RENAP ACADEMY
بهمن ۱۴۰۳ | شماره ۲۰

پزشکی نوین

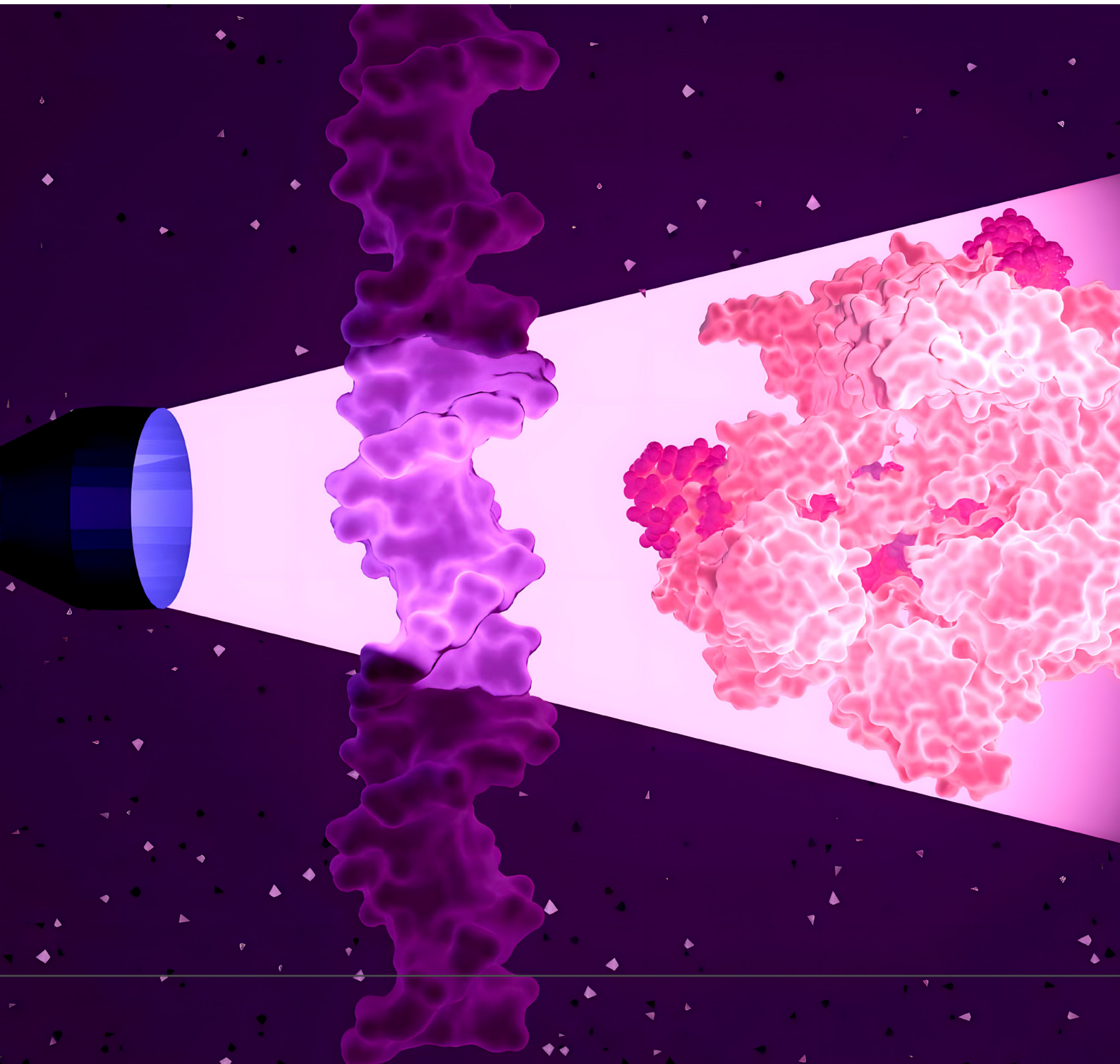
مبتنی بر نوکلئیک اسید

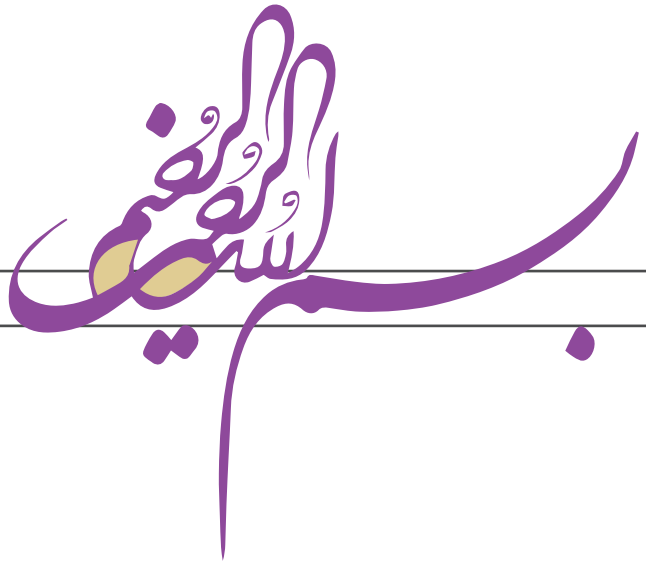
January 2025 | Nucleic Acid Medicine Journal | Issue 20

تسریع ترجمه و کاهش ایمنی‌زایی circular RNA با فناوری TRIC ۷

نانوذرات لیپیدی اصلاح شده با پپتید برای انتقال mRNA به بافت مغز ۹

کاهش سمیت ژن‌درمانی سلول‌های HSC با حذف کشت برون تنی ۱۴




بسم الله الرحمن الرحیم

RENAP ACADEMY
بهمن ۱۴۰۳ | شماره ۲۰

پزشکی نوین

مبتنی بر نوکلئیک اسید

صاحب امتیاز

شرکت درمان‌گستر رنـــاپ

مدیر مسئول

وحید خدامی

سردبیر

سهیلا سعیدی زاده

مدیر هنری

مصطفی سیف جمالی

طرح روی جلد

احمدرضا مفیضی

هیئت تحریریه

ناهید اوشنی

حامد بزم بر

مهسا پویا

زهرا جمال الدینی

فاطمه حمزه لویی

مهرک زارع

احمدرضا شاپورزاده

مسلم صدقی

حسین صالحی شادکامی

معصومه علی‌محمدی

آیدا عباسی

فاطمه سادات فاطمیان

محمدصدرا مدرسی

طلیعه ملک شهابی

احمدرضا مفیضی

سعیده میلانی

مهسا مهرورز

شـــرح تصویـــر جلـــد: دانشـــمندان به‌کمـــک روش‌هـــای مولکولـــی، بیوشـــیمیایی و محاســـباتی جدید تلاش می‌کنند بهتر ژنوم را شـــناخته و آنزیم‌هـــای جدیـــدی را کشـــف کنند.

سخن سردبیر

به نام او که داناترین است

شماره بیستم ماهنامه تخصصی "پزشکی نوین مبتنی بر نوکلئیک‌اسید" را با افتخار به محضر شما مخاطبان فرهیخته تقدیم می‌نماییم و قدردان حمایت مستمر شما از تیم تحریریه "رناپ" هستیم.

بدون شک همراهی پیوسته و نظرات راه‌گشای شما انگیزه‌بخش ما برای رسیدن به این نقطه عطف در ترویج و ارائه دانش تخصصی مرتبط با "پزشکی نوین" به زبان فارسی بوده است.

همان‌گونه که شاهد هستید تحولات چشمگیر و نوآورانه‌ی حوزه درمان بیانگر آن است که علم پزشکی با سرعتی چشمگیر در حال دگرگونی و تکامل است که این امر به نوبه خود می‌تواند آینده درمان بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات را تغییر دهد.

در شماره پیش رو ماهنامه "پزشکی نوین" نیز به‌مثابه شماره‌های پیشین، به دستاوردهای جدید و یافته‌های نو دنیای پزشکی پرداخته‌ایم:

یکی از مطالعات برجسته مطرح شده در شماره بیستم، به معرفی فناوری TRIC اختصاص دارد که با تسریع ترجمه و کاهش ایمنی‌زایی RNA حلقوی، راهکاری نوین برای ارتقای اثربخشی درمان‌های مبتنی بر RNA ارائه می‌دهد.

در ادامه به سراغ یک چالش بزرگ رفته‌ایم: سد خونی-مغزی یکی از مهم‌ترین موانع در دارورسانی به مغز است. اگرچه نانوذرات لیپیدی (LNPs) در انتقال RNA برای واکسن‌ها موفق بوده‌اند، هدایت هدفمند آن‌ها به مغز، همچنان یک پرسش در انتظار پاسخ محسوب می‌شود. در همین راستا به بیان نتایج مطالعه‌ای پرداخته‌ایم که با بررسی نانوذرات لیپیدی اصلاح شده با پپتید-به‌عنوان حامل برای انتقال mRNA به بافت مغز- پیشرفتی قابل‌توجه در درمان بیماری‌های عصبی را رقم زده است.

و همچنین در شماره پیش رو به این دستاورد مهم اشاره داشته‌ایم که پژوهشگران با حذف کشت برون‌تنی، موفق به کاهش سمیت ژن‌درمانی سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC) شده‌اند، این یافته ارزشمند می‌تواند نویدبخش روش‌های ایمن‌تر در درمان‌های ژنتیکی باشد.

تیم تحریریه "رناپ" از آغاز فعالیت خویش همواره در تلاش است تا آخرین دستاوردهای علمی به‌روز و شاخص را با شما همراهان دانش‌پژوه به اشتراک گذاشته و با هم‌فکری و همکاری مستمر شما بتواند به تحقق اهداف بلندمدت در عرصه "پزشکی نوین" دست یابد.

با تقدیم احترام

سهیلا سعیدی‌زاده

بهمن‌ماه ۱۴۰۳

فهرست

۷
تسریع ترجمه و کاهش ایمنی‌زایی circular RNA با فناوری TRIC

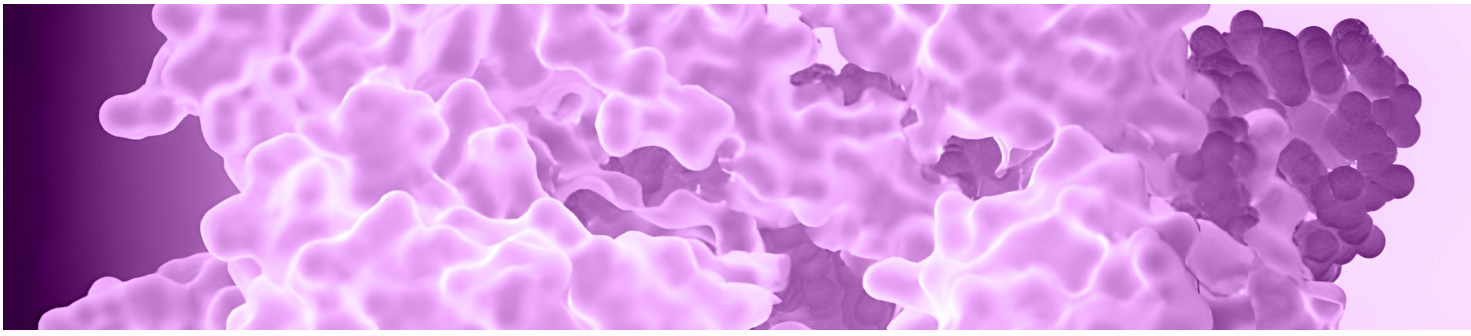
۹
نانوذرات لیپیدی اصلاح شده با پپتید برای انتقال mRNA به بافت مغز

۱۴
کاهش سمیت ژن‌درمانی سلول‌های HSC با حذف کشت برون تنی

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
- ویروس‌شناسی و بیماری‌های عفونی

۶ ایجاد ایمنی پایدار در برابر چالش ویروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو توسط واکسن RNA تکرارشونده
۷ تسریع ترجمه و کاهش ایمنی‌زایی circularRNA با فناوری TRIC
۸ تکامل جهت‌دار و پیوسته پروتئین‌ها به کمک یک قطعه‌ی «رنا» در سلول‌های پستانداران
۹ نانوذرات لیپیدی اصلاح‌شده با پپتید؛ روشی کارآمد برای انتقال mRNA به مغز
۱۰ تأثیر میزان بارگذاری mRNA بر قدرت ترنسفکشن نانوذرات لیپیدی
۱۱ نانوذرات لیپیدی: تحولی در انتقال RNA پیام‌رسان برای درمان بیماری‌های التهابی روده
۱۲ تغییرات سلول های بنیادی خون ساز از ۱۰ هفتگی تا پیری
۱۳ تحولی در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) به واسطه دقت بالای فناوری Prime Editing
۱۴ کاهش سمیت ژن‌درمانی سلول‌های HSC با حذف کشت برون تنی
۱۵ مهندسی نوکلئازهای اصلاح‌کننده ژن با ایمنی‌زایی پایین برای اهداف ژن‌درمانی
۱۶ تاثیرات اکسیداسیون اسیدهای چرب در سلول‌های بنیادی خون‌ساز با درنظرگرفتن سن و رژیم غذایی
۱۷ بهینه‌سازی فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی برای تحویل RNA با رویکرد QbD و DOE
۱۸ کاربرد فناوری آنالیز فرآیند (PAT) و کیفیت منتج از طراحی دیجیتال (QbDD) در تولید رنای پیام‌رسان
۱۹ اینترلوکین-۱۵ و افزایش کارایی سلول‌های CAR-T برای درمان تومورهای جامد
۲۰ طراحی پپتید دوجانبه جدید برای تقویت عملکرد ضد توموری سلول‌های T در بیماران TSCC با هدف‌گیری PD-1 و PD- L1
۲۱ رویکرد جدید ایمونوتراپی سرطان با استفاده از پاسخ‌های خاطره ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی
۲۲ تحویل درون توموری mRNA اینترلوکین‌های IL-7، IL-21 و مولکول تحریکی 4-1BBL جهت درمان سرطان‌های سینه، کولون، و ملانوما
۲۳ رویکرد جدید در افزایش فعال‌سازی سلول‌های CAR-T؛ از طریق مکانیسم‌های تطبیق اندازه فاصله
۲۴ ترمیم نابسامان زخم؛ زمینه‌ای برای ایجاد بیماری‌های مزمن
۲۵ توسعه روش آنالیزی جهت بهینه‌سازی شرایط واکنش IVT و مراحل تخلیص mRNA



ایجاد ایمنی پایدار در برابر چالش ویروس تب خونریزی دهنده کریمه کنگو توسط واکسن RNA تکرارشونده

نویافت
آیدا عباسی

تب کریمه کنگو (Crimean-Congo hemorrhagic fever: CCHF) یک بیماری ویروسی خطرناک است که عمدتاً از طریق گزش کنه‌های آلوده، به‌ویژه کنه‌های هیالوما، به انسان منتقل شده و می‌تواند منجر به تب شدید، خونریزی و در نهایت مرگ شود، میزان مرگ‌ومیر آن حدود ۳۰ درصد است. باتوجه‌به دامنه شیوع این بیماری در مناطق مختلف جهان و به دلیل عدم وجود واکسن مؤثر و ایمن برای استفاده عمومی، اهمیت پیشگیری و آگاهی از عوامل خطر بسیار بالا است.

متأسفانه، هیچ واکسن گسترده‌ای برای CCHF تأیید نشده و تنها یک واکسن غیرفعال تولید شده در مقیاس کوچک، واکسنی است که از مغز موش مشتق شده و بیشتر در شرق اروپا مورداستفاده قرار گرفته، اما به دلیل نگرانی‌های ایمنی، این واکسن احتمالاً نمی‌تواند به طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار گیرد؛ بنابراین، نیاز به توسعه واکسن‌های جدید و مؤثر برای مقابله با این بیماری احساس می‌شود.

تا کنون، هیچ توافقی درباره اینکه چه آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی برای حفاظت توسط واکسن‌های ویروس CCHF لازم است وجود ندارد و دوام این پاسخ‌های حفاظتی نیز به طور مشابه به‌خوبی درک نشده است.

در مطالعات مختلف برای ساخت واکسن علیه CCHF محققان دریافتند، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده که علیه پروتئین‌های سطحی ساخته می‌شود، همیشه برای حفاظت ضروری نیستند، درحالی‌که آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده قادرند حفاظت کامل ارائه دهند.

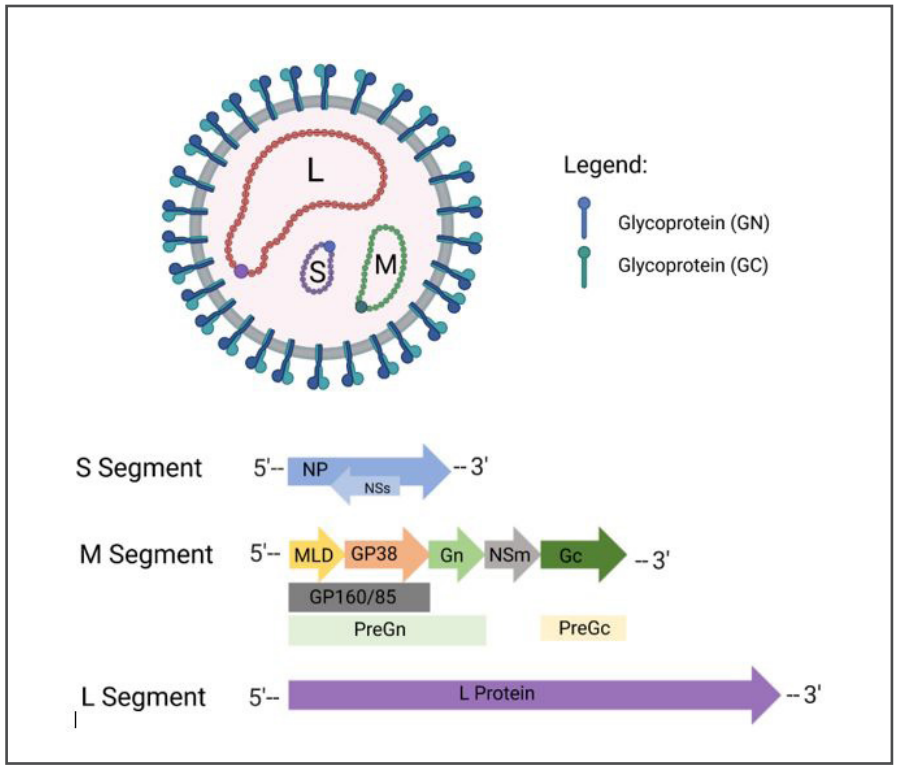
در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Leven-thal و همکاران انجام شده، محققان یک واکسن مبتنی بر RNA تکرارشونده (repRNA) را توسعه داده‌اند که هدف آن ایجاد پاسخ‌های ایمنی طولانی‌مدت در برابر CCHFV است. این repRNA پروتئین‌های ویروسی کلیدی نوکلئوپروتئین (NP) و گلیکوپروتئین Gc را کدگذاری می‌کند. انتخاب این پروتئین‌ها به دلیل نقش حیاتی آن‌ها در ایجاد پاسخ ایمنی قوی و پایدار بوده است. در این مطالعه دریافتند که حفاظت عمدتاً توسط آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده ضد-NP تأمین شده است و کاهش عیارهای آنتی‌بادی با کاهش حفاظت همبستگی داشت.

این مطالعه نشان می‌دهد که واکسن repRNA توانسته است پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی طولانی‌مدتی را ایجاد کند که حداقل یک سال پس از آخرین دوز واکسیناسیون محافظت مؤثری در برابر چالش کشنده CCHFV ارائه می‌دهد. این یافته‌ها نشان‌دهنده اهمیت ادامه تحقیقات در زمینه توسعه واکسن‌های جدید برای CCHF هستند تا بتوانند به طور مؤثر از شیوع این بیماری جلوگیری کنند.

این واکسن در برابر چالش CCHFV در موش‌ها و پریمات‌های غیرانسانی (NHPs) محافظت‌کننده بود. درحالی‌که repNP پاسخ آنتی‌بادی ضد-NP غیرخنثی‌کننده قوی‌ای ایجاد می‌کند، repGc پاسخ سلولی T قوی‌ای در موش‌ها ایجاد می‌کند.

باتوجه‌به اینکه CCHFV در مناطق با منابع بهداشتی محدود بومی است، یک واکسن ایده‌آل باید ایمنی پایدار را بدون نیاز به تقویت مداوم ایجاد کند. در این مطالعه دوام این پاسخ‌های ایمنی محافظتی در موش‌ها تا یک سال پس از واکسیناسیون در مدل چالش کشنده CCHFV ارزیابی گردید؛ بنابراین توسعه واکسن‌های جدید مانند repRNA می‌تواند امیدی برای کنترل این بیماری خطرناک باشد.

این مطالعه نه‌تنها اطلاعات جدیدی درباره پاسخ‌های ایمنی ارائه می‌دهد؛ بلکه همچنین نیاز به تحقیقات بیشتر برای ارزیابی اثربخشی آن‌ها در جمعیت‌های انسانی را تأکید می‌کند.



Leventhal, Shanna S., et al. "Replicating RNA vaccine confers durable immunity against Crimean Congo hemorrhagic fever virus challenge in mice." npj Vaccines 9.1 (2024): 249.

تسریع ترجمه و کاهش ایمنی‌زایی circu-larRNA با فناوری TRIC

نویافت
محمدصدرا مدرسی

رنای حلقوی (circRNA) به دلیل پایداری بالا و مقاومت در برابر تخریب‌های آنزیمی، به‌عنوان گزینه‌ای پیشرفته برای درمان‌های نسل آینده مطرح شده است. در پژوهشی که اخیراً منتشر شده است، تیمی از محققان آزمایشگاه زیست‌شناسی مولکولی MRC در کمبریج، روشی نوآورانه به نام TRIC (Trans-ribozyme-based Circularization) معرفی کرده‌اند که تحولی اساسی در سنتز RNA حلقوی ایجاد کرده است.

این روش با غلبه بر چالش‌های موجود، تولید RNA حلقوی بلند و با بازده بالا را ممکن کرده و درعین‌حال کارایی ترجمه و ایمنی زیستی آن‌ها را بهبود می‌بخشد.

رنای حلقوی به‌عنوان جایگزینی مناسب برای RNA پیام‌رسان (mRNA) در درمان‌های مبتنی بر RNA، واکسن‌ها و درمان‌های جایگزینی پروتئین شناخته می‌شوند. بااین‌حال، چالش‌هایی نظیر بازده پایین تولید، تحریک ایمنی‌زایی و محدودیت در سنتز RNA های بلند، مانع از استفاده گسترده از آن‌ها شده بود.

پژوهشگران با ارائه روش TRIC، این موانع را برطرف کرده و افق‌های جدیدی را در توسعه درمان‌های مبتنی بر circRNA گشوده‌اند.

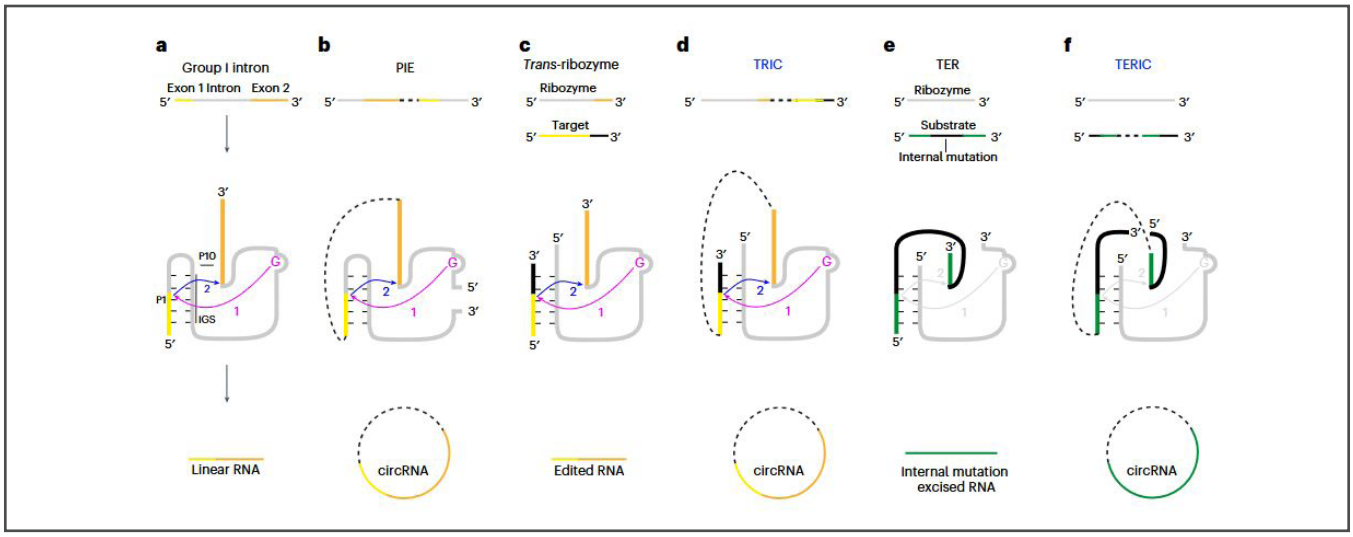
روش TRIC از توانایی طبیعی ریبوزیم‌های گروه I برای انجام واکنش‌های ترانس‌اسپلایسینگ بهره می‌برد. این ریبوزوم‌ها قادرند توالی‌های هدف را از طریق یک فرآیند خودکار به circRNA تبدیل کنند. در این روش، توالی‌های لازم برای ایجاد ساختارهای حلقوی به انتهای ریبوزیم اضافه می‌شوند. ریبوزوم‌ها پس از انجام مراحل اتصال، توالی‌های اضافی را حذف کرده و ciruclarRNA را تولید می کنند .

