

RENAP
ACADEMY

Nucleic Acid
Medicine Journal

November 2025 ۱۴۰۴
Issue 30 شماره ۳۰

پزشکے نوین

مبتنے برنوکلیک اسید

بازگشت یوریکاز، احیای ژنی کهن؛ کنترل
اسید اوریک و تجمع چربی کبد با CRISPR

اعلام نتایج کارآزمایی بالینی برای ژن درمانی
قلبی؛ AB1002 شرکت AskBio، امیدی
برای بیماران نارسایی احتقانی قلب

درمان ژنی CRISPR-Cas9 برای کاهش
کلسترول؛ کاهش پایدار LDL و تری گلیسرید
در دیس لیپیدمی مقاوم



In broken echoes,
strength finds its song



الكرخي

RENAP
ACADEMY
آر. این. پی. اے. ایم. یو.
شماره ۳۰

پزشکے نوین

مبتنے پرنوکلٹیک اسید

صاحب امتیاز

شرکت درمان گستر رنپ

مدیر مسئول

وحید خدامی

سردبیر

مسلم صدقی

مدیر هنری

مصطفی سیف جمالی

هیئت تحریریه

مبینا پورمرورفرد

حسین صالحی شادکامی

سمیه امیدی

عرفان افشارمقدم

معصومه علی محمدی

مهسا پویا

پریسا صحرانورد

مهرک زارع

سعیده برومندیه

امیر محمد محمدی آرا

سعیده میلانی

محمدامین جبل عاملی

عبدالوهاب تفلپسچی

احمدرضا شاپورزاده

سجاد یاری وند

ساناز صدقی اصفهانی

مبینا دارابی

سعید جعفرخانی

یاسمین تبری

به نام نگارگر سیمای زیبای حیات

دانش این روزها تنها راه تفسیر زیست نیست؛ ابزار شکل دادن دوباره به آن است. هر پیشرفتی که ثبت می‌شود، پنجره‌ای تازه به این معناست که می‌توان بیماری‌هایی را که دهه‌ها از دسترس درمانگران گریزان بوده‌اند، با رویکردی دقیق‌تر و هدفمندتر به چالش کشید. ماهنامه «رناپ» نیز با همین نگاه، روایت‌گر دگرگونی‌هایی است که آینده‌ی درمان را از مسیر ژنتیک و زیست‌فناوری بازتعریف می‌کنند.

در این شماره، سه یافته برجسته در زیست‌پزشکی را مرور می‌کنیم؛ سه روندی که هریک لایه‌ای از ظرفیت‌های فناوری زیستی و RNA را آشکارتر می‌کند.

نخست، نتایج کارآزمایی انسانی ویرایش ژن با سامانه CRISPR-Cas9 است که با هدف غیرفعال‌سازی ANGPTL3 انجام شده و کاهش چشمگیر و پایدار چربی خون را تنها با یک دوز تزریقی نشان می‌دهد؛ گامی که مفهوم «درمان ژنتیکی با ماندگاری بالا» را از فرضیه به واقعیت نزدیک می‌کند.

در ادامه، موفقیت نسبی ژن‌درمانی (AAV2i8 I1c) AB 1002 در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که با انتقال ژن I-1c به سلول‌های عضله قلب، عملکرد پمپ SERCA2a را تقویت و چرخه کلسیم را بهبود می‌بخشد. این نخستین کارآزمایی انسانی نشان داد درمان از نظر ایمنی قابل‌تحمل بوده و علائم بالینی بیماران بهبود یافته‌اند؛ یافته‌ای که مسیر مرحله دوم آزمایش بالینی GenePHIT را هموار می‌کند و نشانه‌ای از بازگشت محتاطانه اما امیدوارکننده ژن‌درمانی قلب است.

و در نهایت، به پژوهشی می‌پردازیم که یکی از ژن‌های حذف‌شده‌ی انسان در سیر تکامل را دوباره فعال کرده است: یوریکاز. بازگرداندن این ژن نه تنها سطح اسید اوریک را مهار می‌کند، بلکه روند چربی‌زایی کبد را نیز تغییر می‌دهد — نشانه‌ای از اینکه گاهی پاسخ بیماری‌های امروز در احیای همان سازوکارهای فراموش‌شده‌ی دیروز نهفته است.

آنچه در این شماره می‌خوانید، بازتابی است از تازه‌ترین دستاوردهای زیست‌پزشکی؛ از درمان‌های ژنی و رویکردهای مبتنی بر RNA تا نوآوری‌هایی که چشم‌انداز پزشکی فردا را بازتعریف می‌کنند.

با سپاس
مسلم صدقی
آذرماه ۱۴۰۴

فهرست

۴۶

بازگشت یوریکاز، احیای ژنی کهن؛
کنترل اسید اوریک و تجمع چربی
کبد با CRISPR

۴۵

اعلام نتایج کارآزمایی بالینی برای
ژن درمانی قلبی؛ AB-1002 شرکت
AskBio، امیدی برای بیماران نارسایی
احتقانی قلب

۴۵

درمان ژنی CRISPR-Cas9 برای
کاهش کلسترول؛ کاهش پایدار LDL و
تری گلیسرید در دیس لیپیدمی مقاوم

واکسن پیشگیرانه

پایش کیفیت

نانوفناوری و تحویل دارو

ایمنی درمانی

تضمین کیفیت و رگولاتوری

ژن درمانی

تولید

مهندسی پروتئین/بیوانفورماتیک

مهندسی ژنتیک

بیوانفورماتیک

تشخیص

چه موضوعاتی را در این شماره خواهید یافت؟

آیا CMV، واکسن mRNA را شکست داد؟	۶
بهبود کمی سازی میزان کپسوله شدن RNA در نانوذرات لیپیدی: جایگزین های مناسب برای Triton X-100 در سنجش RiboGreen	۷
نانونیدل های سیلیکونی متخلخل: پلی نوآورانه میان دستگاه های پزشکی و انتقال ژنتیکی دقیق	۸
تعیین مقدار سریع و دقیق RNA در نانوذرات لیپیدی با استفاده از طیف سنجی فرابنفش / مرئی بدون پراکندگی	۹
وقتی مادر شدن، سیستم ایمنی را قوی تر می کند: نقش سلول های T خاطره ای مقیم بافتی در محافظت ایمنی پس از بارداری و شیردهی	۱۰
لیپیدهای شاخه دار مختل کننده اندوزوم (BEND) واسطه ای برای تحویل mRNA و کمپلکس ریبونوکلوئوپروتئینی CRISPR-Cas9 جهت ویرایش ژن در کبد و مهندسی سلول های T	۱۱
از مهارت تا استاندارد: نقش آموزش و تضمین کیفیت در به کارگیری بالینی ATMP ها	۱۲
پیشرفت های روش ویرایش باز در درمان بیماری ناشنوایی غیر سندرومی اتوزومال غالب ۱۵	۱۳
طراحی و ارائه یک پروتکل مقیاس پذیر برای تولید برون تنی سلول های NK انسانی دارای گیرنده آنتی ژن کایمریک (CAR)	۱۴
آشکارسازی ناهمگونی ساختاری نانوذرات لیپیدی RNA با بررسی بیوفیزیک محلول	۱۵
نانوذرات لیپیدی مشتق از آمینوفوسفونات بستری نوین برای انتقال RNA حلقوی و بازیابی عملکرد پس از آسیب نخاعی	۱۶
روش بهبود یافته ترکیبی-تقاربی برای برچسب گذاری، تعاملات پروتئین با RNA های منفرد را شناسایی می کند	۱۷
استفاده از شبه مولکول اینترلوکین-۲۱ جهت ایمنی درمانی سرطان	۱۸
نقش میکروگلیا در ارتباط محور میکروبیوتا-روده-مغز	۱۹
انتقال هدفمند mRNA با اصلاح نقطه 5' و افزایش کارایی ترجمه مستقل از کلاهک	۲۰
سنجش جامع نوار جریان جانبی برای کنترل کیفیت واکسن mRNA در محل در تولید غیرمتمرکز	۲۱
نانوذرات لیپیدی یونیزه شونده مبتنی بر کوآنزیم Q10 و فیبر کوتاه: راهکاری نوین برای بهبود درمان mRNA و بازگردانی عملکرد سلولی در بیماری های دژنراتیو	۲۲
انتقال اختصاصی mRNA به سلول ها از طریق نانوذرات لیپیدی مجهز به نانوبادی	۲۳
درمان ویرایش ژنی اختصاصی عضلات از طریق ذرات شبه ویروسی هدایت شده توسط فوزوژن های پستانداران	۲۴
چت کردن با سلول ها: تحلیل داده های تک سلولی تنها با پرسیدن از هوش مصنوعی	۲۵
تقویت تشخیص RNA ویروس با آزمایش نوین CARRD مبتنی بر سیستم CRISPR-Cas13a آنتی تگ در دمای اتاق	۲۶
ویرایش چندگانه ناحیه تنظیمی BCL11a برای درمان بیماری گلبول قرمز داسی شکل	۲۷
تحویل موضعی mRNA VEGF-A با LNP حاوی DOPE، راهبردی مؤثر برای القای آنژیوژنز و تسریع ترمیم زخم	۲۸
نانوذرات لیپیدی فنیله دار با هدفگیری اختصاصی مفصل مچ پا برای انتقال miR-709-z در درمان آرتریت روماتوئید	۲۹
طراحی و کاربرد لیپیدهای تیوسوکسینیماید یونیزه شونده با اتصال دهنده دوظرفیتی در انتقال و ویرایش ژن	۳۰
غربالگری پرسرعت برون تنی و درون تنی نانوذرات لیپیدی برای انتقال اسیدهای نوکلئیک به مغز	۳۱
واکسن های mRNA ویروس SARS-CoV-2، پاسخ تومورها به ایمونوتراپی را افزایش می دهند	۳۲

پزشکی دقیق و شخصی ● بالین نگار ● در بالین ● کارآزمایی بالینی

گزارش یک مورد سندرم ژوبرت مرتبط با CSPP1 با تظاهر متابولیک غیرمعمول	۳۴	بالین نگار
گزارش یک مورد Harlequin Ichthyosis ناشی از جهش نادر c.6353C>G در ژن ABCA12 با استفاده از توالی یابی اگزوم کامل	۳۵	
تکارتوس (Tecartus TM): محصول سلول درمانی پیشرفته با کاربرد در درمان لوسمی لنفوبلاستی حاد پیش ساز سلول B عودکننده یا مقاوم به درمان در بزرگسالان	۳۷	در بالین
پگاپتانیب (Pegaptanib): آپتامر مهارکننده VEGF برای درمان دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (نوع نئوواسکولار)	۳۸	
کارآزمایی بالینی فاز II/III برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی لیزوکابتازن مارالئوسل (Liso-cel) در بزرگسالان مبتلا به لنفوم سلول B بزرگ عودکننده یا مقاوم به درمان	۴۰	کارآزمایی بالینی
کارآزمایی بالینی فاز I ویرایش ژن ANGPTL3 با استفاده از CRISPR-Cas9 مبتنی بر نانوذرات لیپیدی در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی مقاوم به درمان	۴۱	
کارآزمایی بالینی فاز II/III واکسن سیتومگالوویروس (CMV) مبتنی بر mRNA (mRNA-1647) در نوجوانان و جوانان ۹ تا ۲۵ ساله (مطالعه CMVibe)	۴۲	
کارآزمایی بالینی فاز ۳ تصادفی سازی و دوسوکور شده نوسینرسن (Nusinersen) در اتروفی عضلانی نخاعی با آغاز شیرخوارگی	۴۳	

واکسن پیشگیرانه

مسلم صدقی

آیا CMV، واکسن mRNA را شکست داد؟

هدف بگیرد. RNA ابزار است، نه معجزه! اما همین ابزار، اگر درست هدایت شود، هنوز می‌تواند قواعد بازی را عوض کند.

شاید نسل بعدی واکسن‌ها باید چیزی بیش از توالی و کد باشند — نوعی طراحی ایمنی‌شناختی جدید که بافت، مسیر، و حافظه را همزمان

در یک پاسخ کوتاه باید گفت نه. واقعیت این است که شکست در این پروژه، از آن واکسن نبود؛ بلکه یادآوری از سوی ویروسی بود که بهتر از ما سازوکار ایمنی را می‌شناسد.

واکسن mRNA-1647 مدرنا یکی از پیشرفته‌ترین تلاش‌ها برای مهار سیتومگالوویروس است — شش آنتی‌ژن کلیدی در یک نانوذره‌ی لیپیدی، برای بستن راه‌های ورود ویروس به دو نوع سلول هدف: فیروبلاست‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال. طراحی از نظر مهندسی مولکولی و ایمنی‌زایی خیره‌کننده است، اما CMV صرفاً ویروسی نیست که با تیتراژ آنتی‌بادی مغلوب شود.

در نتایج فاز ۳، واکسن توانست پاسخ‌های آنتی‌بادی قوی ایجاد کند، ولی عفونت ادامه یافت. این همان جایی است که زیست‌شناسی، فناوری را به چالش می‌کشد.

به عبارتی؛ CMV استاد بقا در خاموشی است: با مهار MHC، غیرفعال کردن مسیرهای اینترفرونی و گریز از نظارت NK‌ها، از دید سیستم ایمنی پنهان می‌ماند. بخش مهمی از چرخه‌اش درون سلول می‌گذرد، جایی که هیچ آنتی‌بادی‌ای به آن دسترسی ندارد.

برای مهار چنین ویروسی، ایمنی بافت‌محور لازم است؛ حضور سلول‌های T حافظه‌ای در بافت‌های مخاطی و تولید IgA در درگاه‌های ورود. تزریق عضلانی LNP‌ها، اگرچه پاسخ سیستمیک قدرتمندی می‌دهد، اما ایمنی موضعی را به‌سختی القا می‌کند.

خطا شاید در هدف باشد، نه در ابزار.

پیشگیری از عفونت اولیه مادران کاری تقریباً غیرممکن است؛ CMV می‌تواند بارها فعال و خاموش شود. شاید زمان آن رسیده که هدف کارآزمایی‌ها از «جلوگیری از عفونت» به کاهش انتقال مادرزادی، کاهش بار ویروسی در نوزادان، یا کنترل فعال‌سازی مجدد در بیماران پیوندی تغییر کند.

پلتفرم mRNA در این میان نه شکست خورد و نه عقب نشست. برعکس، باز هم نشان داد که فناوری می‌تواند دقیق، ایمن و مقیاس‌پذیر باشد. آنچه هنوز به آن نرسیده‌ایم، درک لایه‌به‌لایه‌ای از ویروسی است که یاد گرفته بی‌صدا بماند و در دیدگان سیستم ایمنی زندگی کند.



<https://www.modernatx.com/en-US/media-center/all-media/blogs/phase-3-cmv-vaccine-readout-reflections>

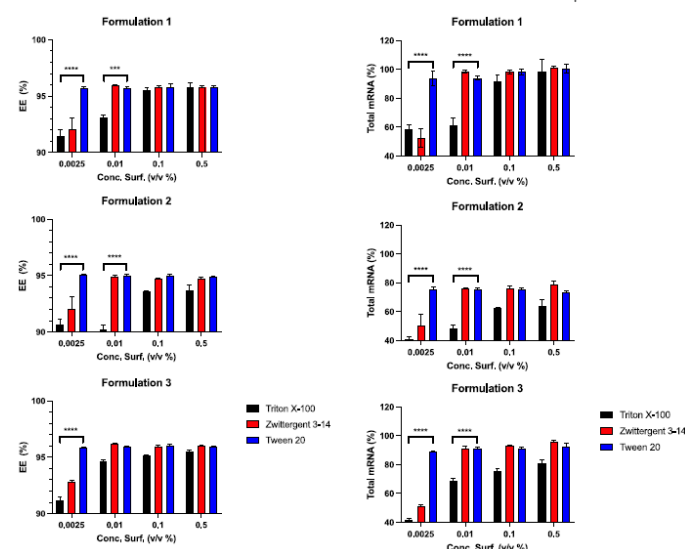
<https://www.biopharmadive.com/news/moderna-cytomegalovirus-vaccine-study-failure/803560/>

https://www.nationalcmv.org/cmv-research/blog/october-2025/update-on-moderna-s-cmv-vaccine-trial-results?utm_source=chatgpt.com

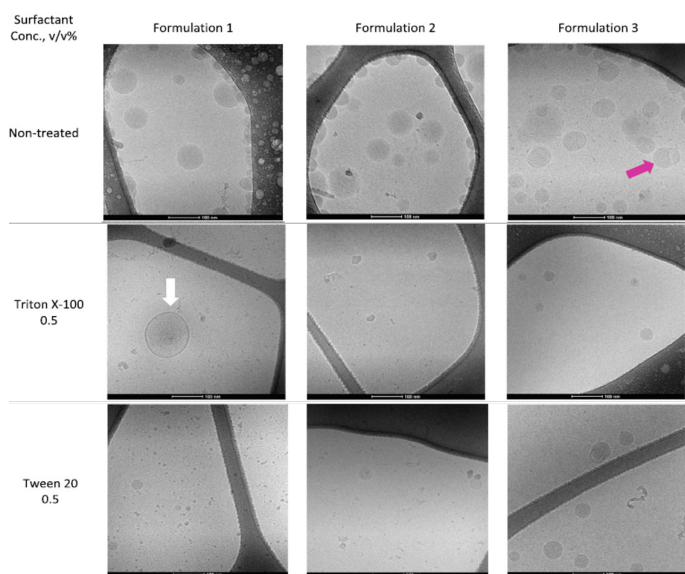
بهبود کمی سازی میزان کپسوله شدن RNA در نانوذرات لیپیدی: جایگزین های مناسب برای Triton X-100 در سنجش RiboGreen

می‌شدند، شود. علاوه بر مورد قبلی باید این نکته نیز مورد توجه واقع شود که جایگزینی Tween 20 با Triton X-100 با کاهش مصرف سورفکتانت می‌تواند از جنبه اقتصادی و نیز خطرات زیستی بسیار کمتر Tween 20 نسبت به Triton X-100 حائز اهمیت باشد.

تصویراً: مقایسه تاثیر سورفکتانت های مختلف بر روی هر سه نوع فرمولاسیون بکار برده شده در این مطالعه به منظور بررسی میزان RNA کل و نیز بررسی میزان کپسوله شدن RNA در نانو ذره لیپیدی بدست آمده.



تصویر ۲: مقایسه تصویر بدست آمده از Cryo-TEM بعد و قبل از انکوباسیون فرمولاسیون های مختلف با Tween و 0.5% v/v Triton X-100. (فلش های صورتی و سفید رنگ نشانگر LNP ها می باشند)



به منظور تعیین کارایی کپسوله شدن RNA (EE) در درون نانو ذرات لیپیدی (LNPs)، از آزمون RiboGreen به طور گسترده ای استفاده می‌شود. در این آزمون، معمولاً از سورفکتانت Tri-X-100 برای آزادسازی RNA از LNPs استفاده می‌شود. اما باید بدانیم که Triton X-100 دارای اثرات زیان‌آور برای سلامت انسان و محیط‌زیست است. بنابراین دلیل نیاز به جایگزین‌های پایدار و ایمن برای این سورفکتانت وجود دارد. در این پژوهش، در کنار Triton X-100، سه سورفکتانت Brij 93، Zwittergent 3-14 و Tween 20 مورد بررسی قرار گرفتند. به علاوه در کنار این چهار سورفکتانت، از سه فرمولاسیون متفاوت (فرمول اول: SM-102;DPSC;Chol;DG-PEG2000 فرمول دوم: SM-102;DOPE;Chol; DMG-PEG2000 سوم: C12-200;DSPC;Chol;DMG-PEG2000) برای تهیه LNP ها استفاده گردید. سپس هر چهار سورفکتانت از نظر توانایی در حل کردن نانوذرات و آزادسازی mRNA برای شناسایی توسط رنگ RiboGreen مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنین آزمون‌های تکمیلی شامل HPLC و میکروسکوپی الکترونی (Cryo-TEM) برای بررسی تاثیر این سورفکتانت ها بر روی ساختار LNPs انجام شد.

سورفکتانت Tween 20 می‌تواند بهترین جایگزین برای Triton X-100 باشد

نتایج این پژوهش نشان داد که فارغ از فرمولاسیون LNP شامل چه ترکیباتی باشد، سورفکتانت های Zwittergent 3-14 و به ویژه Tween 20 در غلظت‌های مختلف قادر به آزادسازی مؤثر mRNA از LNPs هستند. هم چنین براساس نتایج بدست آمده در این مطالعه Tween 20 به علت CMC یا غلظت بحرانی میسل سازی کمتر از Triton X-100، در غلظت‌های پایین (۰/۰۲۵٪) کارایی مشابه یا حتی بیشتر از Triton X-100 در غلظت بالا (۰/۵٪) از خود نشان داد. از سوی دیگر، اما سورفکتانت Brij 93 عملکرد ضعیف‌تری نسبت به سایر سورفکتانت‌ها داشت. هم چنین مقایسه نتایج آزمون RiboGreen با HPLC نشان داد که Tween 20 مقادیر دقیق‌تری از mRNA آزاد شده را ارائه می‌دهد و از این نظر مناسب ترین سورفکتانت برای مطالعه میزان EE می باشد.

استفاده از Tween 20 به جای Triton X-100

به طور کلی می‌توان نتیجه گیری نمود که استفاده از Tween 20 به عنوان جایگزین Triton X-100 در آزمون RiboGreen می‌تواند باعث

نانونیدل‌های سیلیکونی متخلخل: پلی نوآورانه میان دستگاه‌های پزشکی و انتقال ژنتیکی دقیق

نانوفناوری و تحویل دارو

مهرک زارع

نانومقیاس کاملاً غیرتهاجمی، یکنواخت و ایمن است. این فناوری، نمونه‌ای از چگونگی ترکیب نانومهندسی با طراحی پزشکی کاربردی است: گامی مؤثر به سوی دستگاه‌های درمانی هوشمند برای تحویل موضعی ژن و دارو، درمان‌های ترمیمی بدون ویروس و پایش زیستی زنده در سطح سلول و بافت.

کاربرد در بافت و مدل زنده (in vivo)

در گام بعد، بانداژهای تجاری حاوی نانونیدل روی پوست موش زنده قرار گرفتند. این چسب‌ها به خوبی با انحنای پوست تطبیق یافته و انتقال یکنواخت پلاسمیدهای فلورسانت را در سطح وسیعی از بافت بدون ایجاد التهاب یا تخریب ساختاری در پوست انجام دادند. تصویربرداری NIR و نتایج هیستوپاتولوژی نشان داد که تزریق

نانونیدل‌های سیلیکونی متخلخل می‌توانند با حداقل فاصله با سلول‌ها و بافت‌ها ارتباط برقرار کنند تا دارورسانی درون سلولی با توان عملیاتی بالا انجام شود. معمولاً دستگاه‌های نانونیدل سفت، صاف و مات هستند که استفاده از آنها را برای کاربردهای موضعی در کلینیک محدود می‌کند. تیمی از دانشمندان در مطالعه‌ی حاضر موفق شدند نانونیدل‌های سیلیکونی متخلخل (pSi nanoneedles) را به‌طور مستقیم در انواع دستگاه‌های پزشکی انعطاف‌پذیر و زیست‌تخریب‌پذیر از جمله بانداژ، لایه‌های هیدروژلی، لوله‌های کاتتر و حتی لنزهای تماسی به صورت یکپارچه قرار دهند. این دستاورد، راهی تازه برای انتقال موضعی و غیرتهاجمی اسیدهای نوکلئیک DNA، mRNA و RNAهای درمانی (به بافت‌های زنده گشوده است).

ساخت نانونیدل‌ها

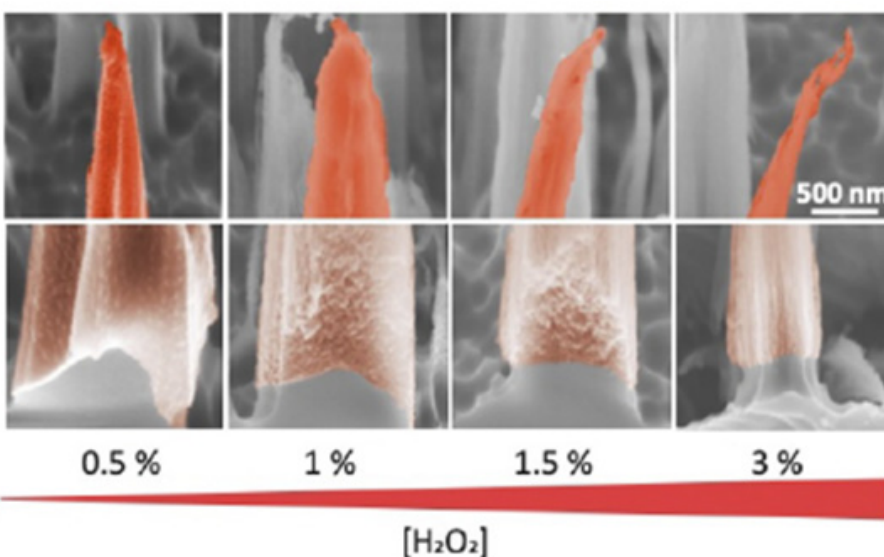
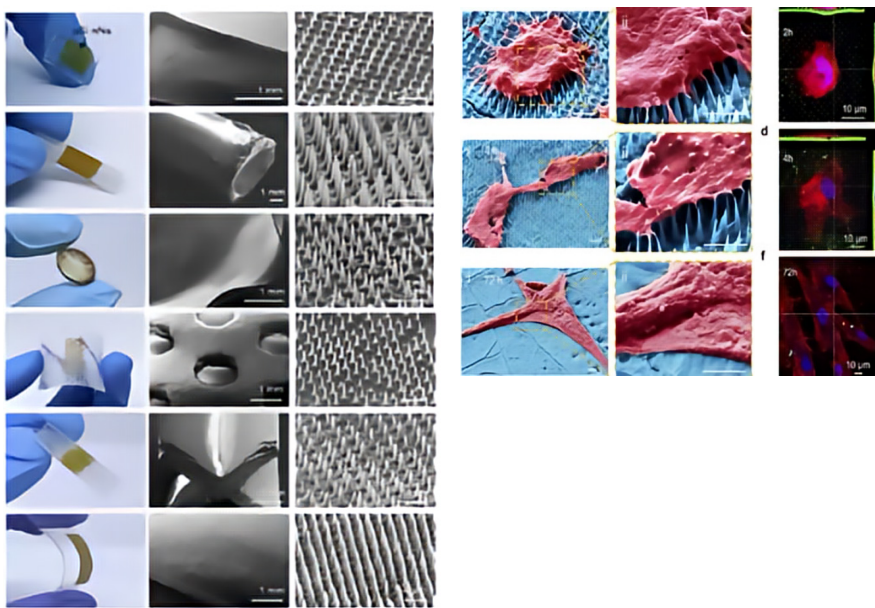
نیدل‌ها با استفاده از لیتوگرافی نوری، زدایش شیمیایی به کمک فلز (MACE) و زدایش باواکنش یونی (RIE) تولید شدند. تنظیم پارامترهایی مانند غلظت H_2O_2 و توان RF امکان کنترل دقیق هندسه، تیزی نوک، و تخلخل ساختار را فراهم کرد. نانونیدل‌های حاصل دارای سطح تماس بالا، قابلیت بارگذاری مؤثر مواد ژنتیکی، و زیست‌تخریب‌پذیری کنترل‌شده بودند.

انتقال به بسترهای مختلف

پژوهشگران روشی سریع و مطمئن برای انتقال آرایه‌های نانونیدل از ویفر سیلیکونی به بسترهای متنوع توسعه دادند. با استفاده از لایه‌های پشتیبان و چسب‌های محلول در آب، نانونیدل‌ها بدون آسیب و در مقیاس سانتی‌متری روی پلیمرهای انعطاف‌پذیر مانند PDMS یا PLA منتقل شدند. این بسترها ضمن حفظ خاصیت مکانیکی خود، امکان شفافیت اپتیکی بالا را نیز برای تصویربرداری زنده از برهم‌کنش سلول نانونیدل فراهم کردند.

کاربرد روی سلول‌ها (in vitro)

آزمایش‌های کشت سلولی نشان داد که نانونیدل‌های ادغام‌شده در PDMS می‌توانند mRNA کدکنده GFP را با کارایی بالای ۸۰ تا ۹۰ درصد به سلول‌های فیبروبلاست انسانی منتقل کنند؛ کارایی‌ای که بسیار بیشتر از روش‌های شیمیایی (مانند لیپوفکتامین) است. سلول‌ها زنده مانده و به خوبی بر سطح نانونیدل‌ها رشد کردند.



تعیین مقدار سریع و دقیق RNA در نانوذرات لیپیدی با استفاده از طیف‌سنجی فرابنفش / مرئی بدون پراکندگی

نمونه را بعداً برای DLS یا سایر آزمون‌ها استفاده کرد.

در این مطالعه روش SFAS را با استفاده از یک دستگاه CloudSpec spectrophotometer تجاری‌شده توسط Marama Labs پیاده‌سازی کردند. اعتبارسنجی روش ابتدا با نمونه‌های کنترل، RNA خالص (بدون پراکندگی) و LNP خالی (تقریباً بدون جذب در ۲۶۰ نانومتر) انجام شد. طیف جذب RNA با طیف خاموشی آن منطبق بود و ضریب خاموشی مؤثر (ε برای RNA در آب / بافر) داده‌ها برآورد شد. سپس با مخلوط کردن LNP خالی و LNP‌های حامل mRNA نشان داده شد که SFAS حتی وقتی OD پراکندگی در ۲۶۰ نانومتر تا ۰.۶ می‌رسد نیز طیف RNA را با خطای $\geq 5\%$ بازایی می‌کند. آزمون خطی روی ۹ رقت / ترکیب مختلف mRNA-LNP نشان داد غلظت‌های مشتق‌شده از OD260 با مقدار تعیین شده همبستگی عالی دارند ($R^2 \approx 0.9986$) و تکرارپذیری ۱-۱.۵٪ است.

طیفی به دست می‌آید که صرفاً مربوط به جذب است و از پراکندگی مستقل است. این طیف با کالیبراسیون دقیق به طیف واقعی جذب تبدیل می‌شود به این ترتیب می‌توان مستقیماً مقدار RNA در LNP‌ها را بدون نیاز به استخراج یا تخریب ساختار نانوذره اندازه گرفت.

