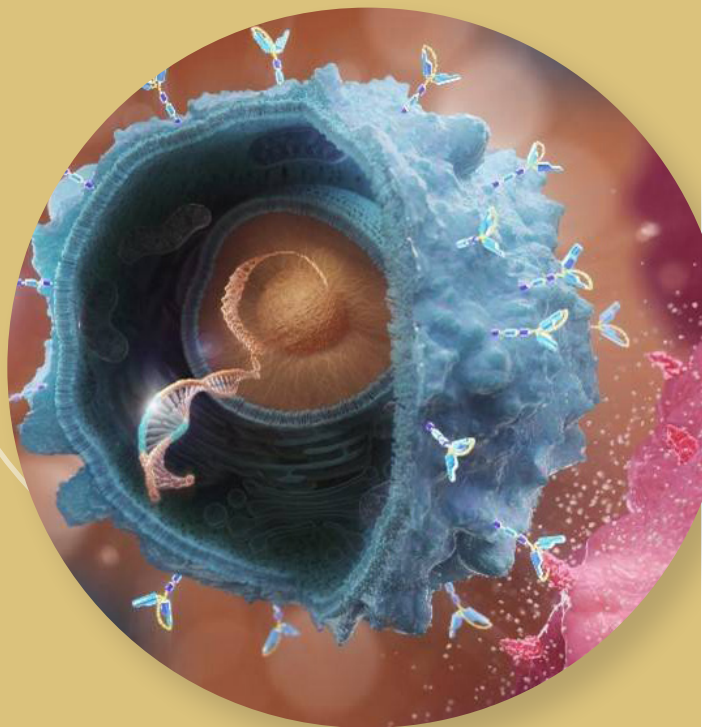
سلول‌درمانیCAR-T یک شکل درمانی نوین از ایمنی درمانی به کمک مهندسی سلول، به شمار می‌آید. این روش شامل تغییر ژنتیکی سلول‌های T بیمار برای بیان گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک (CARs) است که خوشبختانه با موفقیت‌های چشمگیری در درمان بیماری‌های بدخیم خونی، همراه بوده است. گیرنده‌های مهندسی شده CAR سلول‌های T را قادر می‌سازند تا به طور خاص آنتی‌ژن‌های موجود در سطح سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده، به آنها متصل شوند و پاسخ ایمنی تقویت شده خود را در برابر سلول‌های هدف خود نشان دهند.

سلول‌درمانی CAR-T به دو شیوه برون تنی (in-vitro) و درون‌تنی (in-vivo)، به‌وسیله حامل‌های ویروسی و یا استفاده از نانوذرات لیپیدی حاوی mRNA کدکننده پروتئین CAR، صورت می‌گیرد.

حامل‌های ویروسی با واردکردن ژنوم خود به سلول باعث بیان مداوم پروتئین CAR بر روی سلول‌ها می‌شوند. هر چند استفاده از نانوذرات لیپیدی حاوی mRNA کدکننده پروتئین CAR باعث بیان موقت در سلول‌های T می‌شوند، اما روشی ایمن و با درصد بیان بیشتر است که نگرانی‌های حامل‌های ویروسی از جمله انکوژنیسیته(سرطان‌زایی) را ندارد.

سلول‌درمانی CAR-T دارای ۶ محصول FDA-approved با قدرت بالا علیه بیماری‌های بدخیم B-cell از جمله لنفوم حاد لنفوبلاستیک B-cell ، لنفوم Diffuse large B-cell ، لنفوم Mantle-cell و مولتیپل میلوم (Multiple myeloma) است.

از محدودیت‌های پیش روی CAR-T می‌توان به شخصی‌سازی بودن این درمان برای هر بیمار و عدم توانایی استفاده به‌صورت آلوژن و در نتیجه هزینه بالای آن اشاره نمود. همچنین عوارض مهم ناشی از درمان CAR-T شامل سندرم آزادسازی سیتوکین (CRS)، سمیت عصبی، بیماری پیوند در برابر میزبان (GvHD) و قابلیت ایجاد بدخیمی ثانویه است، اما بیشترین عامل مرگ‌ومیر بیماران که از سلول‌درمانی CAR-T استفاده کرده‌اند (حدود ۵۰٪) به علت عفونت‌ها بوده است. هر چند میزان بروز این عوارض کم بوده و توسعه این درمان قدرتمند مبتنی بر CAR-T برای رسیدن به تزریق آلوژن و off-the-shelf کردن آن برای بیماری‌های خونی و همچنین تومورهای جامد در حال انجام است.