در این تحقیق، circRNA با طول بیش از ۸۰۰۰ نوکلئوتید تولید شدند که در مقایسه با روش‌های پیشین، بازده بسیار بالاتری داشتند. به‌عنوان‌مثال، circRNA Factor 8 به طول ۸۷۰۶ نوکلئوتید با بازده ۹۰.۳ درصد تولید شد. علاوه بر این، RNAهای تولید شده با این روش، فاقد توالی‌های باکتریایی بودند و این موضوع باعث کاهش ایمنی‌زایی در بدن شد.

آزمایش‌ها نشان دادند که circRNA تولید شده با TRIC، در مقایسه با RNA های خطی یا RNA های تولید شده با روش‌های پیشین، واکنش ایمنی کمتری ایجاد می‌کنند. همچنین با استفاده از سایت‌های داخلی شروع ترجمه (IRES) ویروسی، circRNA توانست کارایی ترجمه‌ای بیش از ۷۰۰۰ برابر روش‌های قبلی را نشان دهد. به‌عنوان نمونه، RNAهای حاوی توالی Nluc در روز دوم آزمایش، سطح ترجمه‌ای بسیار بالاتری نسبت به mRNA خطی نشان دادند و این افزایش تا روز سوم حفظ شد.

یکی از دیگر از نوآوری‌های این پژوهش، بهبود روش‌های جداسازی و تحلیل circRNA بود. استفاده از ژل‌های آگارز و اوره باعث شد که RNA حلقوی به‌سادگی از RNAهای خطی جدا شود. این ویژگی، فرآیند تحلیل RNA حلقوی را سریع‌تر و دقیق‌تر کرد. همچنین، این پژوهش نشان داد که امکان سنتز circRNA با اصلاحات شیمیایی مانند m6A و N1Ψ وجود دارد. این اصلاحات به کاهش ایمنی‌زایی و افزایش پایداری مولکول‌ها کمک می‌کنند.

روش TRIC یک پیشرفت انقلابی در تولید circRNA به شمار می‌آید. این روش با غلبه بر محدودیت‌های قبلی، تولید RNAهای بلند و پایدار را با بازده بالا ممکن کرده و راه را برای استفاده گسترده از این مولکول‌ها در درمان‌های پزشکی هموار ساخته است. circRNA به دلیل ایمنی‌زایی پایین، کارایی ترجمه‌ای بالا و قابلیت تولید آسان، جایگاه ویژه‌ای در حوزه واکسن‌ها، ژن‌درمانی و درمان‌های جایگزینی پروتئین خواهند داشت.



Du, Yifei, et al. “Efficient circular RNA synthesis for potent rolling circle translation.” Nature Biomedical Engineering (2024): 1-13.

تکامل جهت‌دار و پیوسته پروتئین‌ها به کمک یک قطعه‌ی «رنا» در سلول‌های پستانداران

نویافت
احمدرضا مفیضی

تکامل جهت‌دار در سلول‌های پستانداران یک رویکرد قدرتمند را برای پیشبرد بخش‌های گوناگون زیست‌شناسی مصنوعی ارائه می‌دهد.

بااین‌حال، روش‌های تکامل جهت‌دار مبتنی بر سلول‌های پستانداران با مشکلات قابل‌توجهی از جمله تداخل ژنوم میزبان، اندازه گنجینه (Library) کوچک و جهش‌زایی کنترل‌نشده مواجه است.

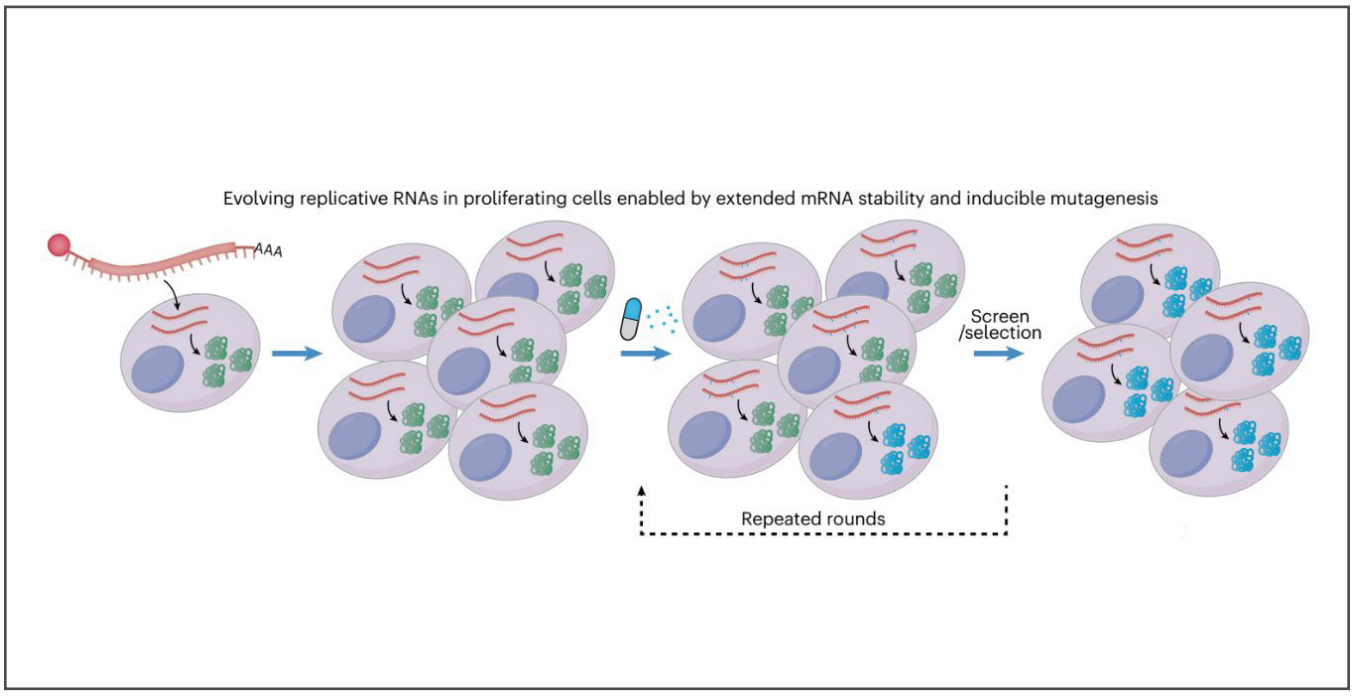
یک روش تکامل جهت‌دار ایده‌آل باید بر اساس سامانه‌ای بنا شود که از ژنوم میزبان جدا باشد تا بتواند پیش‌نیازهای تکامل طولانی‌مدت، پیوسته و عمودی (مستقل از میزبان) را برآورده کند. همچنین، به‌دلیل نرخ تقسیم پایین سلول‌های پستانداران، باید بتواند گنجینه بزرگ با تنوع زیاد را در خود جای دهد.

در پژوهش حاضر محققان دانشگاه پکینگ (Peking University) از تکثیر ژنوم آلفاویروس الهام گرفتند که مبتنی بر «رنا» است. یک سامانه مبتنی بر «رنا» تداخل بسیار کمی با ژنوم میزبان دارد و می‌تواند چندین رونوشت از خود ایجاد کند. همچنین نرخ ایجاد خطا و در نتیجه تنوع در آن کاملاً قابل‌تنظیم است و می‌توان با تنظیم دقت رونوشت‌ساز (Replicase) ویروسی آن را تغییر داد. این سامانه، با نام REPLACE ، امکان تکامل پیوسته را در سلول‌های در حال تکثیر پستانداران فراهم می‌کند.

در ابتدا، محققان ژنوم آلفاویروس را مهندسی کردند تا بتواند سازگاری کامل را در سلول‌های پستانداران به دست آورد. بعد از مهندسی، این قطعه‌ی رنا می‌توانست خود را در سلول‌های پستانداران تا ۱۰۰ قطعه زیاد کند و به‌صورت پایدار در آن‌ها باقی بماند. سپس، محققان از یک روش جالب برای ایجاد تنوع و گنجینه توالی‌های مختلف پروتئینی استفاده کردند. آن‌ها از یک گروه داروهای ضدویروسی مبتنی بر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی استفاده کردند که می‌توانستند با کاهش دقت رونوشت‌ساز ویروس‌های عفونی را کنترل کنند. در نهایت، آن‌ها از یک مقدار بهینه داروی مولنوپیراویر (Molnupiravir) برای ایجاد جهش‌زایی حدود ۱ باز به‌ازای هر هزار باز رنا در طول ۱ روز استفاده کردند.

با پایه‌گذاری این سامانه تکامل، محققان از یک روش سنجش جالب برای بررسی توانمندی سامانه استفاده کردند. آن‌ها توالی پروتئین GFP را در قطعه رنا قرار دادند و توانستند به کمک تکامل جهت‌دار و پیوسته به‌تدریج آن را به یک پروتئین مشابه به‌نام BFP تبدیل کنند که به‌جای نور سبز از خود نور آبی ساطع می‌کند. بعدازاین نتایج امیدوارکننده، به کمک این سامانه، فاکتورهای رونویسی جدیدی تکامل پیدا کردند که خصوصیات منحصربه‌فرد و کاربردهای ویژه‌ای در مهندسی سلول‌ها دارند.

در مجموع، این پژوهش یک بستر قدرتمند را برای پیشبرد زیست‌شناسی مصنوعی از طریق تکامل جهت‌دار ارائه می‌دهد که می‌تواند برای تولید فاکتورهای رونویسی خاص یا مهندسی سلول‌های پستانداران استفاده شود.



Ma, Liang, and Yihan Lin. "Orthogonal RNA replication enables directed evolution and Darwinian adaptation in mammalian cells." Nature Chemical Biology (2025): 1-13.

نانوذرات لیپیدی اصلاح‌شده با پپتید؛ روشی کارآمد برای انتقال mRNA به مغز

نویافت
زهرا جمال الدینی

سد خونی-مغزی (Blood-Brain Barrier :BBB) یکی از مهم‌ترین موانع در انتقال داروهای زیستی بزرگ مانند mRNA به مغز است. این سد اجازه رسیدن بیشتر داروها به مغز را نمی‌دهد. اگرچه نانوذرات لیپیدی (LNPs) در انتقال RNA برای واکسن‌ها موفق بوده‌اند، هدایت هدفمند آن‌ها به مغز هنوز یک چالش بزرگ محسوب می‌شود.

در این مطالعه، پژوهشگران نوعی نانوذره لیپیدی اصلاح‌شده با پپتید (pLNP) طراحی کرده‌اند که می‌تواند به گیرنده‌های خاص سلول‌های مغزی متصل شود و راهی جدید برای درمان بیماری‌های عصبی ارائه دهد.

چهار نوع پپتید AP2، T7، RVG29 و mApoE برای اصلاح این نانوذرات استفاده شدند. هر پپتید به گیرنده‌های خاصی در مغز متصل می‌شود. RVG29 به گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین، T7 به گیرنده‌های ترانسفرین، AP2 به گیرنده LRP-1 و mApoE به گیرنده LDLR متصل می‌شوند.

برای اتصال پپتیدها به نانوذرات، از یک روش شیمیایی به نام شیمی کلیک (click chemistry) استفاده شد که این روش واکنش‌های دقیق و پایداری را ایجاد می‌کند که امکان کنترل تراکم پپتیدها روی سطح نانوذرات را فراهم می‌سازد.

آزمایش‌های برون‌تنی نشان داد که این نانوذرات می‌توانند به‌طور مؤثری mRNA را به سلول‌های مغزی برسانند.

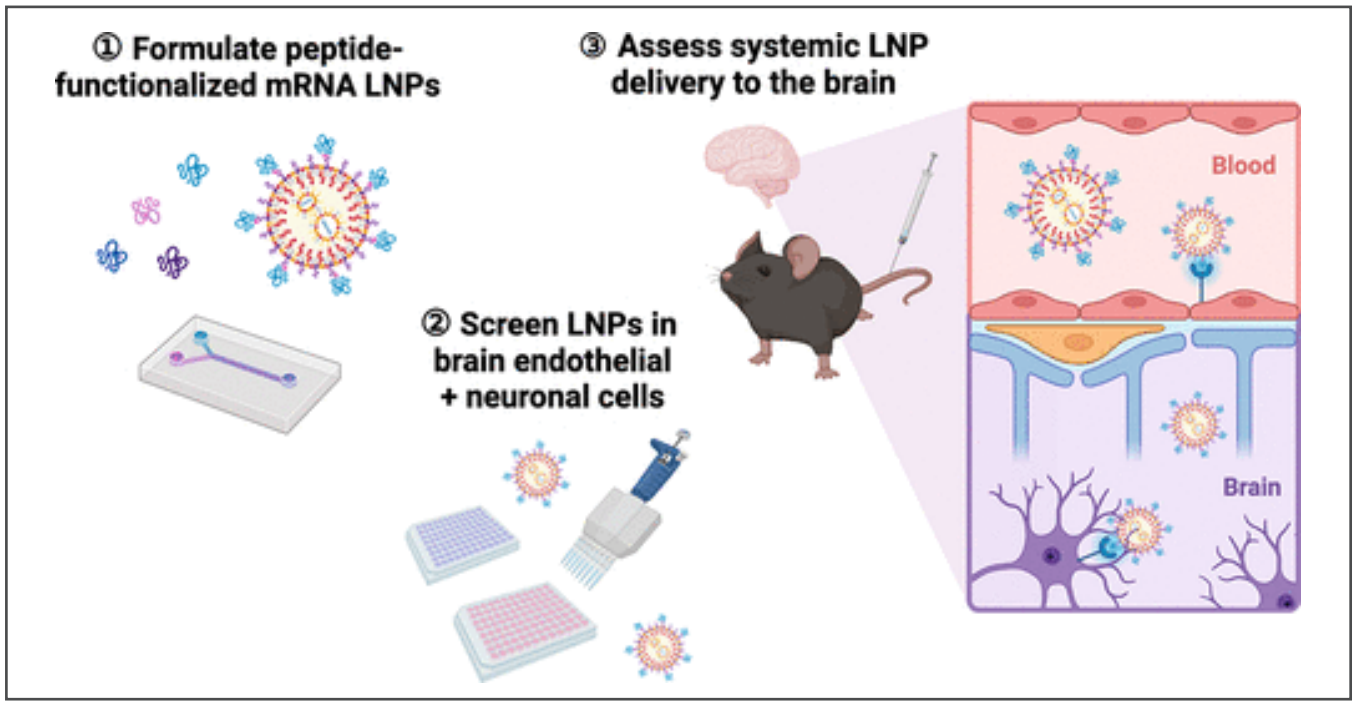
در بین پپتیدها RVG29 بهترین عملکرد را نشان داد و توانست کارایی انتقال را تا ۱۰۰ برابر افزایش دهد. همچنین، این نانوذرات توانایی تحریک ترشح اگزوزوم‌ها را داشتند که باعث انتقال بیشتر mRNA به نورون‌ها می‌شود. اصلاح نانوذرات باعث تغییر اندازه و ویژگی‌های سطحی آن‌ها شد، بااین‌حال RVG29 و mApoE توانستند عملکرد خود را حتی در محیط‌های حاوی سرم نیز حفظ کنند که این ویژگی نشان‌دهنده پایداری بالای آن‌ها در شرایط واقعی بدن است.

در آزمایش‌های انجام شده روی موش، تزریق RVG29 و AP2 باعث افزایش ۷۰ برابری انتقال mRNA به مغز شد. RVG29علاوه بر این، توانست تجمع mRNA در کبد را کاهش دهد و به‌طور مؤثری نورون‌های مغزی را هدف قرار دهد.

آنالیزهای تخصصی نشان داد که RVG29 می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و مستقیماً نورون‌ها را تحت‌تاثیر قرار دهد.

این پژوهش، نشان داد که نانوذرات لیپیدی اصلاح‌شده با پپتید می‌توانند به‌طور هدفمند mRNA را به مغز منتقل کنند. استفاده از RVG29 به دلیل توانایی بالا در هدف‌گیری نورون‌ها و کاهش تجمع در اندام‌های دیگر، به‌عنوان یک روش امیدوارکننده مطرح شده است.

در مطالعات آینده، پژوهش‌ها باید بر بهبود طراحی این پپتیدها و کشف روش‌های نوین برای افزایش دقت آن‌ها تمرکز کنند، زیرا این فناوری می‌تواند در درمان بسیاری از بیماری‌های مغزی با استفاده از روش‌های مبتنی بر RNA مؤثر باشد.



Han, Emily L., et al. “Peptide-Functionalized Lipid Nanoparticles for Targeted Systemic mRNA Delivery to the Brain.” Nano Letters (2025).

تأثیر میزان بارگذاری mRNA بر قدرت ترنسفکشن نانوذرات لیپیدی

نویافت
سعیده میلانی

نانوذرات لیپیدی (LNPs) به‌عنوان یکی از فناوری‌های پیشرفته در انتقال داروهای ژنتیکی به‌ویژه mRNA ، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند.

عملکرد و کارایی LNPها به عوامل مختلفی همچون ترکیب شیمیایی، مورفولوژی، و میزان بارگذاری mRNA بستگی دارد. بررسی این عوامل در پیش‌بینی میزان اثربخشی داروهای مبتنی بر LNP تاثیر فراوانی دارد. در این مطالعه تأثیر میزان بارگذاری mRNA بر مورفولوژی، توزیع زیستی، و کارایی بیان ژن توسط LNP ها مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری دقیق بارگذاری mRNA، با استفاده از آزمایش‌های طیف‌سنجی UV-Vis و آزمون‌های فلورسانس انجام شد. از الکتروفورز ژل و کروماتوگرافی مایع نیز برای ارزیابی میزان بارگذاری و خلوص mRNA استفاده گردید.

این اندازه‌گیری‌ها کمک می‌کنند تا نسبت دقیق mRNA به LNP نسبت (N/P) تعیین شود و با کنترل دقیق بارگذاری، کارایی و ویژگی‌های نانوذرات بهینه گردد. سانتریفیوژ نمونه حاوی LNP-mRNA نشان داد که سه نوع LNP با بارگذاری‌های مختلف شامل OLNP با بارگذاری متوسط، LDLNP با بارگذاری پایین و HDLNP با بارگذاری بالا ایجاد شده‌اند (شکل ۱).

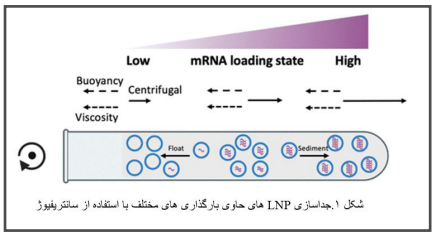
بررسی این LNPها با استفاده از میکروسکوپ کرایو الکترون و آزمایش‌های زیستی نشان داد HDLNP دارای تغییرات ساختاری قابل‌توجهی بوده، از نظر اندازه بزرگتر و دارای برآمدگی‌های بیشتری (blebs) روی سطح خود هستند و ایزوتروپی کمتری (عدم تقارن در ساختار) نیز از خود نشان می‌دهند. این برآمدگی‌ها در واقع، نتیجه فشار داخلی ناشی از حجم زیاد mRNA داخل نانوذرات هستند (شکل ۲). این تغییرات ممکن است بر پایداری ذرات و تعامل آن‌ها با سلول‌ها و اندامک‌ها تأثیر بگذارد. از سوی دیگر، OLNP و LDLNP ها ساختارهای متقارن‌تر و یکنواخت‌تری داشته که ممکن است عملکرد بهتری در انتقال مواد دارویی از خود نشان دهند.

جهت بررسی میزان جذب سلولی LNP و بیان عملکردی mRNA ، انکوباسیون نانوذرات لیپیدی حاوی Cy5-mEGFP با OLNP/LDLNP/HDLNP روی سلول‌های HEK293 انجام شد.

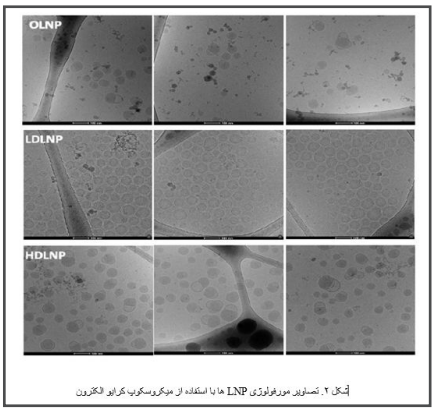
نتایج نشان داد که جذب سلولی mRNA در سه نوع LNP مشابه است (با استفاده از کانال Cy5) اما میزان بیان EGFP متفاوت بوده و OLNP و LDLNP به طور قابل‌توجهی بیشتر از HDLNP پروتئین فلورسانس سبز را بیان کردند. (شکل ۳).

در بررسی آزمایش‌های توزیع زیستی در موش‌ها، میزان توزیع LNP ها در بافت‌های مختلف بدن مشابه بود، اما تفاوت‌های اندکی در نحوه حضور آن‌ها در ارگان‌ها مشاهده شد .LDLNP ها بیشترین کارایی را در انتقال ژن به بافت‌های هدف داشتند درحالی‌که HDLNP ها ، علی‌رغم توزیع مشابه در کبد و طحال، دارای توانایی کمتری در انتقال mRNA به بافت‌های هدف بودند (شکل ۴).

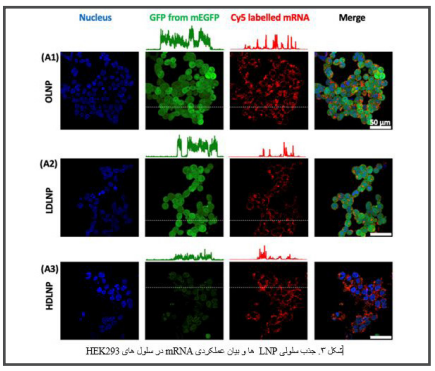
این مطالعه نشان داد که افزایش سطح بارگذاری mRNA می‌تواند باعث تغییرات ساختاری در نانوذرات و کاهش کارایی انتقال ژن شود. تغییرات ساختاری، به‌ویژه برآمدگی‌های سطحی، ممکن است مانع از عملکرد بهینه LNPها در سلول‌ها و کاهش کارایی فرار از اندوزوم شوند. برای بهبود عملکرد LNPها، توصیه می‌شود که نسبت بهینه نیتروژن/فسفات(ratio N/P) برای بارگذاری mRNA به‌دقت تنظیم شود. همچنین، طراحی بهتر نانوذرات و کاهش برآمدگی‌های سطحی می‌تواند به بهبود پایداری و کارایی آن‌ها در فرایندهای انتقال ژن کمک کند.