مزیت‌های اصلی SFAS

- استقلال از پراکندگی نور: برای نخستین بار می‌توان RNA داخل LNP را بدون تخریب یا استخراج اندازه گرفت.
- سرعت بالا: کل فرآیند در کمتر از ۲ دقیقه انجام می‌شود.
- دقت و تکرارپذیری بسیار بالا ($\approx 1.5\%$ Precision) بدون نیاز به مواد شیمیایی یا کیت گران قیمت
- فقط از یک اسپکتروفتومتر مجهز به integrating sphere استفاده می‌شود.
- چون LNP تخریب نمی‌شود، می‌توان همان

نانوذرات لیپیدی (LNPs) امروزه مهم‌ترین حامل برای انتقال RNA و DNA به سلول‌ها محسوب می‌شوند. این نانوذرات با محافظت از RNA در برابر تخریب و فراهم کردن ورود مؤثر به سلول، نقش کلیدی در فناوری‌های mRNA vaccine مانند واکسن‌های COVID-19 دارند. ترکیب لیپیدها، نسبت اجزا، نوع RNA و شرایط ساخت LNP مستقیماً بر ویژگی‌هایی مثل اندازه ذره، کارایی بارگیری، پایداری و راندمان انتقال ژن تأثیر می‌گذارد. بنابراین اندازه‌گیری دقیق مقدار RNA در داخل LNP‌ها برای کنترل کیفیت و توسعه فرمولاسیون حیاتی است.

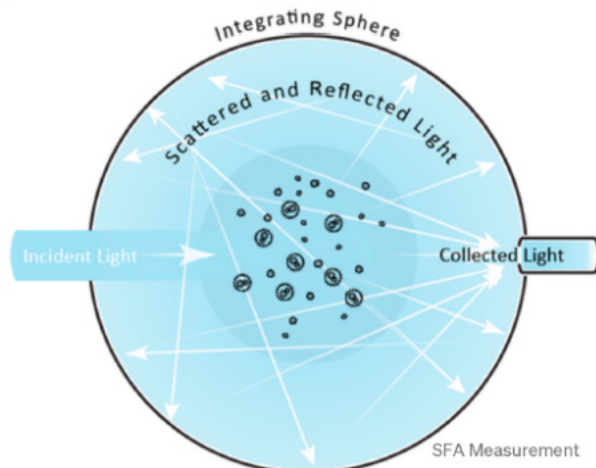
روش استاندارد برای سنجش RNA آزاد، UV/Vis Spectroscopy در طول موج 260 نانومتر است. اما در مورد LNP‌ها، نور شدیداً پراکنده می‌شود و تداخل پراکندگی با جذب نور که باعث می‌شود روش UV/Vis معمولی دقیق نباشد.

- روش‌های جایگزین مانند: RiboGreen fluorescence assay نیازمند تخریب غشا با سورفکتانت
- LC-MS/MS یا HPLC
- Capillary electrophoresis

دقیق‌تر نیستند یا آماده‌سازی طولانی و پرهزینه دارند و ممکن است بخشی از RNA در مراحل استخراج از بین برود.

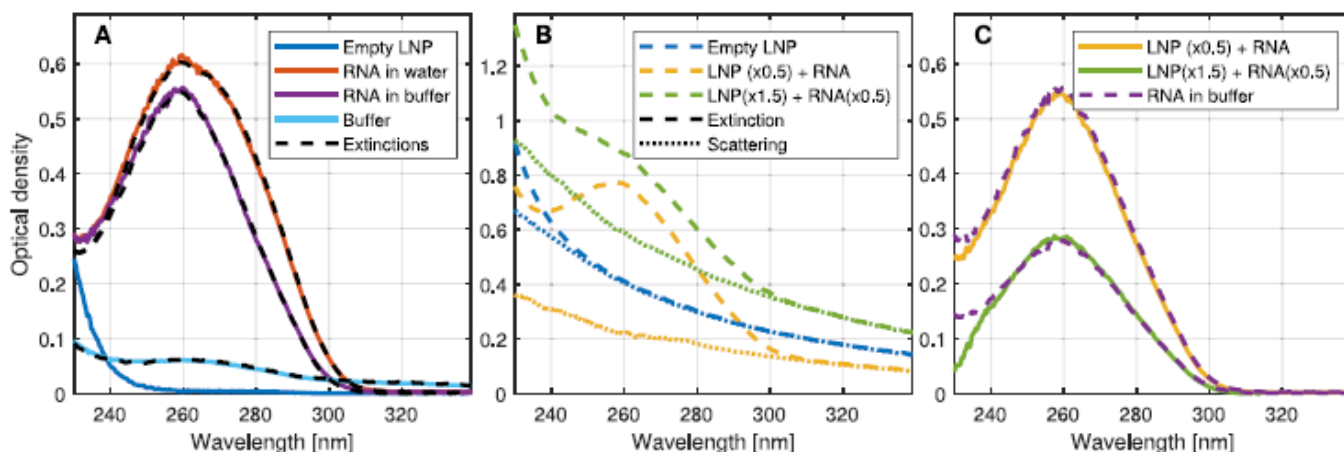
این مطالعه، روشی تازه و بسیار ساده به نام Scatter-Free Absorption Spectroscopy (SFAS) پیشنهاد می‌کند که بر پایه‌ی طیف‌سنجی جذب در کره‌ی یکپارچه (Integrating Sphere) است. این روش، از کره‌ای با دیواره‌های بازتابی (PTFE) استفاده می‌شود که نمونه در مرکز آن قرار می‌گیرد. نور عبوری از نمونه در داخل کره به صورت چندباره بازتاب می‌شود و در نهایت،

شکل ۱: کره‌ای با دیواره‌های بازتابی



شکل ۲:

- (A) طیف‌های جذبی SM102 LNP خالی و mRNA1 در آب و بافر. (B) طیف‌های خاموشی (خط چین) و پراکندگی (نقطه چین) برای مخلوط‌های SM102 LNP خالی و mRNA1 با مقادیر مختلف. (C) طیف‌های جذبی برای مخلوط‌های مورد B پس از تفريق جذب LNP خالی.



Le Ru EC, Bottger R, Andrews D, Baumhof P, Rakonjac JV, Laufersky G, Darby BL. Rapid and Accurate Quantification of RNA in Lipid Nanoparticles by Scatter-Free UV/Visible Spectroscopy. Nano Letters. 2025 Apr 8;25(16):6813-9.

ایمنی درمانی

مهسا پویا

وقتی مادر شدن، سیستم ایمنی را قوی‌تر می‌کند: نقش سلول‌های T خاطره‌ای مقیم بافتی در محافظت ایمنی پس از بارداری و شیردهی

اهمیت حیاتی آنها در کنترل رشد تومور را نشان می‌دهد. در نمونه‌های انسانی نیز، زنان شیرده و زایمان‌کرده دارای تومورهای بی‌نفوذ ایمنی بیشتر، بیان ژنی فعال‌تر و پیش‌آگهی بهتر بودند.

چشم‌انداز تازه برای پیشگیری و درمان

این پژوهش چشم‌اندازی نو از تعامل فیزیولوژی تولیدمثل و سیستم ایمنی ارائه می‌دهد. یافته‌ها نشان می‌دهد بازآرایی ایمنی ناشی از بارداری و شیردهی نه تنها یک پدیده محافظتی طبیعی است، بلکه می‌تواند کارایی درمان‌های ایمنی‌محور مانند مهارکننده‌های نقاط کنترلی را افزایش دهد. از این رو، پژوهشگران تأکید می‌کنند ثبت دقیق سابقه بارداری و شیردهی در کارآزمایی‌های بالینی آینده ضروری است تا بتوان راهبردهای نوین برای توسعه درمان‌های هدفمند و پیشگیرانه بر اساس «ایمنی طبیعی دوران مادری» فراهم نمود.

پستان، مدل‌های دقیق حیوانی و دو کوهورت انسانی بزرگ در مالزی و استرالیا انجام شد. نمونه‌های انسانی با روش‌های فلوسیتومتری، توالی‌یابی RNA و تحلیل پروتئومیک بررسی شدند تا ارتباط میان سابقه بارداری، شیردهی و ویژگی‌های ایمنی پستان روشن شود. در مدل‌های موشی، پژوهشگران چرخه کامل بارداری، شیردهی و بازگشت بافت پستان پس از قطع شیردهی به حالت پیش از بارداری (involution) را بررسی کردند تا تغییرات ایمنی ناشی از هر مرحله مشخص شود.

یافته‌های کلیدی؛ نقش حیاتی سلول‌های CD8⁺ در ایمنی ضد تومور

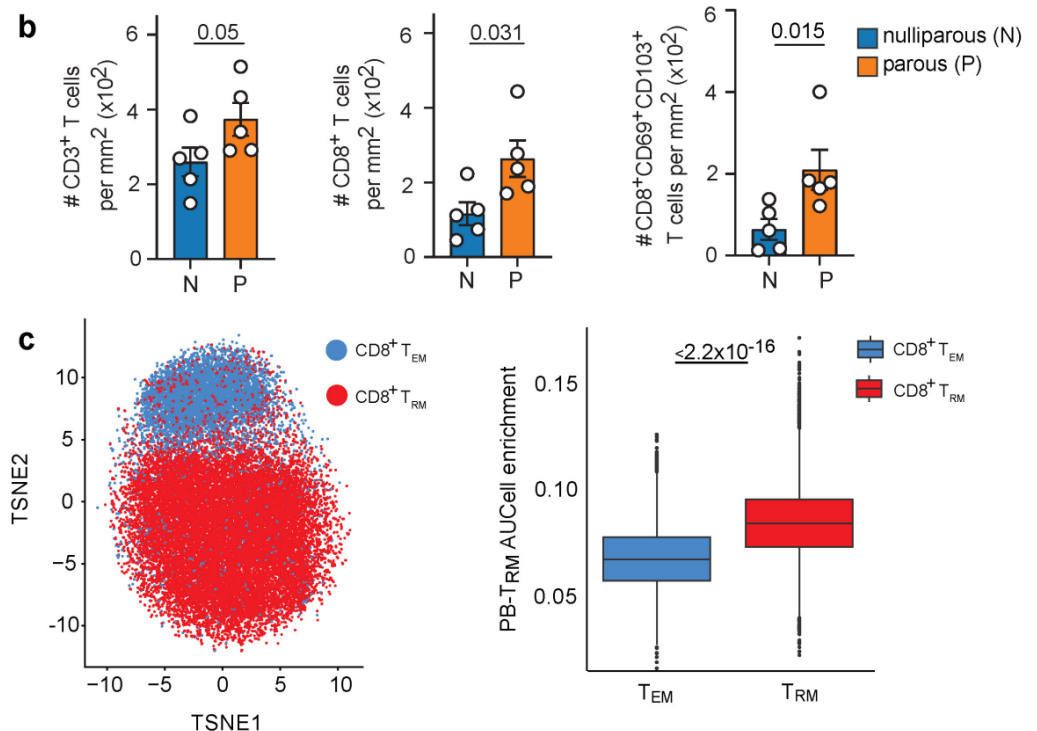
نتایج نشان دادند که تنها پس از تکمیل چرخه کامل بارداری و شیردهی، تعداد و فعالیت سلول‌های CD8⁺ TRM در بافت پستان به طور چشمگیری افزایش می‌یابد و رشد تومور مهار می‌شود. حذف یا غیرفعال‌سازی این سلول‌ها موجب از بین رفتن اثر محافظتی شد که

ایمنی مادری؛ کلید طبیعی محافظت در برابر سرطان پستان

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که بارداری و شیردهی با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان، به ویژه نوع تهاجمی سه‌گانه منفی (TNBC) ارتباط دارند، اما سازوکار این اثر محافظتی تا مدت‌ها ناشناخته مانده بود. پژوهش جدیدی که در مجله Nature منتشر شده است، برای نخستین بار نشان می‌دهد که بارداری و شیردهی موجب تجمع طولانی‌مدت سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8⁺) با فنوتیپ سلول‌های خاطره مقیم بافتی (TRM) در بافت پستان می‌شود؛ سلول‌هایی که سال‌ها پس از آخرین زایمان در بافت باقی می‌مانند و نقش فعالی در شناسایی و از بین بردن سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند.

طراحی چندلایه؛ از مدل حیوانی تا شواهد انسانی

این مطالعه با استفاده از داده‌های تک‌سلولی حاصل از حدود یک میلیون سلول طبیعی



رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی،
افزایش قابل توجه سلول‌های
CD3⁺ و CD8⁺، از جمله سلول‌های
شبه TRM با فنوتیپ
CD8⁺CD69⁺CD103⁺، در بافت
پستان زنان چندزا در مقایسه با
زنان بدون سابقه بارداری را تأیید
می‌کند.

لیپیدهای شاخه دار مختل کننده اندوزوم (BEND) واسطه‌ای برای تحویل mRNA و کمپلکس ریونوکلئوپروتئینی CRISPR-Cas9 جهت ویرایش ژن در کبد و مهندسی سلول‌های T

انتهای زنجیره موجب نفوذ عمیق‌تر در غشای اندوزومی و افزایش توانایی در ایجاد اختلال در دولایه فسفولیپیدی می‌شود، که در نهایت منجر به فرار مؤثرتر mRNA از اندوزوم و افزایش ترجمه پروتئین می‌شود.

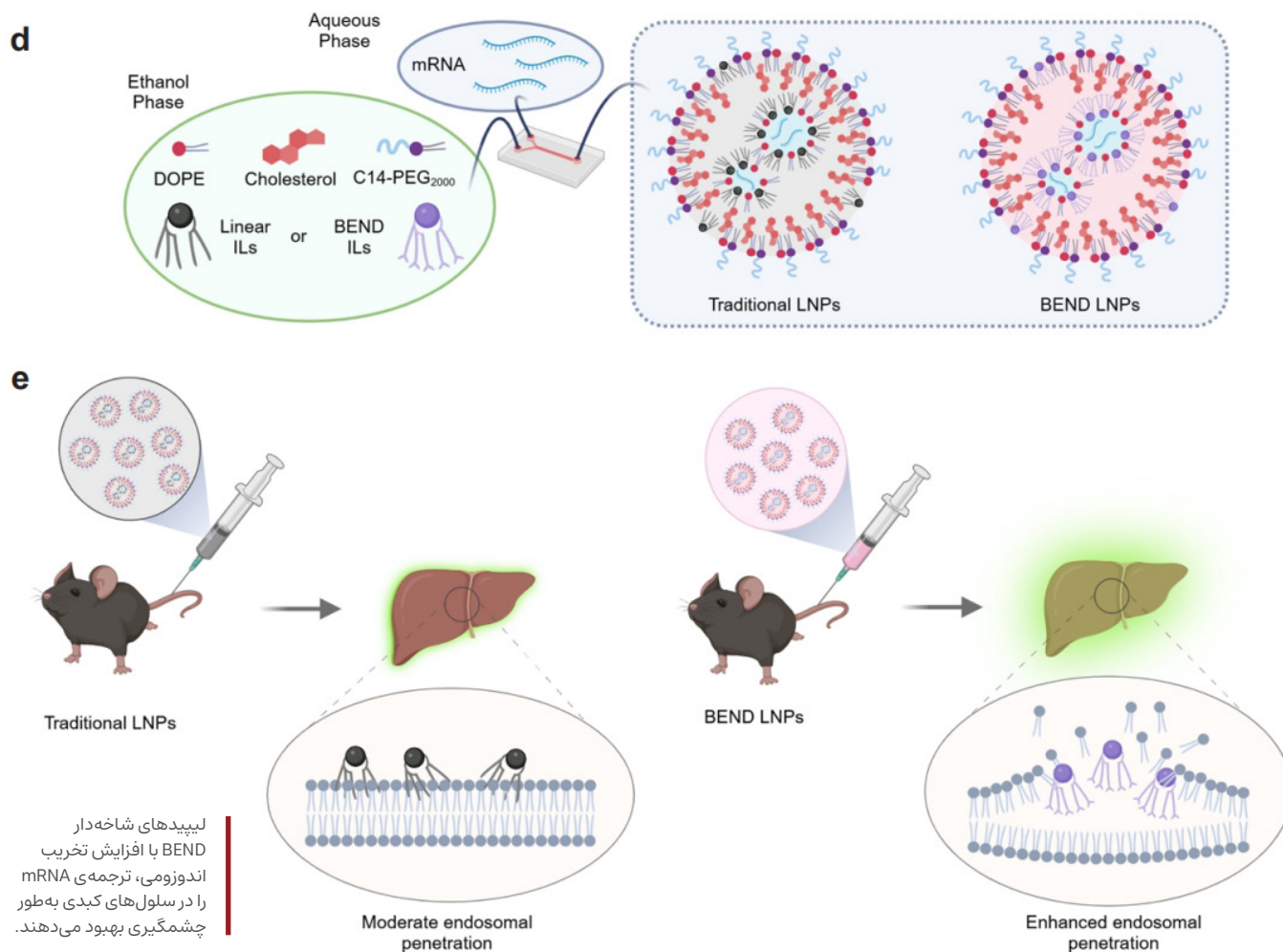
جالب آن‌که این بهبود عملکردی بدون تغییر قابل توجه در ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی ذرات (مانند اندازه و بار سطحی) حاصل شد، که نشان می‌دهد اثر شاخه دار شدن مستقیماً به مرحله فرار اندوزومی مرتبط است. آزمایش‌های *in vivo* نیز نشان دادند که LNP های حاوی BEND توانایی بالاتری در انتقال mRNA و کمپلکس Cas9-RNP به کبد دارند و ترانسفکشن مؤثرتری در سلول‌های T ایجاد می‌کنند. در مجموع، این مطالعه با معرفی رویکردی جدید در طراحی و سنتز لیپیدهای شاخه دار، چارچوبی مکانیکی برای توسعه نسل بعدی LNP ها ارائه می‌دهد که می‌تواند کارایی درمان‌های مبتنی بر mRNA و ویرایش ژن را به‌طور چشمگیری افزایش دهد.

(ionizable lipid; IL) که حیاتی‌ترین جزء برای تحویل mRNA است. این لیپید نقش‌های متعددی دارد؛ از جمله بارگیری و احاطه mRNA در ذره، تعیین تمایل بافتی از طریق تشکیل protein corona در بدن، و تسهیل فرار از اندوزوم که یکی از مهم‌ترین موانع در تحویل مؤثر داروهای نوکلئیک‌اسیدی است.

در این پژوهش، محققان با تمرکز بر ساختار لیپید یونیزه‌شونده و برای غلبه بر محدودیت‌های ساختاری آنها که اغلب خطی و تجاری هستند، نوع جدیدی از لیپیدهای یونیزه‌شونده با شاخه‌های انتهایی طراحی کردند که با Branched Endosomal Disruptor ILs نام گرفت. بدین منظور روشی ساده و کم‌هزینه توسعه داده شد تا لیپیدهایی با شاخه‌های انتهایی متنوع و طول‌های مختلف زنجیره ساخته شود. بررسی‌های مکانیکی با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و مدل‌های مصنوعی اندوزوم نشان داد که شاخه دار شدن

از زمان کشف mRNA، تلاش‌های زیادی برای توسعه داروهای مبتنی بر mRNA به دلیل مزایای گسترده آن مانند عدم توانایی ادغام در ژنوم و امکان استفاده از دوزهای پایین‌تر دارو نسبت به داروهای بر پایه پروتئین، صورت گرفته است. با این حال اولین تأیید FDA برای یک داروی mRNA در سال ۲۰۲۰ انجام شد. این تأخیر در موفقیت بالینی به دلیل دشواری در تحویل mRNA است؛ زیرا این مولکول به سرعت در جریان خون تجزیه می‌شود، به دلیل بار منفی ذاتی خود نمی‌تواند بدون کمک از غشای پلاسمایی عبور کند و می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ناخواسته‌ای را برانگیزد. اصلاح ساختار RNA و همزمان پیشرفت‌هایی در زمینه نانو تکنولوژی به ویژه تولید و توسعه نانوذرات لیپیدی یا LNP ها، منجر به جهش بزرگی در این صنعت شد.

در ساختار کلاسیک LNP چهار جزء اصلی وجود دارد: کلسترول، یک لیپید PEGylated، یک فسفولیپید و لیپید یونیزه‌شونده



از مهارت تا استاندارد: نقش آموزش و تضمین کیفیت در به کارگیری بالینی ATMP ها

تضمین کیفیت و رگولاتوری

یاسمن تبری

از ایمنی و کارایی ATMP ها را تشکیل می‌دهد. پیچیدگی مواد زیستی و روش‌های عملیاتی این محصولات مستلزم شناسایی، ارزیابی و کنترل ریسک‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت است. برای مثال برنامه آموزش زیست‌فناوری کالج Austin آموزش‌های مختلفی ارائه می‌دهد. در آخر، با توجه به این که کمی سازی داده‌ها در این بررسی‌ها بسیار دشوار است، ارزیابی کمی اثربخشی نظام‌های کیفیت بسیار دشوار خواهد شد. عوامل ساختاری، اجرایی و پیامدی متعددی در مدیریت واقعی ATMP ها نقش دارند که سنجش جامع آن‌ها نیازمند شاخص‌های استاندارد و ابزارهای پایش مستمر است. همچنین، تمرکز مطالعات بر داده‌های یک کشور ممکن است نمایندگی جهانی نتایج را محدود کرده باشد. آینده پژوهش باید با گسترش دامنه جغرافیایی و توسعه ابزارهای مقایسه‌ای مبتنی بر شواهد، چشم‌انداز کامل‌تری از نظام‌های کیفیت ارائه دهد.

وجود نیروی انسانی ماهر و چندرشته‌ای است. این حوزه به دانش عمیق در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، بیوانفورماتیک، انکولوژی، هماتولوژی و پزشکی بازساختی نیاز دارد. با گسترش کاربرد ATMP ها در بالین، آموزش و آمادگی کارکنان درمانی اهمیت فزاینده‌ای یافته است. پژوهش‌ها بر لزوم طراحی برنامه‌های آموزشی اولیه برای تیم درمان تأکید دارند که تجربه‌های واقعی را با آموزش نظری در زمینه‌های اخلاق، امور مقرراتی و زنجیره تأمین ترکیب کند. داروسازان نیز باید در زمینه آماده‌سازی و ایمنی داروهای ژنی با تیم‌های چندرشته‌ای همکاری کنند. در سطح فنی، رعایت کامل اصول GMP نیازمند دقت بالا و دانش کافی اپراتورهای تولید درباره فرآیند و محصول است. برای پاسخ به این نیاز، بیمارستان‌ها و مراکز تولید باید دوره‌های آموزشی تخصصی داخلی یا مشترک با شرکت‌های سازنده برگزار کنند. در کنار تضمین کیفیت، مدیریت مبتنی بر ریسک بخش مهمی

تضمین کیفیت در زمینه پژوهش، توسعه و به‌کارگیری محصولات پیشرفته درمانی پزشکی در بیمارستان‌ها مستلزم رعایت مقررات ملی، سیاست‌ها و راهنماهای فنی الزامی و همچنین استانداردهای اختیاری است که در مجموع ساختار یک سامانه پیچیده مدیریت کیفیت را تشکیل می‌دهند. نهادهای قانون‌گذار از جمله FDA و EMA، راهنماهای متعددی را برای مدیریت چرخه کامل عمر ATMP ها منتشر کرده‌اند؛ این راهنماها بر طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی، تولید و انتقال سلول‌ها، کنترل شرایط افراد مورد مطالعه و اطمینان از صحت داده‌ها تمرکز دارند. راهنماهای FDA و EMA بر موضوعاتی چون جلوگیری از آلودگی متقاطع، کنترل مواد اولیه و رعایت الزامات GMP در تولید بیمارستانی تأکید دارند. راهنماهای PIC/S نیز کنترل از منابع سلولی تا مراحل نهایی آزمون را در دو بخش تنظیم کرده‌اند. در کشورهای آسیایی نیز قوانین ویژه‌ای برای نظارت وضع شده است. اجرای موفق ATMPs در بیمارستان‌ها مستلزم

عناصر مدیریت کیفیت بالینی محصولات درمانی پیشرفته (ATMPs) در محیط‌های بیمارستانی

Elements of clinical quality management of ATMPs in hospital settings



پیشرفت های روش ویرایش باز در درمان بیماری ناشنوایی غیر سندرومی اتوزومال غالب ۱۵

ماه پایدار ماند. علاوه بر این، درمان توانست محل قرارگیری پروتئین POU4F3 را که در اثر جهش در سیتوپلاسم گیر افتاده بود، به هسته سلول بازگرداند و همچنین منجر به حفظ و بقای بیشتر سلول های مژک گوش داخلی در مقایسه با موش های درمان نشده گردید.

بررسی های جامع ایمنی، از جمله توانایی کل ژنوم (WGS) نشان داد که این روش فعالیت خارج از هدف (off-target) بسیار ناچیزی دارد. همچنین تزریق ویروس به موش های سالم هیچ گونه اثر منفی بر شنوایی، تعادل یا سلامت عمومی آنها نداشت. البته، این درمان در موش های هموزیگوت (که هر دو نسخه ژن را معیوب داشتند) مؤثر نبود، زیرا سلول های مژک آنها قبل از شروع درمان به طور کامل از بین رفته بود.

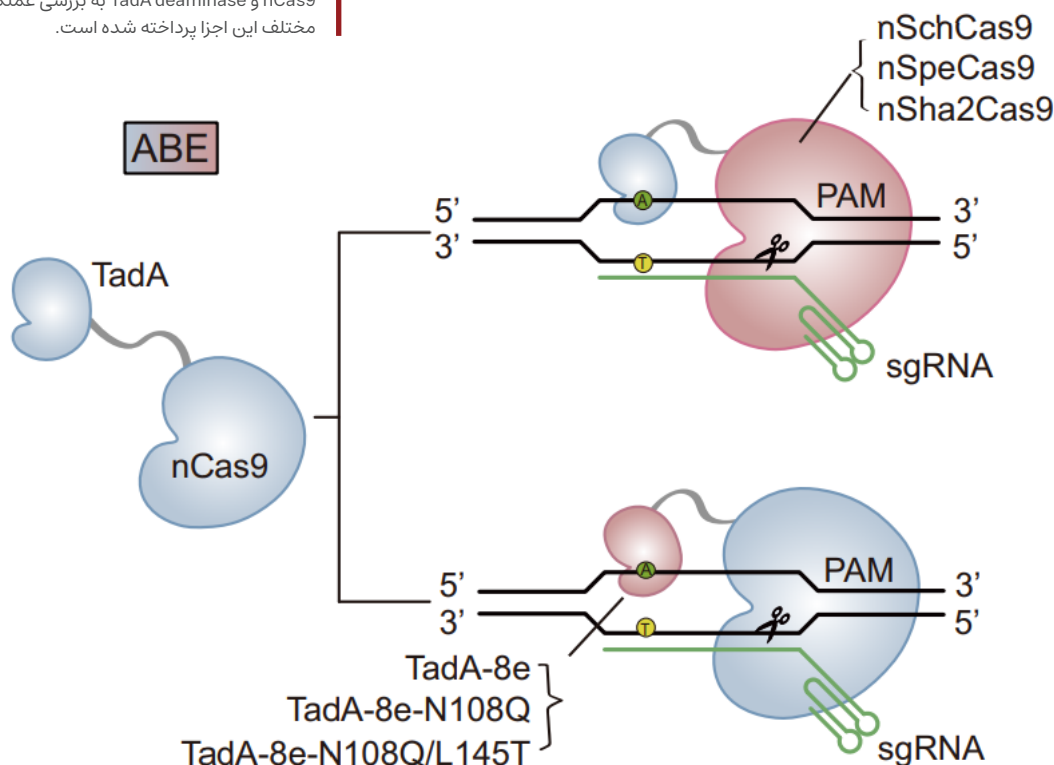
در مجموع، این مطالعه یک استراتژی درمانی مبتنی بر ویرایش باز *in vivo* را با موفقیت برای DFNA15 ارائه می دهد و پتانسیل ابزار SchABE8e را برای درمان این نوع ناشنوایی و سایر بیماری های ژنتیکی مشابه نشان می دهد.

(تا 48.5 % *in vitro*) و بیشترین دقت را با کمترین میزان ویرایش های ناخواسته (bystander editing) در محل هدف دارد. از آنجایی که اندازه این ویرایشگر برای بسته بندی در یک وکتور ویروسی (AAV) بزرگ بود، محققان از یک سیستم دوگانه AAV (با سروتیپ Anc80L65 که سلول های مژک را به خوبی آلوده می کند) استفاده کردند. در این سیستم، پروتئین SchABE8e به دو قسمت تقسیم شد و با استفاده از مکانیزم "split-intein" پس از ورود به سلول هدف، دوباره به هم متصل و فعال می شد.

تزریق این سیستم دوگانه به گوش داخلی موش های نوزاد مبتلا (P1-3) منجر به نتایج قابل توجهی شد. ویرایش موفقیت آمیز ژن جهش یافته در سطح cDNA با میانگین ۱۴/۲٪ (و حداکثر ۳۰/۴٪) مشاهده شد. موش های تحت درمان، بازیابی شنوایی تقریباً کاملی (به ویژه در فرکانس های پایین و متوسط) نشان دادند که آستانه شنوایی آنها مشابه موش های سالم (WT) بود. این بهبودی حداقل به مدت چهار

ناشنوایی ارثی ناشی از جهش های ژنتیکی، یک چالش پزشکی بزرگ است. یکی از انواع آن، ناشنوایی غیر سندرومی اتوزومال غالب ۱۵ (DFNA15) به دلیل جهش در ژن POU4F3 ایجاد می شود. این جهش معمولاً (c.337C > T) یک کدون پایان (stop codon) زودرس ایجاد می کند که منجر به تولید پروتئین ناقص، اختلال در عملکرد سلول های مژک گوش داخلی و در نهایت ناشنوایی پیش رونده می شود. در حال حاضر هیچ درمان بالینی مؤثری برای DFNA15 وجود ندارد. پژوهشگران ابتدا یک مدل موش (Pou4f3WT/Q113) ایجاد کردند که علائم بالینی DFNA15 انسانی، از جمله کاهش شنوایی پیش رونده پس از تولد و تخریب سلول های مژک را شبیه سازی می کند. سپس، آنها برای تصحیح این جهش، "ویرایشگرهای باز آدنین" (ABEs) مختلفی را توسعه داده و غربالگری کردند. آنها دریافتند که ترکیبی خاص، به نام SchABE8e-sgRNA3 (شامل یک نوع Cas9 بهینه سازی شده به نام nSchCas9 و آنزیم TadA-8e) بالاترین کارایی

اجزاء مهم فرایند ویرایش باز در آزمایشات ژنتیکی، در این پیوهش با تغییر مهم ترین اعضا این فرایند یعنی nCas9 و TadA deaminase به بررسی عملکرد انواع مختلف این اجزا پرداخته شده است.