ایمنی‌درمانی سرطان
Cancer Immunotherapy

ایمنی درمانی سرطان شامل مجموعه روش‌های درمان سرطان است که با تحریک و تقویت سیستم ایمنی فرد بیمار باعث شناسایی سلول‌های توموری توسط سیستم ایمنی می‌شود. با این روش‌ها سیستم ایمنی سلول‌های سرطانی را به‌عنوان یک موجودیت بیگانه شناسایی، و به آنها حمله می‌کند و آنها را در هر نقطه از بدن از بین می‌برد. انواع مختلفی از ایمنی درمانی سرطان وجود دارد شامل استفاده از: انواع آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه بازدارنده‌های سیستم ایمنی (Checkpoint Inhibitors)، انواع سلول‌درمانی (مانند CAR-T Cell Therapy)، انواع اینترلوکین‌ها، واکسن‌های درمانی سرطان (مانند واکسن‌های شخصی سرطان)، و انواع ویروس‌های آنکولیتیک.

گزارش‌هایی با قدمت ۳ هزارساله و بعد از آن، مبتنی بر شواهدی است که نشان می‌دهد ابتلا به برخی بیماری‌های عفونی سبب کاهش اندازه و ازبین‌رفتن تومور در افراد مبتلا به سرطان می‌شده است. در اواخر قرن نوزده میلادی، دکتر ویلیام کولی که به‌عنوان پدر ایمنی‌درمانی شناخته می‌شود مطالعات وسیعی در این زمینه انجام داد. او توانست با تزریق عوامل عفونت‌زا به بیش از ۱۰۰۰ بیمار سرطانی باعث کاهش اندازه تومور و در مواردی ازبین‌رفتن کامل تومور شود. در سال‌های اخیر به‌خوبی مشخص شده است که افزایش سطح ایمنی بیمار سرطانی به‌صورت غیراختصاصی و اختصاصی اثرات مهمی بر روند درمان بیمار خواهد گذاشت. ازاین‌روی توسعه روش‌های ایمنی درمانی برای بیماری سرطان موردتوجه ویژه قرارگرفته و پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه حاصل شده است. این روش‌ها با قدرت و سرعت خیره‌کننده‌ای در حال تبدیل‌شدن به روش‌های طلایی و خط اول مبارزه با انواع سرطان هستند و پیش‌بینی می‌شود در دهه‌های آینده روش‌های فعلی همچون جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی تا حد زیادی، جای خود را به روش‌های ایمنی‌درمانی بدهند.

در این زمینه نکات قابل‌توجهی وجود دارد. به‌عنوان‌مثال مشخص شده است که بهترین سلول‌های ایمنی که قادر به شناسایی اختصاصی و ازبین‌بردن توده‌های توموری هستند در طول تشکیل و رشد تومورها به داخل محیط توموری وارد شده و در آنجا استقرار می‌یابند؛ اما به دلایل گوناگونی چون ترکیب سلول‌ها و نیز ریزمحیط توموری فعال‌شدن این سلول‌ها عملیاتی نمی‌شود. به این سلول‌ها اصطلاحاً (Tumor-infiltrating lymphocytes TILs) می‌گویند. اگر در خط اول درمان، یک توده توموری از بدن بیمار خارج شود در واقع این «بهترین» سلول‌ها که به‌خوبی قادر به مقابله اختصاصی با بافت توموری هستند دور انداخته می‌شوند. به‌این‌ترتیب شاید بهتر باشد پیش از جراحی، با تزریق کنترل‌شده‌ی سیستمیک و یا درون‌توموری برخی از سایتوکاین‌ها و اینترلوکین‌ها سبب فعال‌شدن چنین سلول‌های مهمی پیش از جراحی شد و به‌اصطلاح فضای درون توموری را از حالت سرد (Cold tumors) به حالت گرم (Hot tumors) تبدیل نمود. این سلول‌ها در صورت فعال‌شدن قادر به ازبین‌بردن سلول‌های توموری در هر کجای بدن هستند.

همچنین رویکردهای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی اختصاصی نبوده و هدف آنها صرفاً توقف رشد سلول‌های تکثیرشونده با سرعت بالا است. ازاین‌روی این روش‌ها سبب عوارض جانبی ناخوشایندی چون ریزش مو و مهم‌تر از آن تضعیف سیستم ایمنی فردِ در حال درمان می‌شوند. در نقطه مقابل رویکرد ایمنی‌درمانی با استفاده از انواع روش‌ها به‌صورت اختصاصی تنها به جنگ سلول‌های سرطانی می‌رود و اگر به‌صورت منطقی و کنترل شده مورداستفاده قرار گیرد درمان بیماران سرطانی با کمترین عوارض، بهترین نتایج را به ارمغان خواهد آورد.