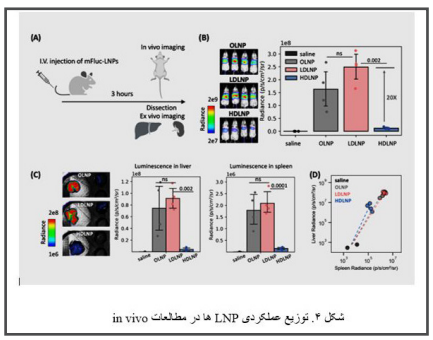
شکل ۱. جداسازی LNP های حاوی بارگذاری های مختلف با استفاده از سانتریفیوژ



شکل ۲. تصاویر مورفولوژی LNP ها با استفاده از میکروسکوپ کرایو الکترون



شکل ۳. جذب سلولی LNP ها و بیان عملکردی mRNA در سلول های HEK293



شکل ۴. توزیع عملکردی LNP ها در مطالعات in vivo

Liao, Suiyang, et al. “Transfection Potency of Lipid Nanoparticles Containing mRNA Depends on Relative Loading Levels.” ACS Applied Materials & Interfaces. (2024)

نانوذرات لیپیدی: تحولی در انتقال RNA پیام‌رسان برای درمان بیماری‌های التهابی روده

نویافت
مسلم صدقی

پیشرفت‌های جدید در فناوری نانوذرات لیپیدی (LNP) دریچه‌ای نو برای درمان بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease: IBD) باز نموده است. این بیماری‌های مزمن که شامل کولیت اولسراتیو (ulcerative colitis) و بیماری کرون (Crohn's disease) هستند، با التهاب شدید در دستگاه گوارش همراه‌اند و درمان‌های موجود اغلب از کنترل کامل بیماری عاجز هستند.

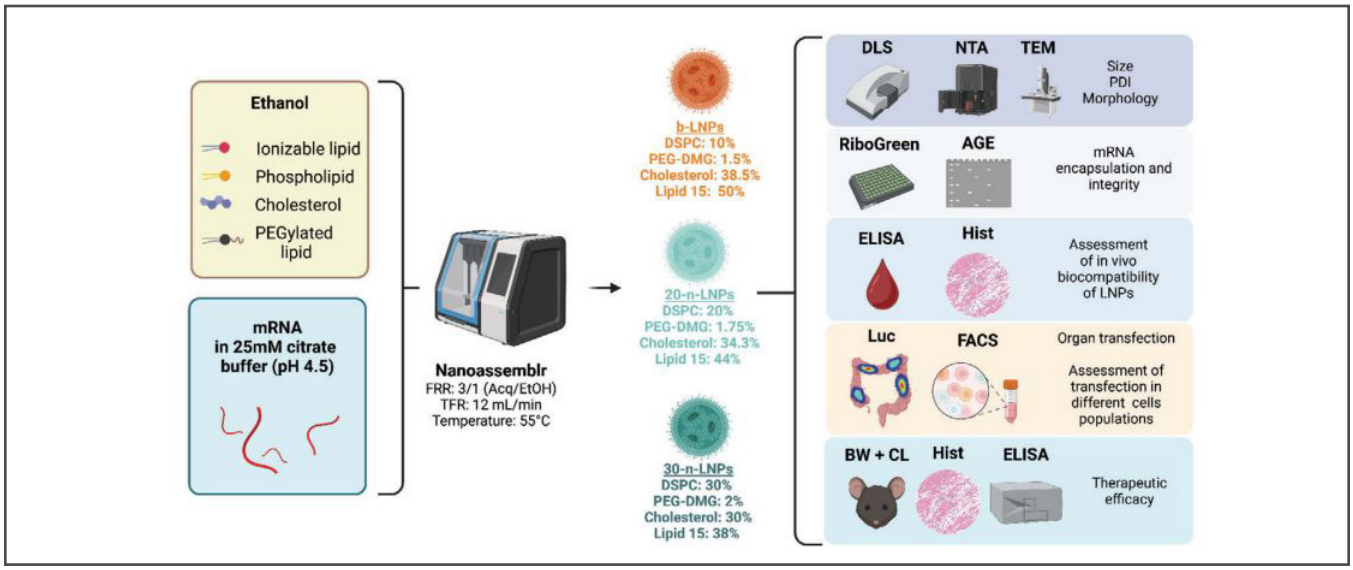
درمان‌های مبتنی بر RNA پیام‌رسان (mRNA) به‌عنوان راه‌حلی هدفمند و مؤثر معرفی شده‌اند، اما چالش اصلی همچنان در رساندن دقیق این مولکول‌های حساس به بافت‌های هدف، به‌ویژه مناطق ملتهب، باقی‌مانده است. مطالعه‌ای اخیر با بازطراحی فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی توانسته است انتقال RNA پیام‌رسان را به روده ملتهب بهبود بخشد و درمان‌های موضعی برای بیماری‌های التهابی را به سطحی جدید برساند.

در مطالعه حاضر، پژوهشگران فرمولاسیون‌های نوینی از نانوذرات لیپیدی با درصدهای متفاوتی از لیپید کمکی دی‌استئاروئیل فسفاتیدیل کولین (DSPC) طراحی کردند و آن‌ها را 20-n-LNPs و 30-n-LNPs نامیدند. این فرمولاسیون‌ها در مقایسه با فرمولاسیون استاندارد (b-LNPs) که شامل 10% DSPC است، حاوی 20% و 30% DSPC بودند. پس از بارگذاری RNA پیام‌رسان کدکننده اینترلوکین-10 (IL-10) به‌عنوان یک سیتوکین ضدالتهابی، این نانوذرات در مدل‌های حیوانی سالم و مبتلا به کولیت ناشی از دکستران سدیم سولفات (DSS) مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که 30-n-LNPs به‌طور قابل‌توجهی در بافت‌های ملتهب کولون تجمع می‌یابند و انتقال RNA پیام‌رسان را به میزان ۶ برابر افزایش می‌دهند. این فرمولاسیون همچنین توانست تجمع ناخواسته در کبد و طحال را کاهش دهد، مشکلی که در بسیاری از روش‌های موجود مشاهده می‌شود.

اثر درمانی این فرمولاسیون نیز شگفت‌انگیز بود. نانوذرات حاوی IL-10 توانستند طول کولون را حفظ کرده، نفوذ سلول‌های ایمنی را کاهش دهند و سطح سیتوکین‌های التهابی کلیدی نظیر IL-6، TNF-α و IL-12/IL-23 p40 را به‌طور چشمگیری کاهش دهند. تحلیل‌های بافت‌شناسی نیز نشان داد که این فرمولاسیون نه‌تنها ساختار روده را حفظ می‌کند، بلکه یکپارچگی اپیتلیال و ساختار کریپت‌ها (crypt) را نیز بهبود می‌بخشد.

این مطالعه نشان داد که تنظیم دقیق ترکیب نانوذرات لیپیدی می‌تواند به‌سادگی و بدون نیاز به اصلاحات شیمیایی پیچیده، ویژگی‌های بیولوژیکی آن‌ها را تغییر دهد. برخلاف روش‌هایی که نیازمند اصلاحات شیمیایی پرهزینه و وقت‌گیر هستند، این رویکرد با تغییر نسبت‌های لیپیدها در فرمولاسیون، راه‌حلی مقرون‌به‌صرفه و انعطاف‌پذیر ارائه می‌دهد.

در نتیجه، این پیشرفت نه‌تنها درمان‌های بیماری‌های التهابی روده را ارتقا می‌دهد، بلکه امکان توسعه کاربردهای درمانی RNA پیام‌رسان را به دیگر بیماری‌های موضعی و التهابی فراهم می‌سازد. این تحقیق گامی اساسی در تحقق وعده‌های نانو داروها بوده و نشان می‌دهد که چگونه بهینه‌سازی طراحی نانوذرات می‌تواند چشم‌اندازهای جدیدی را در پزشکی هدفمند بازکند.



شرح‌تصویر: نمایش شماتیک فرمولاسیون های مختلف مورداستفاده LNP برای انتقال RNA پیام رسان به روده.

Rampado, Riccardo, et al. "Lipid Nanoparticles With Fine-Tuned Composition Show Enhanced Colon Targeting as a Platform for mRNA Therapeutics." Advanced Science (2024): 2408744.

تغییرات سلول های بنیادی خون ساز از ۱۰ هفتگی تا پیری

نویافت
احمدرضا شاپورزاده

در یک پژوهش جدید در ارتباط با سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs)، اولین مطالعه بررسی وسیع پروفایل بیان ژن‌ها از دوران جنینی تا پیری به شکل یک اطلس مرتب شده بر اساس زمان، انجام‌گرفته است.

علاوه بر بررسی تغییرات بیان ژن HSC ها، بررسی پروفایل بیانی سلول‌ها در Leukemia و مقایسه آن با اطلس به‌دست‌آمده انجام گرفته است.

در این اطلس از داده‌های توالی‌یابی RNA به شکل تک سلول (scRNA-Seq / Single Cell RNA Sequencing) استفاده شده که از ۲۲ وضعیت زمانی مختلف از ۱۰ هفتگی تا ۷۷ سالگی تهیه شده اند.

این مطالعه با کاهش ابعاد با روش PCA و جای نشانی داده با روش (UMAP) و به‌کارگیری داده‌های به‌دست‌آمده در unsupervised clustering همراه با به‌کارگیری ابزارهای مختلف بیوانفورماتیکی، به بررسی بیان ژن‌ها و دسته‌بندی آنها در یک سیر زمانی پرداخته است.

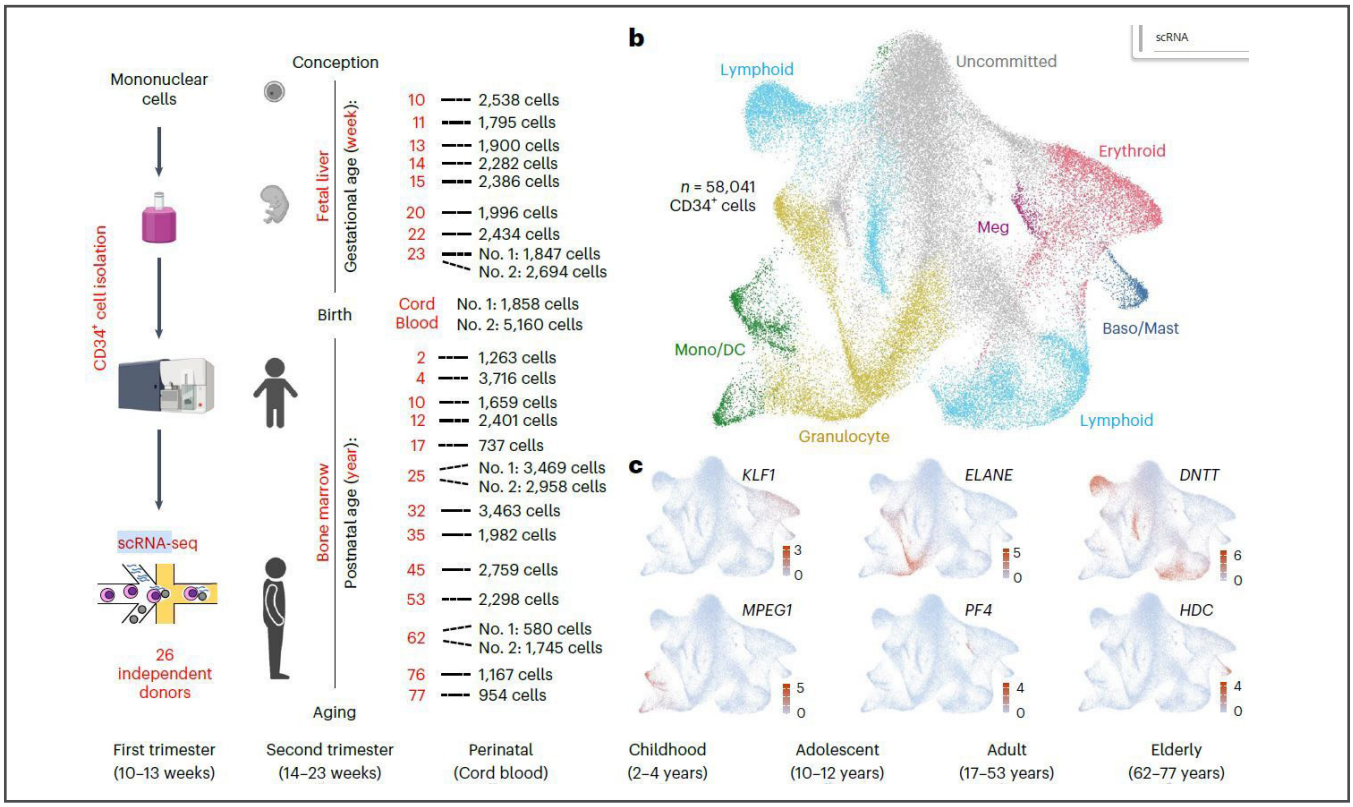
بررسی پروفایل بیانی ژن‌ها در این پژوهش نشان می‌دهد که سلول‌های HSC در هر یک از مرحله‌های زمانی در طول عمر یک فرد، به تمایز به یک رده‌ی خاص خونی تمایل بیشتر دارد. تغییرات ایجاد شده در سلول‌های بنیادی خون‌ساز در طول عمر، شامل بیشتر بودن جمعیت سلول‌های رده مایلوئیدی (Myeloid Lineages) در دوران جنینی است که در دوره‌ی کودکی به رده لینفوئیدی (Lymphoid lineages) و در بزرگسالی دوباره به مایلوئیدی میل می‌کند.

در کهن‌سالی، HSC ها بیشتر به تمایز به رده های Erythroid دارند. در ادامه، CD69 به‌عنوان مارکری اختصاصی برای شناسایی HSCهایی که پروفایل بیانی جنینی دارند معرفی شده است.

همچنین، سلول‌های بنیادی خون‌ساز در ابتدا دارای توانایی تمایزی بیشتری به رده‌های مختلف هستند که با افزایش سن، این توانایی تغییر می‌کند و "چند توانی" (Multipotency) سلول‌ها کاهش می یابد.

در این مطالعه نشان‌داده‌شده است که الگوی بیانی ژن‌ها در AML (Acute Myeloid Leukemia) عموماً به دو شکل کهن‌سالی و یا مخلوطی از مرحله‌های زمانی مختلف با شباهت بیشتر به دوران جنینی است.

درک سیر تغییروتحول سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های بنیادی در طول عمر، می‌تواند نقش مهمی در شناخت روند پیری (Senescence/Aging) داشته باشد و به یافتن راه‌هایی برای افزایش طول عمر و کاهش سرعت پیری کمک کند.



Li, Hojun, et al. "The dynamics of hematopoiesis over the human lifespan." Nature Methods (2024): 1-13.

تحولی در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) به واسطه دقت بالای فناوری Prime Editing

نویافت
طلیعه ملک شهابی

پیشرفت‌های اخیر در ویرایش ژنتیکی که در ششصت و ششمین کنگره سالانه ASH ارائه شد، نویدبخش تحولاتی در نتایج پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز است. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) یکی از موثرترین درمان‌ها برای بیماری‌های خونی و ژنتیکی است، اما روش‌های سنتی آماده‌سازی برای این فرآیند، مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، اغلب با عوارض جانبی شدید همراه هستند. این روش‌ها ممکن است منجر به آسیب به اندام‌های مختلف، عفونت‌های طولانی‌مدت و کاهش کیفیت زندگی بیماران شوند.

فناوری Prime Editing و استفاده از آنتی‌بادی CD117، راه‌حلی نوین و دقیق برای کاهش این مشکلات ارائه می‌دهد. در این روش، از Prime Editing برای اصلاح ژن KIT در سلول‌های بنیادی خون‌ساز +CD34 استفاده می‌شود. این ویرایش منجر به ایجاد یک جهش محافظتی در ژن KIT می‌شود که سلول‌های اصلاح‌شده را در برابر حذف توسط آنتی‌بادی CD117 مقاوم می‌کند. این جهش محافظتی به پزشکان امکان می‌دهد که سلول‌های سالم و اصلاح‌شده را به طور انتخابی تقویت کنند و خطر رد یا حذف سلول‌های پیوندی کاهش یابد.

یافته‌های کلیدی این پژوهش شامل موارد زیر است:

در مقیاس بالینی، ۷۳٪ از سلول‌های بنیادی +CD34 به طور موفقیت‌آمیز ویرایش شدند و حدود ۵۰٪ از آن‌ها حاوی ویرایش بای‌الل (2Allels) بودند.

این ویرایش‌ها بدون تأثیر منفی بر قابلیت زیستی و عملکرد سلول‌ها انجام شدند. سلول‌های اصلاح‌شده توانایی بازسازی تمام رده‌های خونی را حفظ کردند و هیچ‌گونه ویرایش ناخواسته یا تغییرات کروموزومی در سلول‌ها مشاهده نشد.

آزمایش‌های درون‌بدنی نشان داد که سلول‌های اصلاح‌شده توانستند ۱۰۰٪ در مغز استخوان جای‌گیری کنند، و ۸۰٪ از این سلول‌ها دارای ویرایش بای‌الل بودند.

این فناوری نه‌تنها اثربخشی پیوند سلول‌های بنیادی را بهبود می‌بخشد، بلکه خطرات مربوط به روش‌های آماده‌سازی سنتی را به حداقل می‌رساند. به‌علاوه، امکان تقویت انتخابی سلول‌های اصلاح‌شده پس از پیوند، فرصت‌های بیشتری را برای درمان بیماری‌های ژنتیکی و خونی در اختیار پزشکان قرار می‌دهد.

آینده درمان‌های ژنتیکی با Prime Editing روشن‌تر از همیشه است. این پژوهش گامی بلند در جهت توسعه درمان‌های ایمن‌تر، دقیق‌تر و شخصی‌سازی‌شده برای بیماران است و می‌تواند استاندارد جدیدی در مراقبت‌های پزشکی ایجاد کند.

روش Prime editing

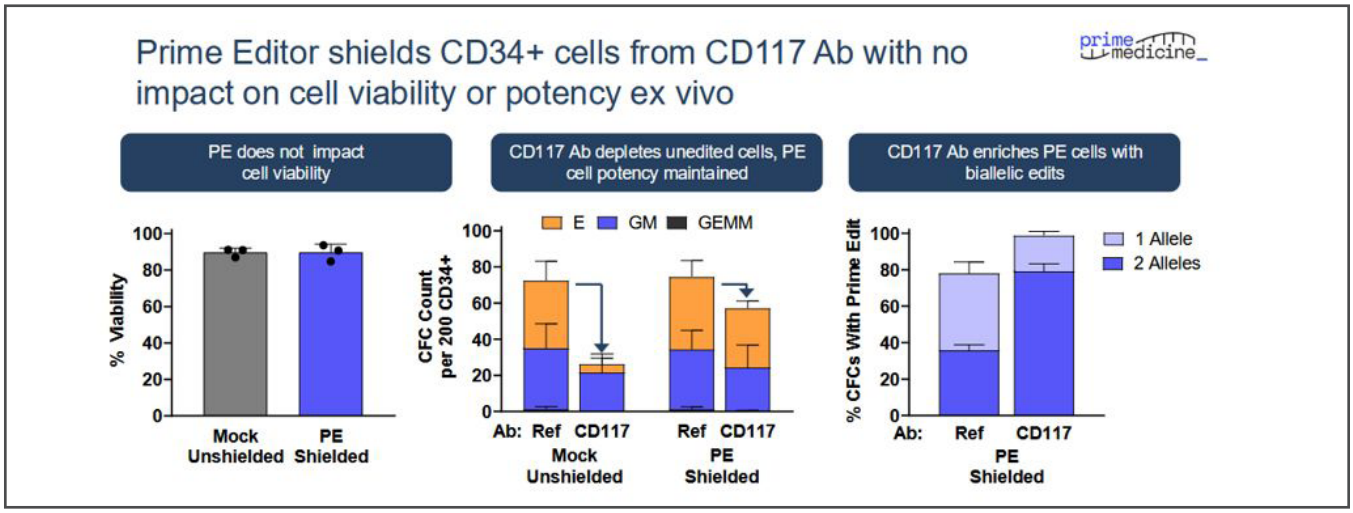
یک روش دقیق ویرایش ژنوم که مستقیماً توالی‌های DNA را با استفاده از یک سیستم اصلاح‌شده CRISPR بازنویسی می‌کند.

ژن KIT

ژن KIT کدکننده گیرنده تیروزین کیناز CD117 است که نقش مهمی در بقا، رشد و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارد. این ژن از طریق تعامل با فاکتور رشد سلولی (SCF) سیگنال‌هایی را ارسال می‌کند که برای حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی ضروری است. اصلاح ژن KIT می‌تواند به بهبود درمان‌های ژنتیکی و ایمنی در پیوند سلول‌های بنیادی کمک کند.

آنتی‌بادی CD117

آنتی‌بادی CD117 با هدف قراردادن گیرنده CD117 (محصول ژن KIT) روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز، سلول‌های وحشی را حذف می‌کند تا فضای لازم برای پیوند سلول‌های اصلاح‌شده فراهم شود. این آنتی‌بادی همچنین پس از پیوند، سلول‌های ویرایش‌نشده را کاهش داده و تعداد سلول‌های اصلاح‌شده را افزایش می‌دهد که ایمنی و موفقیت درمان را بهبود می‌بخشد.

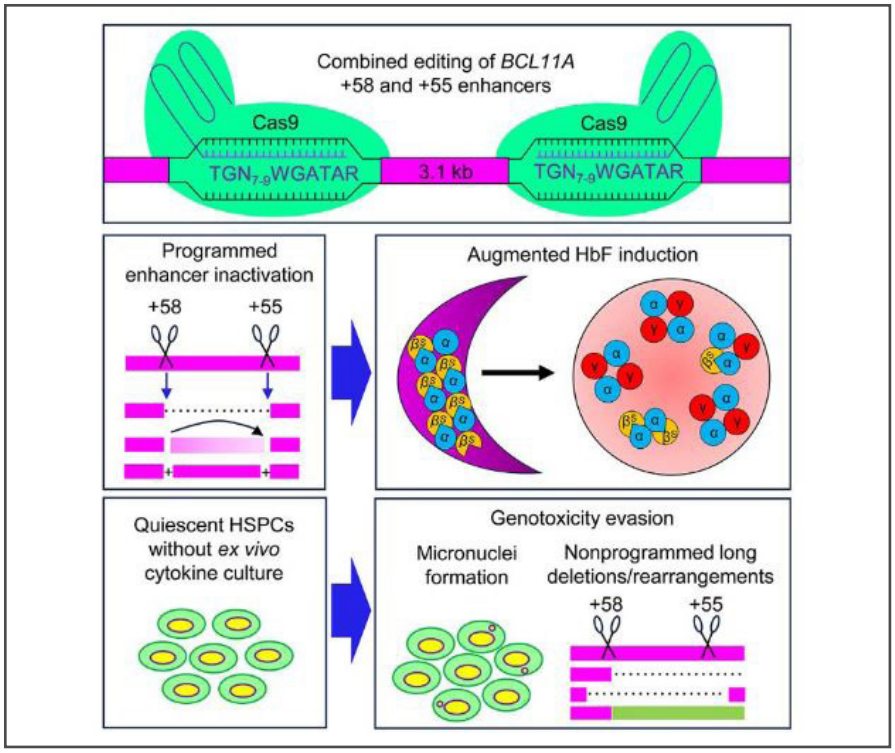


Heath, Jack M., et al. "Prime Editing Enables Precise and Efficient Single Amino Acid Substitutions to Shield CD34+ Hematopoietic Stem Cells from Anti-CD117 Antibody-Based Conditioning." Blood 144 (2024): 514.