طراحی و ارائه یک پروتکل مقیاس‌پذیر برای تولید برون‌تنی سلول‌های NK انسانی دارای گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (CAR)

تولید

محمد امین جبل عاملی

لنتی‌ویروسی انجام می‌شود؛ تکنیک‌هایی مانند پوشش سطحی با retronectin و فرآیند اسپین‌وکولاسیون برای افزایش نرخ ترانسداکسیون به کار می‌روند. مرحله تکثیر (expansion) حساس‌ترین بخش است: سلول‌های ترانسدوس شده در محیط‌های حاوی سایتوکاین‌های IL-2، IL-15، IL-21 و IL-2 به مدت ۱۰-۱۴ روز کشت می‌شوند. برای دستیابی به بازده بالا و حفظ زنده‌مانی در چگالی‌های زیاد از سیستم‌های گاز-پذیر مانند G-Rex استفاده می‌شود که امکان رشد طولانی و کارآمد سلولی را فراهم می‌کند. (شکل ۲)

محصول نهایی پیش از استفاده یا فریز در نیتروژن مایع، تحت آزمون‌های کنترل کیفیت قرار می‌گیرد: بررسی زنده‌مانی، خلوص سلولی (CD3-CD56+)، درصد بیان CAR (فلوسیتومتری)، و آزمون‌های عملکردی شامل کشندگی در برابر سلول‌های هدف (cytotoxicity assays)، اندازه‌گیری دگرانولاسیون (CD107a) و تعیین ترشح سایتوکاین‌ها (TNF- α ، IFN- γ). علاوه بر این، معیارهای پذیرش مرحله‌ای برای زنده‌مانی و عملکرد تعریف می‌شوند تا ایمنی و اثربخشی تضمین شود.

به‌طور کلی، فرآیند تولید CAR-NK ترکیبی از فناوری‌های زیستی پیشرفته، مهندسی ژنتیک، و کنترل کیفی دقیق است که از مرحله جداسازی سلول‌های خون تا تولید محصول نهایی ادامه می‌یابد. پیشرفت‌های اخیر در بهینه‌سازی این مراحل، زمینه را برای تولید گسترده و بالینی سلول‌های CAR-NK به‌عنوان درمان‌های ایمن، مقرون‌به‌صرفه و قابل دسترس فراهم کرده است.

در سال‌های اخیر، سلول‌درمانی پیشرفت زیادی در درمان سرطان داشته و یکی از روش‌های نوین آن استفاده از سلول‌های کشنده طبیعی مهندسی‌شده (CAR-NK) است. این سلول‌ها با ترکیب توانایی ذاتی نابود کردن سلول‌های سرطانی و گیرنده‌های خاص برای شناسایی هدف، می‌توانند به‌صورت محصولات آماده مصرف (off-the-shelf) تولید و سریع در اختیار بیماران قرار گیرند.

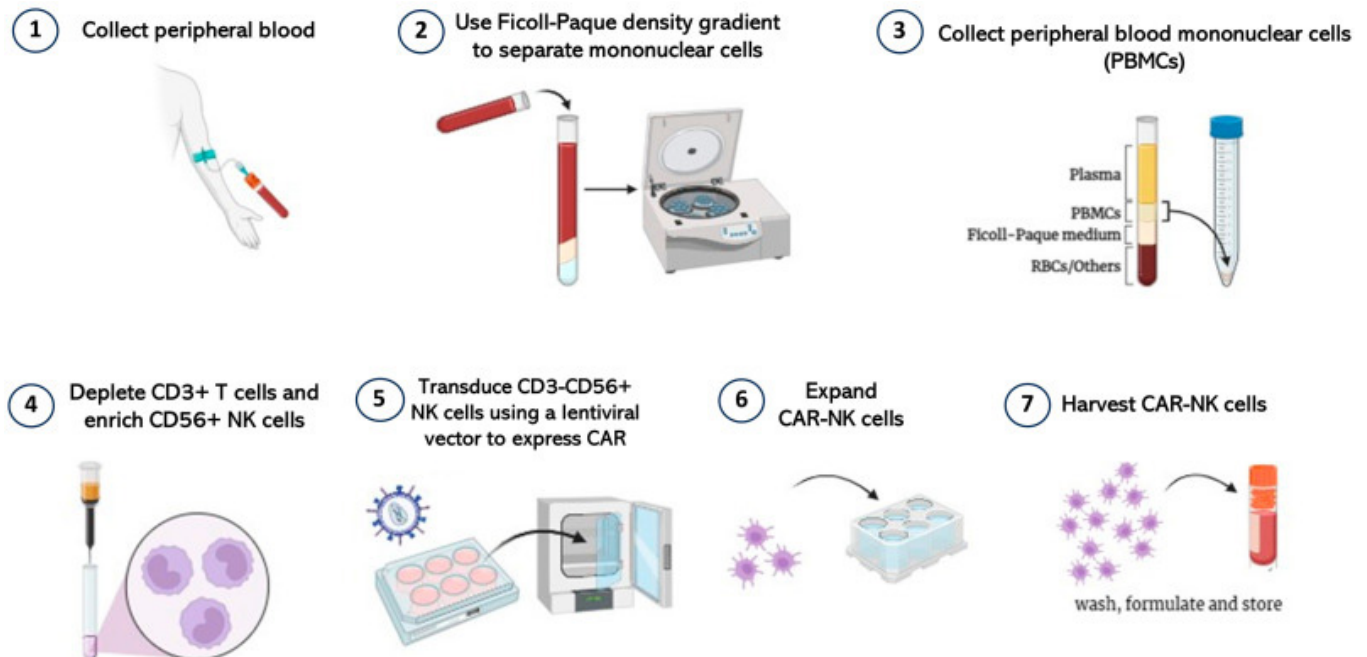
تولید سلول‌های CAR-NK به‌صورت برون‌تنی با چند مرحله مشخص آغاز می‌شود: ابتدا از خون محیطی، سلول‌های تک‌هسته‌ای (PBMCs) با استفاده از گرادیان چگالی Ficoll-Paque جدا می‌شوند؛ در این مرحله نمونه‌ی رقیق‌شده تحت سانتریفیوژ قرار گرفته و لایه‌ی حاوی PBMC بین پلاسما و فیکول جمع‌آوری می‌گردد. پس از شست‌وشوهای پی‌درپی برای حذف پلاسما و پلاکت‌ها، نوبت به خالص‌سازی سلول‌های NK می‌رسد: با روش‌های ایمونومغناطیسی ابتدا سلول‌های CD3+ حذف (depletion) و سپس سلول‌های CD56+ غنی‌سازی می‌شوند تا خلوص $\geq 90\%$ حاصل گردد؛ این گام کلیدی کیفیت نهایی محصول را تعیین می‌کند.

پس از جداسازی، سلول‌های NK فعال‌سازی می‌شوند که می‌تواند به‌صورت «feeder-cell-based» (کشت مشترک با سلول‌های تغذیه‌کننده مانند K562) یا «feeder-free» (محرك‌های شیمیایی مانند PMA/Ionomycin) انجام شود. فعال‌سازی مناسب باعث افزایش کارایی انتقال ژن می‌شود. انتقال ژن CAR معمولاً با وکتور



شکل ۲: پلتفرم تولید G-Rex[®] که به‌طور ویژه برای تولید سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های خونساز طراحی شده است.

شکل ۱: شماتیک مراحل تولید ex vivo سلول‌های CAR-NK انسانی با استفاده از خون محیطی



<https://doi.org/10.1038/s41592-025-02782-4>

آشکارسازی ناهمگونی ساختاری نانوذرات لیپیدی RNA با بررسی بیوفیزیک محلول

ایمنی می باشد. پژوهشگران قصد دارند کتابخانه‌ای بزرگ‌تر از LNP ها و RNA ها بسازند و به کمک دستگاه‌های میکروفلوئیدی شکل و ساختار درونی ذرات را کنترل کنند.

این مطالعه دیدی تازه به دنیای نانو ارائه می‌دهد که در آن LNP ها فقط پوششی برای RNA نیستند، بلکه سامانه‌هایی زنده و پیچیده‌اند که رفتارشان می‌تواند سرنوشت درمان را تعیین کند.

این مطالعه نشان داد که هیچ ابزار واحدی نمی‌تواند همه چیز را درباره LNP ها آشکار کند. برای درک کامل، باید چندین روش تحلیلی را با داده‌های زیستی ترکیب کرد. همچنین طراحی LNP باید متناسب با بافت هدف یا مسیر تزریق انجام شود.

شناخت تفاوت میان ذرات خالی و حامل، و شکل واقعی آن‌ها، پایه‌ای برای بهبود کپسوله‌سازی RNA، افزایش کارایی و

نانوذرات لیپیدی یا LNP ها قلب تپنده اکسن‌های مبتنی بر RNA هستند. این ذرات RNA را درون خود حمل و از آن محافظت می‌کنند. با این وجود هنوز به درستی نمی‌دانیم این ذرات دقیقاً چه شکلی‌اند، چقدر RNA در خود دارند و چرا برخی از آن‌ها مؤثرتر عمل می‌کنند. روش‌های رایج مانند DLS و یا مبتنی بر فلورسنت، فقط میانگین اندازه یا میزان کلی RNA را بدون ذکر جزئیات هر ذره نشان می‌دهند و چون LNP ها از ذراتی با اندازه و ترکیب متفاوت تشکیل شده‌اند، نیاز به ابزارهایی دقیق‌تر برای بررسی تفاوت‌های آنها می باشد.

در این مطالعه، چهار نوع LNP رایج شامل ALC-0315 و MC3، C12-200، SM-102 با دو روش مخلوط سازی معمولی (Bulk) و میکروفلوئیدی (Microfluidic) که کنترل دقیق‌تری دارد ساخته شد.

برای شناخت دقیق ساختار و ترکیب این ذرات، از چند روش پیشرفته شامل اولتراسانتریفیوژ تحلیلی (SV-AUC) برای تفکیک ذرات بر اساس چگالی، جداسازی جریان میدانی (FFF-MALS) برای سنجش اندازه و یکنواختی و پراکندگی پرتو ایکس سینکروترونی (SEC-SAXS) برای دیدن ساختار درونی استفاده شد.

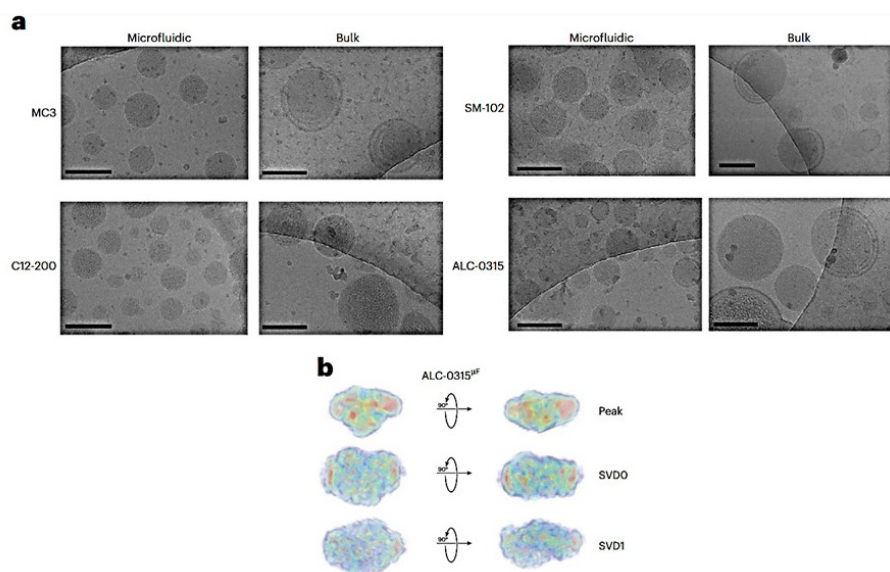
نتایج قابل توجه بود

در هر نمونه، ذرات خالی و پر از RNA با نسبت‌های مختلف وجود داشتند. LNP های ساخته شده با روش میکروفلوئیدی کوچک‌تر، یکنواخت‌تر و دارای RNA بیشتری بودند. داده‌های SAXS نیز نشان داد که LNP ها برخلاف تصور، کروی کامل نیستند بلکه بیضی‌های کشیده‌اند.

تأثیر روش تولید بر عملکرد

در مطالعه این LNP ها در سلول‌های T و مدل‌های حیوانی، در سه ترکیب MC3، SM-102 و ALC-0315 روش میکروفلوئیدی باعث افزایش انتقال RNA شد، اما در C12-200 روش سنتی کارآمدتر بود. این تفاوت با نحوه برهم‌کنش RNA و لیپیدها درون ذره مرتبط بود؛ نظم داخلی بیشتر، انتقال مؤثرتر RNA را به همراه داشت. بررسی مسیرهای سلولی نشان داد که LNP های مختلف از راه‌های متفاوتی وارد سلول می‌شوند و میزان فرارشان از اندوزوم به نوع فرمول و روش ساخت بستگی دارد. جالب اینکه LNP های C12-200 ساخته شده با روش دستی، بهتر از مسیر اندوسیتوز فرار می‌کردند.

(a) شکل کروی MC3، C12-200، SM-102 و ALC-0315 در هر دو روش میکروفلوئیدی و حجمی در بررسی با میکروسکپ الکترونی
(b) بازسازی داده‌های SEC-SAXS نشان داد ALC-0315 های میکروفلوئیدی بیضی کشیده‌اند، نه کروی.



نانوذرات لیپیدی مشتق از آمینوفوسفونات بستری نوین برای انتقال RNA حلقوی و بازیابی عملکرد پس از آسیب نخاعی

نانوفناوری و تحویل دارو

مبینا پورمرورفرد

آسیب نخاعی از اختلالات جدی عصبی است که ترمیم آن وابسته به همکاری سلول‌هایی مانند نورون، آستروسیت، میکروگلیا و پیش‌سازهای الیگودندروسیت (OPC) است. OPC ها به دلیل توان تبدیل به نورون با بیان Sox2 و Ascl1، و نقش GDNF در بقا و بلوغ نورون، اهمیت دارند. رسانش مؤثر این سه فاکتور همچنان چالش مهمی است؛ RNA حلقوی با پایداری بالا

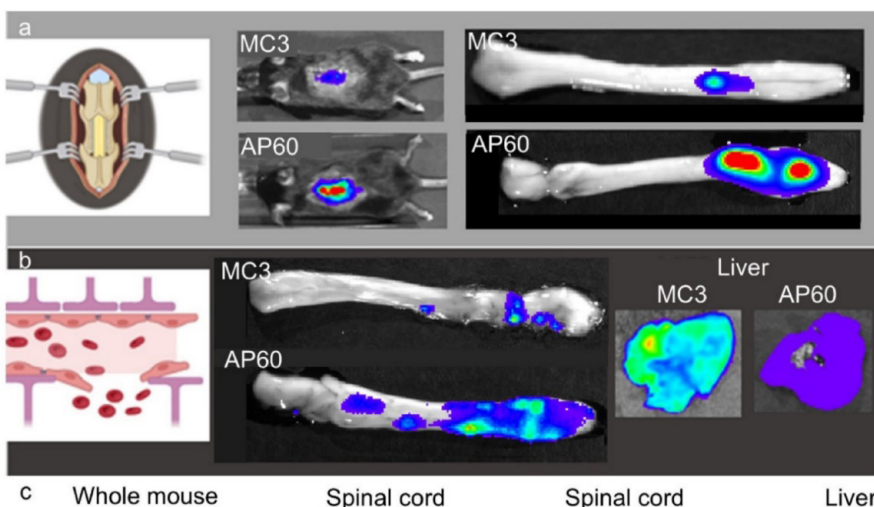
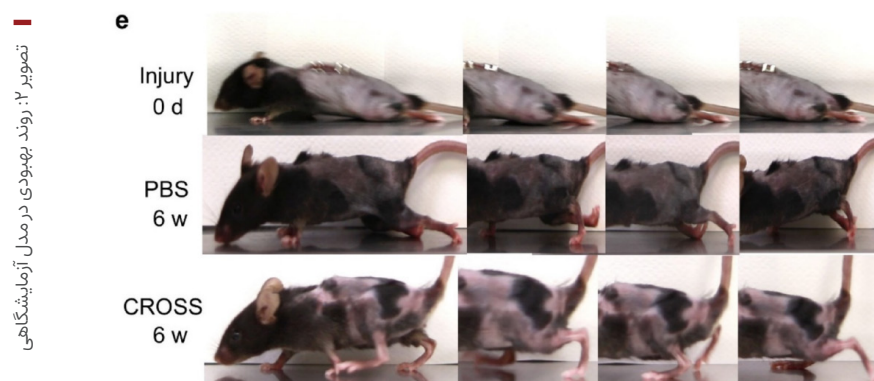
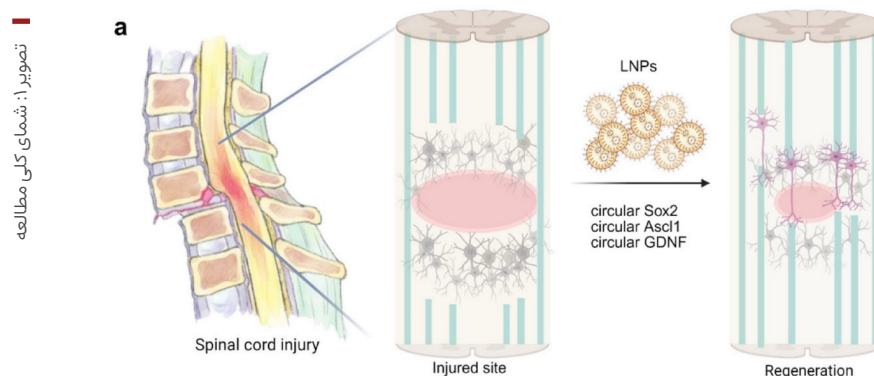
به همراه نانوذرات زیست‌سازگار، انتقال هدفمند به نخاع آسیب‌دیده را ممکن می‌سازد. در این مطالعه، لیپیدهای زیست‌مقلد یونیژه شونده، شامل آمینوفوسفونات، آمینوفوسفوناته‌های آمینوفوسفونامیدات، با الهام از فسفولیپیدهای طبیعی طراحی شدند. با ترکیب RNA حلقوی و این ناقل‌ها، سامانه انتقال درمانی CROSS ساخته شد که با انتقال موضعی حین جراحی

و تزریق‌های سیستمیک در هفته‌های بعد از آن، نه تنها برنامه‌ریزی مجدد سلولی و نورون‌ها را فعال کرد بلکه موجب بهبود قابل توجه عملکرد مثانه طی دو هفته و بهبود عملکرد حرکتی طی شش هفته شد؛ این نتایج بیانگر پتانسیل قوی سیستم CROSS به عنوان راهبرد درمانی نوین آسیب نخاعی است.

در مجموع، ۶۷ لیپید یونی مختلف تولید گردید و پس از فرمولاسیون با DOPE، کلسترول و DMG-PEG به همراه mRNA لوسیفراز، بازده انتقال به سلول‌های نورونی SY5Y و آستروسیت‌های اولیه آزمایش شد. هفت نانولیپید از میان ۶۷ مورد عملکرد انتقال بالایی داشتند. تحلیل ساختار عملکرد نشان داد که لیپیدهای حاوی شاخه‌های T5 و T8 با پیوندهای غیراشباع و شاخه‌های منشعب، بازده بهتری دارند. تست بقای سلولی بهترین لیپید را AP60 معرفی کرد که سمیت کمتر و زیست‌سازگاری بیشتری داشت. مطالعات جذب سلولی نشان داد AP60-LNP عمدتاً از طریق اندوسیتوز وابسته به کلاترین و ماکروپینوسیتوز وارد سلول می‌شود و تست‌های فرار از اندوزوم خروج مؤثرتر آن نسبت به MC3 را اثبات کرد. در نهایت، AP60-LNP حامل mRNA لوسیفراز به صورت موضعی و وریدی به موش آسیب نخاعی تزریق شد. میزان بیان ژن در موش‌های دریافت‌کننده AP60-LNP به صورت موضعی تا ۱۳.۷ برابر و به صورت وریدی تا ۴.۶ برابر بیشتر از گروه کنترل (MC3) بود؛ همچنین بیان ژن در کبد تا پنج برابر کاهش نشان داد.

آزمایش‌ها نشان دادند AP60-LNP حامل RNA حلقوی علاوه بر نورون‌ها، انتقال مؤثری به آستروسیت‌ها، میکروگلیا و سلول‌های پیش‌ساز اولیگودندروسیت در محل ضایعه دارد. میزان بیان ژن‌های درمانی (Sox2، Ascl1 و GDNF) توسط سامانه AP60 نسبت به نانوذرات مرجع MC3، تا ۳.۶ برابر برای Sox2 و ۴.۶ برابر برای Ascl1 بیشتر بود. پس از تزریق وریدی، میزان Sox2 نیز حدود دو برابر بیشتر انتقال یافته بود.

سامانه نانوذرات لیپیدی مشتق از آمینوفوسفونات با بارگذاری RNA حلقوی (CROSS)، یک رویکرد نوین و اثربخش برای درمان آسیب نخاعی است که با انتقال هدفمند فاکتورهای Sox2، Ascl1 و GDNF به بهبود عملکرد حرکتی و مثانه در مدل حیوانی منجر می‌شود. این فناوری با افزایش ایمنی، بازده انتقال و بیان کنترل‌شده ژن، بستر انعطاف‌پذیری برای درمان‌های ژنی شخصی‌سازی‌شده و داروهای عصبی نسل جدید فراهم می‌آورد.



روش بهبود یافته ترکیبی-تقاربی برای برچسب گذاری، تعاملات پروتئین با RNAهای منفرد را شناسایی می کند

در این پژوهش منتشرشده در (Nature Communications 2025)، گروهی از پژوهشگران کالج کینگ لندن روشی نوآورانه با نام HyPro2 را معرفی کردند که می تواند برهم کنش های بین RNA و پروتئین ها را درون سلول زنده و حتی در سطح تک مولکولی RNA شناسایی کند. این روش نسخه بهبود یافته ای از فناوری اولیه HyPro است و برای نخستین بار امکان مطالعه پروتئوم های مرتبط با RNA های کم تعداد و ساختارهای ریزهسته ای را فراهم می سازد.

در HyPro2 از یک آنزیم مهندسی شده دودمانه ای با فعالیت پراکسیدازی بالا استفاده می شود که از طریق پروب های اختصاصی به RNA مورد نظر متصل شده و پروتئین های بسیار نزدیک را با برچسب بیوتین نشان دار می کند. این برچسب ها سپس در مرحله طیف سنجی جرمی شناسایی می شوند و تصویری دقیق از ترکیب پروتئینی هر RNA به دست می آید. برای

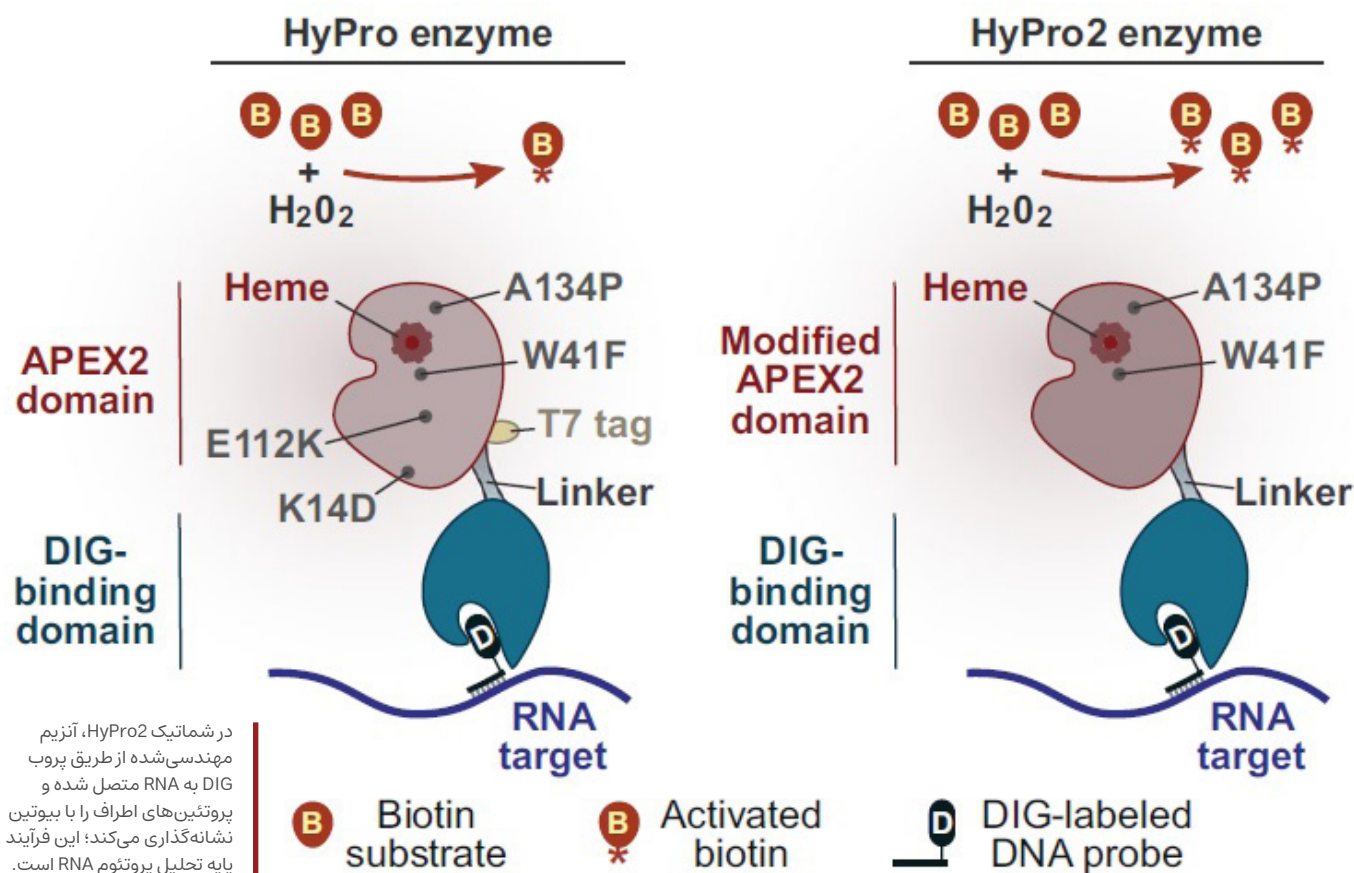
افزایش کارایی، محققان دو جهش کلیدی K14D و E112K را در مشتق APEX2 اصلاح و تگ T7 را حذف کردند تا آنزیمی با پایداری، خلوص و کارایی بالاتر تولید شود.

بهینه سازی شرایط واکنش شامل افزودن ترهالوز برای افزایش چسبندگی محیط و همین (hemin) برای فعال سازی آنزیم، موجب کاهش چشمگیر پراکندگی بیوتین و افزایش دقت مکانی برچسب گذاری شد. در نتیجه، HyPro2 توانست کمپارتمان های بسیار کوچک RNA مانند محل های رونویسی ژن ACTB و ساختارهای پر نوکلئولی (PNC) را با وضوح نانومتری بررسی کند.

تحلیل داده های به دست آمده از طیف سنجی جرمی بدون برچسب (Label-free MS) نشان داد که HyPro2 قادر است شبکه های پروتئینی مرتبط با فرآیندهای بنیادی مانند اسپلیسینگ RNA، پردازش پیش ماتریسی، انتقال RNA از هسته و سازمان دهی کروماتین را با حساسیت

بالا شناسایی کند. کاربرد این فناوری در سلول های بنیادی مشتق از بیماران مبتلا به اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) که دارای تکرارهای جهشی G4C2 در ژن C9orf72 بودند، نشان داد که RNA های جهش یافته با مجموعه ای از پروتئین های مرتبط با ساختارهای پاراسپل مانند FUS، SMARCC1 و برهم کنش دارند. این یافته ها نشان می دهد که تغییر در شبکه تعاملات RNA-پروتئین می تواند نقش کلیدی در آغاز فرآیندهای نورودژنراتیو ایفا کند.

در مجموع، HyPro2 ابزاری قدرتمند و دقیق برای نقشه برداری از تعاملات RNA پروتئین در سلول های زنده به شمار می رود. این فناوری با دقت فضایی بالا و توانایی تحلیل کمپارتمان های RNA بسیار کوچک، چشم انداز تازه ای برای مطالعه تنظیم ژنتیکی، بررسی بیماری های عصبی و طراحی درمان های نوین مبتنی بر RNA فراهم می کند.



استفاده از شبه مولکول اینترلوکین-۲۱

جهت ایمنی درمانی سرطان

ایمنی درمانی

امیرمحمد محمدی آرا

تضمین می‌کند. یافته‌های کلیدی حاکی از القای سلول‌های T سایتوتوکسیک با دامنه گسترده تمایلات پیوندی، به ویژه گسترش سلول‌های درون‌توموری با میل پایین است. نسبت به IL-21 طبیعی، 21h10 بیان IFN- γ و گرانزیم B را به طور چشمگیر افزایش می‌دهد و فراوانی سلول‌های Th1 را بالا می‌برد، در حالی که جمعیت Treg را کاهش می‌دهد، که این امر تعادل ایمنی را به سمت پاسخ‌های ضدتوموری سوق می‌دهد.

در نتیجه، ویژگی‌های 21h10، از جمله پایداری بالا، توانایی سیگنال‌دهی بهتر و القای پاسخ در سلول‌های T با میل پیوندی پایین، پتانسیل ترجمه‌ای قابل توجهی را نشان می‌دهد. این مولکول می‌تواند پایه درمان‌های ترکیبی به ویژه با checkpoint inhibitors مانند anti-PD-1 برای سرطان‌های جامد مانند ملانوما یا پانکراس باشد. 21h10 نمادی از پیشرفت‌های مهندسی پروتئین در ایمونولوژی سرطان است و امیدواری برای نسل جدیدی از درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را القا می‌کند.