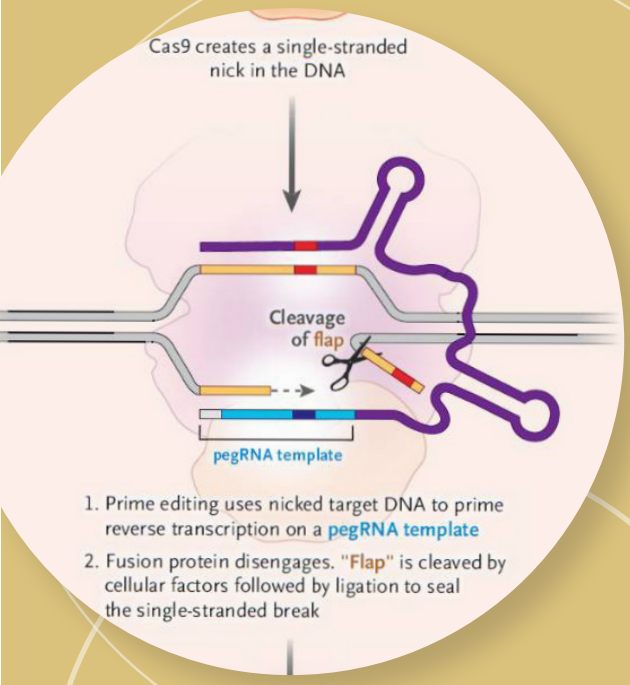
ویرایش اولیه
Prime Editing

Prime Editing (PE) یک فناوری پیشرفته ویرایش ژنوم است که منجر به ایجاد تغییراتی دقیق در DNA می‌شود. این روش که در سال ۲۰۱۹ از هاروارد معرفی شد، به دلیل دقت بالای خود در قیاس با روش‌های قبلی مانند برش دورشته با ابزار CRISPR-Cas9 معمولی به سرعت مورد توجه قرار گرفت. PE بر اساس استفاده از یک سیستم مولکولی پیچیده و پیشرفته (prime editor) که شامل پروتئین Cas متصل شده به آنزیم Reverse Transcriptase (RT) به همراه pegRNA (Prime Editing Guide RNA) است، عمل می‌کند.

pegRNA یک مولکول RNA راهنما است که به طور خاص برای این سیستم طراحی و از دو بخش اصلی تشکیل شده است: یک بخش که مسئول هدف‌یابی برای هدایت Cas جهت برش تک رشته است و بخشی که به عنوان الگو برای RT جهت ایجاد تغییر ژنتیکی مورد نظر عمل می‌کند. در واقع، pegRNA هم مکان برش و هم الگوی ترمیم را به طور همزمان به سیستم ارائه می‌دهد.

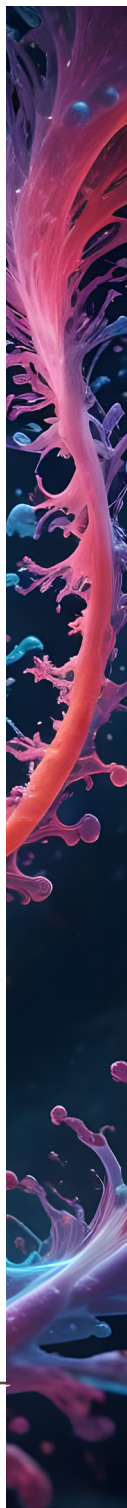
از مزیت‌های اصلی PE قابلیت ایجاد انواعی از تغییرات ژنتیکی مثل حذف، افزودن یا جایگزینی است که به ویژه برای تصحیح جهش‌های نقطه‌ای که مسئول بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی هستند، مفید است. علاوه بر این، PE به دلیل دقت بالای خود، احتمال ایجاد تغییرات ناخواسته (off-target effects) در ژنوم را به حداقل می‌رساند. این ویژگی از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا یکی از چالش‌های اصلی در ویرایش ژنتیکی، جلوگیری از تغییرات ناخواسته و پیامدهای احتمالی آن است.

تاکنون سیستم های مختلفی از این ابزار توانمند ارائه شده (PE1-PE7) و عمدتا شامل نسخه‌های مختلف پروتئین‌های Cas و RT بوده و هر کدام با قابلیت‌های منحصر به فرد خود، امکان اصلاح دقیق جهش‌های ژنتیکی را با بازده بالاتری فراهم می‌کنند و نویدبخش درمان بالقوه بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی هستند. اگرچه فناوری ویرایش اولیه هنوز در مراحل ابتدایی توسعه قرار دارد، اما پتانسیل بالایی برای تبدیل شدن به یک ابزار حیاتی در پزشکی مولکولی را دارد.