کاهش سمیت ژن‌درمانی سلول‌های HSC با حذف کشت برون تنی

نویافت
مهسا مهرورز

القای بیان و تولید هموگلوبین جنینی (HbF: Fetal Hemoglobin) یک رویکرد درمانی تایید شده برای بیماری‌های بتا هموگلوبینوپاتی مانند کم‌خونی داسی‌شکل و بتا تالاسمی است.
افزایش تولید HbF سبب کاهش تولید ناکارآمد و پلیمریزاسیون هموگلوبین معیوب می‌شود.
ژن BCL11A که مسئول سرکوب بیان HbF در سلول‌های اریتروئیدی است، توسط دو ناحیه تقویت‌کننده 55+ (Enhancer) و 58+ تنظیم می‌شود و این نواحی کلیدی در کنترل بیان این ژن نقش دارند. تخریب این تقویت‌کننده‌ها در سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC: Hematopoietic Stem Cell) منجر به کاهش بیان BCL11A و در نتیجه القای HbF و کاهش علائم بیماری می‌شود.
تحقیقات و درمان‌های فعلی بیشتر بر تخریب تقویت‌کننده 58+ تمرکز دارند.
در مطالعه حاضر ، تخریب همزمان تقویت‌کننده‌های 55+ و 58+ برای بررسی القای حداکثری HbF انجام شده است. این دو ناحیه دارای موتیف‌های half E-box/GATA هستند که محل اتصال فاکتورهای رونویسی GATA1 و TAL1 محسوب می‌شوند. هدف‌گیری و تخریب همزمان این نواحی باعث سرکوب BCL11A و القای HbF تا حدود ۶۲٫۲ درصد شد.
علاوه بر این، ویرایش همزمان، دسترسی کروماتین در تقویت‌کننده‌های 55+ و 58+ و همچنین در تقویت‌کننده همسایه 62+ را به‌طور قابل‌توجهی کاهش داد که نشان‌دهنده تعاملات این عناصر تنظیمی خوشه‌ای و ماهیت به‌هم‌پیوسته آن‌هاست.
این رویکرد دوگانه در مقایسه با تخریب تنها و جداگانه هرکدام از نواحی 55+ یا 58+، هدف‌گیری پروموتر ژن گلوبین گاما و یا استفاده از short hairpin RNA موثرتر است و میزان تولید هموگلوبین جنینی بیشتری دارد. همچنین، بررسی این روش در سلول‌های مشتق شده از بیماران کم‌خونی داسی‌شکل نشان داد که ویرایش همزمان به‌طور موثری تعداد سلول‌های داسی‌شکل را کاهش می دهد .
یکی از اثرات ناخواسته کشت برون تنی (Ex-vivo) و ویرایش ژنی سلول‌های HSCs، تشکیل ریز هسته‌ها (Micronucleus) در سلول و حذف‌های طولانی ژنوم است.
این مطالعه نشان داد که حذف کشت برون تنی، حذف تیمار سایتوکاینی سلول‌ها و ویرایش آنها در فاز خاموشی (Quiescence) می‌تواند سمیت‌های ناشی از ژن‌درمانی را به طور موثری کاهش دهد.
حذف‌های طولانی و بازآرایی‌های کروموزومی در سلول‌های خاموش کمتر از سلول‌های تحریک‌شده به‌وسیله سایتوکاین‌ها بود.
سلول‌ها در فاز خاموشی فعالیت متابولیکی بسیار پایینی دارند و در مراحل G0 و G1 قرار دارند. در این مراحل چرخه سلولی تنها سیستم ترمیم غیرهمولوگ (NHEJ: Non-Homologous End Joining) فعال است، درحالی‌که در سلول‌های تقسیم شونده سیستم های ترمیمی MMEJ و HDR فعال هستند که می‌توانند منجر به حذف‌ها و تشکیل ریز هسته‌ها و فروپاشی کروموزوم (Chromothripsis) شوند.
سلول‌های بنیادی ویرایش‌شده در حالت خاموش توانایی تکثیر و تمایز خود را حفظ کردند و آزمایشات پیوند ثانویه نشان داد که فرآیند ویرایش بر پتانسیل سلول‌های بنیادی تأثیر منفی نمی‌گذارد.
این مطالعه نشان می‌دهد که ویرایش ژن در سلول‌های بنیادی خون‌ساز خاموش، ضمن حفظ نتایج درمانی قوی، سمیت ژنتیکی را به حداقل می‌رساند.
محدودیت‌ها و سمیت‌های ژن‌درمانی در شرایط برون تنی ضرورت پیش رفتن به سمت رویکردهای درون تنی (In vivo) را پُررنگ می‌کند.



Zeng, Jing, et al. "Gene editing without ex vivo culture evades genotoxicity in human hematopoietic stem cells." Cell Stem Cell (2023).

مهندسی نوکلئازهای اصلاح‌کننده ژن با ایمنی‌زایی پایین برای اهداف ژن‌درمانی

نویافت
محمدصدرا مدرسی

یکی از چالش‌های موجود بر سر راه استفاده از سیستم‌های اصلاح ژن، ایمنی‌زایی نوکلئازهای با منشا باکتریایی است. به همین علت استفاده از این نوکلئازها در بدن انسان سبب فعال‌شدن سیستم‌های ایمنی اکتسابی شده و با ارائه پپتیدها بر روی مولکول‌های MHC و در نهایت پاسخ cytotoxic T-cell القا می‌شود. علاوه بر این ۸۰ درصد از جمعیت افراد سالم بر علیه پروتئین‌های باکتری‌های Staphylococcus aureus و Streptococcus Pyogenes ایمنی‌زایی موثر دارند. این ایمنی بر علیه دو باکتری ذکر شده به نوکلئازهای Cas نیز تعمیم‌یافته و به ترتیب ۷۸ درصد و ۵۸ درصد از جمعیت سالم بر علیه SaCas9 و SpCas9 به آنتی‌بادی IgG تغییر کلاس داده‌اند. (Isotype Class switching) تیم پژوهشی دکتر Feng Zhang در دانشگاه MIT موفق شدند با استفاده از آنالیز MAPPs (MHC-associated peptide Proteomics) اپی‌توپ‌های ایمنی‌زا در نوکلئازهای معروف اصلاح ژن از جمله SaCas9 و AsCas12a را شناسایی کرده، و با دستکاری این اپی‌توپ‌ها، بدون تغییر در عملکرد، ایمنی‌زایی را به شکل قابل‌توجهی کاهش دهند (شکل ۱).

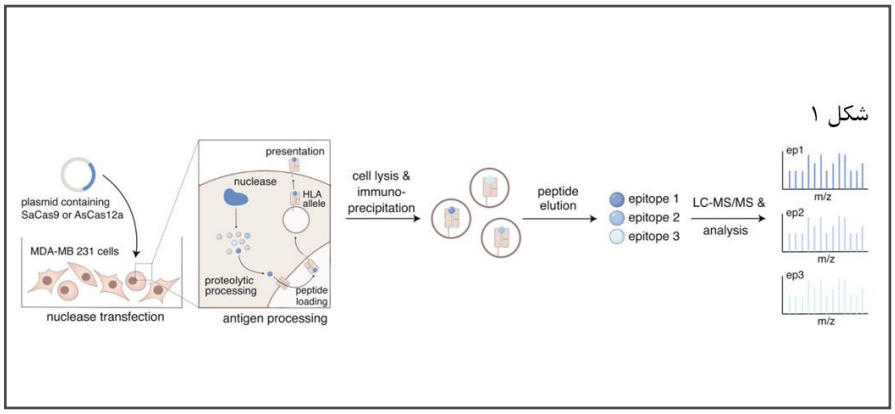
در این مطالعه اپی‌توپ‌های ایمنی‌زا متصل به MHC کلاس یک با استفاده از روش mass spectrometry شناسایی شد. سپس قدرت اتصال این اپی‌توپ‌ها به مولکول MHC با استفاده از ابزار محاسباتی NetMHCpan 4.1 اندازه‌گیری و پتانسیل بالای ایمنی‌زایی این مناطق مورد تایید قرار گرفت.

سپس بر اساس ساختار کریستالی موجود از SaCas9 و AsCas12a و استفاده از ابزارهای Rosetta جهش‌هایی در نواحی ایمنی‌زا ایجاد شد به‌نحوی‌که نواحی متصل‌شونده پروتئین به guide RNA و DNA هدف تحت تاثیر قرار نگرفته و اپی‌توپ‌های جدید شکل نگیرد (شکل ۲). در ادامه این مطالعه نوکلئازهایی با ۳ جهش در هر دو پروتئین SaCas9 و AsCas12a با نام کلی Redi (reduced immunogenicity) ارائه داده است که از لحاظ عملکردی با نمونه‌ی WT تفاوتی نداشته (۱۰۰-۶۰ درصد شباهت عملکردی با نمونه WT) و ۴۰ درصد ایمنی‌زایی پایین‌تر به نسبت SaCas9 طبیعی دارد.

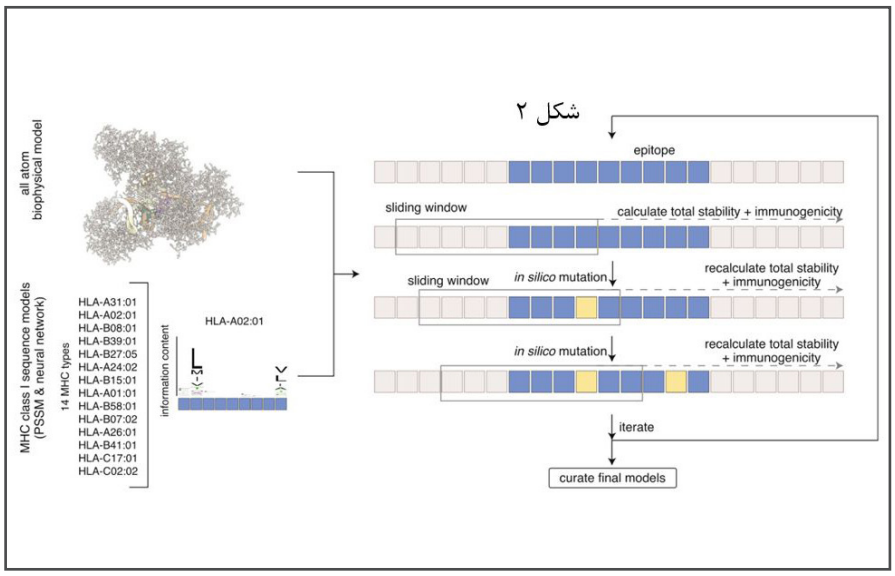
واکنش‌پذیری T cells CD8+ یکی دیگر از عواملی است که استفاده بهینه از نوکلئازهای اصلاح ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهد که با تغییرات ایجاد شده در پپتیدهای ایمنی‌زا میزان واکنش‌پذیری سلول‌های T به حداقل رسید. علاوه بر این برای سنجش اثربخشی انواع نوکلئازهای Redi در محیط in vivo، ژن PCSK9 در موش‌های دارای MHC انسانی، هدف قرار داده شد که میزان ۹۰ درصد از لحاظ عملکردی با نوکلئاز WT شباهت نشان داده است.

در مجموع این مطالعه با ارائه‌ی یک چهارچوب کلی برای طراحی نوکلئازهای اصلاح‌کننده ژن با ایمنی‌زایی پایین‌تر، آینده روشنی را برای تولید نوکلئازهای مطابق با سیستم ایمنی برای استفاده چندباره از ابزارهای اصلاح ژن در یک فرد ارائه می دهد.

شکل ۱



شکل ۲



Raghavan, Rumya, et al. "Rational engineering of minimally immunogenic nucleases for gene therapy." Nature Communications 16.1 (2025): 105.

تاثیرات اکسیداسیون اسیدهای چرب در سلول‌های بنیادی خون‌ساز با درنظرگرفتن سن و رژیم غذایی

نویافت
مهسا مهرورز

اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAO: Fatty acid oxidation) فرآیندی متابولیک است که طی آن سلول از طریق تجزیه اسیدهای چرب بلند زنجیر، انرژی تولید می‌کند. اهمیت این فرآیند در سلول‌های بنیادی، به‌ویژه سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC: Hematopoietic Stem Cell)، موردبحث ا ست .

محققان سلول‌های HSCs را از مغز استخوان موش‌های جوان ۸-۶ هفته‌ای استخراج کردند. میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب در این سلول‌ها با استفاده از روش ردیابی ایزوتوپ و تحلیل متابولومیکس سنجیده شد.

ارزیابی‌ها حاکی از اکسیداسیون فعال اسیدهای چرب بلند زنجیر در HSCs بود. این فعالیت وابسته به آنزیم‌های CPT1a (carnitine palmitoyltransferase 1a) و HADHA (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) است و میزان اکسیداسیون در سلول‌های فاقد این آنزیم‌ها به طور معناداری کاهش می‌یابد.

بررسی خون، مغز استخوان و پیوند رقابتی موش‌های اصلاح ژنتیکی شده فاقد CPT1a یا HADHA، حاکی از پتانسیل طبیعی خون‌سازی HSCs بود. همچنین نسبت‌های ATP/ADP و NADH/NAD+ که نشان‌دهنده میزان تولید انرژی است در HSCs ثابت ماند.

این نتایج نشان می‌دهند که HSC جوان دارای انعطاف‌پذیری متابولیکی هستند و با استفاده از سوبستراهای جایگزین مانند گلوتامین، کاهش FAO را جبران می‌کنند. این تطبیق‌پذیری به آن‌ها اجازه می‌دهد تا حتی در صورت مهار FAO، تولید انرژی و عملکرد خود را حفظ کنند.

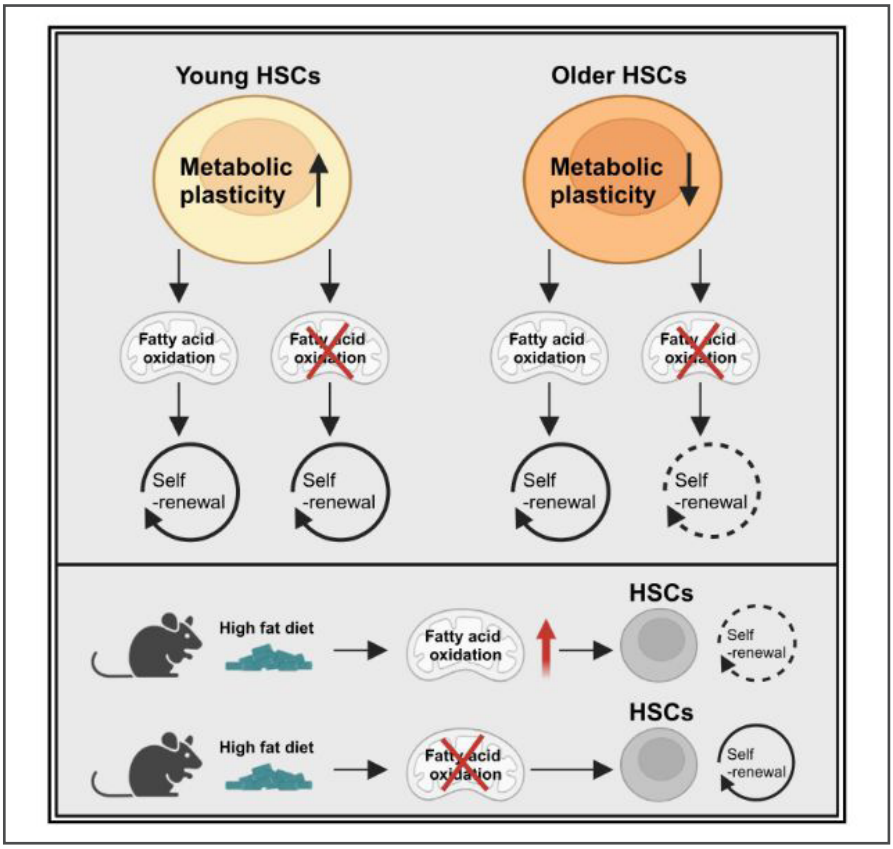
به‌عنوان‌مثال، کاهش فسفوریلاسیون پیروات دهیدروژناز، تولید استیل-کوآ از پیروات را افزایش داده و کمبود اسیدهای چرب به‌عنوان سوبسترا را جبران می‌کند. با افزایش سن، انعطاف‌پذیری متابولیکی کاهش می‌یابد. در موش‌های مسن‌تر، HSCs برای عملکرد طبیعی خون‌سازی و حفظ کارایی بلندمدت، به FAO وابسته‌تر می‌شوند. اختلال در CPT1a یا HADHA در HSC مسن، منجر به اختلال در خون‌سازی و کاهش اثربخشی در شرایط پیوند سریالی می‌شود.

اثر رژیم غذایی پرچرب (HFD: High fat diet) بر اکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیر و عملکرد HSCs سنجیده شد.

این بررسی از طریق تغذیه موش‌ها با رژیم پرچرب (۶۰٪ کالری از چربی) به مدت یک ماه، ردیابی فعالیت FAO با استفاده از رادیوایزوتوپ و آزمایش پیوند رقابتی انجام شد.

نتایج نشانگر آن بودند که رژیم غذایی غنی از چربی، فعالیت FAO را افزایش می‌دهد؛ اما در نهایت منجر به اختلال عملکرد HSCs می‌شود و ظرفیت بازسازی آنها را کاهش می‌دهد. اگرچه رژیم پرچرب متابولیسم انرژی را افزایش می‌دهد، اما کیفیت و میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب را تغییر داده و تأثیرات مضری بر عملکرد HSC دارد. این اختلال در آزمایش‌های پیوند مشخص است، جایی که HSC های موش‌های تغذیه‌شده با HFD نسبت به موش‌های دارای رژیم عادی، توان کمتری برای بازسازی نشان می‌دهند. به‌علاوه، مهار FAO از طریق دستکاری ژنتیکی مانند نقص در CPT1a یا HADHA عملکرد HSC را در شرایط رژیم پرچرب بازیابی می‌کند.

این یافته‌ها نشان می‌دهد که متابولیسم HSC تحت تاثیر سن و رژیم غذایی تغییر می‌کند و بازتابی از تغییرات وسیع‌تر در انعطاف‌پذیری سلولی و کارایی میتوکندری است.



شرح‌تصویر: اکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیر برای عملکرد HSC در موش‌های جوان غیرضروری و در موش‌های پیر ضروری است. رژیم غنی از چربی میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد و درنهایت عملکرد HSC را مختل می‌کند.

Merchant, Salma, et al. “Different effects of fatty acid oxidation on hematopoietic stem cells based on age and diet.” Cell Stem Cell (2024).

بهینه‌سازی فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی برای تحویل RNA با رویکرد QbD و DOE

دریافت
فاطمه حمزه لویی

طی سال‌های اخیر، بهینه‌سازی و توسعه نانوذرات لیپیدی حامل RNA به یکی از موضوعات کلیدی در علوم دارویی تبدیل شده است. در این راستا، مطالعات متعددی صورت گرفته و استفاده از رویکردهای سیستماتیک، نظیر طراحی آزمایش‌ها (Design of Experiments: DOE)، به‌عنوان راهکاری موثر برای بهبود کیفیت و کارایی این نانوذرات مطرح شده است.

نتایج نشان می‌دهد که بهره‌گیری از ابزارهای پیشرفته مانند مدل‌سازی آماری و یادگیری ماشین، توانسته گام‌های بزرگی در جهت بهینه‌سازی فرمولاسیون این سامانه‌ها بردارد و روند توسعه آنها را تسریع کند.

در بررسی‌های انجام‌شده، ترکیب‌های مختلفی از لیپیدها و نسبت‌های RNA به لیپید مورد آزمایش قرار گرفته است.

در یکی از مطالعات، از طراحی عاملی کسری (Fractional Factorial Design) استفاده شده که روشی کارآمد در طراحی آزمایش‌ها است و با کاهش تعداد ترکیبات (متغیرهای) مورد بررسی، امکان تحلیل اثر عوامل کلیدی را در شرایط با منابع محدود فراهم می‌کند. این روش برای بهینه‌سازی ترکیب لیپیدها و غلظت PLGA (Poly lactic-co-glycolic acid) به‌کاررفته و منجر به افزایش کارایی کپسوله‌سازی RNA و بهبود پایداری ذرات شده است.

در مطالعه دیگری، ساختار نانوذرات از طریق آزمایش مولکول‌های لیپیدی با زنجیره‌های کربنی مختلف و گروه‌های آمینی بهینه‌سازی شده، که بهبود بارگذاری RNA و کاهش سمیت را به دنبال داشته است.

در برخی مطالعات، از الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای شناسایی الگوهای پیچیده میان متغیرهای فرآیند مانند دما، pH، سرعت مخلوط‌سازی و شاخصه‌های کلیدی مانند اندازه ذرات، بار سطحی و پراکندگی نانوذرات در محلول استفاده شده است.

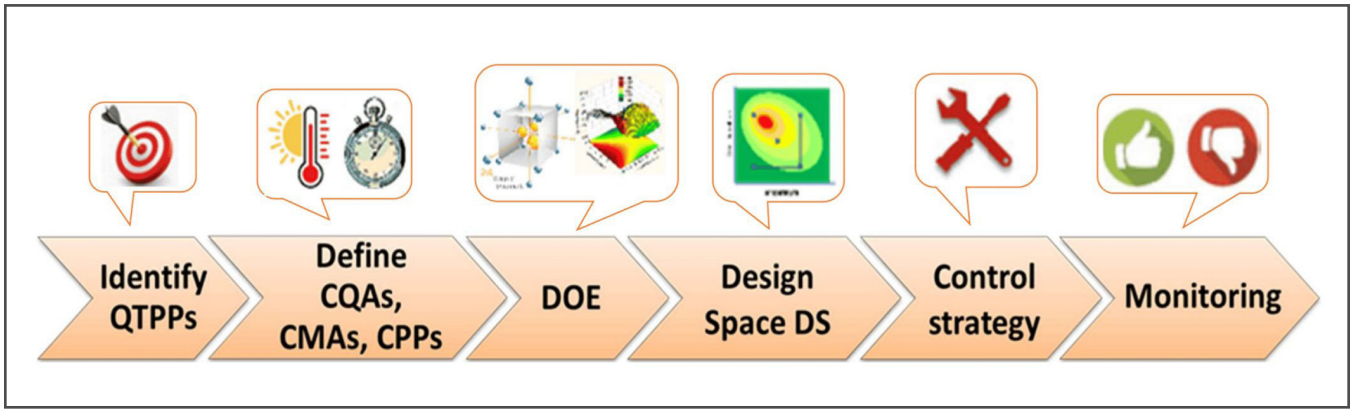
این الگوریتم‌ها توانسته‌اند پیش‌بینی دقیقی از اثر ترکیبات و شرایط فرآیند بر پایداری و کارایی نانوذرات ارائه دهند.

برای مثال، استفاده از مدل‌های یادگیری ماشین نشان داده است که نسبت‌های بالاتر RNA به لیپید و تنظیم دقیق دما می‌تواند منجر به افزایش پایداری ذرات تا دو هفته شود. این روش‌ها توانسته‌اند وابستگی‌های پیچیده‌ای را که مدل‌های سنتی قادر به شناسایی آن‌ها نبودند، آشکار کنند.

همچنین، در برخی از آزمایش‌ها از طراحی عاملی کامل (Full Factorial Design) استفاده شده است؛ روشی آماری که تمامی ترکیب‌های ممکن عوامل (متغیرها) را برای تحلیل اثرات مستقل و تعاملات آنها بررسی می‌کند. برای تحلیل اثر دما، سرعت مخلوط‌سازی و نوع لیپید نیز از این مدل و روش سطح پاسخ (Response Surface Methodology) بهره گرفته شده است.

نتایج این تحلیل‌ها نشان داد که بهینه‌سازی ترکیب مواد و کنترل دقیق فرآیند تولید؛ می‌تواند به طور قابل‌توجهی کارایی انتقال RNA را افزایش دهد. به‌عنوان‌مثال، در فرمولاسیونی با ترکیب خاص لیپیدهای کاتیونی و کلسترول، ذراتی با اندازه بهینه و کارایی بالای RNA تولید شد که در مطالعات in vivo به نتایج درمانی برجسته‌ای دست‌یافت.

بنابراین با توجه به مکانیزم‌های عملکرد RNA و فرآیندهای متنوع تولید آن، امکان ساخت محصولات مختلف با استفاده از مواد اولیه، تجهیزات و روش‌های مشابه وجود دارد. این مطالعه مروری می‌تواند برای پژوهشگران و تولیدکنندگان دارویی مفید باشد تا با بهره‌گیری از رویکرد کیفیت منتج از طراحی (QbD: Quality by Design) و روش‌های پیشرفته ریاضی و آماری، سیستم‌های نانوذرات لیپیدی حامل RNA را توسعه دهند.



Gurba-Bryśkiewicz, Lidia, et al. “Quality by Design (QbD) and Design of Experiments (DOE) as a strategy for tuning lipid nanoparticle formulations for RNA delivery.” Biomedicines 11.10 (2023): 2752.

کاربرد فناوری آنالیز فرآیند (PAT) و کیفیت منتج از طراحی دیجیتال (QbDD) در تولید رنای پیام‌رسان

رهیافت
ناهید اوشنی

کیفیت منتج از طراحی دیجیتال (QbDD) به‌عنوان یک مدل پیشرفته نسبت به رویکرد کیفیت منتج از طراحی (QbD) شناخته می‌شود که از مدل‌های محاسباتی پیشرفته برای ترسیم و تحلیل تعاملات میان شاخصه‌های کلیدی کیفی (CQA) و پارامترهای کلیدی فرآیند (CPP) بهره می‌گیرد. این مدل‌های محاسباتی در چارچوب QbDD به‌منظور شناسایی، نظارت، کنترل و بهبود فرآیندهای تولید، طراحی و پیاده‌سازی می‌شوند.