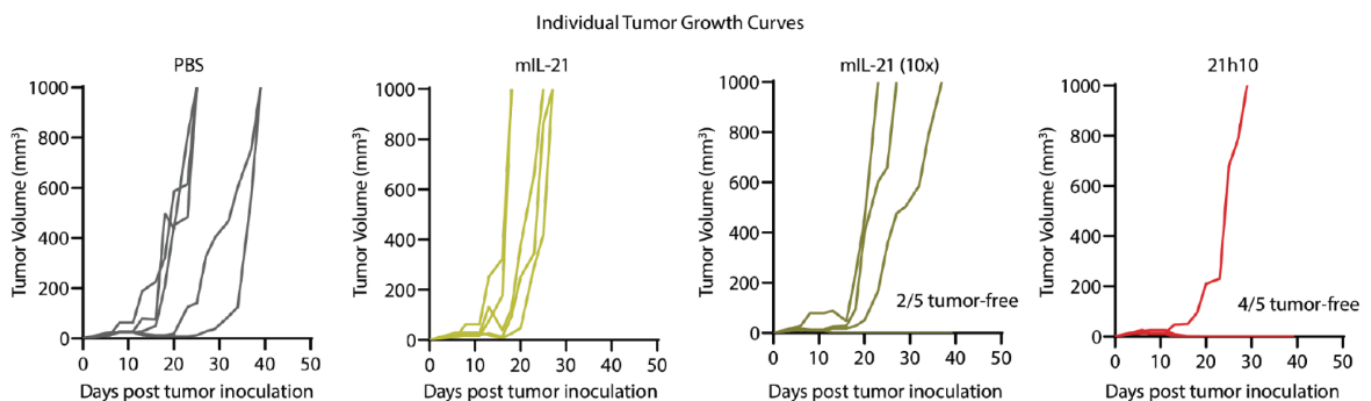
قوی‌تری از طریق گیرنده IL-21R در انسان و موش ایجاد می‌کند. 21h10 واکنش متقاطع کاملی با گیرنده‌های انسانی و موشی این سایتوکاین دارد، که ارزیابی پیش‌بالینی را تسهیل می‌نماید.

در مدل‌های ارگانوتیپیک موشی و ex vivo انسانی، 21h10 فعالیت ضدتوموری قدرتمندی بروز می‌دهد که از نظر مدت زمان و شدت سیگنال‌دهی، برتر از IL-21 طبیعی است و نفوذ عمیق‌تر به بافت تومور را ممکن می‌سازد. درمان با 21h10 حجم تومور را کاهش و بقای حیوانات را افزایش داد، که با ایمونوهیستوشیمی تأیید شده است. با این حال، در موش‌ها پانکراتیت حاد مشاهده گردید، که با مهار TNF- α (مانند اتانرسپت) بدون اختلال در اثربخشی ضدتوموری، کنترل شد. علاوه بر این، علی‌رغم تشکیل آنتی‌بادی‌های ضدآرویی علیه 21h10 در موش‌ها، این آنتی‌بادی‌ها ماهیت غیرخنثی‌کننده (non-neutralizing) داشتند؛ در نتیجه، موش‌ها همچنان قادر به پاسخ‌دهی ایمنی به درمان‌های بعدی با 21h10 بودند، که این امر پایداری طولانی‌مدت درمان را

اینترلوکین-۲۱ (IL-21) یکی از سایتوکین‌های کلیدی سیستم ایمنی تطبیقی است که اثرات گسترده‌ای بر لنفوسیت‌های T، سلول‌های B و سلول‌های NK اعمال می‌کند. این مولکول، عمدتاً توسط سلول‌های T فولیکولار هلیپر (Tfh) و سلول‌های CD4+ T تولید می‌شود و تعادل بین پاسخ‌های التهابی و سرکوب ایمنی را تنظیم می‌نماید. در ایمونوتراپی سرطان، IL-21 به عنوان عاملی امیدبخش عمل می‌کند، زیرا پاسخ‌های ضدتوموری را بدون ایجاد سرکوب ایمنی گسترده تقویت می‌نماید. چالش اصلی، فعال‌سازی سلول‌های T سایتوتوکسیک (CD8+) با دامنه وسیعی از تمایلات پیوندی به آنتی‌ژن‌های توموری است، در حالی که مهار توسط سلول‌های T تنظیمی (Treg) به حداقل برسد.

برای غلبه بر محدودیت‌های IL-21 طبیعی، مانند نیمه‌عمر کوتاه و سیگنال‌دهی ضعیف، محققان شبه‌مولکول 21h10 را از طریق مهندسی پروتئینی de novo طراحی کرده‌اند. این مولکول پایداری ساختاری بالایی دارد، نیمه‌عمر گردش خونی طولانی‌تری ارائه می‌دهد و سیگنال‌دهی

نرخ زنده‌مانی بیشتر و میزان رشد کمتر تومور در گروه دریافت‌کننده 21h10 نسبت به گروه دریافت‌کننده اینترلوکین-21 و گروه کنترل در مدل موشی ملانوما



نقش میکروگلیا در ارتباط محور میکروبیوتا-روده-مغز

برطرف می‌کند.

در این مقاله تأکید شده که متابولیت‌هایی نظیر استات، پروپیونات و بوتیرات از طریق مسیرهای اپیژنتیکی و متابولیکی بر بلوغ میکروگلیا اثر می‌گذارند. به‌ویژه استات می‌تواند با ورود مستقیم به چرخه تری‌کربوکسیلیک و تبدیل به استیل‌کوآنزیم A، موجب افزایش استیل‌اسیون هیستون‌ها و فعال‌سازی ژن‌های تنظیمی شود. همچنین گیرنده‌های AhR و FFAR2 به عنوان مسیرهای مهم تشخیص سیگنال‌های میکروبی معرفی شده‌اند.

مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که اختلال در محور میکروبیوتا-میکروگلیا با بروز یا پیشرفت بیماری‌های متعددی نظیر آلزایمر، پارکینسون، ام‌اس، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، اوتیسم و افسردگی مرتبط است. در این بیماری‌ها، تغییر ترکیب میکروبیوتا، کاهش تنوع باکتریایی و ناهنجاری در تولید متابولیت‌های محافظتی موجب فعال‌سازی بیش از حد میکروگلیا و افزایش التهاب عصبی می‌شود. به عنوان نمونه، در مدل‌های آلزایمر، مصرف پروبیوتیک‌هایی مانند *Bifidobacterium breve* باعث کاهش فعال‌سازی میکروگلیا و بهبود عملکرد شناختی شده است. در پارکینسون نیز رژیم پر فیبر به افزایش میکروگلیای محافظ و بهبود علائم حرکتی کمک کرده است.

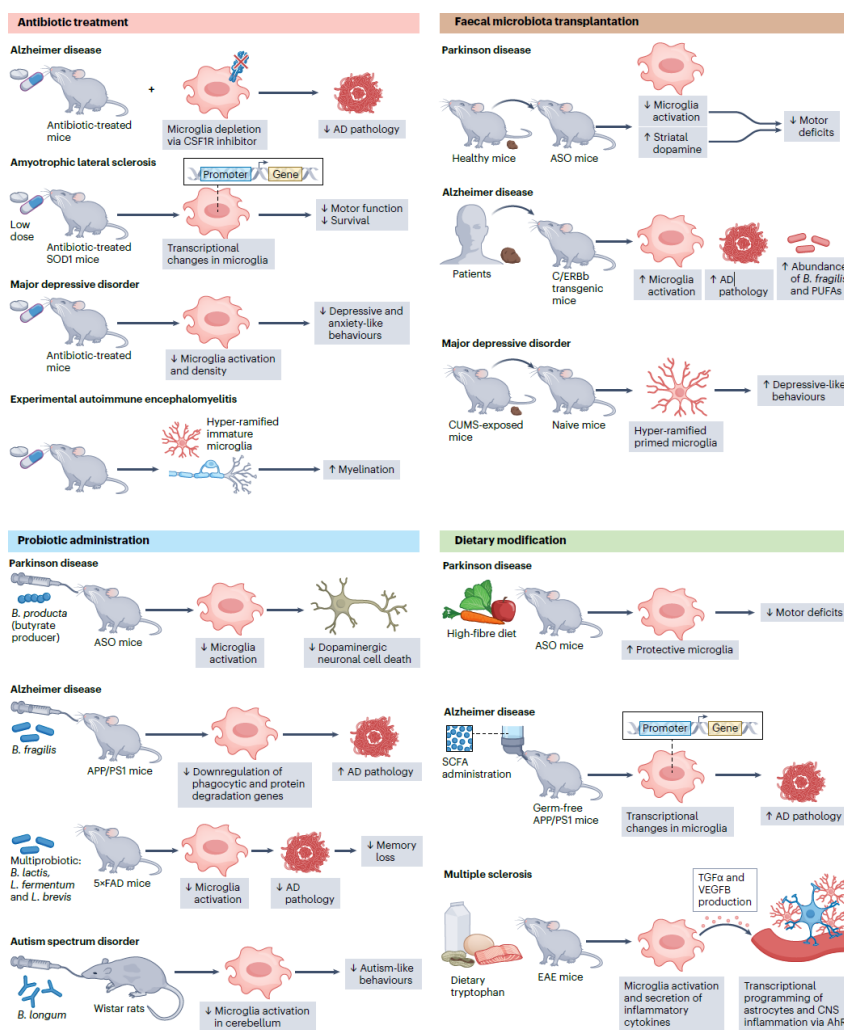
همچنین، میکروبیوتای مادر در دوران جنینی بر تمایز و بلوغ میکروگلیا اثرگذار است و تغییرات آن می‌تواند با اختلالات عصبی رشدی همچون اوتیسم ارتباط داشته باشد. در سالمندی نیز تغییرات میکروبیوتا با بروز حالت «پراپیم‌شده» در میکروگلیا همراه است که حساسیت آن‌ها را به التهاب افزایش می‌دهد و خطر زوال شناختی را بالا می‌برد.

در نهایت، این مقاله نقش محوری میکروگلیا را در محور روده-مغز برجسته کرده و آن را پلی حیاتی میان سیستم ایمنی، متابولیسم و عملکرد عصبی معرفی می‌کند و نشان می‌دهد که تعدیل میکروبیوتا از طریق رژیم غذایی، پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها می‌تواند ابزاری مؤثر برای تنظیم فعالیت میکروگلیا و پیشگیری از بیماری‌های عصبی باشد. با این حال، نویسندگان تأکید می‌کنند که اکثر شواهد فعلی از مدل‌های حیوانی به‌دست آمده و برای اثبات ارتباط علی در انسان، انجام مطالعات بالینی و تصویربرداری مغزی دقیق ضروری است؛ یافته‌هایی که می‌تواند مسیر تازه‌ای برای درمان اختلالات نورولوژیک و روان‌پزشکی بگشايد.

روی موش‌های فاقد میکروبیوتا (germ-free) نشان داده است که در غیاب میکروب‌های روده، میکروگلیا دچار نارسایی در بلوغ، تغییرات ترنسکرپتومی و کاهش پاسخ به تحریک‌های ایمنی می‌شوند. بازسازی میکروبیوتا یا تجویز متابولیت‌های باکتریایی مانند اسیدهای چرب زنجیره‌کوتاه (SCFAها) این ناهنجاری‌ها را

میکروگلیا که نخستین بار در سال ۱۹۱۹ توصیف شده‌اند، به عنوان سلول‌های ایمنی اصلی مغز، در تکوین، حفظ هموستازی و پاسخ به آسیب‌های عصبی نقش حیاتی دارند. این سلول‌ها نه تنها در تنظیم فعالیت نورون‌ها و میلین‌سازی مؤثرند، بلکه از تعامل مداوم با میکروبیوتای روده نیز تأثیر می‌پذیرند. مطالعات

مداخلات هدفمند بر میکروبیوتا، مانند مصرف آنتی‌بیوتیک، پیوند میکروبیوتای مدفوع، استفاده از پروبیوتیک‌ها و تغییرات رژیم غذایی، می‌توانند فعالیت و پاسخ‌های التهابی میکروگلیا را در بیماری‌های عصبی و التهابی مغز تغییر دهند.



انتقال هدفمند mRNA با اصلاح نقطه 5' و افزایش کارایی ترجمه مستقل از کلاهک

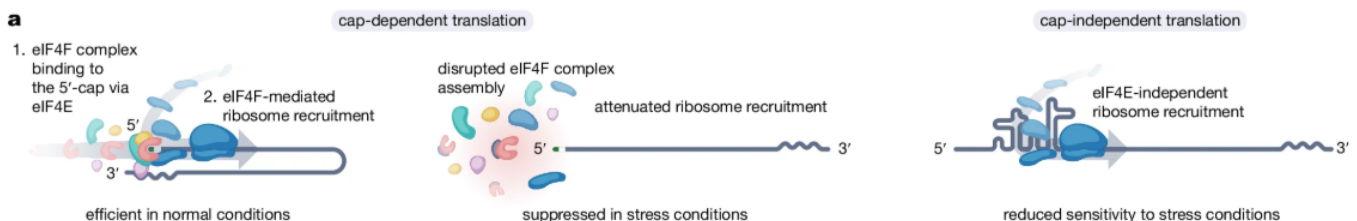
سلولی اهمیت بیشتری دارند. طراحی Clean3 بر اساس جفت شدن داینوکلوئیدی با پروموتور T7 باعث افزایش کارایی رونویسی، همگنی رونوشت ها و راندمان پیش ساخت شده است؛ ویژگی هایی که در روش های پیشین غیرقابل دستیابی بودند. این روش در کنار فناوری های اصلاح توالی، امکان بهبود مداوم mRNA های مستقل از کلاهک را فراهم کرده و می تواند در توسعه درمانی و واکنشی کمک شایانی کند. از لحاظ کاربردی، Clean3 با فرآیندی ساده، بدون استفاده از مواد سمی و قابل اتوماسیون در صنعت تولید می شود و امکان اصلاح سریع mRNA در کمتر از یک روز را می دهد. این روش پتانسیل رفع محدودیت های فعلی ترجمه کم کارایی mRNA های مستقل از کلاهک را دارد و به دستیابی به درمان های ایمن، پایدار و کارآمد در شرایط بیماری های پیچیده منجر خواهد شد.

پی نوشت: Click Chemistry: واکنش های شیمیایی سریع و خاص که در اینجا برای الحاق گروه های عملکردی به mRNA به کار می رود.

واکنش شیمیایی کلیک موسوم به SPAAC می شود. استفاده از Clean3 باعث سنتز رونوشت هایی اصلاح شده 5' -آزیدو ویژه و یکنواخت می شود که می توانند با مولکول های فلورسنت مانند AF647 یا بلاکرهای شیمیایی واکنش داده شوند و بدون آسیب به ساختار mRNA اصلاح گردند؛ ضمن اینکه پس از اصلاح پایداری آنها افزایش یافته و ایمنی زایی کاهش می یابد. این اصلاح باعث شده ترجمه mRNA تا ۷ تا ۶۷ برابر نسبت به نسخه های عادی افزایش یابد و عملکردی در حد mRNA های حلقوی (circRNA) و سرکلاهک دار داشته باشد. به علاوه، این تکنولوژی امکان دنبال کردن دقیق mRNA در داخل سلول را به روش های فلوسایتومتری و میکروسکوپی سوپررزولوشن مهیا کرده است؛ در نتیجه، می توان روند رونویسی، پخش سیتوپلاسمی، تجمع در نقاط کانونی و تقسیم mRNA بین سلول های دختر را به وضوح مشاهده کرد. یافته ها همچنین نشان دادند که اندازه سلول روی جذب و میزان ترجمه mRNA تاثیرگذار است، ولی عوامل اختصاصی

ترجمه مستقل از کلاهک در mRNA ها قابلیت هدف گیری بیماری هایی مانند سرطان و اختلالات نورودژنراتیو را داراست اما این نوع mRNA ها نسبت به mRNA های دارای کلاهک، ناپایدارتر هستند و عملکرد ترجمه شان نیز کمتر است. با وجود پتانسیل بالای ترجمه مستقل از کلاهک، مشکلات مربوط به پایداری رونویسی و تولید پروتئین و ناکارآمدی روش های موجود برای بهبود آن، مانعی برای استفاده گسترده از این فناوری در درمان ها شده است. در مقابل، ترجمه وابسته به کلاهک به عنوان روش اصلی ترجمه در درمان های مبتنی بر mRNA شناخته می شود و از پایداری و بهره وری زیادی برخوردار است.

این مقاله یک روش نوآورانه برای بهبود ترجمه mRNA های خطی که ترجمه شان مستقل از کلاهک آغاز می شود، ارائه می کند. در این روش از پرایمر مخصوصی به نام Clean3 استفاده شده که یک داینوکلوئید آزیدو است و می تواند شروع رونویسی mRNA را توسط آنزیم T7 برنامه ریزی کند. این پرایمر زمینه ساز اصلاح سریع و اختصاصی انتهای 5' Mrna به کمک



سنجش جامع نوار جریان جانبی برای کنترل کیفیت واکسن mRNA در محل در تولید غیرمتمرکز

این سنجش نشان می‌دهد که ساختارهای mRNA با طول (771-4407 نوکلئوتید)، تغییرات شیمیایی (به عنوان مثال m¹Ψ) و شکل توالی‌ها به دلیل ممانعت فضایی و تاخوردگی، بر شدت سیگنال تأثیر می‌گذارند.

مزایای این روش:

LFSA چندمنظوره بدون پروپ اختصاصی برای توالی، یکپارچگی، کارایی cap، کارایی کپسول LNP (نانوذرات لیپیدی)، قابلیت حمل، کم هزینه بودن، زمان کم انجام تست، نیاز به حجم کم نمونه.

mRuby2, EGFP, CD40L, OVA, Fluc, Cas13a), Spike, (Cas9 که یکپارچگی و کارایی capping آنها تعیین شدند. تشخیص یکپارچگی برای غلظت‌های پایین، کمتر از ۱۰ درصد و برای غلظت‌های متوسط/بالا کمتر از ۵ درصد بود. اندازه‌گیری کارایی کپسول برای EGFP, Fluc و Cas9 با نتایج Ribogreen مطابقت داشت. برای ارزیابی کارایی 5' cap، در LFSA، تیمار آنزیمی انجام شد که با نتایج LC-MS مطابقت داشت و نتایج برای mRNAهای cap شده < ۹۵٪ گزارش شد.

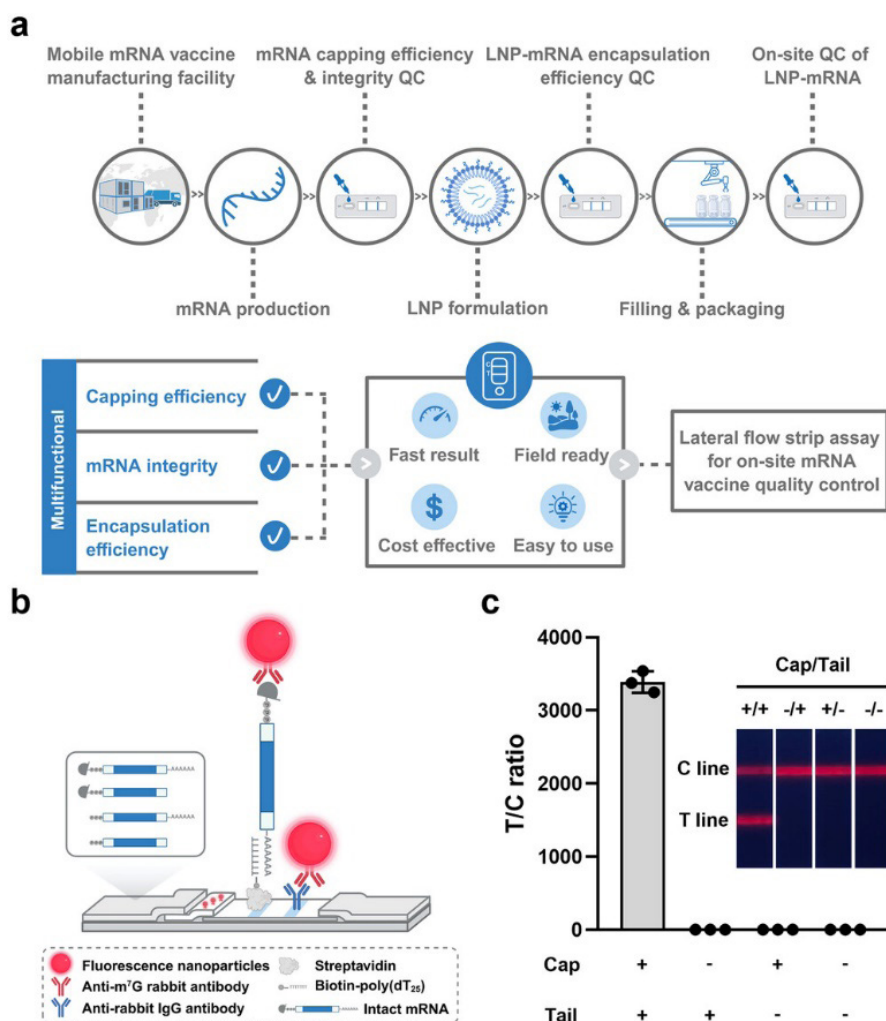
واکسن‌های mRNA مزایای قابل توجهی از جمله طراحی سریع و مقیاس‌پذیری ارائه می‌دهند اما در کنترل کیفیت با چالش‌هایی نیز مواجه شده است یکی از این چالش‌ها حساسیت ذاتی mRNA به نوسانات دما است که نیازمند شرایط حمل و نقل و نگهداری دقیق در زنجیره سرد است. از طرف دیگر ارزیابی mRNA با روش‌های مرسوم کنترل کیفیت، مانند کروماتوگرافی به تجهیزات تخصصی، پرسنل ماهر و زیرساخت‌های آزمایشگاهی نیاز دارند و آنها را برای آزمایش سریع در محل غیرعملی می‌کنند. این تکنیک‌ها پرهزینه، زمان‌بر و اغلب به حجم نمونه زیادی نیاز دارند.

محققان یک روش جدید lateral flow strip assay (LFSA) را معرفی کردند که برای کنترل کیفیت قابل حمل و در محل طراحی شده است. LFSA سه ویژگی مهم کیفیت mRNA را ارزیابی می‌کند: کارایی 5' cap، یکپارچگی و کارایی کپسول کردن با نانوذرات لیپیدی (LNP).

طراحی این نوار مبتنی بر فلورسانس با استفاده از نانوذرات فلورسانس (FNPs) کوئزوکو شده با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال خرگوشی ضد-7-متیل گوانوزین (m7G) به عنوان پروپ تشخیصی برای اتصال اختصاصی به ساختار 5' cap، و پروپ پلی (dT25) برای دام انداختن دم پلی A می‌باشد. هنگامی که نمونه حاوی mRNA کاملاً سالم و کامل از نوار عبور می‌کند، انتهای 5' پوشیده شده آن به FNP نشاندار شده با آنتی‌بادی متصل می‌شود و دم 3' پلی (A) آن با پروپ پلی dT ثابت شده، هیبرید می‌شود. فقط mRNA‌هایی که هر دو ساختار را دارند، یک کمپلکس ساندویچی ایجاد می‌کنند که سیگنال فلورسنت را در خط تست (T) منتشر می‌کند. مولکول‌های تخریب‌شده یا بدون پوشش نمی‌توانند پروپ‌ها را به هم متصل کنند و بنابراین فلورسانس کمی یا هیچ فلورسانسی تولید نمی‌کنند. یک خط کنترل جداگانه (C) که با IgG ضد خرگوش پوشانده شده است، FNP‌های اضافی را جذب می‌کند و نسبت T/C معیار کمی از mRNA سالم را فراهم می‌کند. این سیستم دو پروبی، mRNA کامل را تنها در 15 دقیقه و بدون نیاز به تنظیمات پیچیده امکان‌پذیر می‌کند. این روش با شرایط بافر خاص بهینه شده است تا اتصال غیر اختصاصی را به حداقل برساند و نسبت سیگنال به نویز را افزایش دهد.

در این روش mRNA CD40, NanoLuc, mCherry 11

تصویر شماتیک از سنجش LFSA برای کنترل کیفیت واکسن‌های mRNA در محل در تولید غیرمتمرکز



نانوذرات لیپیدی یونیزه‌شونده مبتنی بر کوآنزیم Q10 و فیبر کوتاه: راهکاری نوین برای بهبود درمان mRNA و بازگردانی عملکرد سلولی در بیماری‌های دژنراتیو

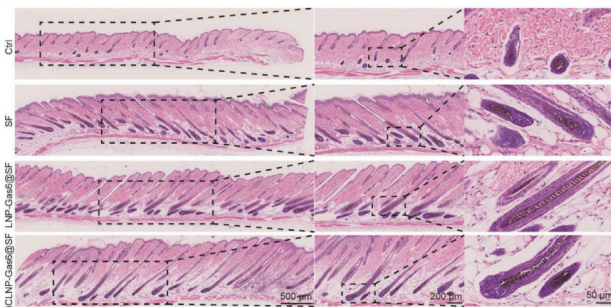
ارزیابی‌های تجربی در مدل‌های حیوانی، برتری این سامانه را به وضوح نشان داد. در مدل طاسی آندروژنیک، تزریق موضعی iCLNP@SF حاوی Gas6 mRNA، منجر به افزایش حدود ۵۰ درصدی تراکم فولیکول‌های مو شد. همچنین، در مدل نقص استخوانی، تزریق این سامانه حاوی Runx2 mRNA، حجم استخوان جدید (BV/TV) را به حدود ۴۰ درصد رساند که در هر دو مورد، عملکرد آن به شکل محسوسی از نانوذرات لیپیدی متعارف بهتر بود.

این پژوهش با معرفی iCoQ10 به عنوان یک لیپید یون‌شونده چندمنظوره، یک پیشرفت در طراحی حامل‌های mRNA ایجاد کرده است. نوآوری کلیدی در این است که iCoQ10 تنها یک جزء ساختاری غیرفعال نیست، بلکه به عنوان یک پرودارو، همزمان با رسانش mRNA، به صورت فعالانه عملکرد میتوکندری را بازسازی می‌کند. این استراتژی "درمان دوگانه" مانع اصلی ترجمه در سلول‌های پیری را هدف می‌گیرد. چشم‌انداز این پلتفرم بسیار گسترده است؛ با جایگزینی mRNA‌های درمانی مختلف (مانند عوامل نوروتروفیک برای بیماری‌های عصبی یا فاکتورهای ترمیم عضله برای سارکوپنی)، می‌توان از این سامانه برای طیف وسیعی از بیماری‌های دژنراتیو بهره برد.

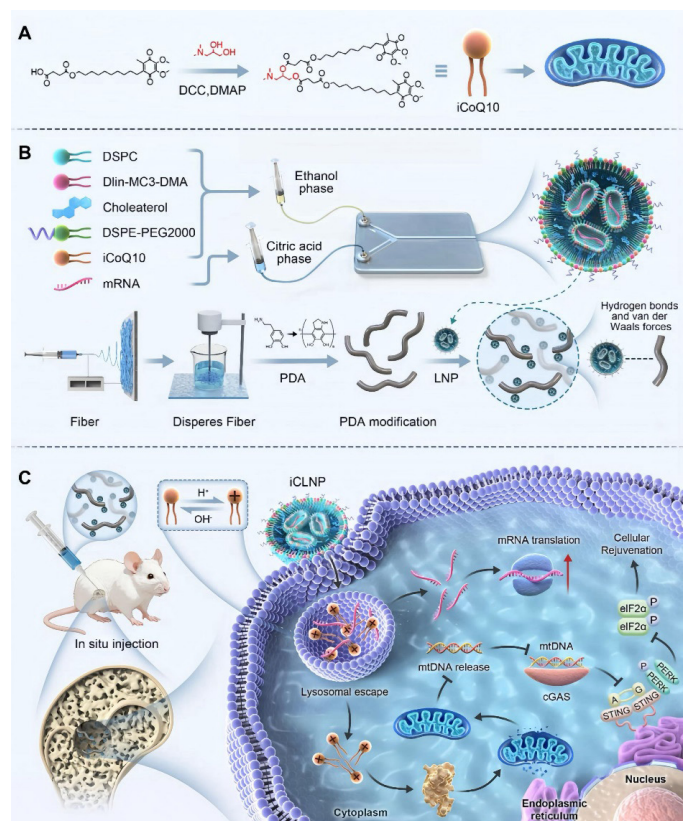
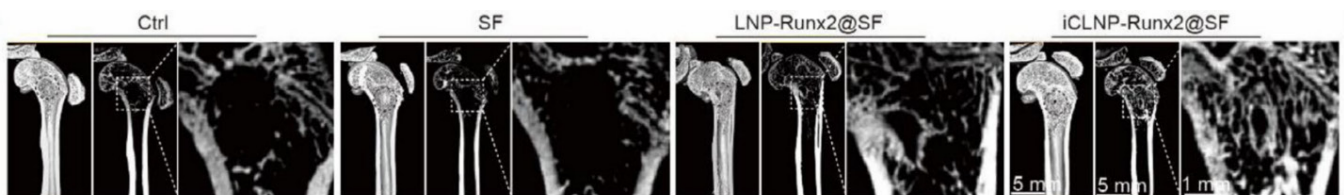
ارائه می‌دهد: فیبر کوتاه، پایداری و ماندگاری موضعی نانوذرات را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد و آزادسازی تدریجی آن‌ها را در مدت بیش از ۲۰ روز ممکن می‌سازد. از سوی دیگر، iCoQ10 آزادشده از نانوذرات، مستقیماً به بازیابی عملکرد میتوکندری می‌پردازد. مکانیسم عمل به این صورت است که iCoQ10 با کاهش سطح ROS میتوکندری و تثبیت پتانسیل غشای آن، از نشست DNA میتوکندری (mtDNA) به سیتوپلاسم جلوگیری می‌کند. این امر منجر به مهار فعال‌سازی مسیر التهابی cGAS-STING و در نهایت کاهش فسفوریلاسیون فاکتور ترجمه eIF2α می‌شود. در نتیجه، مانع اصلی ترجمه پروتئین در سلول‌های پیری برداشته شده و کارایی ترجمه mRNA‌های درمانی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

(۱) نمای شماتیک ساخت و عملکرد نانوحامل iCLNP@SF برای تقویت ترجمه mRNA و بازسازی سلول پیر

(۲) افزایش تعداد و کیفیت فولیکول‌های مو و بازسازی بافت پوست در گروه دریافت‌کننده iCLNP@SF



(۳) افزایش بازسازی استخوان در گروه دریافت‌کننده iCLNP@SF



انتقال اختصاصی mRNA به سلول‌ها از طریق نانوذرات لیپیدی مجهز به نانوبادی

سلول‌های بیان‌کننده APN متصل شده و آن‌ها را به‌طور مؤثری درون‌گیری می‌کنند. این امر منجر به افزایش جذب نانوذرات و انتقال کارآمدتر mRNA به داخل سلول‌ها شد. افزون بر این، هدایت نانوذرات mRNA دارمجهز به نانوبادی به سوی گیرنده APN موجب عبور مؤثر آن‌ها از سد اپیتلیال روده گردید؛ نتایجی که در مدل‌های اندام‌واره‌ای روده خوک و آزمایش‌های درون‌تنی تأیید شدند.