واژه‌نامه

- **انکوویروس‌ها، ویروس‌های سرطان‌زا:** ویروس‌ها ذرات حاوی مواد ژنتیکی DNA یا RNA هستند که فقط در داخل سلول‌های زنده قادر به تکثیر و تولید مثل هستند و در واقع انگل اجباری داخل سلولی محسوب می‌شوند. ویروس‌ها با ورود به سلول و آزاد کردن ژنوم خود، امکانات میزبان را در اختیار گرفته و فرایندهای سلول را در جهت تکثیر خود تغییر می‌دهند. فرایندهای تداخلی از این دست، در مواردی می‌تواند باعث اختلال در مکانیسم‌های طبیعی، برهم خوردن چرخه سلولی و ایجاد سرطان شوند. ویروس‌هایی که به صورت بالقوه می‌توانند باعث بروز سرطان در میزبان خود شوند را اصطلاحا «انکوویروس» می نامند.
- **ایمنی درمانی سرطان:** شامل مجموعه روش‌های درمان سرطان است که با تحریک و تقویت سیستم ایمنی فرد بیمار باعث شناسایی سلول‌های توموری توسط سیستم ایمنی می‌شود. با این روش‌ها سیستم ایمنی سلول‌های سرطانی را به‌عنوان یک موجودیت بیگانه شناسایی، و به آنها حمله می‌کند و آنها را در هر نقطه از بدن از بین می‌برد. انواع مختلفی از ایمنی درمانی سرطان وجود دارد شامل استفاده از: انواع آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه بازدارنده‌های سیستم ایمنی (Checkpoint Inhibitors)، انواع سلول‌درمانی (مانند CAR-T Cell Therapy)، انواع اینترلوکین‌ها، واکسن‌های درمانی سرطان (مانند واکسن‌های شخصی سرطان)، و انواع ویروس‌های آنکولیتیک.
- **زیست‌شناسی مصنوعی:** علمی میان‌رشته‌ای، متشکل از مبانی زیست‌شناسی، مهندسی و علوم کامپیوتر است که به دنبال طراحی، ساخت و یا باز طراحی اجزا، دستگاه‌ها و سامانه‌های جدید زیستی در راستای مقاصد مفید و سودمندانه می‌باشد. یکی از ویژگی‌های مهم علم زیست‌شناسی مصنوعی بررسی کل‌نگر سامانه‌های زیستی برای طراحی هر چه‌بهتر سامانه‌های جدید می‌باشد. در همین راستا پیشرفت در فناوری‌های با قدرت عملیاتی بالا (High-throughput) همانند توالی‌یابی نسل جدید (NGS) به همراه اُمیکس (Omics) از جمله ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس به شکوفایی هر چه بیشتر علم زیست‌شناسی مصنوعی کمک کرده است.
- **سلول‌درمانی CAR-T:** یک شکل درمانی نوین از ایمنی درمانی به کمک مهندسی سلول، به شمار می‌آید. این روش شامل تغییر ژنتیکی سلول‌های T بیمار برای بیان گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک (CARs) است که خوشبختانه با موفقیت‌های چشمگیری در درمان بیماری‌های بدخیم خونی، همراه بوده است. گیرنده‌های مهندسی شده CAR سلول‌های T را قادر می‌سازند تا به طور خاص آنتی‌ژن‌های موجود در سطح سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده، به آنها متصل شوند و پاسخ ایمنی تقویت شده خود را در برابر سلول‌های هدف خود نشان دهند.
- **لیپید قابل یونیزاسیون:** نوعی مولکول لیپیدی است که بسته به pH محیط، رفتار متفاوتی از خود بروز می‌دهد. این نوع از لیپیدها در pH فیزیولوژیکی خنثی می‌مانند، اما در pH پایین، پروتونه و دارای بار مثبت می‌شوند. لیپیدهای قابل یونیزاسیون نقش حیاتی در طراحی سیستم‌های رهایش مبتنی بر لیپید ایفا می‌کنند و امکان انتقال ایمن و کارآمد مواد ژنتیکی به سلول‌های هدف را فراهم می‌کنند. توانایی آنها در تغییر بین حالت های خنثی و دارای بار مثبت آنها را به ابزارهای ارزشمندی در زمینه پزشکی و بیوتکنولوژی تبدیل می کند.