مدل‌های محاسباتی QbDD از روش‌هایی مانند همتای دیجیتال (Digital Twins) و حسگرهای نرم استفاده می‌کنند. این ابزارها کاربرد گسترده‌ای در اندازه‌گیری متغیرهای وضعیت سیستم، کمک به توسعه فرآیند و بهینه‌سازی لحظه‌ای فرآیند دارند. برخلاف رویکرد سنتی QbD، اجرای QbDD به‌شدت وابسته به کیفیت و کمیت داده‌های به‌دست‌آمده از فرآیند تولید است.

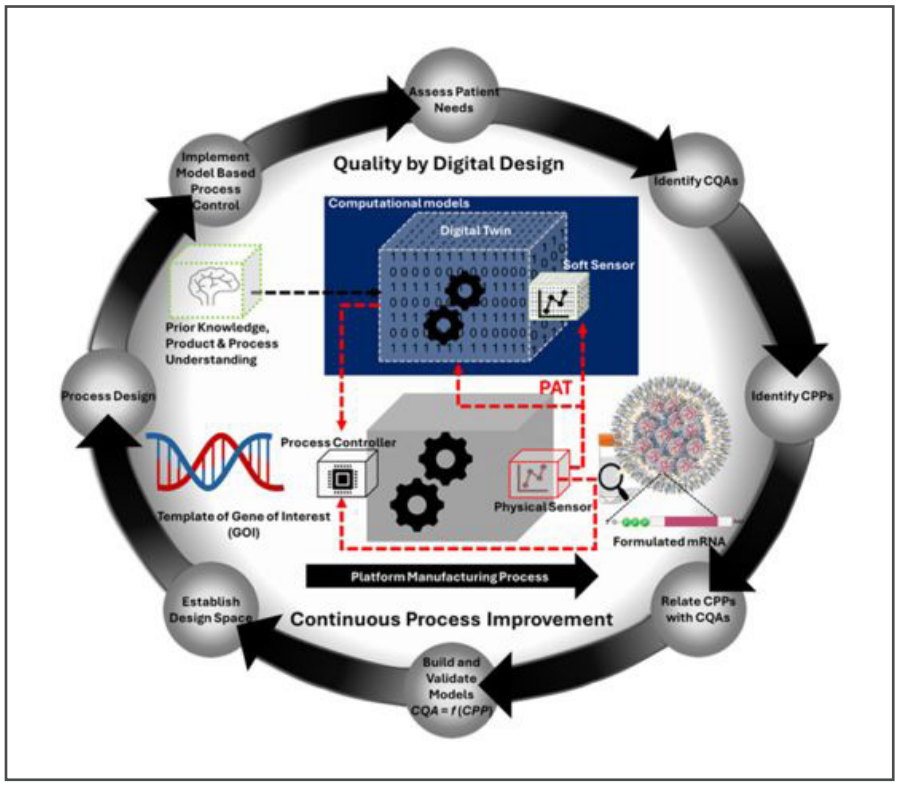
ارتباط میان فرآیند تولید واقعی و مدل‌های محاسباتی از طریق فناوری آنالیز فرآیند (PAT) فراهم می‌شود. این فناوری نقش کلیدی در بهبود فرآیندهای تولید دارد. بااین‌حال، پلتفرم‌های تولید رنای پیام‌رسان هنوز در مراحل توسعه قرار دارند و به طور کامل از ابزارهای PAT پیشرفته که در برخی فرآیندهای تولید زیستی استفاده می‌شوند، بهره نمی‌گیرند. در حال حاضر، تحلیل‌های تولید رنای پیام‌رسان اغلب به‌صورت آفلاین یا در کنار خط تولید (At-line) انجام می‌شود و نظارت یا کنترل لحظه‌ای فرآیند به شکل قابل‌توجهی محدود است. بااین‌وجود، این وضعیت در حال تغییر است، زیرا تقاضای زیادی برای ایجاد سیستم‌های تولید پلتفرمی پایدار وجود دارد که نیاز روزافزون به محصولات مبتنی بر رنای پیام‌رسان را برآورده سازند.

پیاده‌سازی PAT با چالش‌هایی همچون عدم وجود حسگرهای تخصصی یا تحلیل ناکافی داده‌های تولیدشده توسط حسگرهای موجود همراه است.

برخلاف سنتز شیمیایی سنتی، فرآیندهای زیستی؛ مانند تولید mRNA داده‌های چندبعدی پیچیده‌ای تولید می‌کنند که جمع‌آوری و تحلیل آن‌ها دشوار است. علاوه بر این، پس از تحلیل داده‌ها، برقراری ارتباط مؤثر میان مدل‌های محاسباتی و سیستم کنترل تولید برای دستیابی به کنترل لحظه‌ای فرآیند ضروری است. این چالش‌ها بهره‌برداری کامل از قابلیت‌های PAT را در فرآیند تولید mRNA محدود می‌کند، اما تلاش‌هایی برای غلبه بر این موانع در حال انجام است.

صنعت داروهای زیستی (Biopharmaceutical industry) به سمت اتوماسیون بیشتر فرآیندها و پیاده‌سازی QbD پیش می‌رود و اتکای صرف بر رویکردهای سنتی مانند کیفیت با آزمایش (QbT) به‌تدریج کاهش می‌یابد. مشابه دیگر زیست‌فرآیندها، نقطه عطف تولید mRNA توسعه یک فرآیند دقیق، مطمئن، به‌خوبی نظارت‌شده، خودکار و پیوسته است. این هدف زمانی محقق می‌شود که شاخصه‌های کلیدی کیفی (CQAs) ماده مؤثر دارویی (API) و محصول فرموله‌شده در تمام مراحل تولید، از جمله ذخیره‌سازی نهایی، مورد پایش قرار گیرند.

بنابراین، پیاده‌سازی (QbDD) با ترکیب فناوری PAT برای تولید محصولات با کیفیت بالا، رعایت الزامات نظارتی و دستیابی به تأییدیه‌های سریع‌تر، امری حیاتی است. در این راستا پیشرفت‌های فناوری حسگرها، مدل‌های محاسباتی و استانداردسازی پروتکل‌های ارتباط ماشین با ماشین (MMI) نیازمند هماهنگی و هم‌افزایی بیشتری است تا دیجیتالی‌شدن کامل فرآیند تولید رنای پیام‌رسان امکان‌پذیر شود.



Nair, Adithya, et al. "Quality by Digital Design for Developing Platform RNA Vaccine and Therapeutic Manufacturing Processes." RNA Vaccines: Methods and Protocols. New York, NY: Springer US, 2024. 339-364.

اینترلوکین-۱۵ و افزایش کارایی سلول‌های CAR-T برای درمان تومورهای جامد

نویافت
احمدرضا مفیضی

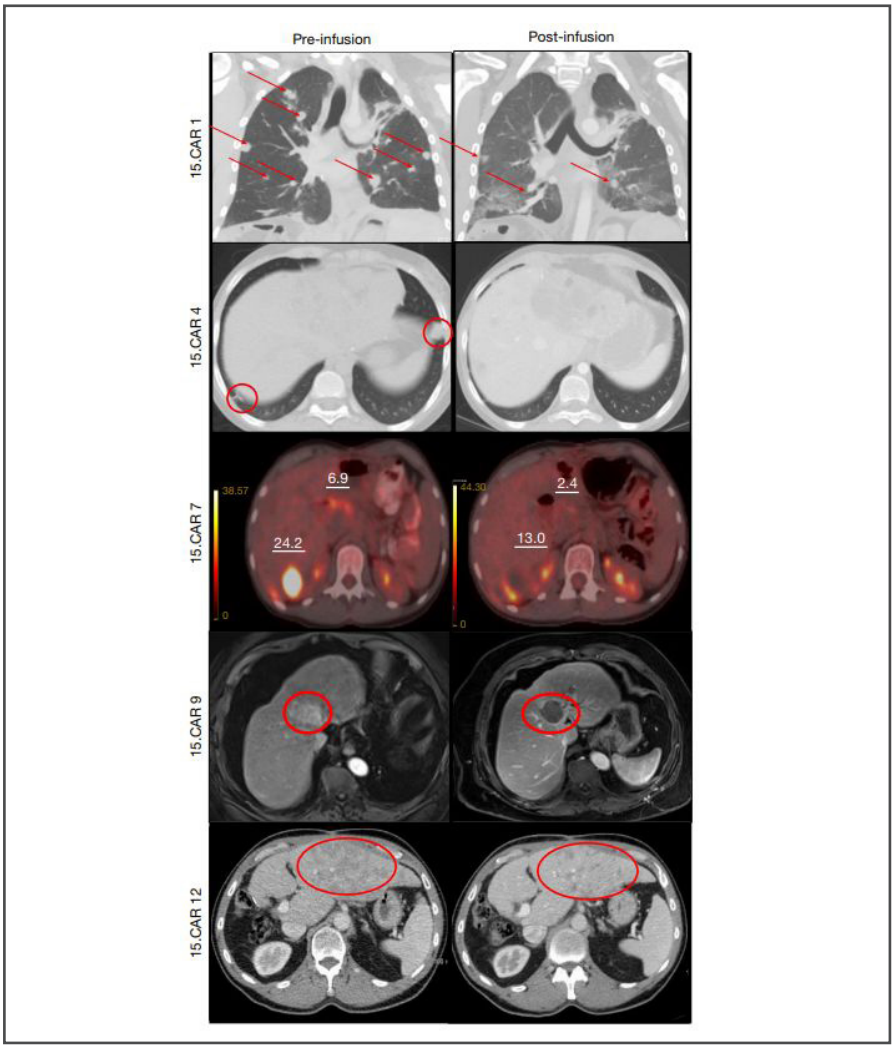
در سال‌های اخیر، درمان مبتنی بر سلول‌های CAR-T پنجره‌ای روشن را به روی بیماران مبتلا به سرطان‌های خونی گشوده است؛ بااین‌حال، اثربخشی سلول‌های CAR-T برای درمان تومورهای جامد اغلب تحت‌تاثیر ریزمحیط توموری پایین بوده است. ریزمحیط توموری حاوی سیگنال‌های بازدارنده‌ای است که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند و از طرف دیگر، فاقد سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین-۱۵ است که برای عملکرد و بقای سلول‌های T ضروری هستند. تلاش محققان در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده است که خاصیت ضد توموری سلول‌های CAR-T می‌تواند به کمک اینترلوکین-۱۵ بهبود یابد.

بر اساس نتایج روشن مطالعات پیش‌بالینی، محققان کالج پزشکی بیلور (Baylor College of Medicine) برای اولین‌بار درمان مبتنی بر سلول‌های CAR-T و اینترلوکین-۱۵ را برای بیماران مبتلا به تومور کبدی ارزیابی کردند. آن‌ها از سلول‌های CAR-T برای هدف‌گیری GPC3 روی سلول‌های سرطانی کبدی استفاده کردند. این گروه ۴ کارآزمایی بالینی را شروع کردند که دو کارآزمایی مربوط به بررسی سلول‌های GPC3-CAR T برای دو گروه بزرگسال و کودکان است (کوهورت اول). دو کارآزمایی دیگر مربوط به بررسی سلول‌های GPC3-CAR T برای دو گروه بزرگسال و کودکان است که همزمان اینترلوکین-۱۵ را نیز بیان می‌کنند (کوهورت دوم).

درمان بیماران کوهورت اول ایمن بود، اما هیچ پاسخ ضد توموری عینی (objective antitumor response) ایجاد نکردند. متفاوت با این نتایج، در کوهورت دوم، سلول‌های CAR-T به‌مراتب گسترش بیشتری داشتند و پاسخ ضد توموری عینی در ۳۳ درصد از بیماران دیده شد. نتایج این کارآزمایی نشان می‌دهد که بیان همزمان اینترلوکین-۱۵ در سلول‌های CAR-T می‌تواند کارایی درمان تومورهای جامد را از راه‌های مختلفی، ازجمله افزایش گسترش، بقا و خاصیت ضد توموری سلول‌های CAR-T، بهبود دهد.

این مطالعه، همچنین، اثرات ناخواسته بیان همزمان اینترلوکین-۱۵ را نیز ارزیابی کرد. یکی از مشاهدات این مطالعه بالینی بالاتر بودن نرخ سندرم آزادسازی سایتوکاین (cytokine release syndrome) در بیماران کوهورت دوم بود که بیان همزمان اینترلوکین-۱۵ داشتند. به گفته محققان، این اتفاق به‌راحتی با به کار انداختن گزینه مرگ مدیریت‌شده سلول‌های CAR-T قابل‌حل بود. آن‌ها برای سه بیمار از بیان کاسپاز ۹ برای مرگ سلول‌های CAR-T، کاهش بیان سایتوکاین‌ها و جلوگیری از سمیت بیش از حد سلولی استفاده کردند.

در مجموع، این مطالعه نشان می‌دهد که هم‌بیانی اینترلوکین-۱۵ در سلول‌های CAR-T می‌تواند کارایی این سلول‌ها را برای درمان تومورهای جامد افزایش دهد. بهبود عملکرد سلول‌های CAR-T در کنار اطمینان از ایمن بودن این نوع درمان، می‌تواند راه را برای پیشبرد کارآزمایی‌های بالینی برای درمان انواع تومورهای جامد بازکند.



شرح‌تصویر: سلول‌های15 GPC3 CAR T پاسخ های ضد توموری قابل توجهی را در بیماران القا می کنند.

Steffin, David, et al. “Interleukin-15-armored GPC3-CAR T cells for patients with solid cancers.” Research Square (2024).

طراحی پپتید دوجانبه جدید برای تقویت عملکرد ضد توموری سلول‌های T در بیماران TSCC با هدف‌گیری PD-1 و PD-L1

نویافت
فاطمه سادات فاطمیان

بیماری کارسینوم سلول سنگفرشی زبان (Tongue squamous cell carcinoma) یا TSCC نوعی سرطان بدخیم است که از سلول‌های سنگفرشی زبان شروع می‌شود و یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌های دهان و حفره دهانی است. به دلیل پیچیدگی محیط ریز تومور، پاسخ‌دهی محدود بیماران به مونوتراپی و افزایش عوارض جانبی در درمان‌های ترکیبی،نیاز به توسعه داروهای چندهدفه با کارایی بالا و عوارض کمتر ضروری است. مسیر PD-1/PD-L1 (مرگ برنامه‌ریزی‌شده-۱ و گیرنده آن) به‌عنوان یکی از نقاط کنترلی کلیدی سیستم ایمنی، نقشی حیاتی در فرار ایمنی تومورها ایفا می‌کند و هدف اصلی بسیاری از ایمنی درمانی‌های مدرن است.

باوجود موفقیت مهارکننده‌های آنتی‌بادی در این مسیر، محدودیت‌هایی مانند هزینه بالا، نفوذپذیری پایین به تومورهای جامد و عوارض جانبی ایمنی،نیاز به رویکردهای جایگزین را برجسته کرده است. در این مطالعه، پپتیدهای غیرآنتی‌بادی (Non-antibody binding peptide drugs) یا nABPDs به‌عنوان راهکاری جدید برای هدف‌گیری این مسیر بررسی شدند. این پپتیدها با وزن مولکولی پایین و ساختار ساده، قابلیت نفوذ بهتر به بافت‌های توموری و کاهش سمیت خارج از هدف را ارائه می‌دهند.

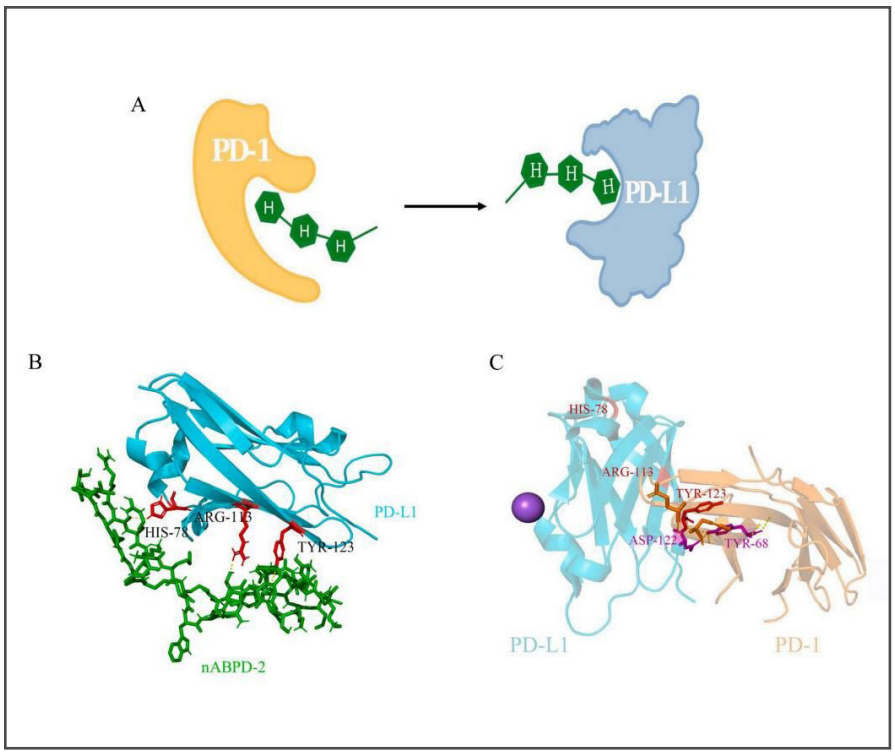
از طریق تحلیل توالی و کوتاه‌سازی پپتید، یک پپتید موجود به نام nABPD-1 که PD-1 را هدف قرار می‌داد، اصلاح شد. در ادامه، دو پپتید جدید به نام‌های nABPD-2 و nABPD-3 تولید شدند که در این میان، nABPD-2 نشان‌دهنده افزایش تمایل به پروتئین PD-1 انسانی در مقایسه با nABPD-1 بود. مهم‌تر اینکه، nABPD-2 توانایی هدف‌گیری دوجهته داشته و تمایل بالایی به هر دو پروتئین PD-L1 و PD-1 نشان داد. همچنین nABPD-2 توانست به‌طور مؤثری سیتوتوکسیسیته سلول‌های T انسانی علیه رده‌های TSCC را افزایش دهد. این پپتید در مقایسه با آنتی‌بادی‌های عملکردی ضد PD-1 یا ضد PD-L1 اثربخشی بیشتری نشان داد.

برای بررسی اثر پپتیدهای جدید nAB-PD-2 و nABPD-3 بر روی سیستم ایمنی و سلول‌های توموری، رده‌های سلولی مختلفی از جمله MNNG/ CAL27، CTSC-2 HOS و A375 کشت داده شدند. پپتیدهای nABPD-2 و nABPD-3 با طراحی مبتنی بر ساختار PD-L1 و PD-1 سنتز شدند و ویژگی‌های آن‌ها با روش‌هایی نظیر SPR، فلوسایتومتری، و ایمنی فلورسانس بررسی شد. آزمایش‌ها نشان دادند که این پپتیدها اتصال مؤثری به PD-1 و PD-L1 دارند و باعث افزایش فعالیت ایمنی و کاهش بقای سلول‌های توموری می شوند.

طبق نتایج مطالعه nABPD-2 نه‌تنها موجب افزایش سیتوتوکسیسیته سلول‌های ICIK علیه سلول‌های TSCC شد، بلکه توانایی خود را در فعال‌سازی سلول‌های T به اثبات رساند. این پپتید میل اتصال قوی‌تری به پروتئین‌های PD-1 و PD-L1 در سطوح مولکولی و سلولی داشت و توانایی اتصال پایدار به ICIKها و سلول‌های توموری را تا ۶ ساعت حفظ کرد.

این پپتید در مقایسه با آنتی‌بادی‌های عملکردی ضد PD-1 یا ضد PD-L1 به‌تنهایی، اثربخشی بیشتری نشان داد و توانست انسداد کامل‌تری از مسیر سیگنال‌دهی PD-1/PD-L1 ایجاد کرده و سمیت سلولی قابل‌توجهی را علیه انواع مختلف سلول‌های توموری، از جمله TSCC ، استئوسارکوم انسانی و ملانوما بدخیم، القا کند.

با این حال، محدودیت‌هایی نظیر نیاز به اعتبارسنجی پیش‌بالینی در مدل‌های زنده، بررسی ایمنی‌زایی، و ارزیابی تأثیرات درمان‌های طولانی‌مدت وجود دارد.



Wang, Lili, et al. “A novel bispecific peptide targeting PD-1 and PD-L1 with combined antitumor activity of T-cells derived from the patients with TSCC.” International Immunopharmacology 138 (2024): 112582.

رویکرد جدید ایمونوتراپی سرطان با استفاده از پاسخ‌های خاطره ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی

نویافت
معصومه علی محمدی

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه در چند دهه گذشته، کارایی روش‌های رایج ایمونوتراپی سرطان، همچنان محدود است.

یک گروه تحقیقاتی در چین، در یک استراتژی جدید، ابتدا از طریق واکسیناسیون منظم پاسخ‌های خاطره ایمنی علیه پاتوژن ایجاد و سپس، از طریق تزریق داخل توموری نانوذرات لیپیدی حاوی mRNA کدکننده آنتی‌ژن، سلول‌های توموری را با آنتی‌ژن‌های پاتوژن نشانه‌گذاری کردند. به‌این‌ترتیب، ایمنی فعال سیستمیک از قبل شکل‌گرفته علیه آنتی‌ژن پاتوژن، قادر خواهد بود، به‌سرعت به تومور هجوم آورده و سلول‌های توموری نشان‌دار شده را از بین ببرد.

در مطالعه آن‌ها، در موش‌هایی که قبلاً با BNT162b2 (واکسن mRNA برای COVID-19 که پروتئین اسپایک ویروس SARS-CoV-2 را کد می‌کند) واکسینه شده بودند، تزریق داخل‌توموری همین واکسن، خاطره ایمنی موجود علیه SARS-CoV-2 را برای کشتن سلول‌های توموری که پروتئین اسپایک را بیان می‌کردند، بسیج کرد و این هجوم تعداد زیاد سلول‌های ایمنی فعال، به‌سرعت بر ریزمحیط مهاری تومور غلبه و آن را تعدیل کرد.

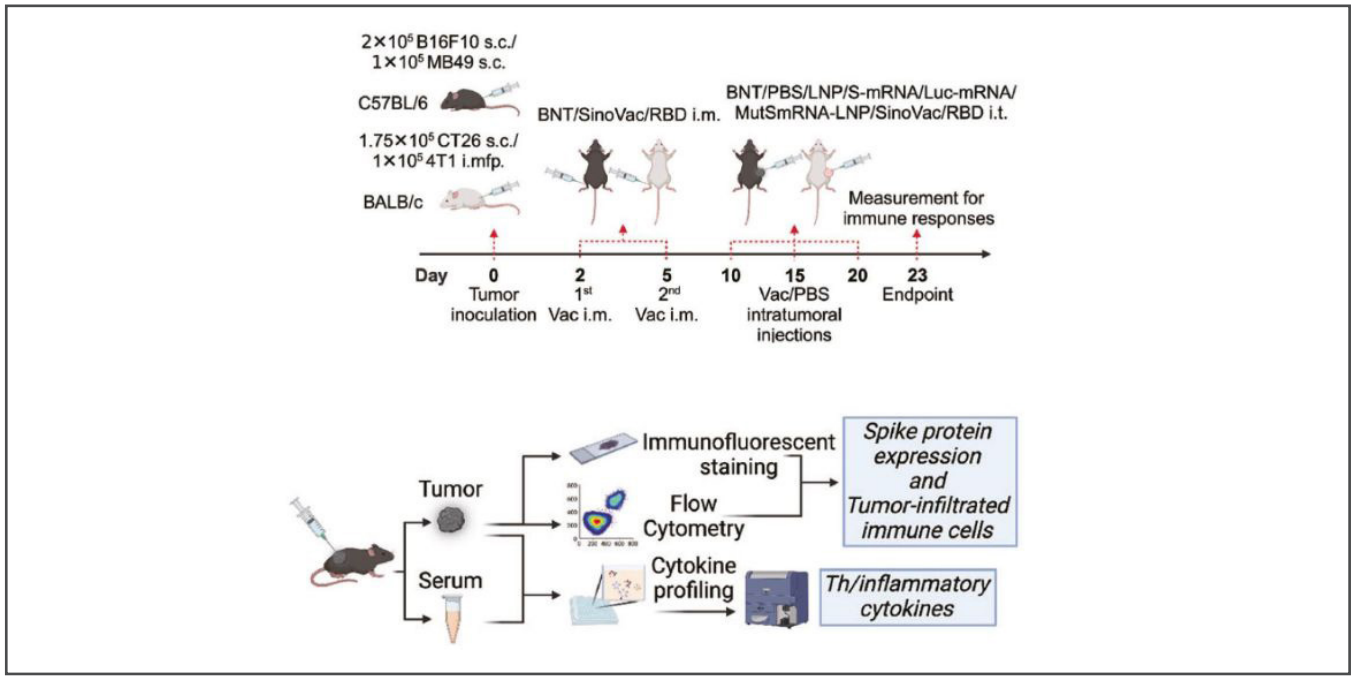
در ادامه، در ریزمحیط توموری التهابی ایجاد شده، با مرگ بخشی از سلول‌های توموری و Antigen Spreading ، در نهایت پاسخ‌های ایمنی قدرتمند، سیستمیک و گسترده سلول‌های T اختصاصی علیه تومور شکل گرفت که در نهایت به طور مؤثری رشد تومور را در مدل‌های توموری مختلف سرکوب کرد.