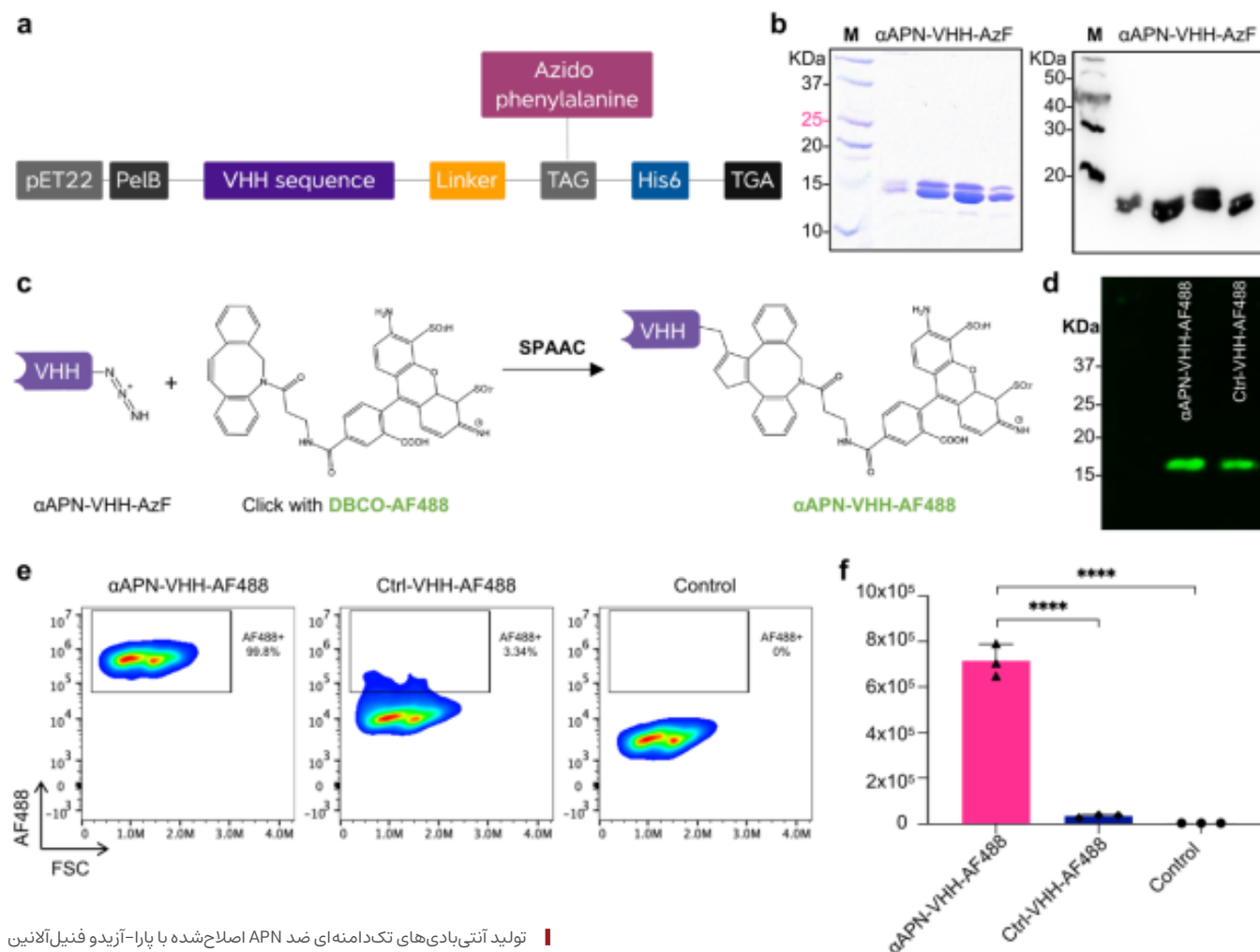
به‌طور کلی، این پژوهش پلتفرمی نوآورانه و قابل برنامه‌ریزی را برای رسانش اختصاصی mRNA معرفی می‌کند که می‌تواند در توسعه واکسن‌ها و درمان‌های مبتنی بر RNA با هدف‌گیری دقیق سلولی مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه تمرکز این مطالعه بر APN در خوک بود، روش به‌کاررفته به راحتی قابل تطبیق برای گونه‌ها و اهداف دیگر است و چشم‌اندازی نو برای درمان‌های mRNA فراهم می‌سازد.

و انتقال آن، از نانوحامل‌هایی نظیر نانوذرات لیپیدی (Lipid Nanoparticles; LNPs) استفاده می‌شود. در این مطالعه، سامانه‌ای نوین از نانوذرات لیپیدی توسعه داده شد که قابلیت هدف‌گیری اختصاصی سلولی را داراست. برای این منظور، سطح نانوذرات با نانوبادی‌های اختصاصی علیه آمینوپپتیداز (VHH) — یک پروتئین غشایی موجود در سلول‌های اپیتلیال روده — پوشانده شد. این نانوبادی‌ها در باکتری *E. coli* مهندسی‌شده ژنتیکی تولید شدند تا اسیدآمینه‌ی غیرطبیعی آرژیدو فنیل‌آلانین در ساختارشان گنجانده شود. وجود این گروه شیمیایی امکان اتصال دقیق و کنترل‌شده‌ی نانوبادی‌ها به نانوذرات لیپیدی حاوی DSPE-PEG2000-TCO را از طریق واکنش دو مرحله‌ای شیمی کلایک (SPAAC) و (IEDDA) فراهم کرد.

یافته‌ها نشان دادند که نانوذرات هدفمندشده با نانوبادی ضد-APN، به‌صورت انتخابی به

درمان‌های مبتنی بر RNA پیام‌رسان (mRNA)، که در قالب نانوذرات لیپیدی (LNPs) فرموله می‌شوند، به‌عنوان یکی از فناوری‌های تحول‌آفرین در زمینه‌هایی چون واکسن‌سازی، ایمنی‌درمانی، جایگزینی پروتئین و ویرایش ژن مطرح شده‌اند. با این حال، یکی از چالش‌های اساسی در استفاده از آن‌ها، نبود روش‌های کارآمد برای رسانش اختصاصی به سلول‌های هدف است؛ موضوعی که بر اثربخشی و ایمنی این درمان‌ها تأثیر مستقیم دارد.

mRNA قادر است درون سلول‌های هدف ترجمه شده و پروتئین‌های درمانی با آنتی‌ژنی را تولید کند، بدون اینکه نیاز به وارد کردن DNA یا تغییرات ژنتیکی پایدار داشته باشد. با این حال، چالش اصلی در درمان‌های مبتنی بر mRNA، رسانش مؤثر و اختصاصی آن به سلول‌های مورد نظر است mRNA مولکولی ناپایدار است و در محیط بدن به‌سرعت توسط ریبونوکلیئازها تجزیه می‌شود. به همین دلیل، برای محافظت



تولید آنتی‌بادی‌های تک‌دامنه‌ای ضد APN اصلاح‌شده با پارا-آرژیدو فنیل‌آلانین

ژن درمانی

عرفان افشارمقدم

درمان ویرایش ژنی اختصاصی عضلات از طریق ذرات شبه ویروسی هدایت شده توسط فوزوژن های پستانداران

درمان منجر به حذف موفقیت آمیز آگزون ۴ جهش یافته از ژن دیستروفین و بازیابی بیان این پروتئین حیاتی در عضلات مختلف بدن، از جمله دیافراگم، چهارسر ران، و تیپالیس قدامی شد. موش های تحت درمان، بهبود ۷۲ درصدی در قدرت گیرش پنجه و افزایش ۶۸ درصدی در استقامت ورزشی (زمان دویدن روی تردمیل) را نشان دادند. علاوه بر این، سطح سرمی کراتین کیناز، که یک نشانگر آسیب عضلانی است، تا ۷۹٪ کاهش یافت.

ایمنی و چشم انداز آینده

یکی از مهم ترین یافته های این تحقیق، ایمنی بالای این روش بود. ویرایش ژنی تنها در بافت های عضلانی اسکلتی مشاهده شد و هیچ گونه ویرایش خارج از هدفی (off-target) در ارگان های حیاتی مانند قلب، کبد، طحال، ریه و کلیه شناسایی نگردید. با این حال، کارایی محدود این پلتفرم در هدف گیری عضله به دلیل بیان کم پروتئین های فوزوژن در سلول های قلبی بالغ، یک چالش مهم برای درمان جامع DMD است. در مجموع، این مطالعه نشان می دهد که MuVLP ها یک استراتژی امیدوارکننده برای ژن درمانی اختصاصی عضلات با پتانسیل بالینی بالا هستند، اما برای کاربرد نهایی نیازمند بهینه سازی های بیشتر و ارزیابی های ایمنی طولانی مدت می باشند.

می کند. این ذرات که اندازه ای بین ۱۰۰ تا ۱۵۰ نانومتر دارند، فاقد ماده ژنتیکی ویروسی بوده و در نتیجه خطر ادغام ژنومی و تکثیر ویروس را به همراه ندارند.

مکانیزم عمل و نتایج آزمایشگاهی

MuVLP ها قادرند محموله های درمانی متنوعی، از جمله ریبونوکلوپروتئین های CRISPR-Cas9 را با کارایی بالا حمل کنند؛ هر ذره حدود ۱۱ مولکول Cas9 را در خود جای می دهد. در آزمایش های برون تنی (in vitro)، این ذرات توانستند با موفقیت به سلول های عضلانی حاوی پروتئین های فوزوژن متصل شده و محتوای خود را به داخل آن ها تحویل دهند. نتایج نشان داد که ۶۹٪ از سلول های هدف (iC2C12) با موفقیت ترانسداکشن شدند، در حالی که این تأثیر بر سلول های غیرهدف بسیار ناچیز بود. این ویژگی، بیانگر اختصاصیت بالای این سیستم در هدف گیری بافت عضلانی است.

نتایج درمانی در مدل حیوانی

در مدل موشی بیماری دوشن (B10-Dmd-KO)، تزریق سیستمیک و هفتگی MuVLP های حامل Cas9 RNPs به مدت چهار هفته، نتایج چشمگیری به همراه داشت. این

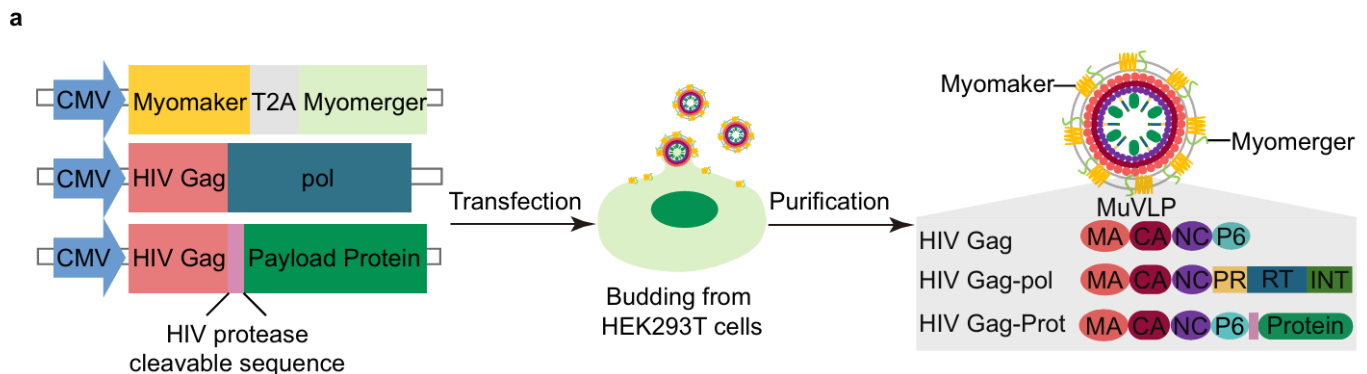
درمان اختصاصی عضلات با ذرات شبه ویروسی هدایت شده

بیماری های ژنتیکی عضلانی، به ویژه دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)، یکی از شایع ترین و شدیدترین اختلالات ارثی هستند که عمدتاً پسران را تحت تأثیر قرار می دهند و به دلیل نبود درمان قطعی، چالش بزرگی برای علم پزشکی محسوب می شوند. این بیماری ناشی از جهش در ژن دیستروفین است که به ضعف پیشرونده عضلات، نارسایی قلبی و تنفسی، و در نهایت مرگ زودرس منجر می شود. یکی از موانع اصلی در توسعه درمان های مؤثر، تحویل دقیق و ایمن ابزارهای ویرایش ژن به بافت های عضلانی پراکنده در سراسر بدن است.

پلتفرم نوین MuVLPs

این پژوهش یک پلتفرم نوآورانه به نام "ذرات شبه ویروسی ویژه عضلات" (MuVLPs) را ارائه می دهد. این ذرات با مهندسی و نمایش پروتئین های فوزوژن عضلانی، یعنی Myomaker و Myomerger، بر سطح ذرات شبه ویروسی مبتنی بر HIV-1 (VLPs) ساخته شده اند. این پروتئین ها به طور طبیعی در فرآیند ادغام سلول های عضلانی نقش دارند و حضور آن ها بر سطح VLPs، امکان اتصال و فیوژن اختصاصی با سلول های عضلانی را فراهم

سلول های HEK293T با پلاسمیدهای Myomaker، Myomerger، HIV Gag-pol و پروتئین محموله ترانسفکت شده و ذرات MuVLP با پروتئین های فوزوژن سطحی تولید می شوند.



چت کردن با سلول‌ها: تحلیل داده‌های تک‌سلولی تنها با پرسیدن از هوش مصنوعی

برای تحلیل بیان ژن و توضیحات متنی توسط مدل BioBERT (مدلی آموزش‌دیده بر متون زیست‌پزشکی) پردازش شدند.

در مرحله سوم برای پشتیبانی از گفت‌وگوهای زبان طبیعی مبتنی بر اطلاعات رونوشت، مدل Mistral 7B که یک سفارشی‌سازی (customize) و بازتنظیم (fine-tune) کردند.

ارزیابی‌ها نشان دادند که CellWhisperer قادر است بدون آموزش اختصاصی (zero-shot)، انواع سلول‌ها، بافت‌ها و بیماری‌ها را با دقت بالا پیش‌بینی کند. همچنین، این مدل توانست مفاهیم زیستی پیچیده را از طریق همبستگی بین نام مجموعه‌های ژنی و بیان واقعی آنها بیاموزد.

به طور خلاصه، این ابزار یک ارزیابی اولیه سریع از مجموعه داده‌های scRNA-seq و یک رویکرد تعاملی برای کاوش داده‌ها و تولید فرضیه ارائه می‌دهد اگرچه نتایج کلیدی باید با رویکردهای بیوانفورماتیک مرسوم تأیید شوند.

پردازش یکپارچه (uniformly processed) داده‌های GEO در چارچوب ARCHS4 استفاده کردند و یک فرایند گردآوری داده با کمک LLM (LLM-assisted curation procedure) توسعه دادند تا برای هر نمونه، بر اساس metadata آن نمونه، توضیحات متنی فشرده و منسجم ایجاد شود.

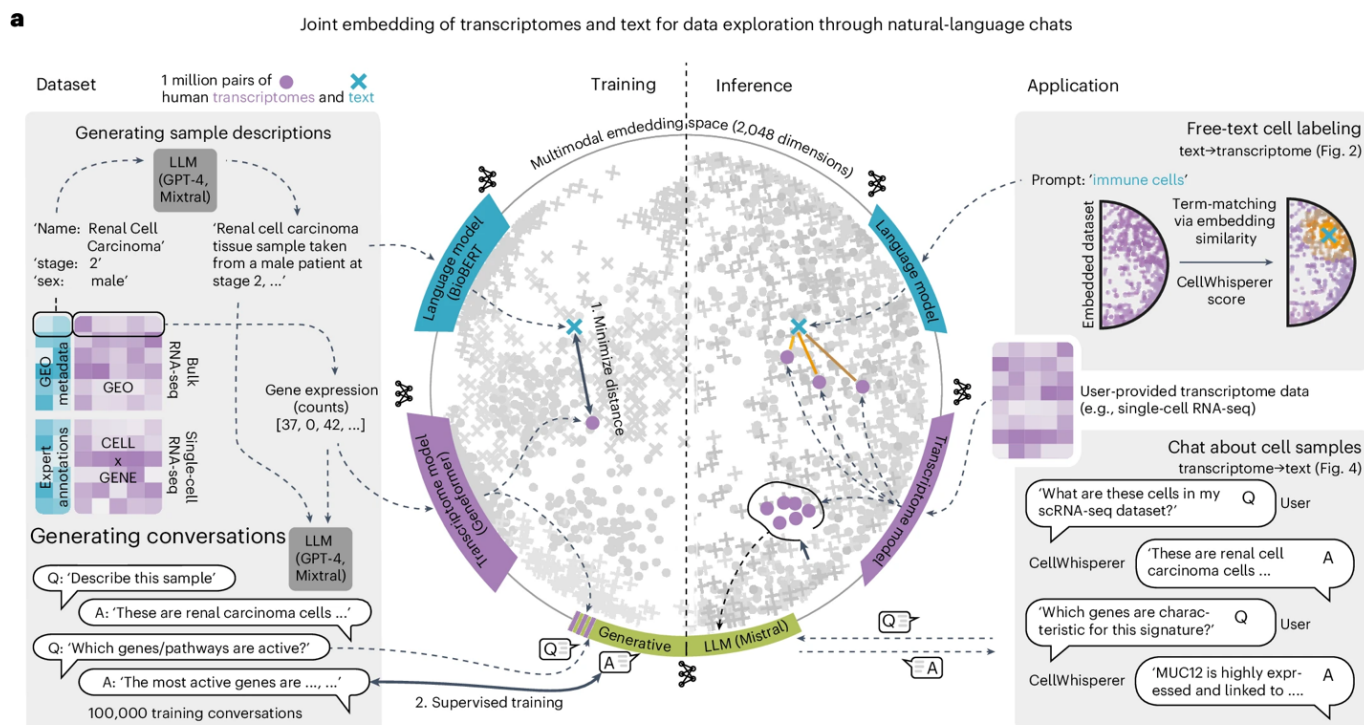
در مرحله دوم، پژوهشگران از مجموعه‌ای ترکیبی ۱۰۸۲۴۱۳ رونوشت دارای توضیحات متنی (annotated transcriptomes) را برای آموزش یک مدل multimodal embedding استفاده کردند؛ مدلی که دو نوع داده — یعنی داده‌های کمی بیان ژن و داده‌های متنی زیستی — را در یک فضای مشترک (joint embedding space) ادغام می‌کند.

برای این منظور، از معماری CLIP (Contrastive Language-Image Pretraining) الهام گرفته شد؛ مدلی که در اصل برای یادگیری ارتباط بین متن و تصویر طراحی شده است. در این پژوهش به جای تصویر از داده‌های بیان ژن استفاده کردند. داده‌های ترنسکریپتومی توسط مدل Geneformer (مدلی مبتنی بر ترنسفورمر

محققان به کمک هوش مصنوعی ابزاری توسعه داده‌اند که می‌تواند بیان ژن و توضیحات متنی زیستی را در یک فضای مشترک چندوجهی ترکیب کرده و تفسیر داده‌های ترنسکریپتومی را از طریق گفت‌وگو با کاربر ممکن سازد. برای این منظور، پژوهشگران بیش از یک میلیون پروفایل RNA انسانی را از پایگاه‌های GEO و CELLxGENE گردآوری کرده و با کمک مدل‌های زبانی بزرگ (LLM) داده‌های متنی مرتبط با هر نمونه را استخراج و استانداردسازی کردند.

این مدل که CellWhisperer نام دارد در سه مرحله طراحی شده است. در مرحله اول، پژوهشگران یک مجموعه داده آموزشی بزرگ از رونوشت‌ها (transcriptomes) ایجاد کردند که شامل پروفایل‌های bulk RNA-seq و پروفایل‌های scRNA-seq derived pseudo-bulk باشد. برای هر نمونه، توضیحات متنی فشرده‌ای مانند «نمونه بافتی کارسینومای سلول رنال از یک فرد مذکر، بدون متاستاز، نگهداری شده در پارافین و تثبیت‌شده با فرمالین» ساخته شد. به منظور هماهنگ‌سازی داده‌های (data harmonization) پایگاه GEO از

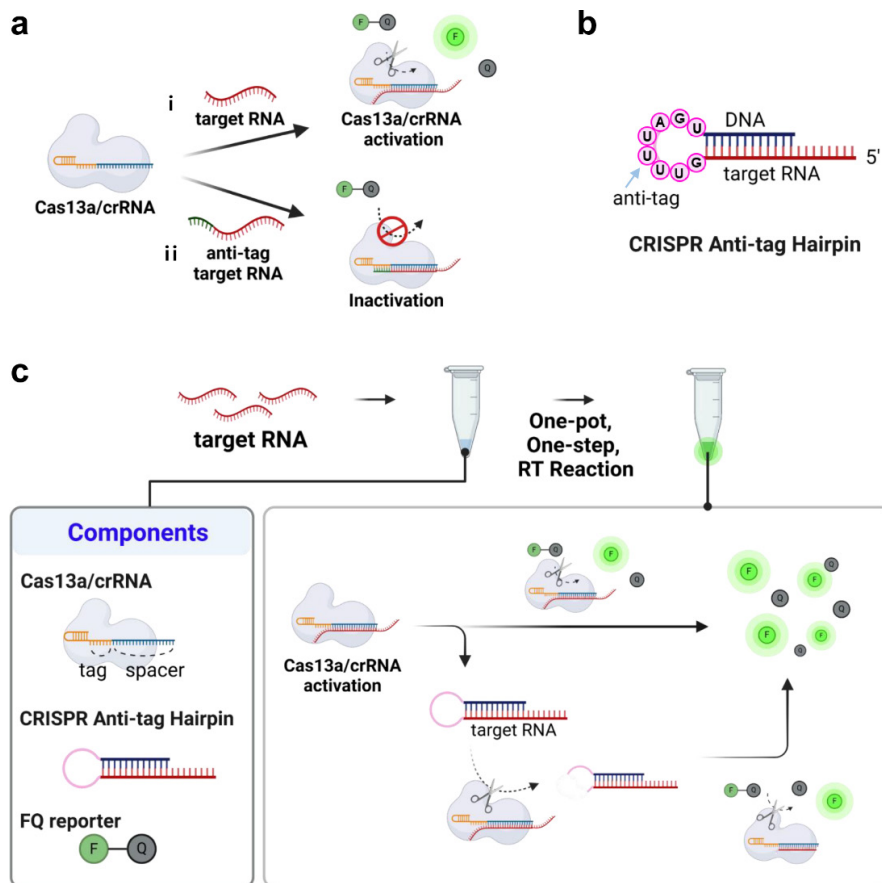
نمای کلی از CellWhisperer و چگونگی ایجاد مجموعه داده‌ی آموزشی، آموزش مدل (Model training) و کاربرد آن



<https://doi.org/10.1038/s41587-025-02857-9>

تشخیص

سمیه امیدی

تقویت تشخیص RNA ویروس با آزمایش نوین CARRD
مبتنی بر سیستم CRISPR-Cas13a آنتی تگ در دمای اتاق


سیستم CRISPR/Cas13a به عنوان ابزاری قدرتمند برای تشخیص اختصاصی RNA ویروس‌ها شناخته شده است اما روش‌های معمول نیازمند تقویت اولیه و دمای بالای واکنش هستند که کاربرد میدانی را محدود می‌کند. پژوهش حاضر روش CARRD (CRISPR Anti-tag Mediated Room-temperature RNA Detection) را معرفی می‌کند که با استفاده از یک آنزیم Cas13a و ساختار anti-tag Hairpin، تشخیص حساس RNA ویروس‌های HIV و HCV را بدون نیاز به تقویت اولیه (per-amplification) و در دمای اتاق ممکن می‌سازد.

در این سیستم، کمپلکس Cas13a/crRNA ابتدا هدف RNA را شناسایی می‌کند و با اتصال به آن تغییر کانفورماسیونی به سمت فعال شدن، فعالیت برش جانبی Cas13a صورت می‌گیرد. Hairpin anti-tag دارای یک توالی anti-tag ساختار حلقه است که در غیاب هدف RNA مانع فعال شدن Cas13a می‌شود. در حضور هدف RNA واقعی، Cas13a فعال شده و اقدام به برش ساختار حلقه Hairpin می‌کند که این فرایند باعث آزادسازی توالی هدف موجود در آن و فعالیت بیشتر Cas13a می‌شود. این فرایند به صورت آشناری موجب تقویت سیگنال فلورسانس خواهد شد. واکنش با حضور سه مولفه اصلی: کمپلکس Cas13a/crRNA، Hairpin anti-tag و RNA گزارشگر دارای فلوروفور انجام می‌شود.

نتایج کلیدی

- حساسیت تشخیص در دامنه ۱۰ آتمولار (۱۰^{-۸} - ۱۰^{-۱۰} مولار)، که نسبت به روش‌های مرسوم Cas13a ۱۰,۰۰۰ برابر بهبود یافته است.
- قابلیت عملکرد در دمای اتاق (حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد) بدون نیاز به تجهیزات گرمایشی و تقویت اولیه.
- طراحی بهینه hairpin با بلوک‌های ۱۴ DNA نوکلئوتیدی که بالاترین تقویت سیگنال را فراهم می‌کند.
- قابلیت تشخیص اختصاصی انواع RNA ویروس‌های HIV و HCV بدون تداخل و نتایج قابل اطمینان در نمونه‌های بالینی.

آزمایش بالینی

پژوهشگران با CARRD موفق به شناسایی RNA ویروس HIV در ۳۰ نمونه پلاسمای کلینیکی شدند. مقایسه نتایج با RT-qPCR سنتی نشان‌دهنده حساسیت ۷۷.۸٪، اختصاصیت ۱۰۰٪ و دقت کلی ۹۳.۳٪ است. نمودارهای ROC تایید عملکرد بسیار بالای روش را نشان داد.

اهمیت تکنولوژیک

روش CARRD با حذف مراحل پیچیده و زمان‌بر تقویت اولیه و تجهیزات گرمایشی، امکان تشخیص سریع، حساس و مقرون به صرفه RNA ویروس را با صرفه جویی در هزینه و گسترش حوزه‌های کاربرد فراهم می‌آورد. ساختار Hairpin anti-tag طراحی شده، مانع سیگنال پس‌زمینه شده و با فعال شدن در حضور توالی هدف، سیگنال را به شکل آشناری تقویت می‌کند. این رویکرد ساده و قدرتمند ضمن بهبود عملکرد حتی با یک آنزیم Cas13a امکان توسعه

ابزارهای تشخیصی برای تشخیص در محل ارائه خدمت (Point-of-care) و محیط‌های با منابع محدود را فراهم می‌کند.

چشم‌انداز

پژوهشگران تأکید می‌کنند که بهینه‌سازی بیشتر در طراحی hairpin و crRNA، استفاده از روش‌های خوانش قابل حمل و گسترش به دیگر ویروس‌ها می‌تواند کاربردهای بالینی و تشخیصی این فناوری را افزایش دهد.

ویرایش چندگانه ناحیه تنظیمی BCL11a برای درمان بیماری گلبول قرمز داسی شکل

(In Vivo) مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج حاصل از کارآزمایی های بالینی میتواند معیار مناسبی برای ارزیابی توانایی های این ابزار دقیق را برای ژن درمانی باشد.

مقایسه شده اند. در انتها باید در نظر داشت که ویرایش باز برای درمان تالاسمی و گلبول قرمز داسی شکل وارد کارآزمایی بالینی شده و به شکل درون تنی

بیماری گلبول قرمز داسی شکل یا Sickle Cell Disease (SCD) یک بیماری ارثی اتوزومی مغلوب است. این بیماری معمولاً در اثر یک جهش نقطه ای در ژن بتا گلوبین ایجاد شده و باعث ایجاد فنوتیپ داسی شکل گلبول های قرمز میشود.

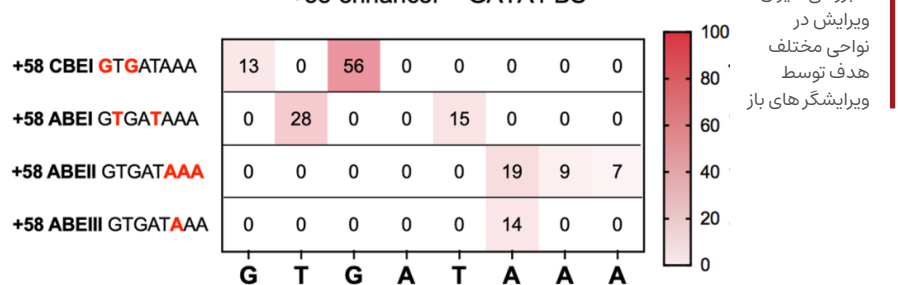
از علائم این بیماری میتوان به کم خونی شدید، بزرگی طحال، تنگی نفس و درد قفسه سینه اشاره کرد. درد های ناگهانی قفسه سینه، شکم، دست ها و پاها در این بیماران (vaso-occlusive pain crisis) در اثر مسدود شدن رگ های خونی به علت شکل غیر طبیعی گلبول های قرمز و چسبندگی آنها، اتفاق می افتد.

افراد مبتلا به این بیماری ژنتیکی، مجبور به دریافت دارو هایی مانند Hydroxyurea و یا دریافت خون با توجه به شدت بیماری، در تمام طول زندگی خود هستند.

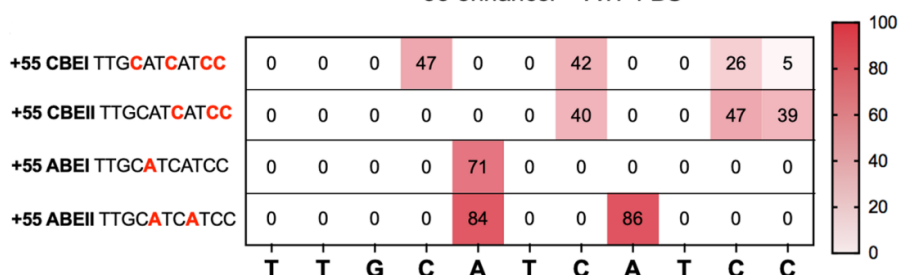
ژن درمانی، خصوصاً ژن درمانی برپایه فناوری کریسپر، امید تازه ای برای درمان قطعی بیماران SCD و Thalassemia ایجاد کرده است.