- **نانوذرات لیپیدی:** شکل پیشرفته‌ای از سیستم‌های تحویل مبتنی بر فناوری نانو هستند که عمدتاً برای تحویل عوامل درمانی از جمله اسیدهای نوکلئیک، داروها و واکسن‌ها استفاده می‌شوند. این ذرات که از لیپیدهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر تشکیل شده اند، معمولاً از ۲۰ تا کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر اندازه دارند. هسته ساختاری آن‌ها اغلب حاوی مولکول‌های لیپیدی آبگریز از قبیل لیپید یونیزه شونده است که می‌توانند عوامل درمانی آب‌دوست را در خود محصور کنند، در حالی که سطح بیرونی آن‌ها را می‌توان با لیگاندهای هدف‌گیری مختلف برای افزایش جذب و ویژگی سلولی فعال کرد.
- **نئوآنتی‌ژن:** جهش‌های غیرمترادف شامل جهش‌های نقطه‌ای و درج و حذف در دنای سلول سرطانی، توالی ژن و در نتیجه توالی آمینواسیدی پروتئین‌ها را تغییر داده و منجر به بیان پروتئین جدیدی می‌شوند که در سلول‌های طبیعی بدن انسان وجود ندارد. این پروتئین جدید «نئوآنتی‌ژن» نام دارد. بنابراین سیستم ایمنی، نئوآنتی‌ژن را بیگانه تشخیص داده و پاسخ ایمنی اختصاصی را در برابر آن آغاز می کند .
- **واکسن‌های سرطان شخصی‌سازی شده:** نسل جدیدی از واکسن‌ها هستند که به‌صورت اختصاصی و بر اساس نئوآنتی‌ژن‌های بیان شده در هر فرد مبتلا به سرطان، طراحی شده و پس از تزریق، با تحریک و فعالسازی پاسخ ایمنی، قادر به کنترل تومور، جلوگیری از عود مجدد و درمان آن خواهند بود. درحال حاضر اثربخشی واکسن‌های سرطان شخصی‌سازی شده، با استفاده از پلتفرم‌های مختلف از جمله رنای پیام‌رسان کدکننده یک یا چند نئوآنتی‌ژن اختصاصی فرد مبتلا به سرطان، در دست بررسی می‌باشند.
- **ویرایش اولیه:** Prime Editing (PE) یک فناوری پیشرفته ویرایش ژنوم است که منجر به ایجاد تغییراتی دقیق در DNA می‌شود. این روش که در سال ۲۰۱۹ از هاروارد معرفی شد، به دلیل دقت بالای خود در قیاس با روش‌های قبلی مانند برش دورشته با ابزار CRISPR-Cas9 معمولی به سرعت مورد توجه قرار گرفت. PE بر اساس استفاده از یک سیستم مولکولی پیچیده و پیشرفته (prime editor) که شامل پروتئین Cas متصل شده به آنزیم Reverse Transcriptase (RT) به همراه pegRNA (Prime Editing Guide RNA) است، عمل می‌کند.
- **ویرایش ژنوم:** به معنای تغییر و دست‌ورزی در محتوای ژنتیکی یک جاندار، در سطح یک نوکلئوتید، قطعه‌ای از DNA و یا حتی ایجاد تغییرات ساختاری و شیمیایی مانند دآمیناسیون (Deamination) بازهای آلی در دو رشته DNA است. این دست‌ورزی‌ها می‌توانند منجر به حذف، اضافه‌شدن و یا تغییر توالی DNA هدف شوند. هدف‌گیری توالی ژنوم به دو روش مختلف انجام می‌شود: با استفاده از دومین‌های پروتئینی است که می‌توانند توالی‌های DNA را شناسایی کنند و یا با کمک یک تک رشته RNA که از طریق اتصال و هیبرید شدن با یک‌رشته از دورشته از هم باز شده DNA ، شناسایی توالی را انجام می‌دهد.
- **هدف گیری انتخابی بافت:** یک رویکرد نوین و پیشرفته است که برای افزایش دقت و کارایی مداخلات درمانی مختلف همچون تحویل دارو، ژن یا رنای پیام‌رسان، بر روی بستر نانوذرات لیپیدی طراحی شده است. این فناوری از نانوذرات فرموله شده ویژه برای رساندن عوامل درمانی به طور مستقیم به اندام های خاص استفاده می کند، در نتیجه نتایج درمان را بهبود می بخشد و اثرات خارج از هدف و سمیت سیستمیک را به حداقل می رساند.



RENAP
ACADEMY