علاوه بر این، ترکیب درمانی BNT162b2 با آنتی‌بادی ضد PD-L1 تأثیر درمانی قوی‌تری به همراه داشت، حتی در انواع تومورهای سرد که معمولاً کمتر به درمان پاسخ می‌دهند.

باتوجه‌به اینکه اکثر جمعیت جهان از طریق عفونت یا واکسیناسیون ایمنی خاطره علیه پاتوژن‌های مختلف کسب کرده‌اند، این محققان معتقدند که علاوه بر استفاده از ایمنی خاطره‌ای گسترده علیه SARS-CoV-2 از طریق واکسن COVID-19، واکسن‌های mRNA علیه سایر پاتوژن‌ها مانند ویروس هپاتیت B ، کروناویروس‌های انسانی معمولی (HCoVs) و ویروس آنفلوانزا می‌توانند به‌سرعت به استفاده بالینی برسند و امید بسیاری را برای درمان انواع مختلف سرطان ایجاد کنند.

گسترش آنتی‌ژن Antigen Spreading

به فرایندی گفته می‌شود که در آن، با ازبین‌رفتن سلول‌های توموری، آنتی‌ژن‌های جدیدی از این سلول‌ها آزاد می‌شوند و سیستم ایمنی آن‌ها را شناسایی می‌کند. این امر منجر به فعال‌شدن پاسخ‌های ایمنی جدید و گسترش‌یافته‌ای می‌شود که آنتی‌ژن‌های متنوع‌تر مرتبط با تومور را هدف قرار می‌دهد. گسترش آنتی‌ژن می‌تواند باعث شود که پاسخ ایمنی، به‌جای محدودشدن به یک آنتی‌ژن خاص، به سایر آنتی‌ژن‌های موجود در سلول‌های تومور نیز گسترش یابد. این مکانیسم نقش مهمی در تقویت اثربخشی ایمونوتراپی ایفا می‌کند و می‌تواند منجر به پاسخ‌های سیستمیک و طولانی‌مدت علیه تومور شود.



Li, Renhao, et al. "The guided fire from within: intratumoral administration of mRNA-based vaccines to mobilize memory immunity and direct immune responses against pathogen to target solid tumors." Cell Discovery 10.1 (2024): 127.

تحویل درون توموری mRNA اینترلوکین‌های IL-7، IL-21 و مولکول تحریکی 4-1BBL جهت درمان سرطان‌های سینه، کولون، و ملانوما

نویافت
مهسا پویا

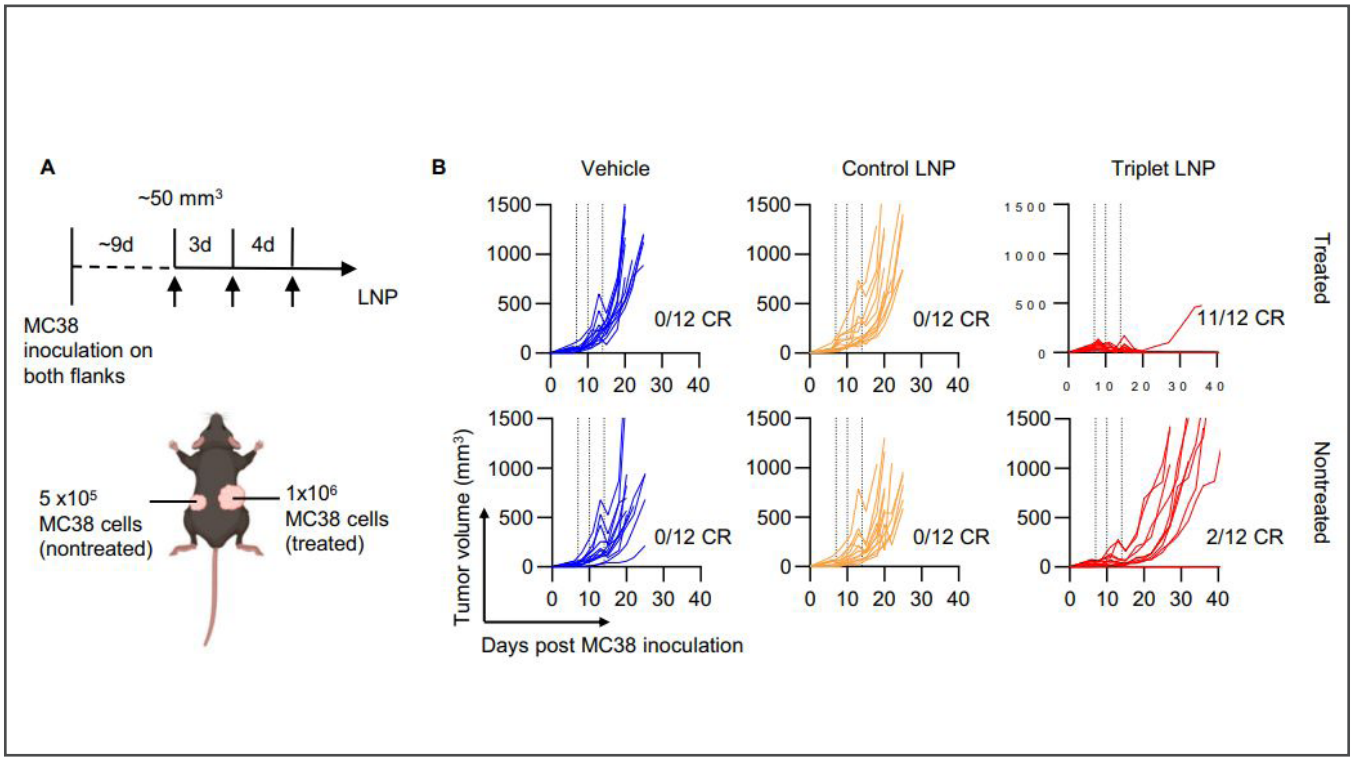
استفاده از mRNA در ایمنی‌درمانی سرطان، امکان تولید پروتئین‌های خاص تنظیم‌کننده ایمنی (سایتوکاین) را فراهم می‌آورد که می‌توانند سیستم ایمنی را برای شناسایی و حذف سلول‌های سرطانی فعال کنند. استفاده از این روش درمانی به‌ویژه پس از تزریق داخل توموری آن‌ها، با کاهش بروز سمیت سیستمیک و افزایش غلظت پروتئین‌های تنظیمی در محیط توموری همراه است.

در این مطالعه، پژوهشگران با استفاده از تزریق داخل‌توموری نانوذرات لیپیدی (LNP) حاوی mRNA کدکننده اینترلوکین‌های IL-7، IL-21 و مولکول تحریکی 4-1BBL ، تحت عنوان Triplet LNP پاسخ ایمنی ضد توموری را بررسی کردند. این تزریق در سه مدل کنسر موشی(MC38 کولون)، B16F10 (ملانوما) وE0771 (سرطان سینه) با هدف بررسی نوع سلول‌های ایمنی و القای پاسخ ضد توموری مورد مطالعه قرار گرفت. تزریق داخل توموری سه مرتبه (تزریق دوم و سوم به ترتیب سه و هفت روز پس از تزریق اول) و هر بار ۱۵ میکروگرم از Triplet LNP (5میکروگرم از هر mRNA) انجام شد.

نتایج مطالعه فوق نشان داد که تزریق داخل‌توموری Triplet LNP منجر به افزایش بیان این پروتئین‌ها در سلول‌های سرطانی و ایمنی موجود در محیط تومور شد. همچنین ترکیب Triplet LNP به‌طور قابل‌توجهی موجب افزایش تعداد و فعالیت سلول‌های T CD8+ و کاهش ماکروفاژهای همراه تومور (TAM) در تومور و غدد لنفاوی شد؛ به گونه‌ای که با حذف سلول‌های T CD8+ آثار درمانی آن، به طور کامل از بین رفت.

علاوه بر این، تزریق داخل توموری Triplet LNP در یک تومور، رشد تومورهای دیستال را نیز مهار کرد که تایید کننده القای حفاظت سیستمیک این روش درمانی است. پس از چالش مجدد موش‌های بهبودیافته با سلول‌های توموری، اثری از رشد تومور در این گروه مشاهده نشد؛ یافته‌ای که حضور سلول‌های خاطره ایمنی را نیز اثبات نموده‌است.

این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از نانوذرات لیپیدی حاوی mRNA می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی قدرتمند و ایمن، برای ایمنی‌درمانی سرطان مطرح شود. ترکیب این روش با درمان‌های موجود، از جمله مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICBs)، می‌تواند اثربخشی بیشتری داشته باشد. همچنین، توسعه فناوری‌های جدید برای هدف‌گیری دقیق‌تر تومورها و کاهش اثرات جانبی، نیز در افزایش اثربخشی روش‌های درمانی، موثر خواهد بود.



شرح تصویر: تزریق داخل توموری Triplet LNP در یک تومور، موجب پس رفت تومور در نقاط دیگری از بدن و بهبود کامل در مدل موشی شده است.

Hamouda, Ahmed EI, et al. “Intratumoral delivery of lipid nanoparticle-formulated mRNA encoding IL-21, IL-7, and 4-1BBL induces systemic anti-tumor immunity.” Nature communications 15.1 (2024): 1-20.

رویکرد جدید در افزایش فعال‌سازی سلول‌های CAR-T؛ از طریق مکانیسم‌های تطبیق اندازه فاصله

نویافت
حسین صالحی شادکامی

در مطالعه‌ای جدید، محققان دانشگاه آکسفورد نتایج پژوهش اخیر خود را منتشر کرده‌اند که یافته‌های پیشگامانه‌ای را در مورد بهبود حساسیت آنتی‌ژنی سلول‌های گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR-T) ارائه می‌دهد.

این مطالعه به محدودیت قابل‌توجهی در درمان با سلول‌های CAR-T می‌پردازد که در آن حساسیت کم آنتی‌ژن اغلب به عود بیماری منجر می‌شود که دلیل آن کاهش میزان بیان آنتی‌ژن‌های هدف توسط سلول‌های سرطانی است.

این تحقیق یک رویکرد جدید برای افزایش کارایی سلول‌های CAR-T با مهندسی اندازه‌های خارج سلولی همسان در برهم‌کنش کمپلکس‌های CAR/آنتی‌ژن و CD2/CD58 ارائه می‌کند.

درمان با سلول‌های CAR-T انقلابی در درمان سرطان، به‌ویژه برای بدخیمی‌های خونی ایجاد کرده است. بااین‌حال، یکی از چالش‌های عمده‌ای که این درمان با آن مواجه است، حساسیت ناکافی CARها در مقایسه با گیرنده‌های سلول T (TCRs) است.

مطالعات قبلی نشان داده است که CARها به بیش از ۱۰۰ برابر بیشتر آنتی‌ژن برای فعال‌کردن سلول‌های T نسبت به همتایان بومی خود (T Cell Receptor: TCR) نیاز دارند.

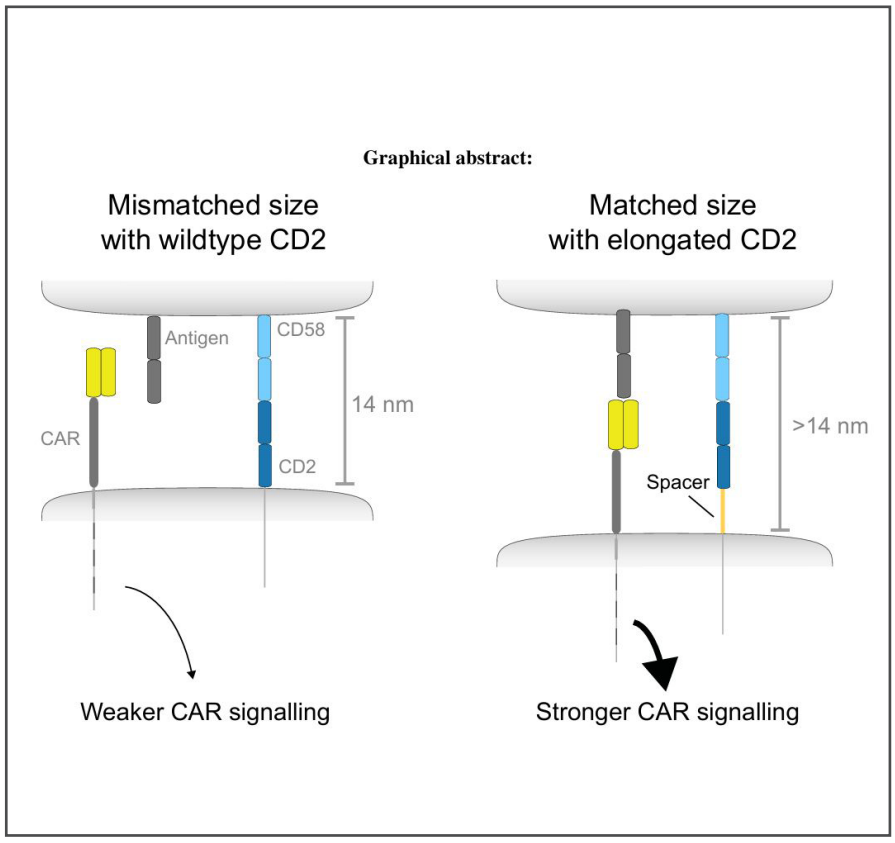
پژوهشگران این مطالعه به دنبال درک مکانیسم‌های اساسی در ایجاد این نقص بودند و دریافتند که بهینه‌سازی اندازه‌های خارج سلولی کمپلکس‌های CAR/آنتی‌ژن و CD2/CD58 می‌تواند حساسیت را به‌طور قابل‌توجهی افزایش دهد.

محققان مجموعه‌ای از آزمایش‌ها را با استفاده از اضافه‌کردن و تغییر طول در spacer CD2 انجام دادند که نشان داد اندازه‌های مختلف کمپلکس‌های CAR/آنتی‌ژن، نیاز به تنظیمات مربوطه در اندازه طول برهم‌کنش CD2/CD58 برای دستیابی به حساسیت بهینه دارد. با دستیابی به تطابق اندازه (size adjustment) و هم‌محلی‌سازی (co-localization) بین این کمپلکس‌ها، بهبود درگیری آنتی‌ژن هدف برای سیگنال‌دهی و فعال‌سازی مؤثر سلول‌های T نشان داده شد.

علاوه بر این، این مطالعه نشان داد که تطبیق اندازه نیز نقش مهمی در کنترل مهار هم‌زمان توسط تعاملات PD-1/PD- L1 ایفا می‌کند. این یافته به‌ویژه باتوجه‌به نقش تثبیت شده PD-1 به‌عنوان یک بازدارنده اصلی نقطه بازرسی در عملکرد سلول T مرتبط است. با تنظیم دقیق این ابعاد خارج سلولی، محققان استراتژی جدیدی را برای غلبه بر اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مرتبط با سیگنال‌دهی PD-1 پیشنهاد می‌کنند و در نتیجه عملکرد سلول‌های CAR-T را در ریزمحیط تومور (TME) افزایش می‌دهند.

این مطالعه بر اساس یافته‌های قبلی در مورد اهمیت گیرنده‌های جانبی در فعال‌سازی و حساسیت سلول‌های T است. تحقیقات قبلی نشان داد که CAR ها اغلب در بهره‌برداری کامل از گیرنده‌های چسبندگی مانند CD2 و LFA-1 که نقش مهمی در سیگنال‌دهی سلول‌های T دارند، شکست می‌خورند.

محققان پژوهش حاضر با پرداختن به این محدودیت‌ها و ارائه مکانیزم روشنی برای افزایش عملکرد سلول‌های CAR-T، بینش‌های ارزشمندی را در مورد تلاش‌های مداوم برای بهینه‌سازی درمان‌های ایمنی ارائه می‌کنند. در نتیجه، این کار یک رویکرد جدید برای تنظیم حساسیت سلول‌های CAR-T از طریق مکانیسم‌های تطبیق اندازه خارج سلولی ارائه می‌دهد.



Burton, Jake, et al. "Optimising CAR-T cell sensitivity by engineering matched extracellular sizes between CAR/antigen and CD2/CD58 adhesion complexes." bioRxiv (2025): 2025-01.

ترمیم نابسامان زخم؛ زمینه‌ای برای ایجاد بیماری‌های مزمن

دریافت
مهرک زارع

سرطان، التهاب مزمن و فیبروز بافت‌ها عامل بیش از نیمی از مرگ‌ومیرها در جهان هستند؛ بنابراین، درمان‌های جدید در مرتفع ساختن این بیماری‌ها می‌توانند نظام سلامت را متحول سازند.

شباهت‌های زیادی در روند ترمیم صحیح زخم و سرطان وجود دارد. هنگامی که زخمی ایجاد می‌شود، با دگرانوله شدن پلاکت‌ها و ترشح فاکتورهای رشد، سیگنالی برای فراخوانی سلول‌های ایمنی و در وهله اول نوتروفیل‌ها ایجاد می‌شود. رسپتورهای سلول‌های ایمنی الگوهای مولکولی پاتوژن‌ها را شناسایی نموده و به محل زخم می‌آیند. نوتروفیل‌ها پس از انجام وظیفه باید توسط ماکروفاژها جمع‌آوری شوند تا پاسخ‌های ایمنی بیش از حد ایجاد نکنند. ماکروفاژها در محیط زخم به‌صورت مداوم ماتریکس سلولی و نوتروفیل‌ها را می‌بلعند و از حالت پیش التهابی به ضدالتهابی و برعکس تبدیل می‌شوند و با ایجاد تعادل در تجمع فیبروبلاست‌ها و تولید به اندازه‌ی کلاژن، مانع فیبروز می‌شوند.

ترمیم زخم در لایه اپیتلیال با مهاجرت سلول‌هایی که در لبه‌های زخم هستند، صورت می‌گیرد. بافت‌های زیرین هم مدام با انقباض خود به بسته‌شدن زخم کمک می‌کنند.

در بیماری‌هایی مثل آسم، انقباض‌های مکرر عضلات راه تنفسی باعث می‌شوند تا بسیاری از سلول‌های اپی‌تلیال از دست بروند و زخم مزمن ایجاد شود.

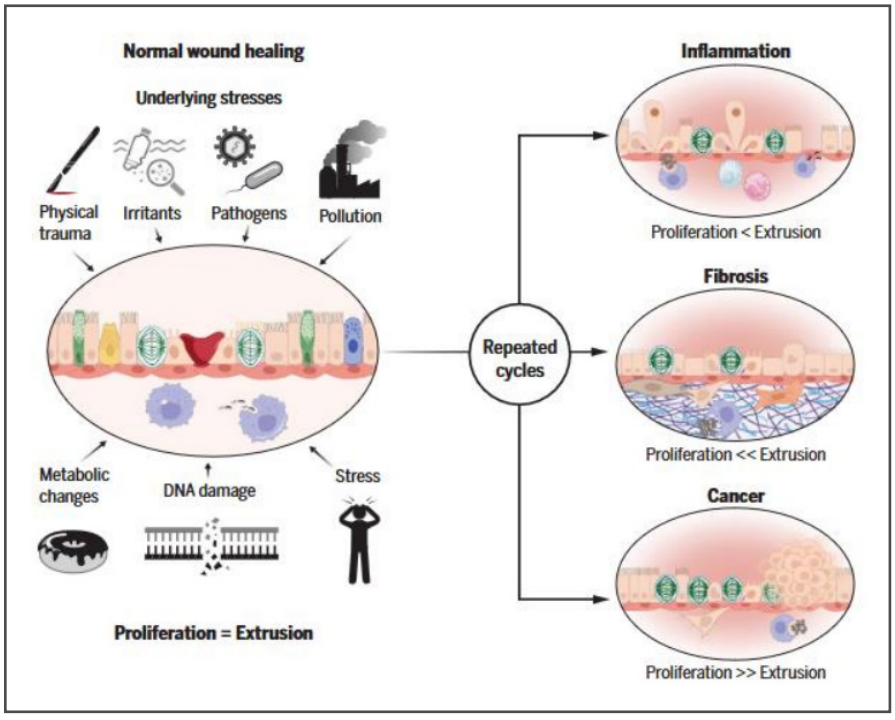
مکانیک، نقش به سزایی در مرگ سلول‌های اپی‌تلیال برای نگهداری دانسیته سلولی مناسب دارد. وقتی در ناحیه‌ای بیش از اندازه تجمع سلولی باشد سلول‌ها بیرون انداخته (Extrude) می‌شوند. در مقابل اگر بیش از اندازه سلول‌ها در زخم ازدست‌رفته باشند، در اثر نیروی کشیدگی که پیش می‌آید به سلول‌های باقی‌مانده فرمان تقسیم بیش از حد داده می‌شود.

Piezo1 یک کانال حساس به کشیدگی است که باعث حفظ هموستاز سلولی می‌شود. در بیماری آسم آن‌قدر سلول‌ها Extrude می‌شوند که زخم شدید، التهاب و موکوس فراوان ایجاد می‌شود. به‌این‌ترتیب اگر برای درمان آسم به‌جای داروهای ضد انقباض از Extrusion جلوگیری شود، درمان موثری برای زخم ترمیم نشده در لوله‌های تنفسی خواهیم داشت.

در طول ترمیم زخم و ایجاد سرطان، مکانیک بافت و سلول، عوامل FAK و Rho را فعال می‌کند تا باعث تجمع هسته‌ای YAP/TAZ وابسته به سیگنال اکتینومیوزین شود. تغییرات رونویسی حاصل، بهبود زخم و رشد تومور را فعال می‌کند. کانال یونی مکانیکی Piezo1 کنترل‌کننده کلیدی این مسیر پیام‌رسانی است.

در یک‌لایه از سلول‌های اپی‌تلیوم رقابت برای فضای محدود وجود دارد. جهش‌های سوماتیک در سلول‌های سرطانی تناسب رقابتی را تغییر می‌دهند. در مکانیسم ذاتی سرکوب‌کننده‌ی تومور با عنوان دفاع اپی‌تلیال در برابر سرطان، سلول جهش‌یافته در رقابت (بازنده) توسط همسایگان از نوع سالم(برنده) حذف می‌شود. بااین‌حال، وابسته به جهش یا عوامل محیطی، در رقابت ناپایدار، بقا کلون جهش‌یافته با هزینه ازبین‌بردن یا Extrusion سلول‌های سالم ایجاد می شود.

اگر چه Extrusion می‌تواند به طور بالقوه باعث حذف سلول‌های سرطانی شود. جهش‌های مرتبط با سرطان‌های پیش‌رونده می‌توانند از Extrusion به نفع خود استفاده کنند و باعث تهاجم سلولی شوند. وقتی که سلول‌های بیرون‌رانده‌شده حمله می‌کنند، باعث می‌شوند سلول‌های اپی‌تلیال نزدیک آنها تا حدی سرنوشت متفاوت پیدا کرده و شبیه به حالت EMT در روند بهبود زخم شوند. سلول‌ها با بیان ژن‌های مزانشیمی به توده‌های سلولی بزرگ تبدیل می‌شوند؛ بنابراین احتمال می‌رود Extrusion، نقشی حیاتی در ترمیم زخم و جلوگیری از سرطان ایفا کند و می‌تواند کاندید خوبی برای درمان‌های نوین باشد.