در پژوهشی که به تازگی در Cell Reports Medicine منتشر شده است، با بررسی مناطق قابل هدفگیری توسط ویرایشگر های باز، به بررسی میزان تاثیر ناحیه ویرایش، تاثیر نوع ویرایشگر باز استفاده شده و مقایسه آن با ویرایش توسط Cas9 پرداخته شده است. در این پژوهش با ایجاد تغییر در توالی های محل اتصال GATA1 و ATF4 در BCL11a enhancer regions، میزان تولید بتا گلوبین معیوب را کاهش و باعث جایگزینی آن با گلوبین جنینی شده اند. روش جایگزینی گلوبین جنینی با بتا گلوبین معیوب، برای سایر بیماری های مختلف خونی که در آن زیر واحد بتا دچار اختلال شده (مانند تالاسمی) نیز کارآمد است. در این پژوهش نشان داده شده است که با کمک ویرایشگر های باز امکان ویرایش و افزایش بیان هموگلوبین جنینی وجود دارد اما میزان بیان هموگلوبین جنینی، در حالتی که از Cas9 و gRNA ای که ناحیه +58 را هدف قرار میدهد، بیشتر است. این افزایش بیان گلوبین جنینی با ایجاد Indel های متفاوت در ناحیه هدف توسط Cas9 اتفاق می افتد اما در ویرایش باز شاهد میزان بسیار کمی از indel ها هستیم که میتواند باعث حفظ بیشتر پایداری ژنتیکی محل ویرایش شود. در ادامه به Xenotransplantation سلول های بنیادی خون ساز مغز استخوان (HSCs) ویرایش شده به موش NBSGW پرداخته شده و نتایج حاصل

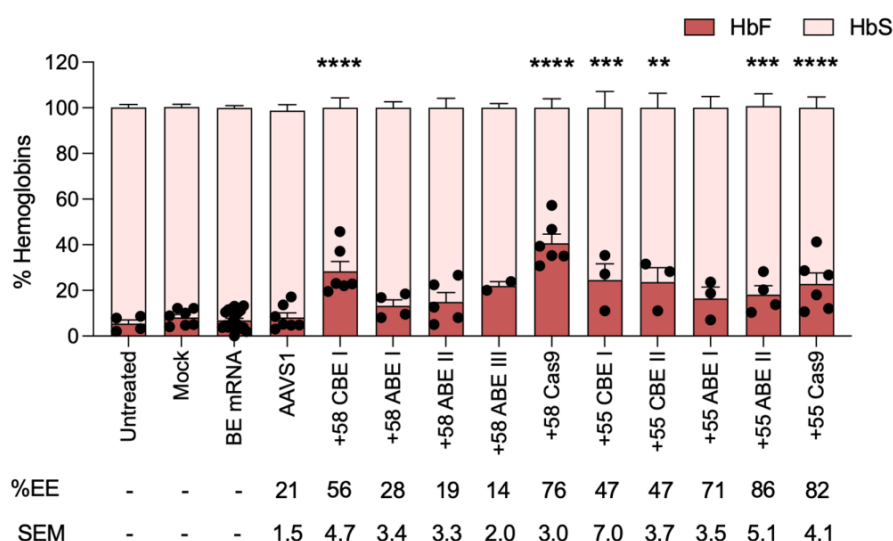
+58 enhancer – GATA1 BS



+55 enhancer – ATF4 BS



۲: بررسی میزان HbS و HbF توسط Cation-Exchange HPLC برای سلول های بنیادی ویرایش شده و تمایز یافته به RBC در In Vitro.



تحویل موضعی mRNA VEGF-A با LNP حاوی DOPE، راهبردی مؤثر برای القای آنژیوژنز و تسریع ترمیم زخم

نانوفناوری و تحویل دارو

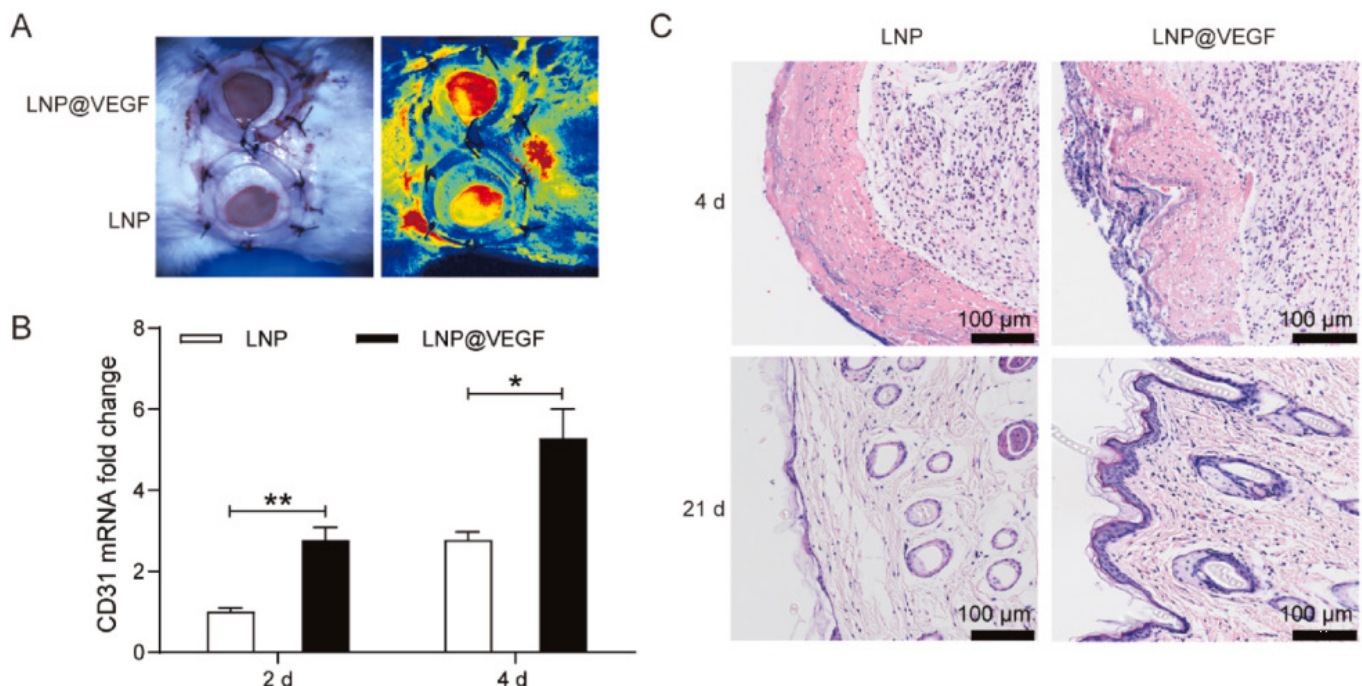
سعید جعفرخانی

اینکه ایم با نشت عروقی غیرطبیعی مشاهده نشد، که مزیتی نسبت به تجویز پروتئین VEGF خام است. محققان نقش کلیدی افزودنی DOPE را در ارتقای فرار از اندوزوم و بهبود بازده تحویل mRNA پیشنهاد می‌کنند و تأکید دارند که با وجود تصور قبلی از نامناسب بودن محیط RNase-دار زخم برای کاربرد موضعی mRNA، فرمولاسیون مناسب LNP می‌تواند حفاظت و بیان مؤثر را فراهم آورد. داده‌ها نشان می‌دهند این رویکرد غیرتهاجمی پتانسیل کاربرد در درمان زخم‌های مزمن و جراحات‌های اپیتلیال را دارد و راهکار ارزشمندی برای توسعه درمان‌های بازسازی با mRNA ارائه می‌دهد. در پایان، نویسندگان به مقیاس‌پذیری، ایمنی و طراحی توالی mRNA به‌عنوان عوامل تکمیلی برای ترجمه بالینی اشاره می‌کنند.

چند ده‌هزار برابر افزایش mRNA و تا صد برابر افزایش پروتئین)، و سیگنال‌های ترشحی حاصل باعث افزایش تشکیل لوله و تکثیر اندوتلیال گردید که با Lipofectamine قابل مقایسه بود. در آزمایش‌های عملکردی، محیط کشت ناشی از سلول‌های ترنسفکت‌شده با LNP@VEGF به‌طور معنی‌داری شاخص‌های آنژیوژنز (تعداد گره‌ها و طول رگ‌ها) و تکثیر را افزایش داد. در مدل پوست تمام‌قطعی موش BALB/c کاربرد موضعی $10 \mu\text{g}$ LNP@VEGF در روز 0 و روز 3 موجب بیان انسانی VEGF-A دریافت زخم شد، نرخ بسته‌شدن زخم را در هفت روز اول بهبود بخشید، و تصویربرداری لیزر اسپکل نشان از افزایش پرفیوژن خون در منطقه زخم داشت. بیان نشانگر اندوتلیال CD31 در روزهای ۲ و ۴ بالا رفت و هیستولوژی نشان‌دهنده بافت گرانولاسیون ضخیم‌تر، اپیتلیال شدن کامل‌تر و بازسازی ساختار پاپیلاری در روز ۲۰ بود؛ نکته مهم

در این مطالعه پژوهشگران یک فرمولاسیون نانوذره لیپیدی حاوی دی‌اولیل‌فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین (DOPE) همراه با لیپید یونیزه‌شونده (DLin-MC3-DMA)، کلسترول و DMG-PEG2000 را برای بارگیری mRNA کدکننده VEGF-A165 طراحی کردند و توانایی آن را در حفاظت از mRNA در برابر RNase، تبدیل به پروتئین و القای آنژیوژنز و بهبود ترمیم زخم در مدل موشی ارزیابی نمودند. LNPهای جدید با قطر هیدرودینامیک $\approx 130 \text{ nm}$ ، شاخص پلی‌دیسپرسیتی کم و زی-پتانسیال نزدیک به خنثی ساخته شدند و بیش از 80% بازده بارگیری mRNA را نشان دادند؛ آزمون RNase و الکتروفورز آگارز گویای محافظت قوی LNP از mRNA در برابر تجزیه آنزیمی بود. در کشت سلولی HUVEC، تحویل VEGF-A165 با LNP-DOPE منجر به افزایش قوی و وابسته به دوز در سطح mRNA و پروتئین VEGF شد (تا

(A) تصاویر نمایشی لیزر اسپکل از پرفیوژن خون در ناحیه زخم در روز دوم. رنگ قرمز نشان‌دهنده پرفیوژن (جریان خون) بالا و رنگ آبی نشان‌دهنده پرفیوژن پایین است. (B) میزان mRNA مربوط به CD31 در پوست اطراف ناحیه زخم در روزهای ۲ و ۴ اندازه‌گیری شد. (C) تصاویر نمایشی رنگ‌آمیزی H&E از زخم‌ها در روزهای ۴ و ۲۰ پس از ایجاد آسیب. تمام داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ S.E.M. گزارش شده‌اند.



نانوذرات لیپیدی فنیله دار با هدف گیری اختصاصی مفصل مچ پا برای انتقال miR-709-z در درمان آرتریت روماتوئید

محدوده طبیعی باقی ماندند. مطالعات نشان داد که miR-709-z با هدف گیری $GSK-3\beta$ ، بیان پروتئین این مولکول تنظیمی کلیدی را کاهش می دهد و از این طریق مسیرهای سیگنالینگ التهابی پایین دست شامل NF- κ B و MAPK را مهار می کند. این منجر به کاهش تولید سیتوکاین های پیش التهابی و مهار قطبش ماکروفاژهای M1 می شود.

غضروف را کاهش داد و نفوذ سلول های ایمنی را مهار کرد. همچنین MO12-LNP@miR-709-z سمیت سلولی ناچیز با بیش از 90 درصد بقای سلولی حتی در غلظت های بالا دارد و فعالیت همولیتیک کمتر از 5 درصد در بالاترین غلظت آزمایش شده نشان داد. پس از تجویز داخل وریدی، پارامترهای بیوشیمیایی سرمی (ALT، AST، CREA، UA) در

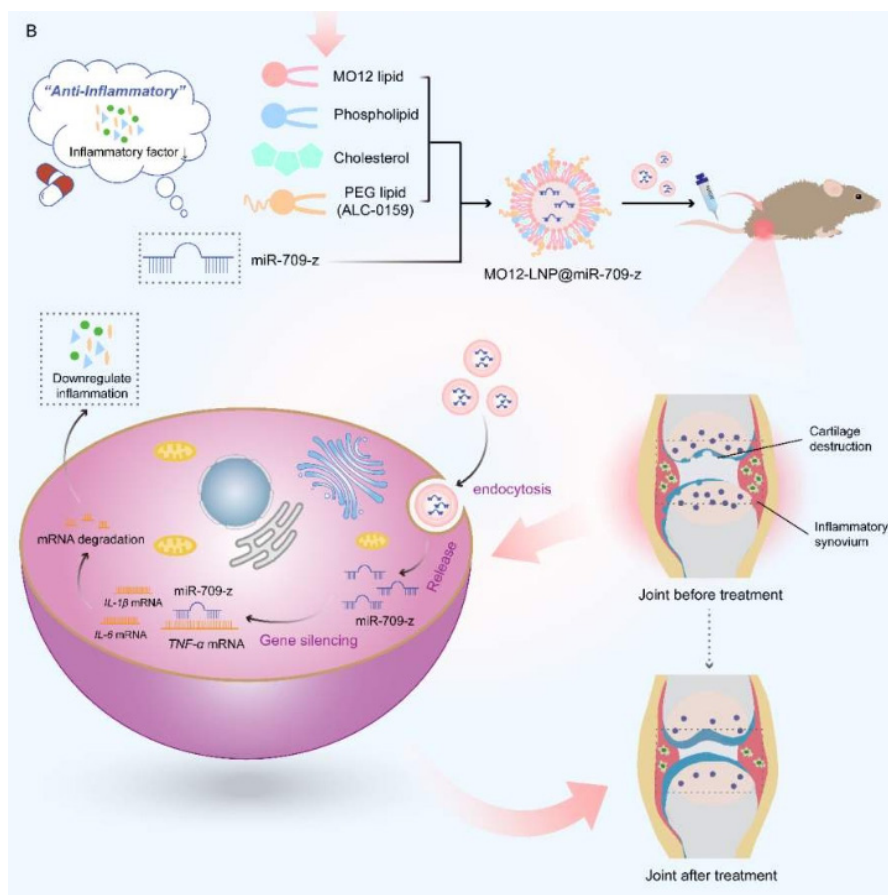
آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن است که باعث تورم، درد مفاصل و ناتوانی می شود. درمان های فعلی شامل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و بیولوژیکی های ضدسیتوکاین محدودیت هایی از جمله پیچیدگی تعاملات سیتوکاینی، وابستگی طولانی مدت و عوارض جانبی دارند. miRNA به دلیل توانایی تنظیم چندهدفه مسیرهای سیگنالینگ سلولی، پتانسیل درمانی قابل توجهی نشان می دهد، اما تخریب پذیری و دارورسانی ضعیف آن مانع کاربرد بالینی است.

محققان یک لیپیدوئید یونیزه شونده حاوی حلقه بنزنی به نام MO12 را از طریق واکنش یک مرحله ای بین متیل ۳- (آمینومتیل) بنزوات و 1,2-اپوکسی دودکان سنتز کردند. این لیپیدوئید با DOPE، کلاسترول و PEG-lipid به نسبت مولی 46.3/9.4/42.7/1.6 ترکیب شد تا نانوذرات لیپیدی MO12-LNP را برای انتقال miR-709-z تشکیل دهد. نانوذرات با قطر هیدرودینامیکی زیر 200 نانومتر، PDI برابر 0.147 و پتانسیل زتای 0.15 میلی ولت، یکنواختی و پراکندگی مناسبی نشان دادند. مقدار pKa ظاهری سیستم 4.383 بود که نشان دهنده پروتونه شدن 50 درصدی لیپیدوئیدها در pH اسیدی و تسهیل آزادسازی درون سلولی miRNA است.

MO12-LNP به طور چشمگیری جذب سلولی miR-709-z توسط ماکروفاژها را افزایش داد و فرار از اندوزوم / لیزوزوم را با ضریب هم موقعیت 0.39 تسهیل کرد. درمان با MO12-LNP@miR-709-z در ماکروفاژهای تحریک شده با LPS، بیان mRNA سیتوکاین های پیش التهابی شامل IL-1 β ، IL-6، TNF- α و IL-12 β را به طور معنی داری کاهش داد و بیشترین کاهش در نسبت N/P برابر 12 مشاهده شد. علاوه بر این، سیستم قطبش ماکروفاژها به فنوتیپ M1 را مهار کرد اما باعث القای مستقیم قطبش به فنوتیپ M2 نشد.

در مدل موشی CIA، MO12-LNP@miR-709-z زمان گردش سیستمیک miR-709-z را افزایش داد و تجمع اختصاصی در مفاصل مچ پای ملتهب را نشان داد و سیگنال فلورسانس حتی 24 ساعت پس از تزریق در مفاصل ملتهب حفظ شد، در حالی که miRNA آزاد به سرعت تخریب شد. درمان با MO12-LNP@miR-709-z به طور مؤثر التهاب مچ پا را کاهش داد، امتیاز بالینی آرتریت از 11 به 6.25 رسید و ضخامت پنجه موش ها 1.35 برابر کمتر از گروه کنترل شد. تحلیل های بافت شناسی نشان داد که MO12-LNP@miR-709-z تخریب استخوان و

فرمولاسیون نانوذره MO12-LNP@miR-709-z، تحویل سلولی از طریق اندوسیتوز، خاموشی ژن های التهابی TNF- α و IL-1 β ، و درمان تخریب غضروف و التهاب سینوویال در آرتریت روماتوئید.



طراحی و کاربرد لیپیدهای تیوسوکسینیماید یونیزه‌شونده با اتصال دهنده دوظرفیتی در انتقال و ویرایش ژن

نانوفناوری و تحویل دارو

مبینا پورمرورفرد

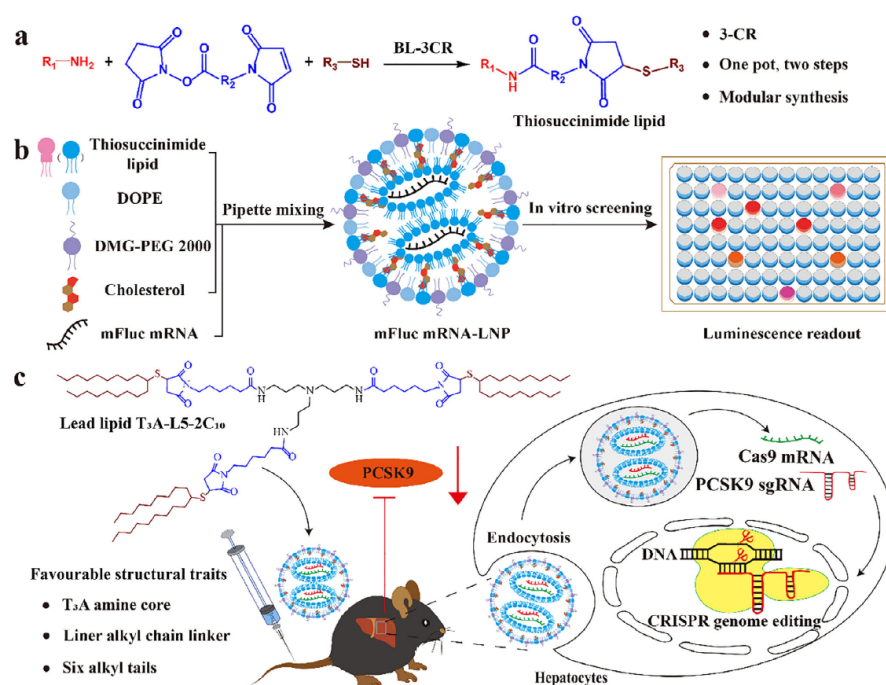
اثر بخشی درمان را به شکل چشمگیری افزایش داد. این فناوری قابلیت تعمیم به درمان‌های مبتنی بر mRNA، پروتئین‌های ترمیمی یا ویرایش ژن در بیماری‌های دژنراتیو و ژنتیکی را داراست.

در مجموع، این پژوهش نشان می‌دهد که با طراحی ساختار BL و انتخاب شاخه‌ها و زنجیره‌های مناسب در لیپیدهای یونی، می‌توان سیستم‌های انتقال mRNA را با هدفمندی اندامی تنظیم کرد و کارایی ترجمه، ایمنی و

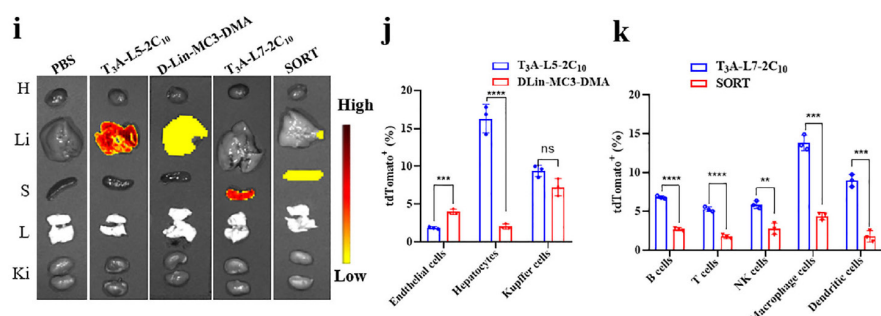
در این پژوهش، کتابخانه‌ای ترکیبی از لیپیدهای تیوسوکسینیماید یونیزه‌شونده با استفاده از اتصال دهنده‌های دوظرفیتی (Bispecific Linker) (BL) توسعه یافت تا محدودیت‌های قبلی در انتقال و بیان mRNA درمانی به سلول‌ها و بافت‌های هدف به طور مؤثری برطرف گردد. BL ها نقش کلیدی و متمایز در ساختار این لیپیدها دارند؛ به این صورت که دو گروه واکنش‌پذیر مجزا را در یک مولکول فراهم می‌کنند (maleimide و NHS ester)، که به ترتیب با آمین و آلکیل تیول واکنش داده و تشکیل پیوند آمیدی و تیوسوکسینیمایدی می‌دهد. این ویژگی موجب تنوع ساختاری بالا و افزایش بازده سنتز (بیش از ۷۰٪)، بدون نیاز به کاتالیز و در زمان کوتاه، شد.

در طی غربالگری بیش از ۳۴۴ ترکیب، ساختار T3A-L5-2C10 به عنوان لیپید برتر شناخته شد. این ترکیب با دارا بودن سه گروه آمینی، اتصال دهنده آلکیل زنجیره‌دار (L5) و شش زنجیره شاخه‌دار، انتقال mRNA لوسیفراز را در سلول‌های HeLa تا ۲۲ برابر بهتر از لیپید استاندارد DLin-MC3-DMA و تا ۴۵ برابر Lipid 5 افزایش داد. آزمایش‌های in vivo نشان دادند که BL آلکیل‌دار موجب تجمع نانوذر در کبد (liver-tropic)، در حالی که BL پگ‌دار هدفمندی به طحال (spleen-tropic) را ایجاد می‌کند؛ این تفاوت با آنالیز پروتئومیک گرونی پروتئینی سطح LNP ها به خوبی اثبات شد. آلفاپروتئین ApoE بر سطح نمونه‌های کبدی و GAS6 بر انتقال زیستی آنها هماهنگی داشت. همچنین، تست‌های حیوانی با تزریق Cas9 mRNA و sgRNA هدفمند علیه ژن PCSK9، نشان داد که T3A-L5-2C10 سبب کاهش ۸۱٪ سطح PCSK9 و ایجاد ۱۴.۶٪ جهش حذف و اضافه در ژن گردید (۶۲ برابر اثر بخش تر از لیپید مرجع)، بدون هیچ‌گونه نشانه‌ای از سمیت اندامی یا التهاب. فرمولاسیون نهایی نانوذر با نسبت مولی thiosuccinimide lipid/DOPE/Chol/DMG-PEG2000 برابر ۳۵/۱۶/۴۶.۵/۲.۵، نه تنها مؤثرترین بیان ژنی را داشت، بلکه از نظر ایمنی، پایداری و عملکرد کاملاً برتر از نمونه‌های تجاری بود. تصویربرداری بیولومینسانس و تعیین میزان توزیع اندامی نشان داد انتقال هدفمند به کبد و سلول‌های خاص با موفقیت انجام شد؛ حتی آنالیز سلولی فلوسایتومتری، بیان پروتئین فلورسنت tdTomato را منحصراً در هیاتوسیت‌های کبدی یا ماکروفاژهای طحالی نشان داد که صحت هدفمندی را تأیید می‌کند.

۱) روند سنتز لیپید تیوسوکسینیماید، مراحل ساخت نانوذر هدفمند و نحوه عملکرد آن در انتقال mRNA و ویرایش ژن PCSK9 به واسطه سیستم CRISPR/Cas9



۲) توزیع بافتی بیان پروتئین فلورسنت tdTomato پس از انتقال mRNA در مدل حیوانی



غربالگری پرسرعت برون تن و درون تن نانوذرات لیپیدی برای انتقال اسیدهای نوکلئیک به مغز

LNP های مبتنی بر DOPE بیشترین انتقال به مغز و کارایی در ترانسفکشن سلول های عصبی را داشتند؛ DOTAP گزینه دوم و DSPC (مورد استفاده در واکسن mRNA کووید ۱۹) عملکرد ضعیفتری نشان داد. نوع و نسبت لیپید کمکی تعیین کننده خاصیت هدفمندی و ظرفیت عبور از BBB بود. فرمولاسیون منتخب (LNP4) با درصد بالای DOPE، موفق شد بیان ژنی لوسیفراز را پس از تزریق وریدی در مغز موش ها ایجاد کند.

این سامانه غربالگری چندمرحله ای باعث شد LNP های هدفمند، با انتقال موفق بارکد DNA و mRNA به مغز غرابل شوند و مسیر توسعه سامانه های دارورسانی mRNA برای درمان های CNS ساده تر و سریع تر گردد. تست های نفوذپذیری سلول اندوتلیال مغزی تایید کردند که LNP بهینه توان عبور از سد خونی-مغزی و انتقال mRNA به نورون را دارد.

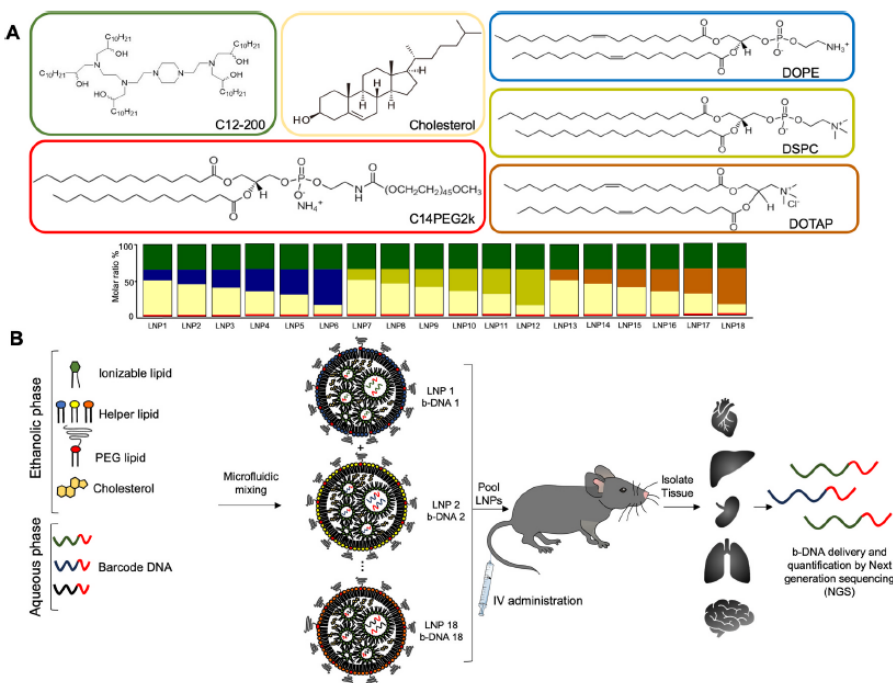
نسبت بالای DOPE و کاهش کلسترول، مشخصا کارایی عبور از اندوزوم و ترجمه ژن را تقویت کرد؛ نتایج نشان دادند که کدگذاری بوسیله بارکد DNA برای غربالگری مستقیم in vivo نسبت به روش های بر پایه رنگ fluorescent زبان های کمتری داشته و تفسیر دقیق تر را فراهم آورده. جایگزینی لیپید یونیزه شونده با گزینه های تایید شده (SM-102 FDA، ALC-0315) کارایی ترانسفکشن را افزایش نداد و نشان داد که فرمولاسیون بهینه اهمیت بیشتری نسبت به تاییدیه بالینی اولیه دارد.

در بخش ارزیابی ایمنی و کاربرد درمانی، مطالعات رفتاری و بیوشیمیایی هیچ گونه سمیت عصبی یا کبدی برای LNP منتخب را نشان نداد؛ موش ها پس از دریافت فرمولاسیون، کاهش کوتاه مدت فعالیت حرکتی را داشتند که ظرف ۲۴ ساعت رفع شد.

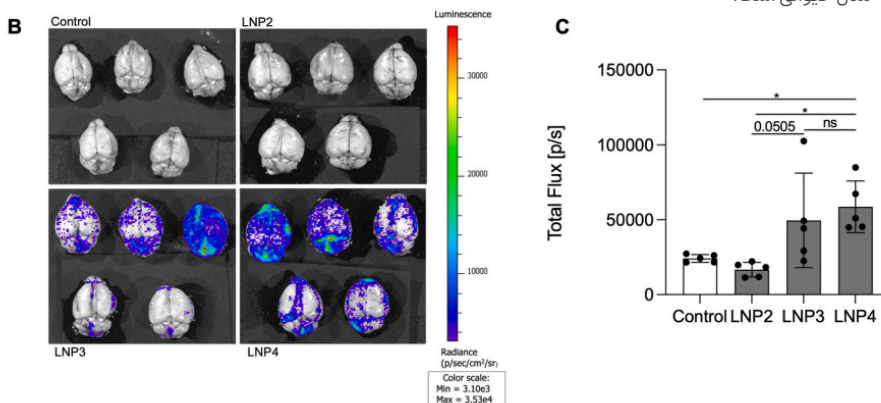
این مطالعه اثبات می کند که استراتژی غربالگری ترکیبی in vivo/in vitro مبتنی بر بارکد DNA، روشی قدرتمند و سریع برای شناسایی فرمولاسیون های بهینه LNP جهت رساندن اسیدهای نوکلئیک به مغز است و فرمولاسیون برتر شناسایی شده LNP4 با پایه DOPE پلتفرم امیدوارکننده ای برای توسعه درمان های ژنی غیرتهاجمی و سیستمیک برای طیف وسیعی از بیماری های سیستم عصبی مرکزی (CNS) فراهم می کند.

DOTAP و نسبت های مولی گوناگون ساخته شد. هر LNP حاوی یک بارکد DNA خاص بود که پس از تزریق به موش ها، توسط توالی یابی نسل جدید (NGS) ردیابی و شناسایی شد. غربالگری بارکد، کارآمدترین فرمولاسیون ها را برای انتقال به مغز یافت و سپس کارایی این LNP ها در ترانسفکشن سلول های عصبی رده اولیه و مدل های حیوانی مورد سنجش قرار گرفت. کتابخانه ۱۸ تایی فرمولاسیون LNP با روش میکروفلوئیدیک ساخته شد که اندازه ذرات ۷۵ تا ۱۷۰ نانومتر و بار سطحی بهینه را نشان داد

روند سنتز نانوذرات لیپیدی و غربالگری بارکد DNA برای شناسایی فرمولاسیون های بهینه جهت انتقال به مغز



نتایج تصویربرداری و نمودار کمی نشان دهنده موفقیت انتقال mRNA با نانوذره منتخب به بافت مغز و بیان ژن حاصل در مدل حیوانی است.