Martin, Paul, et al. “Imperfect wound healing sets the stage for chronic diseases.” Science 386.6726 (2024): eadp2974.

توسعه روش آنالیزی جهت بهینه‌سازی شرایط واکنش IVT و مراحل تخلیص mRNA

نویافت
حامد بزم بر

با افزایش فعالیت‌های تولیدی و پژوهشی برای محصولات درمانی مبتنی بر mRNA، روش‌های توسعه فرآیندی و آنالیزی این محصولات نیز با رشد فزاینده‌ای روبرو شده است. روش‌های جدید و بهینه برای آنالیز mRNAهای بزرگ به‌عنوان ماده موثره در واکسن‌ها، چالشی جدی به شمار آمده و ارزیابی تکرارپذیری فرآیند تولید، کیفیت بچ های (Batch) مختلف و تأمین الزامات کیفیتی محصولات، ضروری هستند.

یکی از نقاط مهم و حیاتی فرآیند تولید mRNA، واکنش IVT و مراحل تخلیص بعد از آن است.

برای آنالیز کیفیت ساختار مولکولی mRNA و پروفایل ناخالصی‌ها، استفاده از ستون AEX در روش HPLC گزینه مناسبی است. بهینه‌سازی شرایط عملیاتی AEX جهت جداسازی سریع NTP ها، کپ آنالوگ (Cap analogue، mRNA) و DNA پلاسمیدی در یک آنالیز نشان می‌دهد که این فرآیند می‌تواند در کمتر از ۶ دقیقه با استفاده از بهینه‌سازی فازهای متحرک و گرادیان انجام شود.

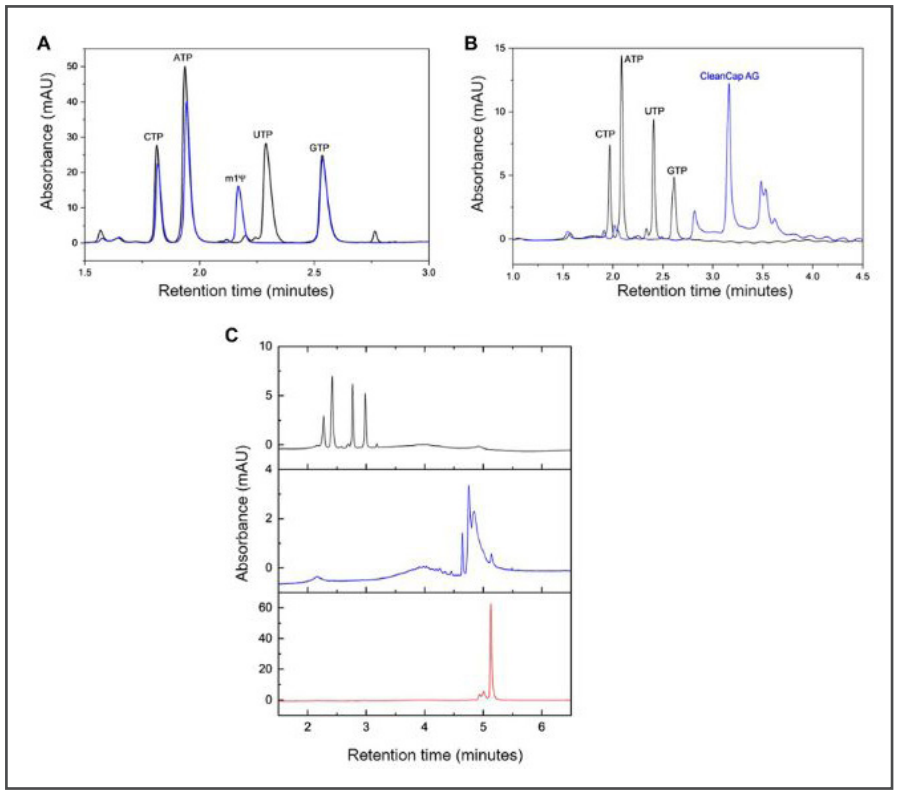
بررسی‌ها نشان دادند که جداسازی NTPها در pH=11.95 به دلیل تغییر حالت یونیزاسیون بازهای نوکلئوتیدی گوانوزین و یوریدین در اثر دپروتونه شدن در موقعیت‌های N1 و N3 نسبت به pH=8.00 بهتر انجام می‌گیرد. همچنین در pH بالا به علت حذف ساختارهای دوم و سوم و حفظ پایداری RNA، تفکیک و وضوح RNA های مختلف بهبودیافته است.

توانایی اندازه‌گیری سریع تمامی NTPها در این روش می‌تواند اطمینان از عدم مهار سنتز mRNA به دلیل مصرف یا تخلیه NTPهای خاص در طول واکنش IVT را ممکن سازد. این امر امکان بهینه‌سازی نسبت‌های NTP را بر اساس توالی هدف برای افزایش بازده و کاهش فراوانی درج اشتباه NTPها فراهم می‌کند؛ لذا استفاده کارآمد از NTPها به‌ویژه m1Ψ-UTP و آنالوگ‌های کپ می‌تواند هزینه‌های تولید را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهد.

همچنین این روش قابلیت استفاده در پایش خالص‌سازی mRNA، به‌ویژه حذف NTP ها و Clean Cap در طول فرآیند خالص‌سازی را دارد. حذف اجزای واکنش IVT از جمله NTP ها، معرف‌های Cap، نمک‌ها، پروتئین‌ها و غیره برای فرمولاسیون محصول نهایی ضروری است؛ بنابراین، روش به‌کاررفته در این مطالعه یک رویکرد سریع برای پایش حذف آنالوگ‌های NTP/Cap و بازده mRNA در طول خالص‌سازی‌های پایین‌دست ارائه می دهد.

بدین منظور روش‌های مختلف خالص‌سازی mRNA مورداستفاده قرار گرفته است. این روش‌ها شامل استخراج فاز جامد (SPE) با استفاده از غشاهای سیلیکایی،TFF و کروماتوگرافی اختصاصی Oligo-dT بودند. خالص‌سازی مقیاس کوچک با استفاده از SPE در شکل A نشان‌داده‌شده و حذف مؤثر NTPها بیشتر از ۹۹٪ را نشان می‌دهد. خالص‌سازی مقیاس بزرگ با استفاده از TFF در حالت دیافیلتراسیون و کروماتوگرافی Oligo-dT به‌ترتیب در شکل‌های B و C نشان داده شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند که خالص‌سازی موفق و حذف NTP های باقیمانده به ترتیب بیش از ۹۶٪ و ۹۹٫۹٪ بوده است.

این روش اطلاعات ارزشمندی برای توسعه مدل‌های سینتیکی عملیات IVT و مدل‌های موازنه جرمی برای عملیات واحد خالص‌سازی پایین‌دست ارائه می‌دهد. این مدل‌ها می‌توانند در چارچوب طراحی دیجیتال مبتنی بر کیفیت از پیش تعیین شده (Quality by Digital Design) برای توسعه و تولید طیف گسترده‌ای از واکسن‌ها و درمان‌های مبتنی بر mRNA مورداستفاده قرار گیرند.



Welbourne, Emma N., et al. "Anion exchange HPLC monitoring of mRNA in vitro transcription reactions to support mRNA manufacturing process development." Frontiers in Molecular Biosciences 11 (2024): 1250833.

تقویم رویدادهای

زمستان ۱۴۰۳

آکادمی رناپ

آکادمی رناپ ۱۴۰۳

دوره‌های رناپ فراگیر

بهمن

Prime Editing: Fundamentals, Mechanisms, and Applications
(ویرایش پرایم:اصول، سازوکار و کاربرد ها)
۳ بهمن ۱۴۰۳ . طلیعه ملک شهابی

Base Editing: Fundamentals, Mechanisms, and Applications
(ویرایش باز:اصول، سازوکار و کاربرد ها)
۱۰ بهمن ۱۴۰۳ . احمدرضا شاپورزاده

Transformers: Applications in Biology
(کاربرد های ترنسفرمر ها در زیست شناسی)
۱۷ بهمن ۱۴۰۳ . سید علیرضا هاشمی

Cancer vaccine from bench to bedside
(واکسن سرطان از آزمایشگاه تا بالین)
۲۴ بهمن ۱۴۰۳ . مهسا پویا

اسفند

New Strategies and Innovations in Early Cancer Detection
(راهبردها و نوآوری‌های جدید در تشخیص زودهنگام سرطان)
۱ اسفند ۱۴۰۳ . سعیده میلانی

Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer
(ایمونوتراپی سرطان مبتنی برگیرنده های آنتی ژنی کایمریک)
۸ اسفند ۱۴۰۳ . معصومه علیمحمدی

mRNA Vaccine Technologies for Viral Infection Control
(فناوری واکسن های mRNA برای کنترل عفونت های ویروسی)
۱۵ اسفند ۱۴۰۳ . آیدا عباسی

Worldwide Efforts in Cancer Gene Therapy
(تلاش های کنونی ژن درمانی سرطان در دنیا)
۲۱ اسفند ۱۴۰۳ . احمدرضا مفیضی

ما را در شبکه‌های اجتماعی دنبال کنید:

renap.ir

renap-academy

روش ثبت‌نام

برای ثبت‌نام به سایت renap.ir بخش آکادمی قسمت «رویدادها» مراجعه نمایید.

RENAP
ACADEMY

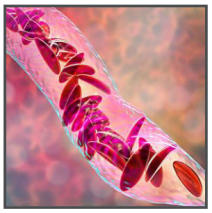
نوداد

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.

کارآزمایی ژن‌درمانی با تمرکز بر جهش عامل بیماری سلول داسی‌شکل



بیمارستان کودکان Benioff اوکلند وابسته به دانشگاه UCSF در حال ثبت‌نام بیماران برای یک کارآزمایی بالینی نوآورانه با هدف درمان "آنمی سلول داسی شکل" است.

این کارآزمایی، در ایالات متحده آغاز شده و از فناوری ویرایش ژن CRISPR-Cas9، بدون استفاده از حامل‌های ویروسی و با روش الکتروپوریشن (Electroporation) برای تصحیح مستقیم جهش ژنتیکی که عامل بروز بیماری است، استفاده می‌کند.

به نقل از پروفسور مارک والترز، سرپرست ارشد این کارآزمایی بالینی: استفاده از فناوری CRISPR برای درمان SCD (Sickle_Cell_Disease) ، ایمن‌تر از پیوند سلول‌های بنیادی استاندارد از یک اهداکننده مغز استخوان سالم است؛ زیرا این درمان نیاز به اهداکننده مناسب را از میان می‌برد.

پی نوشت: CRISPR_SCD001، یک محصول درمانی اختصاصی و کاملا شخصی سازی شده است که از سلول‌های بنیادی خون بیمار استخراج و با استفاده از آنزیم CRISPR-Cas9 اصلاح شده است تا به ترمیم جهش مرتبط با کم‌خونی داسی‌شکل کمک کند.

شیوع جدید ویروس متاپنوموویروس انسانی در چین پنج سال پس از کووید-۱۹، اعلام وضعیت اضطراری

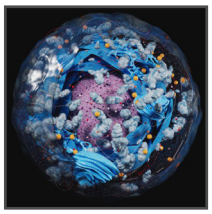
چین در حال حاضر با شیوع ویروس متاپنوموویروس انسانی (HMPV) مواجه است که نگرانی‌هایی را درباره افزایش موارد بیماری‌های تنفسی ایجاد کرده است.

این ویروس می‌تواند عفونت‌های تنفسی از خفیف تا شدید ایجاد کند، به ویژه در کودکان خردسال، افراد مسن و کسانی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند.

اگرچه این ویروس به عنوان یک تهدید جدی شناخته می‌شود، اما در حال حاضر هیچ واکسن یا درمان خاصی برای آن موجود نیست. با این حال، شرکت مدرنا اخیراً آزمایشات بالینی برای توسعه واکسن HMPV را به پایان رسانده است، اما هنوز تأییدیه‌ای از سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) دریافت نکرده است. بنابراین، رعایت اقدامات پیشگیرانه‌ای مانند شستن دست‌ها و اجتناب از تماس نزدیک با افراد بیمار ضروری است.

کشف نقش RNA سلولی در شکل‌گیری پاسخ ایمنی ضدویروسی

یک تیم پژوهشی از دانشگاه‌های واشنگتن و دوک در مطالعه‌اخیر خود کشف کردند که RNA سلولی (Cel-lular RNA) چگونه به تنظیم سیگنال‌های ضدویروسی کمک می‌کند. طبق نتایج منتشر شده از این مطالعه

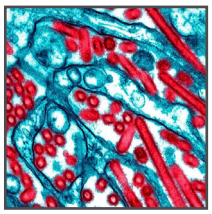


در نشریه Science*RNA*های سلولی می‌توانند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم با پروتئین MAVS (Mitochondrial Antiviral) Signaling تعامل داشته باشند و در نتیجه این تعامل سیگنال‌های ضدویروسی را تقویت کنند.

این تحقیق گامی مهم در درک چگونگی عملکرد RNAهای سلولی در شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی است. یافته‌های این پژوهش ظرفیت بالقوه استفاده از درمان‌های مبتنی بر RNA را برای مقابله با عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمنی آشکار می‌سازد.

پی‌نوشت: پروتئین MAVS پروتئینی است در میتوکندری که در پاسخ به عفونت‌های ویروسی نقش کلیدی ایفا می‌کند. این پروتئین با دریافت سیگنال‌های ویروسی، مسیرهای ایمنی مانند IRF3 و NF-κB را فعال کرده و منجر به تولید سایتوکاین‌های ضدویروسی و تحریک پاسخ ایمنی می‌شود.

گزارش اولین مورد مرگ انسانی مرتبط با ویروس آنفولانزای پرندگان در ایالات متحده



مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها در ایالات متحده و اداره بهداشت عمومی ایالت لوئیزیانا اولین مورد مرگ ناشی از عفونت با ویروس H5N1 آنفولانزای پرندگان را تأیید کردند. این بیمار که قبلاً به دلیل بیماری شدید آنفولانزا بستری شده بود، بیش از ۶۵ سال سن داشت و از مشکلات پزشکی زمینه‌ای رنج می‌برد. عفونت به دنبال تماس با جمعیتی ترکیب از گله های پرندگان خانگی و وحشی رخ داده بود.

اگرچه هیچ مورد جدیدی از H5N1 یا شواهدی از انتقال انسان به انسان گزارش نشده ، با این حال، ویروس در بدن بیمار چندین جهش پیدا کرده که موجب سازگاری آن با انسان‌ها شده است.

کارآزمایی ژن درمانی برای کودکان مبتلا به اختلال عضلانی نخاعی (SMA)

شرکت Novartis در حال آزمایش ژن درمانی OAV101 IT در یک کارآزمایی بالینی نهایی بر روی بیماران 2 تا کمتر از ۱۸ سال مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی (spinal muscular atrophy :SMA) است.

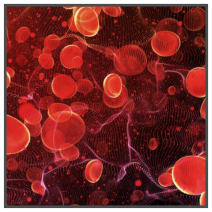
در این کارآزمایی بیش از ۱۰۰ بیمار مبتلا به نوع 2 SMA که درمان قبلی دریافت نکرده اند، قادر به نشستن بودند اما هرگز نتواسته بودند راه بروند، مورد بررسی قرار گرفتند. ژن درمانی OAV101 IT تا کنون پروفایل ایمنی مطلوبی نشان داده و شایع‌ترین عوارض جانبی آن شامل عفونت دستگاه

تنفسی فوقانی، تب و استفراغ بوده است.
نووارتیس قصد دارد نتایج این مطالعه را در طی سال ۲۰۲۵ با آژانس‌های نظارتی به اشتراک بگذارد.

ماهی‌های مدل تومور سرطانی؛ تسریع‌کننده توسعه درمان‌های شخصی سرطان

یک طرح‌تحقیقاتی جدید در کشور پرتغال با هدف بررسی استفاده از جنین‌های zebrafish به‌عنوان مدل شبیه‌سازی سرطان آغاز می‌شود. هدف این طرح، شخصی‌سازی درمان‌های سرطان و ارائه تصمیمات درمانی دقیق‌تر با کاشت سلول‌های توموری بیماران در جنین‌های zebrafish است.
این روش می‌تواند به پزشکان کمک کند تا نتایج درمان‌های ارائه شده به بیماران را پیش‌بینی کرده و از درمان‌های غیرموثر اجتناب کنند.
نتایج تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که zebrafish در پیش‌بینی نتیجه درمان، موفق بوده است.
طرح‌مطالعاتی در دست انجام به‌دنبال اثبات برتری zebrafish نسبت به سایر مدل‌ها مانند موش، مگس سرکه و کشت‌های سلولی -به‌عنوان بسترهای مطالعه و آزمایش برای درمان‌های شخصی سازی شده- است.

همکاری شرکت‌های Vertex و Orna در توسعه ژن‌درمانی اختلالات خونی



شرکت Vertex Pharmaceuticals به همراه Orna Therapeutics به دنبال توسعه ژن‌درمانی‌های پیشرفته برای درمان دو بیماری کم‌خونی داسی‌شکل (Sickle Cell Disease: SCD) و بتا تالاسمی وابسته به انتقال خون (Transfusion-Dependent Beta Thalassemia: TDT) است.
هدف از این همکاری، ارائه درمان‌های درون‌تنی به بیماران با استفاده از فناوری نانوذرات لیپیدی شرکت Orna است. در این همکاری، شرکت Vertex مبلغ ۶۵ میلیون دلار به Orna پرداخت می‌کند که این مبلغ ممکن است تا ۶۳۵ میلیون دلار در مراحل پیش‌بالینی، تحقیق و توسعه، مقررات و فروش افزایش یابد.
شرکت Orna با تخصص خود در زمینه ژن‌درمانی امیدوار است این همکاری تحولی بزرگ در درمان‌های شخصی‌سازی شده ایجاد کرده و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به اختلالات خونی را بهبود بخشد.

پیشرفتی بی سابقه؛ درمان دیابت نوع ۱ با سلول‌های مهندسی ژنتیکی شده

برای اولین بار، یک بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ در بیمارستان دانشگاه اپسالا (Uppsala University) سوئد با استفاده از سلول‌های اصلاح ژنتیکی‌شده تولیدکننده انسولین که نیازی به داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی ندارند، تحت پیوند جزایر پانکراس قرار گرفت و پیوند بدون سرکوب سیستم ایمنی انجام شد.

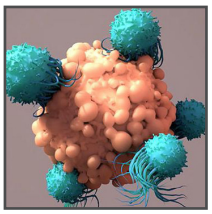
به گفته پروفسور Per-Ola Carlsson، سرپرست تیم پژوهش: سلول‌های تولید کننده انسولین مورد استفاده در این مطالعه، به‌طور ژنتیکی اصلاح شده‌اند تا از شناسایی توسط سیستم ایمنی جلوگیری کرده و بنابراین از رد پیوند و حمله خودایمنی محافظت شوند. امید است که این پیشرفت، در آینده به درمان دیابت نوع 1 منجر شود.

به‌کارگیری موفق سلول‌های بنیادی در درمان پارکینسون

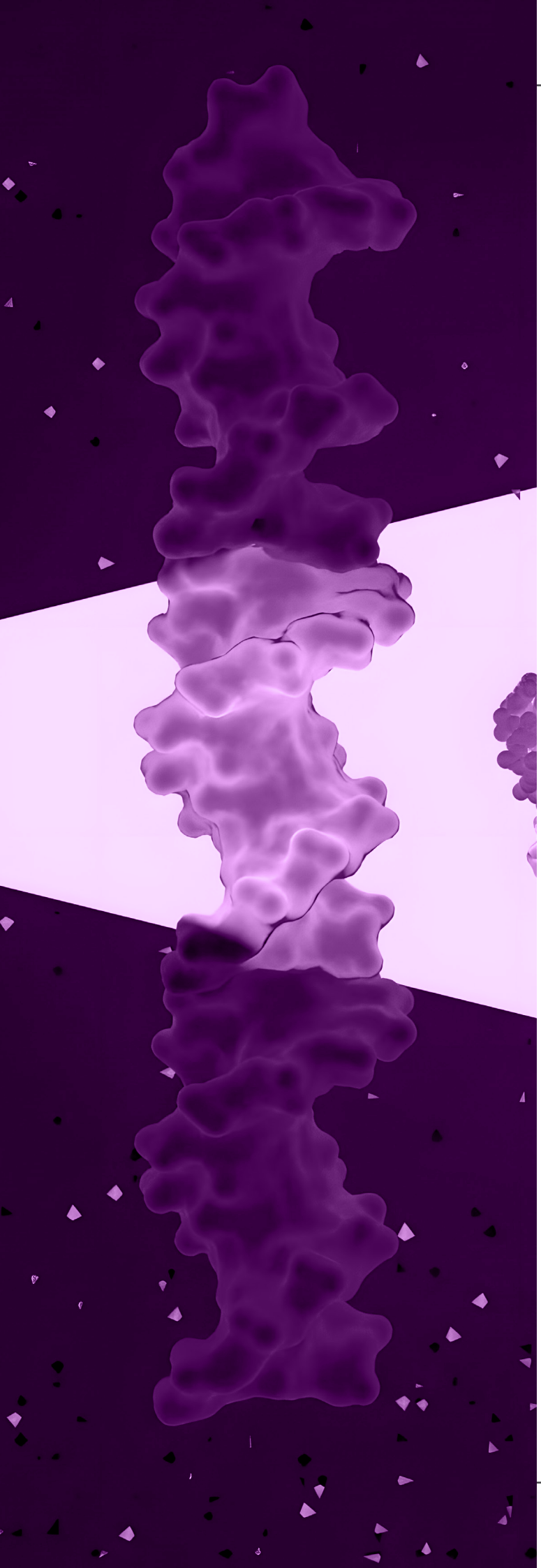
در یک همکاری مشترک دو شرکت Bayer و BlueRock Therapeutics از آغاز فاز سوم کارآزمایی بالینی درمان سلولی "bemdaneprocel" برای بیماری پارکینسون خبر دادند. این کارآزمایی با عنوان exPDite-2 اولین آزمایش ثبت‌شده فاز سوم

-درمان سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (pluripotent)- برای پارکینسون است و قرار است در نیمه اول سال ۲۰۲۵ آغاز شود.
نتایج فاز اول نشان‌دهنده بهبود علائم حرکتی در بیماران مبتلا به پارکینسون بوده است. موفقیت‌آمیز بودن این کارآزمایی می‌تواند گامی مهم در توسعه درمان‌های نوین برای بیماری‌های عصبی باشد و امیدهای تازه‌ای را برای بیماران مبتلا به پارکینسون به ارمغان بیاورد.

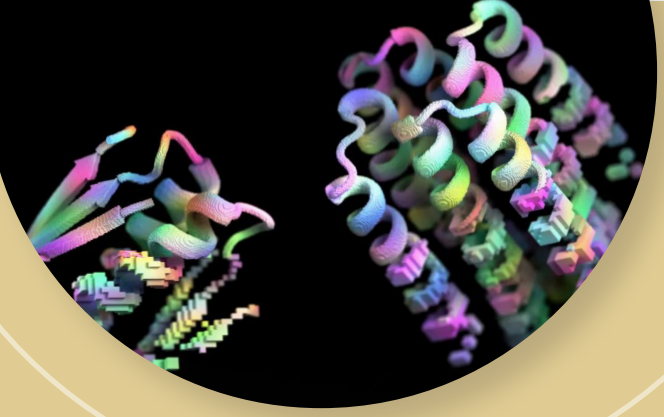
اولین کارآزمایی بالینی درون تنی (in-vivo) سلول‌های CAR-T در اروپا



شرکت Interius با بهره‌گیری از فناوری وکتور لنتی‌ویروس (Lentiviral vector) درحال‌توسعه درمان‌های مبتنی بر گیرنده‌های CAR به‌صورت درون‌تنی (in vivo) است.
در همین راستا ژن‌درمانی INT2104 که برای هدف‌گیری سرطان‌های خون طراحی شده است، به‌تازگی در آلمان وارد مرحله آزمایش‌های بالینی شده و در ادامه در سایر کشورهای اروپا گسترش خواهد یافت.
فناوری توسعه‌یافته در Interius قادر است درمان‌های ژنی را بدون نیاز به شیمی‌درمانی به بیماران ارائه دهد که این قابلیت، یک ویژگی منحصربه‌فرد در مقایسه با بسیاری از



درمان‌هـای ایمونولوژیک اسـت.
ایـن روش نوآورانـه در تلاش اسـت هزینه‌هـا را کاهـش داده و دسترسـی بـه درمان‌هـای ژنتیکی را بـرای بیماران در سـطح جهانـی تسـهیل کند.



ژن‌درمانی تالاسمی
Gene Therapy for Thalassemia

تالاسمی یک اختلال ژنتیکی خونی است که به دلیل جهش در ژن‌های هموگلوبین، تولید زنجیره‌های گلوبین غیرطبیعی یا ناکافی را باعث می‌شود. این بیماری به دو نوع اصلی آلفا و بتا تقسیم می‌شود که هر یک ناشی از نقص در تولید زنجیره‌های آلفا یا بتا گلوبین هستند.

ژن‌درمانی β-Thalassemia که شایع‌ترین نوع تالاسمی است، با استفاده از ویرایشگرهای ژنی مانند CRISPR/Cas9، سایر سیستم‌های ویرایشی مبتنی بر کریسپر، یا روش‌های مبتنی بر ویروس انجام می‌شود. به این صورت که معمولاً با اعمال تغییرات یا جهش در نواحی تنظیمی ژن گاماگلوبین، بیان این ژن افزایش می‌یابد. این افزایش بیان، منجر به تولید گاماگلوبین بیشتر می‌شود که به‌جای بتاگلوبین در ساختار تترامر هموگلوبین قرار می‌گیرد و عملکرد هموگلوبین را در حمل اکسیژن بهبود می‌بخشد.

پس از دریافت موفقیت‌آمیز ژن‌درمانی، فرد بیمار می‌تواند بدون نیاز به مصرف دارو، مانند افراد سالم به زندگی خود ادامه دهد.

در بیماری بتا تالاسمی (β-Thalassemia)، زیرواحد بتا هموگلوبین دچار جهش ژنتیکی می‌شود و باعث اختلال در اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها می‌گردد. کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها باعث تحریک تولید بیشتر گلبول‌های قرمز خون و در نتیجه انباشت هموگلوبین و آهن در خون می‌شود. مبتلایان به این بیماری، به‌منظور تسهیل دفع آهن اضافی از بدن، مجبور به استفاده از داروهای کیلاته‌کننده آهن (Iron Chelating Agents) مانند Deferasirox می‌شوند.

فرآیند درمان در ژن‌درمانی بیماری تالاسمی، با استفاده از Myeloablative Conditioning (برای حذف سلول‌های ویرایش‌نشده و بیمار) و دریافت داروهایی مانند G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) انجام می‌شود. G-CSF باعث مهاجرت سلول‌های بنیادی مغز استخوان (Hematopoietic Stem Cells :HSC) به خون می‌شود که دسترسی و ویرایش این سلول‌ها را آسان‌تر و موثرتر می‌کند.

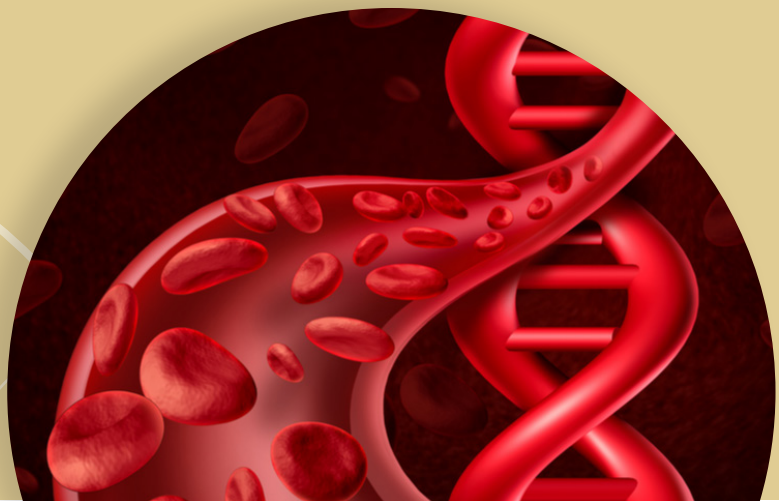
طراحی پروتئین
Protein design

طراحی پروتئین یکی از شاخه‌های پیشرفته زیست‌فناوری است که با هدف مهندسی و تولید پروتئین‌هایی با ویژگی‌های ساختاری یا عملکردی جدید توسعه‌یافته است. این فناوری با بهره‌گیری از ابزارهای پیشرفته مانند مدل‌سازی کامپیوتری، طراحی ساختاری، و ویرایش ژنومی، امکان ایجاد پروتئین‌هایی بهینه را برای کاربردهای گوناگون در حوزه‌هایی نظیر پزشکی، صنعت، و محیط‌زیست فراهم می‌کند. طراحی پروتئین شامل اصلاح و دستکاری پروتئین‌های طبیعی یا تولید پروتئین‌های مصنوعی است که در طبیعت وجود ندارند و به‌طور خاص برای اهداف مشخصی طراحی می‌شوند.

طراحی پروتئین از دو رویکرد اصلی استفاده می‌کند:

۱. طراحی منطقی (Rational Design): این رویکرد با استفاده از اطلاعات ساختاری و عملکردی دقیق پروتئین‌ها، تغییرات هدفمندی را در توالی آمینواسیدی ایجاد می‌کند. این تغییرات می‌توانند منجر به بهبود پایداری، افزایش فعالیت کاتالیتیکی، یا ایجاد ویژگی‌های جدید شوند. به‌عنوان‌مثال، در طراحی آنزیم‌هایی با مقاومت بالا در برابر دما یا شرایط محیطی سخت از این روش استفاده می‌شود.

۲. تکامل هدایت‌شده (Directed Evolution): در این روش، فرآیندهای آزمایشگاهی برای شبیه‌سازی تکامل طبیعی به کار گرفته می‌شوند. با ایجاد جهش در توالی‌های ژنتیکی پروتئین‌ها و انتخاب نمونه‌های برتر بر اساس ویژگی‌های مطلوب، نسل‌هایی از پروتئین‌ها با عملکرد بهینه تولید می‌شوند. این رویکرد در توسعه آنتی‌بادی‌ها و آنزیم‌های صنعتی کاربرد فراوان دارد. کاربردهای طراحی پروتئین در پزشکی شامل توسعه داروهای زیستی؛ مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و واکسن‌های نوترکیب است. در صنعت، آنزیم‌های طراحی‌شده به تولید مواد شیمیایی سازگار با محیط‌زیست کمک می‌کنند. همچنین در زیست‌محیط، این فناوری می‌تواند برای تولید پروتئین‌های تجزیه‌کننده آلودگی‌ها و بهبود مدیریت زیست‌محیطی به کار رود.



واکسن پیشگیرانه
Prophylactic vaccine

واکسن پیشگیرانه به‌عنوان یکی از ابزارهای اساسی در ارتقای سلامت عمومی و پیشگیری از ابتلا به بیماری‌ها شناخته می‌شود. این واکسن‌ها با تحریک سیستم ایمنی بدن، به افراد کمک می‌کنند تا در برابر طیف وسیعی از عفونت‌ها، از جمله بیماری‌های ویروسی، باکتریایی و حتی برخی بیماری‌های ناشی از انگل‌ها، ایمنی پیدا کنند.
هدف اصلی واکسن‌های پیشگیرانه، کاهش شیوع بیماری‌ها و پیشگیری از بروز عوارض شدید و مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها است. برای اینکه واکسن‌های پیشگیرانه به‌طور مؤثر عمل کنند، باید پیش از مواجهه با عوامل بیماری‌زا تجویز شوند. این امر اهمیت برنامه‌ریزی دقیق برای واکسیناسیون را آشکار می‌کند تا افراد از ابتلا به بیماری‌ها محافظت شوند و سلامت عمومی جامعه حفظ گردد.

واکسن‌های پیشگیرانه معمولاً بر اساس نوع و شیوه تولید به دسته‌های مختلف تقسیم می‌شوند. واکسن‌های زنده ضعیف‌شده شامل عوامل عفونی زنده‌ای هستند که قدرت بیماری‌زایی خود را از دست داده‌اند، مانند واکسن‌های سرخک و اوریون. این واکسن‌ها معمولاً پاسخ ایمنی قوی‌تری ایجاد می‌کنند.

از سوی دیگر، واکسن‌های غیرفعال شده یا واکسن کشته‌شده شامل عوامل عفونی هستند که به‌طور کامل غیرفعال شده‌اند، مانند واکسن‌های فلج اطفال و آنفلوانزا. علاوه بر این، واکسن‌های توکسوئید شامل سموم غیرفعال‌شده‌ای هستند که توسط باکتری‌ها تولید می‌شوند. نمونه‌هایی از این نوع واکسن‌ها، واکسن‌های دیفتری و کزاز هستند.

در سال‌های اخیر، با پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه فناوری، واکسن‌های نوترکیب و mRNA با استفاده از تکنولوژی‌های جدید تولید شده‌اند. این واکسن‌ها به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند که آنتی‌ژن‌های خاصی تولید کنند تا سیستم ایمنی بدن به آن‌ها پاسخ دهد. واکسن COVID-19 که در مدت‌زمان کوتاهی تولید و به‌سرعت در سطح جهانی توزیع شد، یکی از مهم‌ترین نمونه‌های این نوع واکسن‌ها به شمار می‌آید.

واکسن درمانی
Therapeutic vaccine

واکسن درمانی نوعی روش ایمنی درمانی است که پس از بروز بیماری تجویز می‌شود و با تحریک سیستم ایمنی، توانایی بدن را برای شناسایی و مقابله با پاتوژن‌ها یا سلول‌های تومور افزایش می‌دهد. برخلاف واکسن پیشگیرانه که برای جلوگیری از بروز بیماری به افراد سالم تجویز می‌شود، واکسن‌های درمانی به‌منظور درمان بیماران، طراحی می‌شوند.
انواع مختلفی از واکسن‌های درمانی شامل واکسن‌های مبتنی بر سلول‌های تومور، پپتیدها یا پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA)، سلول‌های دندریتیک و ناقل‌های ویروسی به کار گرفته شده‌اند.
در حال حاضر تعداد زیادی واکسن درمانی در مراحل مختلف توسعه وجود دارد. این واکسن‌ها عمدتاً برای عفونت‌های ویروسی مزمن و انواع سرطان‌ها استفاده می‌شوند.

واکسن‌های درمانی علیه بیماری‌های عفونی به‌منظور مقابله با عوامل عفونی خاص، مانند ویروس‌ها و باکتری‌ها که از قبل در بدن وجود دارند، طراحی شده‌اند. این واکسن‌ها از آنتی‌ژن‌ها یا پروتئین‌های ویژه‌ای که مختص پاتوژن هستند استفاده می‌کنند تا پاسخ سیستم ایمنی را در برابر این پاتوژن‌ها تقویت کنند و به ازبین‌رفتن این عوامل عفونی کمک کنند.

واکسن‌های درمانی در درمان عفونت‌های ویروسی مزمن مانند HIV و هپاتیت B و C نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند و می‌توانند به کنترل فاز نهفته ویروسی، کاهش بار ویروسی و بهبود سلامت بیماران کمک کنند.

واکسن‌های درمانی علیه سرطان نوعی از ایمونوتراپی هستند که برای تقویت سیستم ایمنی بدن در شناسایی و نابودکردن سلول‌های تومور در افرادی که به سرطان مبتلا شده‌اند، طراحی می‌شوند. این واکسن‌ها با معرفی آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور به سیستم ایمنی و فعال‌کردن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، به کنترل یا حذف سرطان کمک می‌کنند. انتخاب آنتی‌ژن منحصر به سلول‌های سرطانی که ایمنی‌زایی بالایی دارد، مرحله‌ای کلیدی است. این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند از آنتی‌ژن‌های مشترک تومور یا نئوآنتی‌ژن‌های منحصربه‌فرد بیمار (واکسن شخصی‌سازی‌شده)، انتخاب شوند.

پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری‌های زیستی و ایمنی‌درمانی، آینده امیدوارکننده‌ای برای واکسن‌های درمانی سرطان، به‌ویژه واکسن سرطان با پلتفرم mRNA نشان می‌دهد.

واژه‌نامه

- **آلفافولد:** یک مدل شبکه عصبی مبتنی بر یادگیری عمیق است. این مدل که توسط شرکت گوگل Deepmind توسعه‌یافته، قادر است تا با دریافت توالی آمینواسیدی ساختار سوم یک پروتئین را پیش‌بینی کند. این پیشرفت بزرگ در زیست‌شناسی مولکولی به محققان کمک می‌کند تا عملکرد پروتئین‌ها را بهتر درک کنند و در توسعه درمان‌های جدید نقش مهمی ایفا می‌کند.
- **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 درواقع 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» می‌نامند.
- **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.
- **ایمونوتراپی درون توموری:** رویکرد درمانی است که به صورت تزریق مستقیم عوامل تحریک‌کننده سیستم ایمنی به ضایعات توموری انجام می شود. هدف از انجام این روش، ایجاد پاسخ‌های ایمنی موضعی در محل تومور است؛ که می‌تواند منجر به ایمنی ضدتوموری سیستمیک نیز شود. بنابراین، با هدف قراردادن مستقیم تومورها، نه تنها کنترل موضعی را بهبود می‌بخشد، بلکه سمیت سیستمیک را نیز کاهش داده و آن را به یک استراتژی جذاب در مبارزه با سرطان تبدیل می‌کند.
- **بیومارکرهای مولکولی:** در مایعات بدن و بافت‌ها، یافت می شوند؛ یک شاخص قابل اندازه‌گیری از وضعیت یا شرایط بیولوژیکی خاص در سطح مولکولی هستند که شامل تجزیه و تحلیل طیف گسترده‌ای از مولکول‌های کوچک تا بزرگ، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها یا متابولیت‌ها می‌شوند. این دسته از نشانگرهای زیستی، فرآیندهای بیولوژیکی را منعکس کرده و می‌توانند اطلاعاتی در مورد رویدادهای سلولی، مکانیسم‌های بیماری یا حالت‌های فیزیولوژیکی ارائه دهند و به عنوان پارامترهای عینی و قابل سنجش در تحقیقات بیولوژیکی و ارزیابی‌های بالینی عمل کنند.
- **درخواست ثبت داروی جدید تحقیقاتی:** سندی جامع است که حاوی اطلاعات در زمینه‌های فارماکولوژی و سم‌شناسی حیوانی، اطلاعات تولید و کنترل کیفی، و پروتکل‌های بالینی و اطلاعات محققان است. این درخواست برای تأیید ایمنی، علمی بودن مطالعات، و صلاحیت محققان به FDA ارائه می‌شود. همچنین، تعهد به کسب رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان در کارآزمایی بالینی و رعایت الزامات قانونی از سوی پشتیبانان مالی پروژه در این درخواست ضروری است.
- **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 علوم اُمیکس (Omics) از جمله ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس به شکوفایی هر چه بیشتر علم زیست‌شناسی مصنوعی کمک کرده است.
- **ژن درمانی تالاسمی:** تالاسمی یک اختلال ژنتیکی خونی است که به دلیل جهش در ژن‌های هموگلوبین، تولید زنجیره‌های گلوبین غیرطبیعی یا ناکافی را باعث می‌شود. این بیماری به دو نوع اصلی آلفا و بتا تقسیم می‌شود که هر یک ناشی از نقص در تولید زنجیره‌های آلفا یا بتا گلوبین هستند. ژن‌درمانی β-Thalassemia که شایع‌ترین نوع تالاسمی است، با استفاده از ویرایشگرهای ژنی مانند CRISPR/Cas9، سایر سیستم‌های ویرایشی مبتنی بر کریسپر، یا روش‌های مبتنی بر ویروس انجام می‌شود. به این صورت که معمولاً با اعمال تغییرات یا جهش در نواحی تنظیمی ژن گاماگلوبین، بیان این ژن افزایش می‌یابد. این افزایش بیان، منجر به تولید گاماگلوبین بیشتر می‌شود که به‌جای بتاگلوبین در ساختار تترامر هموگلوبین قرار می‌گیرد و عملکرد هموگلوبین را در حمل اکسیژن بهبود می‌بخشد. پس از دریافت موفقیت آمیز ژن‌درمانی، فرد بیمار می‌تواند بدون نیاز به مصرف دارو، مانند افراد سالم به زندگی خود ادامه دهد.
- **سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های کشنده طبیعی:** (Natural killer [NK]) حامل گیرنده آنتی‌ژن کایمریک (CAR) یا به‌اختصار CAR-NK cell therapy، یک رویکرد نوآورانه در ایمونوتراپی سرطان است که از مهندسی سلول‌های کشنده طبیعی، برای هدف قرار دادن و ازبین‌بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. این درمان، کشندگی سلولی ذاتی سلول‌های NK را با تجهیز آنها به پروتئین‌های CAR و هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های مرتبط با سلول‌های بدخیم، افزایش می‌دهد. در حال حاضر، بیش از ۳۰ کارآزمایی بالینی، ایمنی و اثربخشی سلول‌درمانی CAR-NK را بررسی می‌کنند که عمدتاً بر روی بدخیمی‌های خونی مانند لوسمی و لنفوم متمرکز 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.
- **طراحی پروتئین:** یکی از شاخه‌های پیشرفته زیست‌فناوری است که با هدف مهندسی و تولید پروتئین‌هایی با ویژگی‌های ساختاری یا عملکردی جدید توسعه‌یافته است. این فناوری با بهره‌گیری از ابزارهای پیشرفته مانند مدل‌سازی کامپیوتری، طراحی ساختاری، و ویرایش ژنومی، امکان ایجاد پروتئین‌هایی بهینه را برای کاربردهای گوناگون در حوزه‌هایی نظیر پزشکی، صنعت، و محیط‌زیست فراهم می‌کند. طراحی پروتئین شامل اصلاح و دستکاری پروتئین‌های طبیعی یا تولید پروتئین‌های مصنوعی است که در طبیعت وجود ندارند و به‌طور خاص برای اهداف مشخصی طراحی می‌شوند.

- **کلونینگ گیبسون:** تولید سریع، دقیق و آسان یک مولکول DNA کاملاً مهروموم شده دو رشته‌ای است که می‌تواند به‌عنوان الگو برای PCR، RCA یا دیگر کاربردهای زیست‌شناسی مولکولی، از جمله انتقال مستقیم به باکتری، استفاده شود. با کلون‌سازی گیبسون می‌توان یک یا چند قطعه DNA را در هر موقعیتی از وکتور خطی قرار داد و به وجود مکان‌های محدودکننده در یک توالی خاص برای سنتز یا شبیه‌سازی متکی نبود؛ بنابراین، کاربر کنترل کاملی بر آنچه که مونتاژ شده است دارد و می‌توان از قراردادن توالی اضافی ناخواسته، اجتناب کند. این روش فرآیند کلون‌سازی را در یک ظرف، در مدت زمانی کوتاه و با دقت بالا انجام می‌دهد و به دلیل سهولت استفاده، انعطاف‌پذیری و مناسب‌بودن آن برای قطعات بزرگ، به‌سرعت در جامعه زیست‌شناسی مصنوعی جا بازکرده است.
- **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.
- **مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی:** نوعی روش درمانی برای سرطان هستند که با تقویت پاسخ ایمنی بدن در برابر تومورها، عمل می‌کنند. این داروها پروتئین‌های خاصی را روی سلول‌های ایمنی یا سرطانی هدف قرار می‌دهند که به طور معمول به عنوان نقاط بازرسی برای تنظیم سیستم ایمنی عمل می‌کنند. با مسدود کردن این پروتئین‌ها، ICIs می‌توانند مانع از فرار تومورها از شناسایی و تخریب توسط سیستم ایمنی شوند. به طورکلی، ICIs یک پیشرفت امیدوارکننده در زمینه ایمونوتراپی سرطان به شمار می‌آیند. با تایید آنتی‌بادی مونوکلونال Ipilimumab به عنوان اولین مهارکننده ایمنی در سال ۲۰۱۱، عصر جدیدی در درمان سرطان آغاز شد. مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی در درمان انواع مختلف سرطان از جمله ملانوما، سرطان ریه و سرطان مثانه کارایی قابل توجهی نشان داده‌اند. با این حال، ممکن است منجر به عوارض جانبی مرتبط با سیستم ایمنی شوند، زیرا پاسخ ایمنی افزایش‌یافته گاهی می‌تواند به بافت‌های سالم نیز آسیب برساند.
- **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 20 تا کمتر از 1000 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 می‌کند.
- **واکسن پیشگیرانه:** به‌عنوان یکی از ابزارهای اساسی در ارتقای سلامت عمومی و پیشگیری از ابتلا به بیماری‌ها شناخته می‌شود. این واکسن‌ها با تحریک سیستم ایمنی بدن، به افراد کمک می‌کنند تا در برابر طیف وسیعی از عفونت‌ها، از جمله بیماری‌های ویروسی، باکتریایی و حتی برخی بیماری‌های ناشی از انگل‌ها، ایمنی پیدا کنند. هدف اصلی واکسن‌های پیشگیرانه، کاهش شیوع بیماری‌ها و پیشگیری از بروز عوارض شدید و مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها است. برای اینکه واکسن‌های پیشگیرانه به‌طور مؤثر عمل کنند، باید پیش از مواجهه با عوامل بیماری‌زا تجویز شوند. این امر اهمیت برنامه‌ریزی دقیق برای واکسیناسیون را آشکار می‌کند تا افراد از ابتلا به بیماری‌ها محافظت شوند و سلامت عمومی جامعه حفظ گردد.
- **واکسن درمانی:** نوعی روش ایمنی درمانی است که پس از بروز بیماری تجویز می‌شود و با تحریک سیستم ایمنی، توانایی بدن را برای شناسایی و مقابله با پاتوژن‌ها یا سلول‌های توموری افزایش می‌دهد. برخلاف واکسن پیشگیرانه که برای جلوگیری از بروز بیماری به افراد سالم تجویز می‌شود، واکسن‌های درمانی به‌منظور درمان بیماران، طراحی می‌شوند. انواع مختلفی از واکسن‌های درمانی شامل واکسن‌های مبتنی بر سلول‌های توموری، پپتیدها یا پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA)، سلول‌های دندریتیک و ناقل‌های ویروسی به کارگرفته شده‌اند. در حال حاضر تعداد زیادی واکسن درمانی در مراحل مختلف توسعه وجود دارد. این واکسن‌ها عمدتاً برای عفونت‌های ویروسی مزمن و انواع سرطان‌ها استفاده می‌شوند.
- **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 2019 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.
- **ویرایشگر باز:** این ابزار از دو پروتئین به‌هم‌چسبیده کریسپر و دآمیناز کمک می‌گیرد. کریسپر، دآمیناز را به ناحیه خاصی از ژنوم که حاوی جهش است، هدایت می‌کند. در آن ناحیه، دآمیناز باز موردنظر را اصلاح‌کرده و تغییر تک نوکلئوتیدی را به حالت درست بر می‌گرداند. ویرایش باز سبب می‌شود تا اثرات مخرب جهش خنثی گردیده و ژن موردنظر فعالیت درست خود را از سر گیرد؛ فرایندی که باعث بهبود یا درمان کامل بیماری تا آخر عمر می‌شود. «ویرایش باز» توانایی درمان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی، از جمله بیماری‌های اشاره‌شده را به پزشکان می‌دهد تا بتوانند بیماران را با تنها یک‌بار تزریق دارو درمان کنند. علاوه بر این، «ویرایش باز» به محققان زیست‌شناسی کمک می‌کند تا با ایجاد تغییرهای اختصاصی در سطح یک باز، ژن دلخواه را تغییر داده و بینش‌های جدیدی راجع به عملکرد ژن‌ها و تنظیم‌های زیستی پیدا کنند.

- **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.

- **ویروس‌های انکولیتیک:** ویروس‌هایی هستند که به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را آلوده و تخریب می‌کنند. این ویروس‌ها با تکثیر درون سلول‌های سرطانی، باعث مرگ آن‌ها و آزادسازی ویروس‌های جدید می‌شوند که به تخریب سلول‌های توموری باقی‌مانده کمک می‌کنند. این ویروس‌ها به‌عنوان یک روش نوین در درمان سرطان موردتوجه قرار گرفته‌اند. ویروس‌های انکولیتیک به دلیل توانایی‌شان در هدف‌گیری سلول‌های سرطانی بدون آسیب به سلول‌های سالم، به‌عنوان یک ابزار قدرتمند در درمان‌های ضدسرطانی شناخته می‌شوند.

- **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