واکسن‌های mRNA ویروس SARS-CoV-2، پاسخ تومورها به ایمونوتراپی را افزایش می‌دهند

ایمنی درمانی

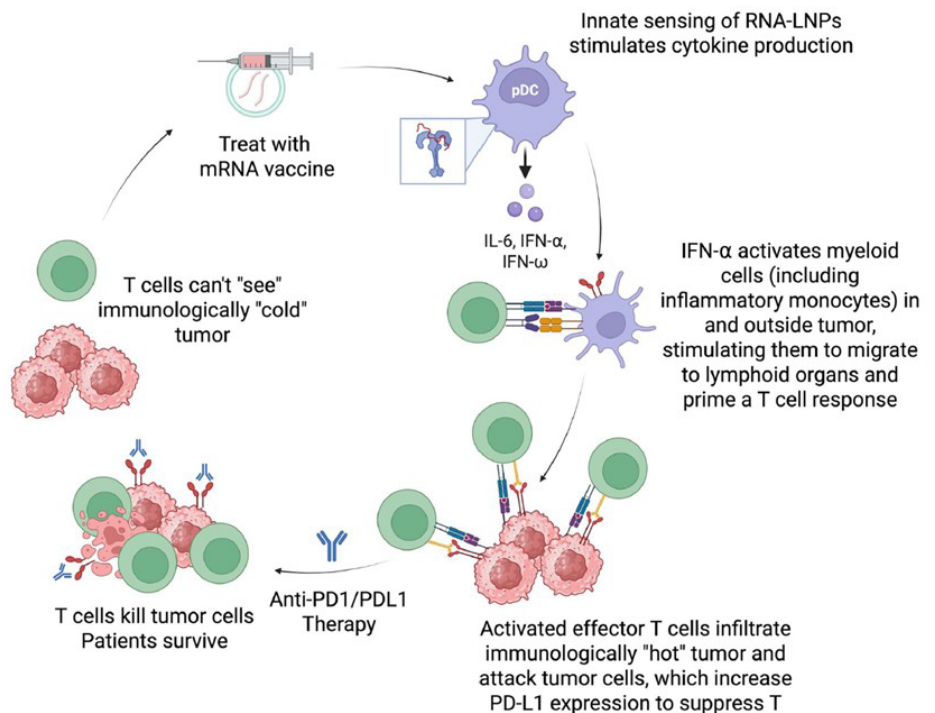
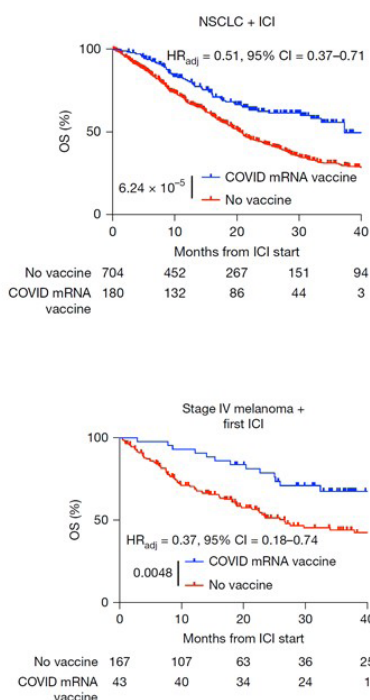
معصومه علی محمدی

در مجموع، این مطالعه نشان می‌دهد واکسن‌های mRNA می‌توانند از طریق ایجاد موج کوتاه IFN- α و فعال‌سازی مسیرهای ایمنی ذاتی، تومورهای سرد را به ایمونوتراپی حساس کنند. از دید بالینی، تزریق واکسن mRNA در نزدیکی شروع درمان ICI ممکن است به عنوان یک رویکرد ایمن و مقرون به صرفه برای بهبود پاسخ بیماران، به ویژه در سرطان‌های مقاوم به ICI، بررسی شود.

در مطالعات پیش بالینی، با استفاده از مدل‌های موشی ملانوم (B16F0) و سرطان ریه (Lewis lung) نشان داده شد که تزریق واکسن mRNA (کد کننده اسپایک SARS-CoV-2 یا حتی آنتی‌ژن غیرمرتبط مانند CMV-pp65) همراه با anti PD-1 یا anti PD-1، موجب مهار رشد تومور و افزایش نفوذ سلول‌های $CD8^+$ T فعال می‌شود. حذف مسیر اینترفرون نوع (IFN- α/β) از طریق آنتی‌بادی ضد IFNAR1 این اثر را کاملاً از بین برد، در حالی که مهار مسیر سایتوکاین IL-1 اثری نداشت؛ بنابراین محور IFN- α نقش کلیدی در این مسیر دارد. آنالیزهای ایمونولوژیک، افزایش بیان ژن‌های پاسخ‌دهنده به IFN، فعال‌سازی سلول‌های APC و گسترش اپی‌توپی سلول‌های T را تأیید کرد. حتی زمانی که توالی mRNA به آنتی‌ژن ویروسی دیگری تغییر داده شد، پاسخ ضدتوموری باقی ماند که نشان می‌دهد اثر وابسته به آنتی‌ژن خاص نیست بلکه ناشی از تحریک حسگرهای ذاتی RNA و LNP است.

ایمونوتراپی با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICI) یکی از مؤثرترین درمان‌های سرطان است، اما بسیاری از تومورها به ویژه تومورهای سرد (از نظر پاسخ ایمنی) نسبت به آن مقاوم‌اند. محققان در این مطالعه بررسی کردند که آیا واکسن‌های mRNA کووید-۱۹ می‌توانند از طریق فعال‌سازی ایمنی ذاتی، حساسیت تومورها به ICI را افزایش دهند یا خیر. برای این منظور داده‌های چندین گروه بیمار مبتلا به سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) و ملانوم متاستاتیک که تحت درمان با ICI بودند، تحلیل شد. نتایج نشان داد بیمارانی که در فاصله ۱۰۰ روز پیش یا پس از شروع درمان ICI واکسن mRNA کووید-۱۹ دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیماران واکسینه نشده، بقای کلی به طور معنی‌داری طولانی‌تری داشتند ($HR \approx 0.5$ در NSCLC و 0.37 در ملانوم). همچنین، بررسی گزارش‌های پاتولوژی نشان داد که در نمونه‌های بافتی گرفته شده پس از واکسیناسیون، سطح بیان PD-L1 در تومورها افزایش یافته است؛ اثری که با واکسن‌های غیر-mRNA مانند آتفلوآنزا دیده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد واکسن‌های mRNA می‌توانند پاسخ به ایمونوتراپی را در تومورهای سرد بهبود بخشند.

چپ- بقای کلی در بیماران مبتلا به NSCLC و ملانوم که در فاصله کم‌تر از ۱۰۰ روز از شروع درمان با ICI، واکسن mRNA کووید-۱۹ دریافت کرده (آبی) و نکرده‌اند (قرمز). راست- نمای شماتیکی از چگونگی حساس شدن تومورهای سرد در اثر واکسن‌های mRNA.


<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09655-y>

پزشکی دقیق و شخصی Precision & Personalized Medicine

قالب «بالین-نگار» به معرفی و بررسی گزارش‌های موردی (Case Reports) اختصاص دارد در این بخش روش‌های نوین درمانی همچون ژن‌درمانی‌ها، ایمپلنت‌های سلولی، یا داروهای مبتنی بر DNA, RNA و CRISPR که در بیماران استفاده شده است تحلیل و بررسی می‌گردد. تمرکز این بخش بر بازتاب تجربیات بالینی مستند و منتشرشده از درمان‌های پیشگامانه در جهان است. جامعه هدف این بخش، پزشکان، متخصصان و دانشجویان حوزه پزشکی و پیراپزشکی هستند.

- گزارش یک مورد سندرم ژوبرت مرتبط با CSPP1 با تظاهر متابولیک غیرمعمول
- گزارش یک مورد Harlequin Ichthyosis ناشی از جهش نادر c.6353C>G در ژن ABCA12 با استفاده از توالی‌یابی اگزوم کامل

بالین نگار
Case Report

گزارش یک مورد سندرم ژوبرت مرتبط با CSPP1 با تظاهر متابولیک غیرمعمول

معرفی مورد

این مورد، طیف فنوتیپی سندرم ژوبرت مرتبط با CSPP1 را با نشان دادن نقش بالقوه این ژن در هموستاز متابولیک، فارغ از تظاهرات عصبی کلاسیک، گسترش می‌دهد. اختلال در پروتئین CSPP1 که در عملکرد سیلای اولیه و سانتروزوم نقش دارد، می‌تواند منجر به ناهنجاری در مسیرهای سیگنالینگ متابولیک شود. فقدان علائم عصبی در این بیمار، بیانگر تنوع فنوتیپی قابل توجه و احتمال تأثیر انتخابی این واریانت خاص بر بافت‌های محیطی است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه موردی، لزوم بررسی عملکرد متابولیک در تمامی بیماران مبتلا به سندرم ژوبرت و انجام مطالعات بیشتر برای درک نقش دقیق CSPP1 را برجسته می‌کند.

علازغم درمان دارویی برای این بیمار، بهبودی کامل از جمله کنترل قند و چربی و پایین آمدن آنزیم‌های کبدی، حاصل نشد. در نتیجه بیمار کاندید استفاده از روش‌های نوین ژن‌درمانی مبتنی بر حامل ویروسی و یا ژن‌درمانی برای رسیدن به درمان کامل و ریشه‌ای می‌باشد که امید است در آینده به درمان این نوع بیماری‌های سرشتی کمک کند.

سندرم ژوبرت (Joubert Syndrome): یک بیماری ژنتیکی نادر از دسته سیلیوپاتی‌ها که با هیپوپلازی ورمیس مخچه و "molar tooth sign" در تصویربرداری عصبی مشخص می‌شود.

سیلیوپاتی (Ciliopathy): گروهی از اختلالات ژنتیکی که ناشی از نقص در ساختار یا عملکرد سیلای اولیه سلول‌ها هستند.

CSPP1 (Centrosome And Spindle Pole Associated Protein 1): ژنی که پروتئینی مرتبط با سانتروزوم و سیلای اولیه را کد می‌کند و جهش در آن می‌تواند باعث سندرم ژوبرت شود.

MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease): بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک.

آکانتوز نیگریکانس (Acanthosis Nigrans): ضخیم شدن و تیره شدن پوست، اغلب در چین‌های بدن که با مقاومت به انسولین مرتبط است.

<https://doi.org/10.1186/s13256-025-05332-w>

۱) آکانتوز نیگریکانس مچ دست و ۲) نمای محوری از MRI مغز که نشان دهنده فرم دندان آسیاب (دایره قرمز)، حفره بین پایه‌ای عمیق (فلش آبی) با پایه‌های مخچه فوقانی ضخیم و کشیده (فلش قرمز) است.



بیماریک دختر ۱۶ ساله از هندوراس با قومیت مستیزا، متولد از والدین غیرخویشاوند است. او جوانترین فرزند از سه خواهر و برادر می‌باشد. مادر ۳۱ ساله و پدر ۴۱ ساله بودند. حاملگی بدون عارضه و بدون مواجهه شناخته شده با داروهای تراتوژن، عفونت یا پرتوتابی گزارش شد. بیمار با زایمان واژینال خودبه‌خود و وزن تولد ۱.۸۱ کیلوگرم به دنیا آمد. رشد کودک پس از تولد مشکلی نداشت با این حال، از سن ۲ سالگی، او شروع به تجربه کاهش چربی پیشرونده کرد. قاعدگی در سن ۱۱ سالگی آغاز شد و چرخه‌های قاعدگی او نامنظم بود، به طوری که خونریزی قاعدگی تا ۱۵ روز طول می‌کشید.

سابقه خانوادگی قابل توجه برای فشار خون مادری و تیروئیدکثومی کامل به دلیل کم‌کاری تیروئید بود. پدرش که او نیز فشار خون داشت، در ۵۷ سالگی به دلیل سرطان ریه فوت کرد. علاوه بر این، بستگان درجه دوم مادری سابقه دیابت و فشار خون داشتند. بیمار قبلاً به دلیل اپیزودهای تآکاردی مکرر توسط قلب اطفال ارزیابی شده بود. اندازه‌گیری فشار خون، فشار خون بالا (۹۵/۱۵۰ mmHg) را نشان داد و پایش سرپایی فشار خون، فشار خون شریانی را تأیید کرد.

معاینه فیزیکی اولیه: بیمار دارای کمان‌های ابرویی برجسته، لیپوآتروفی عمومی و آکانتوز نیگریکانس در ناحیه گردن، زیر بغل، مچ و کشاله ران بود.

اندازه‌گیری‌های آنترپومتریک: وزن ۳۶.۵ کیلوگرم (صدمه سوم، ۲.۰۰- انحراف معیار)، قد ۱۵۴ سانتی‌متر (صدمه نهم، ۱.۳۸- انحراف معیار) و شاخص توده بدنی (BMI) ۱۵.۳۹ kg/m² (صدمه چهارم، ۱.۸۲- انحراف معیار).

یافته‌های کلینی و پاراکلینیکی اولیه

«متابولیک: مقاومت به انسولین (انسولین ناشتا: ۷۸.۴ μU/mL)، دیابت با شروع زودرس (HbA1c: ۱۲.۱٪)، دیس‌لیپیدمی (تری‌گلیسرید: ۴۵۹ mg/dL) و بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MASLD) با افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT: ۱۱۷ U/L).

«قلبی-عروقی: فشار خون بالا و هایپرتروفی بطن چپ متوسط.

«ظاهری: لیپوآتروفی عمومی و آکانتوز نیگریکانس.

«غدد درون‌ریز: سیکل‌های قاعدگی نامنظم، آزمایش‌های تیروئید در محدوده نرمال.

«عصبی: عدم وجود علائم عصبی بالینی یا تأخیر رشدی علیرغم تأیید هیپوپلازی ورمیس مخچه در MRI مغز.

تشخیص ژنتیکی

تست ژنتیک با پنل ۶۱۶ ژنی، یک واریانت هتروزیگوت پاتوژنیک در ژن CSPP1 (c.3052C>T, p.Gln1018) را شناسایی کرد. این واریانت با سندرم ژوبرت با توارث اتوزومال مغلوب مرتبط است.

هیچ واریانت پاتوژنیک دومینی در ژن‌های مرتبط با لیپودیس‌تروفی (مانند AGPAT2 یا BSCL2) یا سایر واریانت‌های با اهمیت نامشخص شناسایی‌شده، توضیح‌دهنده فنوتیپ متابولیک نبودند.

سیر درمان و پیگیری

درمان با انسولین (دگلودک و آسپارت) و متفورمین برای کنترل دیابت آغاز شد.

برای مدیریت دیس‌لیپیدمی از فیبرات، استاتین و مکمل امگا-۳ استفاده شد.

علیرغم درمان، کنترل قند و چربی به‌طور مطلوب حاصل نشد و آنزیم‌های کبدی افزایشی باقی ماندند.

گزارش یک مورد Harlequin Ichthyosis ناشی از جهش نادر c.6353C>G در ژن ABCA12 با استفاده از توالی‌یابی اگزوم کامل

معرفی مورد

لیپید، ایجاد می‌شود. جهش شناسایی شده در این گزارش (c.6353C>G) یک جهش کوتاه‌کننده جدید است که منجر به تولید یک پروتئین ناقص و فاقد عملکرد می‌شود. شناسایی این جهش نه تنها تشخیص مولکولی بیماری را تأیید کرد، بلکه امکان مشاوره ژنتیک و غربالگری پیش از تولد را برای بارداری‌های آینده این خانواده فراهم نمود.

در حال حاضر، درمان این بیماری عمدتاً حمایتی (مرطوب‌کننده‌ها، رتینوئیدهای خوراکی) است و درمان ریشه‌ای ندارد. با این حال، یافته‌های این مطالعه، راه را برای درمان‌های آینده مبتنی بر ژن درمانی هموار می‌سازد. از آنجایی که پوست یک بافت در دسترس است، استراتژی‌های جایگزینی درون‌رحمی ژن سالم ABCA12 به درون کراتینوسیت‌های بیمار با استفاده از حامل‌های ویروسی (مانند لنتی‌ویروس یا ویروس مرتبط با آدنو - AAV) یا غیرویروسی مثل نانوذرات لیپیدی می‌تواند یک راهبرد درمانی امیدبخش باشد. همچنین، رویکردهای ویرایش ژنوم (مانند CRISPR/Cas9) برای تصحیح جهش در سلول‌های بنیادی پوستی، پتانسیل ایجاد یک درمان قطعی را دارد. اگرچه این درمان‌ها هنوز در مراحل تحقیقاتی هستند، اما شناسایی دقیق جهش‌های عامل بیماری، گام اول و ضروری برای توسعه این فناوری‌های پیشرفته است.

هارلی کوئین ایکتیوزیس (Harlequin Ichthyosis): یک بیماری ژنتیکی نادر و شدید پوستی که با پوسته‌های ضخیم و الماسی شکل در سرتاسر بدن در بدو تولد مشخص می‌شود.

توالی‌یابی اگزوم کامل (Whole Exome Sequencing): یک روش توالی‌یابی نسل جدید که برای شناسایی جهش‌ها در اگزوم‌های تمام ژن‌های انسان به کار می‌رود.

توالی‌یابی سَنگَر (Sanger Sequencing): روشی استاندارد و دقیق برای تأیید توالی DNA و جهش‌های شناسایی شده توسط روش‌های دیگر.

<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1128716>

تصویر بیماری با تظاهرات بالینی مشخص بیماری HI. بدن بیمار با یک لایه ضخیم پوست و ترک‌های عمیق پوشیده شده است. بیمار همچنین دارای چشم‌ها و گوش‌های غیرطبیعی؛ چربی‌های خون و بینی صافتر؛ و نکرورز انگشتان دست و پا پس از تولد است.



پزشک معالج، یک نوزاد پسر را که به صورت نارس در هفته ۳۲ حاملگی در بیمارستان زنان و کودکان کوانگ نینگ متولد شده بود، معاینه کرد. وزن نوزاد در زمان تولد ۲.۲ کیلوگرم بود. معاینه فیزیکی اولیه نشان داد که سرتاسر بدن نوزاد پوشیده از پوسته‌های ضخیم و صفحه‌ای شکل بود که با شکاف‌های قرمز تیره از هم جدا شده بودند. پلک‌های فوقانی و تحتانی او کشیده و برگشته (Ectropion)، لب‌ها متورم و باز، و بینی و گوش‌ها صاف و بدشکل بودند. نوزاد بلافاصله پس از تولد گریه کرد، اما حرکت محدود قفسه سینه و تقلا برای تنفس مشاهده شد.

پس از ۵ روز، به دلیل تشدید علائم، نوزاد به بیمارستان ملی کودکان ویتنام انتقال یافت. در زمان پذیرش، عفونت شدید، ادم خفیف، پوست ترک‌خورده در سراسر بدن، ترشحات زرد رنگ و نکرورز در انگشتان دست و پا در وی مشاهده شد (شکل). شاخص‌های پاراکلینیکی نیز کاهش تعداد گلبول‌های سفید $mcl/4690$ ، کاهش شدید پلاکت‌ها $mcl/8000$ ، کاهش پروتئین تام $(g/L\ 29.2)$ و آلبومین $(g/L\ 18.9)$ و افزایش سطح پروتئین واکنش‌گر C $(mg/L\ 149.4)$ (CRP) را نشان دادند. همچنین، عفونت با سودوموناس آئروژینوزا در نوزاد شناسایی شد. بر اساس تظاهرات بالینی، تشخیص اولیه "هارلی کوئین ایکتیوزیس" مطرح گردید. نوزاد با شیر مادر تغذیه شد، اقدامات بهداشتی برای پوست انجام و یک واحد پلاکت به وی تزریق شد. متأسفانه، ۱۵ ساعت پس از بستری، نوزاد به دلیل دشواری در تنفس فوت کرد.

سابقه خانوادگی: این نوزاد، یک خواهر بزرگتر داشت که در هفته ۳۲ حاملگی (۸ ماهگی) به دنیا آمده و در ۲.۵ هفتهگی با علائم HI فوت کرده بود. همچنین یک برادر که حاملگی او در ۱۲ هفتهگی به صورت مرده‌زایی خاتمه یافته بود، در سابقه وجود داشت. دو برادر و یک خواهر دیگر این بیمار، سالم و ترم به دنیا آمده‌اند.

یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی اولیه

«**متابولیک و هماتولوژیک:** هیپوپروتئینمی، هیپوآلبومینمی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی شدید.

«**عفونت:** عفونت سیستمیک با سودوموناس آئروژینوزا و افزایش شدید شاخص‌های التهابی.

«**ژنتیک:** توالی‌یابی اگزوم کامل (WES) یک جهش هموزیگوت ناشناخته c.6353C>G در اگزون ۴۳ ژن ABCA12 را در بیمار شناسایی کرد. این جهش که منجر به ایجاد کدون توقف زودرس در اسید آمینه ۲۱۸ می‌شود (p.Ser218*)، یک پروتئین کوتاه‌شده و فاقد دومین اتصال به ATP دوم و ناحیه C-ترمینال را تولید می‌کند. تأیید این یافته و بررسی خانواده با توالی‌یابی سانگر نشان داد که پدر، مادر، یک برادر و یک خواهر سالم نوزاد، ناقل هتروزیگوت این جهش هستند. این جهش در هیچ یک از پایگاه‌های داده معتبر جهش‌های انسانی گزارش نشده بود.

سیر درمان و پیگیری

با وجود اقدامات حمایتی شامل تغذیه، مراقبت از پوست و انتقال پلاکت، پیش‌آگهی بسیار ضعیف بود. نوزاد به دلیل عوارض تنفسی ناشی از پلاک‌های پوستی سفت و محدودکننده قفسه سینه، همراه با یک عفونت فرصت‌طلب کشنده با سودوموناس، درگذشت. این مورد، مرگومیر بالای مرتبط با موارد شدید HI را که معمولاً به دلیل نارسایی تنفسی و سپسیس رخ می‌دهد، نشان می‌دهد.

بحث و چشم‌انداز آینده

هارلی کوئین ایکتیوزیس یک بیماری اتوزومال مغلوب با پیش‌آگهی بسیار ضعیف است که در اثر جهش در ژن ABCA12، یک انتقال‌دهنده

پزشکی دقیق و شخصی Precision & Personalized Medicine

قالب جدید "دربالین" ارائه کننده اطلاعات تخصصی و به روز درباره "محصولات و درمانهای موجود در بالین" (In Clinic Approved Products & Therapies) است، به دلیل ذات تازه این درمان ها و محصولات، اطلاعات تخصصی ارائه شده در این بخش برای برای جامعه پزشکان، متخصصان و دانشجویان حوزه پزشکی و پیراپزشکی بسیار حائز اهمیت است.

- تکارتوس (Tecartus™): محصول سلول درمانی پیشرفته با کاربرد در درمان لوسمی لنفوبلاستی حاد پیش ساز سلول B عودکننده یا مقاوم به درمان در بزرگسالان
- پگاپتانیب (Pegaptanib): آپتامر مهارکننده VEGF برای درمان دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (نوع نئوواسکولار)

در بالین
In Clinic



در بالین
In Clinic

تکارتوس (Tecartus™):

محصول سلول درمانی پیشرفته با کاربرد در درمان لوسمی لنفوبلاستی حاد پیش‌ساز سلول B عودکننده یا مقاوم به درمان در بزرگسالان

- « مدت زمان بقای بدون عود (RFS) میانه: ۱۱.۶ ماه.
- « مدت زمان بقای کلی (OS) میانه: ۲۵.۴ ماه.
- « ۵۶.۴ درصد از بیماران به بهبودی کامل (CR) دست یافتند.

ایمنی (Safety):

- « شایع‌ترین عوارض جانبی: تب (۹۵ درصد)، افت فشار خون (۶۷ درصد)، کم‌خونی (۵۳ درصد).
- « سندرم آزادسازی سیتوکینی (CRS) در ۸۹ درصد از بیماران مشاهده شد که ۲۴ درصد از موارد درجه ۳ یا بالاتر بودند.
- « عوارض عصبی در ۶۰ درصد از بیماران گزارش شد (از جمله لرزش، گیجی، آتسفالوپاتی).

این فناوری به عنوان یک درمان "زنده" و "هوشمند" شناخته می‌شود که مسیر درمان سرطان‌های خون را متحول کرده است. Tecartus به طور خاص برای انواع تهاجمی و مقاوم لوسمی حاد لنفوبلاستی B ساخته شده و با نتایج چشمگیر در ایجاد بهبودی کامل، امید جدیدی برای بیماران بدون گزینه درمانی مؤثر ایجاد کرده است.

اگرچه چالش‌هایی مانند هزینه بسیار بالا، مدیریت عوارض (مثل CRS) و نیاز به مراکز بسیار تخصصی هنوز پابرجاست، اما پیشرفت‌های سریع در این حوزه، آینده‌ای روشن را برای گسترش دامنه کاربرد CAR-T به سایر سرطان‌ها و بیماری‌ها نوید می‌دهد.

CRS: سندرم آزادسازی سیتوکینی (Cytokine Release Syndrome)

alloSCT: پیوند سلول‌های بنیادی آلوژنیک (Allogeneic Stem Cell Transplant)

CAR-T: سلول T گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (Chimeric Antigen Receptor T-cell)

R/R B-ALL: لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول B عودکننده یا مقاوم به درمان (Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia)

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024015014>

لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) یک نوع نادر و تهاجمی از سرطان خون در بزرگسالان است که تنها حدود ۵ درصد از موارد لوسمی بزرگسالان را تشکیل می‌دهد. حدود ۸۰ درصد از موارد ALL در بزرگسالان از نوع سلول B بوده و از این میان، ۷۵ درصد از نوع پیش‌ساز سلول B هستند. حدود ۵۰ درصد از این بیماران دچار عود یا مقاومت بیماری می‌شوند. پیش‌آگهی این بیماران معمولاً ضعیف است و گزینه‌های درمانی محدودی دارند.

نام دارو	Brexucabtagene Autoleucel
نام تجاری	تکارتوس (Tecartus)
شرکت تولیدکننده	Gilead Sciences Canada Inc
مکانسیم اثر	ایمونوتراپی سلولی T اتولوگ مهندسی‌شده ژنتیکی که علیه CD19 هدف‌گیری می‌کند
هدف مولکولی	CD19
نوع بیماری	لوسمی لنفوبلاستی حاد پیش‌ساز سلول B عودکننده یا مقاوم به درمان (R/R B-ALL)
روش مصرف و دوز	تزریق داخل وریدی، دوز هدف: ۱۰ ^۶ سلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (نهایت ۱۰۰ میلیون سلول)
قیمت	حدود ۵۳۳,۵۰۰ دلار کانادا برای هر تزریق
تاریخ تأیید FDA	ژوئیه ۲۰۲۰

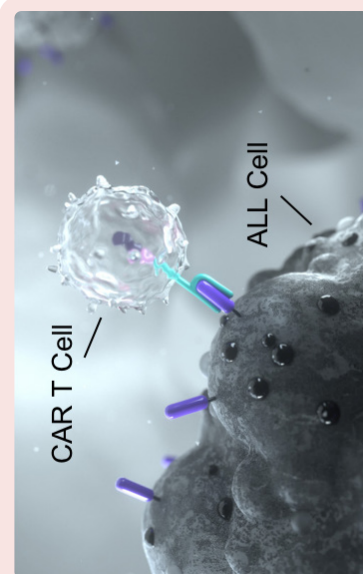
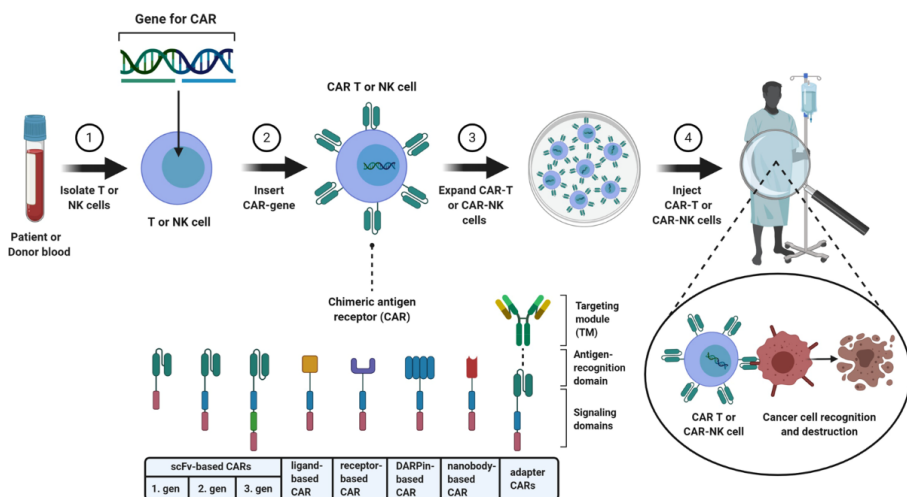
پیشینه علمی

هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ یک بیماری متابولیک نادر و ارثی ناشی از جهش در ژن AGXT است که منجر به کمبود آنزیم AGT می‌شود. این نقص متابولیک باعث تجمع گلیوکسیلات و تبدیل آن به اگزالات می‌گردد. اگزالات اضافی در ادرار (هیپراگزالوری) و پلاسما افزایش یافته و موجب تشکیل سنگ‌های کلیوی، نفروکلکسینوز و در نهایت نارسایی کلیه می‌شود. درمان‌های سنتی شامل هیدراتاسیون شدید، مهارکننده‌های کریستال و پیوند کبد یا کلیه است.

یافته‌های بالینی

اثربخشی (Efficacy):

« نرخ بهبودی کامل کلی (OCR) در کارآزمایی: ZUMA-3 ۳۷۰.۹ درصد (در مقایسه با نرخ تاریخی ۴۰ درصد).





پگاپتانیب (Pegaptanib):

آپتامر مهارکننده VEGF برای درمان دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (نوع نئوواسکولار)

اثربخشی (Efficacy):

« ۷۰٪ بیماران تحت درمان با پگاپتانیب ۳/۰ میلی‌گرم، کمتر از ۱۵ حرف (حدود ۳ خط) بینایی خود را از دست دادند، در مقایسه با ۵۵٪ در گروه شم ($P<0.001$).

« کاهش شدید بینایی (از دست دادن ≤ 3 حرف) از ۲۲٪ در گروه شم به ۱۰٪ در گروه دریافت‌کننده پگاپتانیب ۳/۰ میلی‌گرم رسید ($P<0.001$).

« ۳۳٪ بیماران تحت درمان با پگاپتانیب ۳/۰ میلی‌گرم بینایی خود را حفظ کرده یا بهبود بخشیدند، در مقایسه با ۲۳٪ در گروه شم ($P=0.003$).

« اثر درمانی از هفته ششم آغاز شده و تا هفته ۵۴ تداوم داشت.

ایمنی (Safety):

« عوارض چشمی جدی شامل: اندوفتالمیت (۳/۱٪)، آسیب عدسی (۷/۰٪) و جداسدگی شبکیه (۶/۰٪).

« بیشتر عوارض چشمی خفیف تا متوسط و مرتبط با روش تزریق بودند.

« هیچ عارضه سیستمیک جدی مرتبط با دارو گزارش نشد.

« خطر اندوفتالمیت با رعایت پروتکل‌های استریل قابل کاهش است.

پگاپتانیب (ماکوزن) نخستین داروی مهارکننده VEGF است که برای درمان نوع نئوواسکولار دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (nAMD) تأیید شده است. این دارو یک آپتامر RNA-ی است که به طور اختصاصی به ایزوفرم VEGF₍₁₆₅₎ متصل شده و از فعال شدن گیرنده VEGF جلوگیری می‌کند.

نام دارو	پگاپتانیب (Pegaptanib)
نام تجاری	ماکوزن (Macugen)
شرکت تولیدکننده	Eyetech Pharmaceuticals / Pfizer
مکانسیم اثر	آپتامر اتصال به VEGF ₍₁₆₅₎ و مهار آن
هدف مولکولی	VEGF ₍₁₆₅₎ (ایزوفرم ۱۶۵ اسید آمینه‌ای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی)
نوع بیماری	دژنراسیون وابسته به سن ماکولا - نوع نئوواسکولار (مرطوب)
روش مصرف و دوز	تزریق داخل زجاجیه، دوز ۰/۳ میلی‌گرم هر ۶ هفته
قیمت	حدود ۱,۵۰۰ تا ۱,۵۰۰ دلار آمریکا به ازای هر ویال
تاریخ تأیید FDA	دسامبر ۲۰۰۴

پیشینه علمی

دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) شایع‌ترین علت نابینایی غیرقابل برگشت در افراد بالای ۵۵ سال در کشورهای توسعه‌یافته است. نوع نئوواسکولار آن تنها ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد، اما مسئول ۹۰٪ موارد کاهش شدید بینایی است. در این نوع، عروق جدید غیرطبیعی در زیر شبکیه رشد کرده و باعث خونریزی، نشت مایع و آسیب به ماکولا می‌شوند.

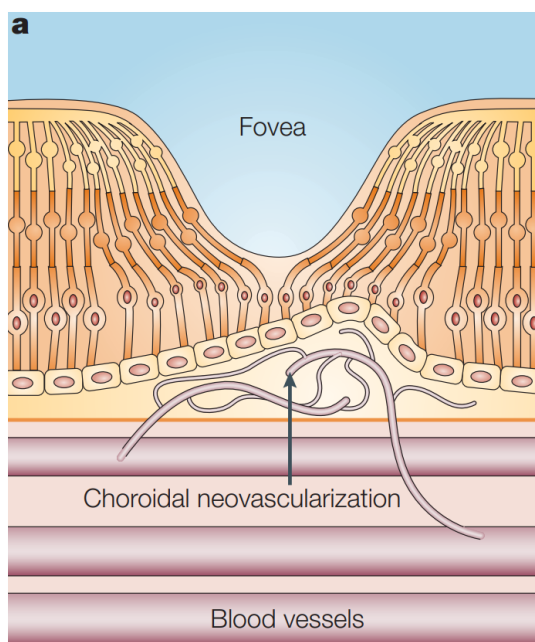
یافته‌های بالینی

VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

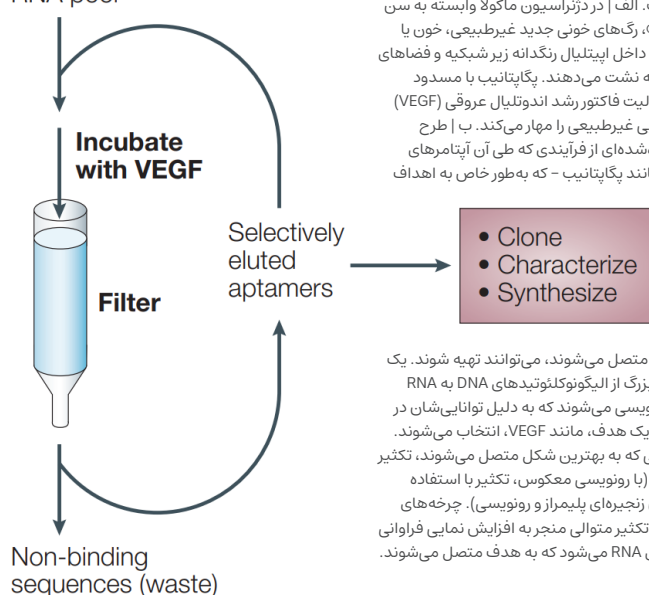
nAMD: دژنراسیون وابسته به سن ماکولا - نوع نئوواسکولار

Aptamer، آپتامر: یک توالی نوکلئیک اسیدی که به طور اختصاصی به یک مولکول هدف متصل می‌شود.

DOI: 10.1056/NEJMoa042760



b Random-sequence RNA pool



توضیح شکل:

دژنراسیون ماکولا وابسته به سن نئوواسکولار و پگاپتانیب. الف | در دژنراسیون ماکولا وابسته به سن «مرطوب»، رگ‌های خونی جدید غیرطبیعی، خون یا سرم را به داخل اپیتلیال رنگدانه زیر شبکیه و فضاهای زیر شبکیه نشت می‌دهند. پگاپتانیب با مسدود کردن فعالیت فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) این رگ‌زایی غیرطبیعی را مهار می‌کند. ب | طرح کلی ساده‌شده‌ای از فرآیندی که طی آن آپتامرهای RNA - مانند پگاپتانیب - که به طور خاص به اهداف

- Clone
- Characterize
- Synthesize

پروتئینی متصل می‌شوند، می‌توانند تهیه شوند. یک کتابخانه بزرگ از الیگونوکلوئیدهای DNA به RNA به هایی رونویسی می‌شوند که به دلیل توانایی‌شان در اتصال به یک هدف، مانند VEGF، انتخاب می‌شوند. RNAهایی که به بهترین شکل متصل می‌شوند، تکثیر می‌شوند (با رونویسی معکوس، تکثیر با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و رونویسی). چرخه‌های انتخاب و تکثیر متوالی منجر به افزایش نمایی فراوانی آپتامرهای RNA می‌شود که به هدف متصل می‌شوند.

پزشکی دقیق و شخصی Precision & Personalized Medicine

قالب "کارآزمایی بالینی" ارائه کننده اطلاعات تخصصی و به روز پیرامون "کارآزمایی های بالینی" (Clinical Trials) در حوزه پزشکی دقیق و شخص محور و عموماً پزشکی بر پایه اسید نوکلئیک و ژن درمانی مبتنی بر آن است، جامعه هدف این بخش پزشکان، متخصصان و دانشجویان حوزه پزشکی و پیراپزشکی است.

- کارآزمایی بالینی فاز I/II برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی لیزوکابتازن مارالئوسل (Liso-cel) در بزرگسالان مبتلا به لنفوم سلول B بزرگ عودکننده یا مقاوم به درمان
- کارآزمایی بالینی فاز I ویرایش ژن ANGPTL3 با استفاده از CRISPR-Cas9 مبتنی بر نانوذرات لیپیدی در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی مقاوم به درمان
- کارآزمایی بالینی فاز I/II واکسن سیتومگالوویروس (CMV) مبتنی بر mRNA (mRNA-1647) در نوجوانان و جوانان ۹ تا ۲۵ ساله (مطالعه CMVibe)
- کارآزمایی بالینی فاز ۳ تصادفی سازی و دوسوکور شده نوسینرسن (Nusinersen) در آتروفی عضلانی نخاعی با آغاز شیرخوارگی

کارآزمایی بالینی
Clinical Trial

کارآزمایی بالینی فاز I/II برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی لیزوکابتازن مارالئوسل (Liso-cel) در بزرگسالان مبتلا به لنفوم سلول B بزرگ عودکننده یا مقاوم به درمان



سلول درمانی
فاز کارآزمایی
بدخیمی
۱/۲

ایمنی:

« شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده عبارت بودند از: نوتروپنی (8/62٪)، کم‌خونی (0/48٪) و خستگی (2/44٪).
« سندرم آژادسازی سیتوکین (CRS) در 42٪ از بیماران (113 از 269 نفر) رخ داد، اما تنها 2.2٪ (6 نفر) درجه 3 یا بالاتر بودند. هیچ موردی از CRS درجه 5 (مرگ) گزارش نشد.
« سمیت عصبی (شناسایی شده توسط پژوهشگر) در 10٪ از بیماران (27 نفر) درجه 3 یا بالاتر بود. هیچ مورد مرگ مرتبط با سمیت عصبی گزارش نشد.
« تنها 7.1٪ از بیماران (19 نفر) در طول بستری اولیه نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) پیدا کردند.

اثربخشی (در جمعیت تحلیل اولیه - PAS با دوز توصیه شده):

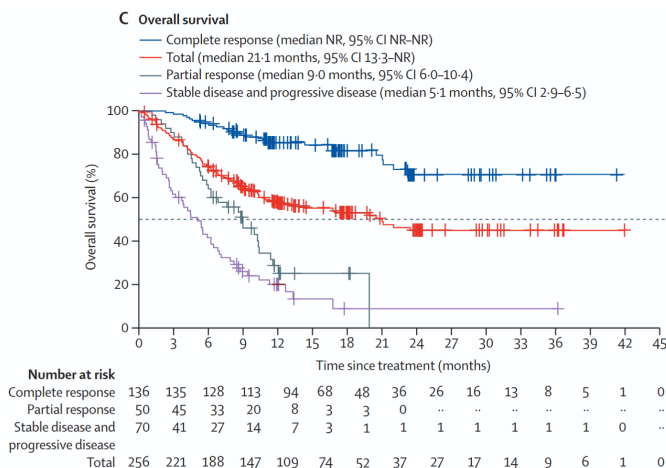
« نرخ پاسخ کلی: 74.4٪ (ORR): (فاصله اطمینان 95٪: 66.2٪ تا 81.6٪) که از فرضیه صفر 40٪ به طور معناداری بالاتر بود ($P < 0.0001$). نرخ پاسخ کامل (CRR): (فاصله اطمینان 95٪: 45.3٪ تا 62.8٪) که از فرضیه صفر 20٪ به طور معناداری بالاتر بود ($P < 0.0001$).
« بقای بدون پیشرفت (PFS): میانۀ 8/4 PFS ماه بود. بقای کلی (OS): میانۀ 0/14 ماه بود. نرخ بقای 12 ماهه، 54٪ برآورد شد.
« کیفیت زندگی (HRQoL): بهبود یا ثبات در نمرات کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در طول درمان با Liso-cel مشاهده شد، اگرچه به دلیل طراحی مطالعه، نتیجه‌گیری قطعی دشوار است.

لیزوکابتازن مارالئوسل (Breyanzi) یک گزینه درمانی مؤثر و با قابلیت تحمل مناسب برای بیماران مبتلا به لنفوم سلول B بزرگ عودکننده یا مقاوم به درمان پس از دو یا چند خط درمان سیستمیک است. نرخ پاسخ بالا و بروز کم عوارض جدی (CRS) و سمیت عصبی، آن را به یک گزینه ارزشمند در عرصه درمان‌های CAR-T تبدیل می‌کند. با این حال، دسترسی به مراکز مجهز و تخصصی برای تجویز و مدیریت عوارض آن یک چالش مهم است.

CAR-T (سلول T گیرنده آنتی ژن کایمریک): نوعی ایمونوتراپی که در آن سلول‌های T بیمار در آزمایشگاه مهندسی ژنتیک می‌شوند تا بتوانند سلول‌های سرطانی را شناسایی و نابود کنند.
LBCL: لنفوم سلول B بزرگ.
R/R: عودکننده یا مقاوم به درمان.

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0

توضیح شکل: تحلیل‌های کاپلان-مایر از پیامدهای پاسخ و بقای کلی



پیشینه علمی

لنفوم سلول B بزرگ (LBCL) شایع‌ترین نوع لنفوم غیرهاجکین است. بیمارانی که پس از دو یا چند خط درمان سیستمیک دچار عود یا مقاومت بیماری می‌شوند، پیشگامی بسیار ضعیفی دارند، با نرخ پاسخ کم و میانگین بقای کلی حدود 6 ماه با درمان‌های نجات‌بخش متعارف. درمان با سلول‌های CAR-T، که با مهندسی ژنتیک سلول‌های T خود بیمار برای هدفگیری پروتئین CD19 روی سلول‌های لنفوما صورت می‌گیرد، یک پارادایم درمانی جدید را نشان می‌دهد. لیزوکابتازن مارالئوسل (Liso-cel) یک محصول سلول CAR-T نسل جدید است که از ترکیب مشخص و کنترل‌شده‌ای از سلول‌های CD4+ و CD8+ استفاده می‌کند که به طور جداگانه فعال و دستکاری شده‌اند. این طراحی با هدف بهبود نمایه ایمنی و احتمالاً اثربخشی در مقایسه با محصولات CAR-T اولیه مانند آکسیپسل و تیساسل انجام شده است. مطالعه TRANSCEND برای ارزیابی این فرضیه طراحی شد.

روش مطالعه

شرکت کنندگان:

« بیماران بزرگسال مبتلا به LBCL (شامل DLBCL NOS، PMBCL، HGBCL و DLBCL ناشی از لنفوم فولیکولر) که به حداقل دو خط درمان سیستمیک قبلی مقاوم بودند یا عود داشتند. بیماران با درگیری ثانویه سیستم عصبی مرکزی (CNS) و وضعیت عملکردی ECOG 0 تا 2 مجاز به شرکت بودند.

مداخله:

« لوکوفز Leukapheresis: برای جمع‌آوری سلول‌های T بیمار.
« تولید محصول: سلول‌های T در خارج از بدن بیمار دستکاری ژنتیکی شده و تکثیر می‌یابند تا محصول نهایی Liso-cel ایجاد شود. (در این فاصله، درمان پل زنده "Bridging Therapy" مجاز بود).
« شیمی‌درمانی (Lymphodepletion): با فلودارابین و سیکلوفسفامید.
« تزریق Liso-cel: تزریق داخل وریدی یک دوز (در موارد معدودی دو دوز) از Liso-cel.

ارزیابی‌ها:

« ایمنی: پایش و ثبت تمام عوارض جانبی، به ویژه سندرم آژادسازی سیتوکین (CRS) و سمیت‌های عصبی.
« اثربخشی: ارزیابی پاسخ با استفاده از معیارهای Lugano 2014 و با تفسیر PET-CT توسط یک کمیته بررسی مستقل (IRC). ارزیابی‌های PFS و OS نیز انجام شد.
« کیفیت زندگی: با استفاده از پرسشنامه‌های استاندارد (HRQoL).

نتایج بالینی

کارآزمایی بالینی فاز ۱ ویرایش ژن ANGPTL3 با استفاده از CRISPR-Cas9 مبتنی بر نانوذرات لیپیدی در بیماران مبتلا به دیس لیپیدی مقاوم به درمان



ژن درمانی فاز کارآزمایی بیماری‌های غیرواگیر

گزارش نهایی

۰.۱ (mg/kg) که توسط محققان به مداخله مرتبط شناخته نشد. واکنش مرتبط با تزریق در ۳ بیمار (۲۰٪) رخ داد که همگی از درجه ۲ و قابل کنترل بودند. « یک بیمار (۷٪) با سطح پایه بالای آنزیم‌های کبدی، افزایش موقتی (۳ تا ۵ برابر سطح پایه) در آنزیم‌ها را تجربه کرد که تا روز ۱۴ به حالت پایه بازگشت.

اثربخشی:

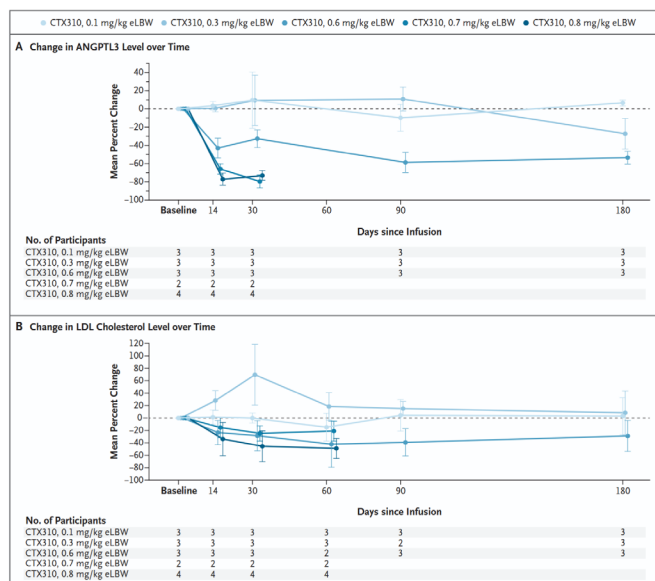
« کاهش وابسته به دوز در سطح ANGPTL3 مشاهده شد: میانگین کاهش در دوزهای ۰.۷ و ۰.۸ mg/kg به ترتیب ۷۹.۷٪ و ۷۳.۲٪ بود. « کاهش معنادار در لیپیدهای آتروژن: « در دوز ۰.۸ mg/kg، میانگین کاهش LDL-C و تری‌گلیسیرید در روز ۶۰ به ترتیب ۴۸.۹٪ و ۵۵.۲٪ بود. « کاهش در ApoB (۴۹.۸٪) و Non-HDL-C (۴۴.۶٪) نیز در دوزهای بالا مشاهده شد.

در یک کارآزمایی فاز ۱ با طراحی افزایش دوز، تزریق داخل‌وریدی تک‌دوز CTX310، یک درمان ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR-Cas9 هدفمند ANGPTL3، در بیماران مبتلا به دیس لیپیدی مقاوم، پروفایل ایمنی قابل قبولی نشان داد و عارضه جدی مرتبط با مکانیسم عمل گزارش نشد. این مداخله منجر به کاهش عمیق، پایدار (حداقل ۱۸۰ روز) وابسته به دوز در سطوح پروتئین ANGPTL3 و لیپیدهای آتروژن نظیر کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید شد. این یافته‌ها، پتانسیل یک درمان بالقوه انقلابی و «یک‌بار مصرف» را برای مدیریت دیس لیپیدی‌های مقاوم نشان می‌دهد که می‌تواند مشکل پایبندی ضعیف به درمان‌های مزمن را حل کند و زمینه را برای مطالعات بزرگ‌تر و پیگیری‌های طولانی‌مدت فراهم آورد.

ANGPTL3 (Angiotensin-like 3): پروتئینی که متابولیسم لیپیدها را مهار می‌کند.
Dose-Limiting Toxicity (DLT): عوارض جانبی شدید که افزایش بیشتر دوز را محدود می‌کند.
Atherogenic Lipoproteins: لیپوپروتئین‌هایی مانند LDL که در ایجاد آترواسکلروز نقش دارند.

DOI: 10.1056/NEJMoa2511778

توضیح شکل: تغییرات در سطح ANGPTL3 و LDL در افراد دریافت‌کننده CTX310 در طی زمان



پیشینه علمی

پروتئین شبه آنژیوپوتین-۳ (ANGPTL3) که عمدتاً در کبد تولید می‌شود، با مهار آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز و اندوتلیال لیپاز، نقش کلیدی در متابولیسم لیپیدها ایفا می‌کند. گونه‌های ژنتیکی با از دست‌دادن عملکرد این ژن، با کاهش مادام‌العمر سطح کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی همراه هستند. CTX310 یک سیستم ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR-Cas9 است که درون نانوذرات لیپیدی کپسوله شده و با یک بار تزریق، جهش از دست‌دهنده عملکرد در ژن ANGPTL3 در هیپاتوسیت‌ها ایجاد می‌کند. این رویکرد، امکان دستیابی به اثرات پایدار کاهش لیپید را بدون نیاز به مصرف مداوم دارو فراهم می‌سازد.

روش مطالعه

شرکت‌کنندگان:

« بیماران ۱۸ تا ۷۵ سال با هایپرکلسترولمی، هایپرتری‌گلیسیریدمی متوسط تا شدید، یا دیس لیپیدی مختلط که علی‌رغم دریافت درمان حداکثری کاهنده لیپید (مانند استاتین، ایتیمیب، مهارکننده PCSK9)، سطوح لیپیدی کنترل نشده داشتند. « معیارهای خروج شامل بارداری، سندرم کلومیرونمی فامیلیال و اختلال عملکرد کلیوی بود.

مداخله:

« CTX310 حاوی mRNA دکننده Cas9 و یک sgRNA هدفمند ANGPTL3 بود. « شرکت‌کنندگان در ۵ گروه دوزی (۰.۱، ۰.۳، ۰.۶، ۰.۷، ۰.۸ mg/kg) یک تزریق داخل‌وریدی دریافت کردند. « قبل از تزریق، پره‌مدیکاسیون با گلوکوکورتیکوئید و آنتی‌هیستامین انجام شد.

ارزیابی‌ها:

« ایمنی: پایش عوارض جانبی (با معیار CTCAE v5.0)، عوارض دوز-محدودکننده، و عوارض ویژه (واکنش تزریق، افزایش آنزیم‌های کبدی). « اثربخشی: اندازه‌گیری درصد تغییر از سطح پایه در سطوح پلاسمایی ANGPTL3، LDL-C، تری‌گلیسیرید، ApoB، و Non-HDL-C در روزهای ۱۴، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۸۰.

نتایج بالینی

ایمنی:

« هیچ عارضه دوز-محدودکننده‌ای مرتبط با CTX310 مشاهده نشد. « دو رویداد جدی (SAE) گزارش شد: یک فتق دیسک ستون فقرات (غیرمرتبط) و یک مرگ ناگهانی در روز ۱۷۹ پس از تزریق با کمترین دوز

CT-0408-04

کارآزمایی بالینی فاز I/II واکسن سیتومگالوویروس (CMV) مبتنی بر mRNA (mRNA-1647) در نوجوانان و جوانان ۹ تا ۲۵ ساله (مطالعه CMVibe)

« دریافت داروهای سرکوب‌کننده یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی به مدت بیش از ۱۴ روز در ۶ ماه گذشته.

« دریافت داروهای ضد ویروس مؤثر بر CMV کمتر از ۲ هفته قبل از تزریق اول.

« سابقه میوکاردیت، پریکاردیت یا میوپریکاردیت.

« سابقه پزشکی هیپاتیت B، هیپاتیت C یا HIV؛ یا تست مثبت غربالگری برای این ویروس‌ها.

« سابقه دریافت هرگونه واکسن تحقیقاتی CMV.

« دریافت ایمونوگلوبولین‌های ورودی یا فرآورده‌های خونی در ۳ ماه گذشته.

« اهدای خون در ۲۸ روز گذشته.

« شرکت در یک مطالعه مداخله‌ای دیگر در ۲۸ روز گذشته.

مداخله و طرح مطالعه

این مطالعه در دو بخش انجام می‌شود:

بخش ۱: (تکمیل شده) با هدف ارزیابی ایمنی و انتخاب دوز بهینه واکسن mRNA-1647 بر اساس تولید آنتی‌بادی‌های محافظتی.

بخش ۲: (در حال انجام) با هدف ثبت نام تعداد بیشتری از شرکت‌کنندگان برای دریافت دوز انتخاب‌شده از بخش ۱. در این بخش، شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده واکسن یا پلاسبو (محلول نمکی) تقسیم می‌شوند. هر شرکت‌کننده در مجموع ۳ تزریق در بازه ۶ ماهه اول دریافت می‌کند.

مدت زمان مشارکت و ارزیابی‌ها:

« مدت زمان مشارکت در بخش ۲، حدود ۱۸ ماه است.

« شرکت‌کنندگان تا ۱۲ ویزیت حضوری و ۱۱ تماس تلفنی برای پیگیری ایمنی خواهند داشت.

« از شرکت‌کنندگان یا والدین آنها خواسته می‌شود تا از یک برنامه eDiary برای ثبت واکنش‌ها و حال عمومی به مدت ۷ روز پس از هر تزریق استفاده کنند.

« (این مطالعه در حال انجام است و نتایج بالینی نهایی هنوز منتشر نشده است.)

با بررسی داده‌های کارآزمایی فاز ۳ مشخص شد واکسن mRNA-1647 شرکت مدرنا بر علیه سیتومگالوویروس، با وجود ایمنی قابل قبول، نتوانسته است به هدف اصلی مطالعه یعنی اثربخشی کافی (بین ۶ تا ۲۳ درصد) دست یابد. این سطح از محافظت برای پیشگیری از عفونت مادرزادی بسیار ناچیز ارزیابی شد و در نتیجه، توسعه این واکسن متوقف گردید. با این وجود مطالعات فاز ۲ این واکسن در بیماران دریافت‌کننده پیوند مغز استخوان (HSC) همچنان ادامه دارد تا کارایی آن در پیشگیری از عفونت‌های بالینی مهم CMV در این گروه پرخطر ارزیابی شود.

CMV: سیتومگالوویروس

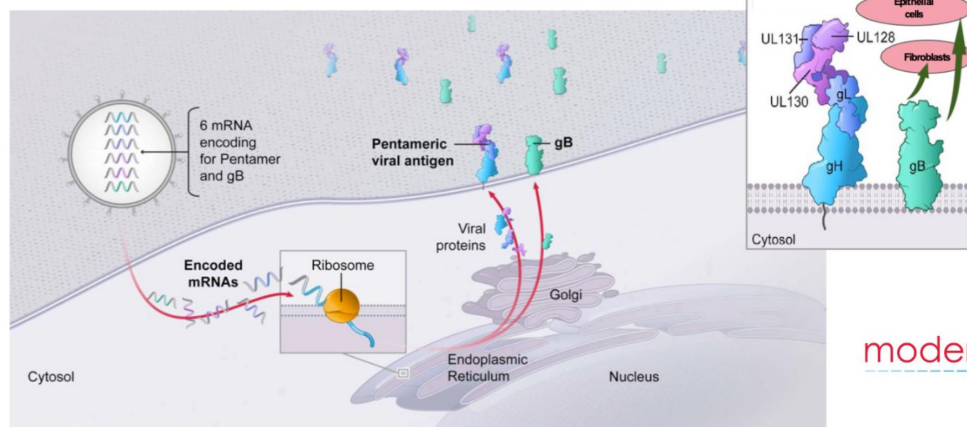
IgG/G: ایمونوگلوبولین G (نشان‌دهنده عفونت گذشته)

IgM/M: ایمونوگلوبولین M (نشان‌دهنده احتمالی عفونت اخیر)

eDiary: دفترچه الکترونیکی برای گزارش‌دهی

<https://trials.modernatx.com/study/?id=mRNA-1647-P104>

mRNA-1647 combines six mRNAs in one vaccine, which encode for proteins for the prevention of CMV infection



واکسن پیشگیرانه

۱/۲

فاز کارآزمایی

عقونی



عنوان مطالعه	کارآزمایی بالینی واکسن mRNA-1647 برای پیشگیری از عفونت سیتومگالوویروس (CMV)
فاز کارآزمایی	فاز I/II (اولین مطالعات انسانی)
نوع مطالعه	تصادفی‌سازی شده، دوسوکور، دارای گروه پلاسبو، چندمرکزی
شناسه ثبت	NCT05575492 / EudraCT: 2022-001545-20
تاریخ اجرا	نوامبر ۲۰۲۲ تا ژانویه ۲۰۲۷ (پیش‌بینی)
شرکت اسپانسر	مدرنا (Moderna, Inc)
محل برگزاری	ایالات متحده آمریکا (۶ مرکز) و سایر کشورهای همکار
شرکت‌کنندگان	۸۷۳ شرکت‌کننده (دختران و پسران ۹-۱۵ سال و زنان ۱۶-۲۵ سال)
مداخله	تزریق داخل عضلانی واکسن mRNA-1647 یا پلاسبو (محلول سالین)، در مجموع ۳ نوبت در طی ۶ ماه
نقطه پایانی	اولیه: ایمنی و پروفایل تحمل‌پذیری؛ انتخاب دوز بهینه بر اساس ایمنی و پاسخ آنتی‌بادی (بخش ۱) ثانویه: پاسخ ایمنی (تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد CMV)، ارزیابی اثربخشی بالقوه
لینک مقاله	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05575492?rank=1

پیشینه علمی

سیتومگالوویروس (CMV) یک ویروس شایع از خانواده هرپس است که پس از عفونت اولیه، به صورت نهفته در بدن باقی می‌ماند. اگرچه در افراد سالم معمولاً بدون علامت یا با علائم خفیف شبیه سرماخوردگی بروز می‌کند، اما فعال‌سازی مجدد آن در دوران بارداری می‌تواند منجر به انتقال ویروس به جنین و عوارض جدی از جمله نقص شنوایی، بینایی، عقب‌ماندگی ذهنی و حتی مرگ شود. بیش از یک‌سوم کودکان ۱۱ ساله و نزدیک به نیمی از نوجوانان ۱۹ ساله در ایالات متحده به CMV آلوده شده‌اند. در حال حاضر هیچ واکسن تأییدشده‌ای برای پیشگیری از عفونت CMV وجود ندارد. واکسن mRNA-1647 یک واکسن تحقیقاتی است که از پلتفرم mRNA برای آموزش سیستم ایمنی جهت تولید پروتئین‌های خاصی استفاده می‌کند تا پاسخ ایمنی علیه CMV ایجاد نماید.

روش مطالعه

شرکت‌کنندگان:

معیارهای ورود (Inclusion Criteria):

« پسران و دختران ۹ تا ۱۵ سال یا زنان ۱۶ تا ۲۵ سال در زمان رضایت‌نامه.

« سالم بودن از نظر عمومی به تشخیص پژوهشگر.

« وضعیت سرولوژی CMV مطابق با کوهورت‌های تعریف‌شده:

« کوهورت‌های CMV-منفی: منفی بودن از نظر CMV IgM و CMV IgG.

« کوهورت‌های CMV-مثبت: مثبت بودن CMV IgG به همراه منفی، مثبت یا نامشخص بودن CMV IgM.

« داشتن شاخص توده بدنی (BMI) مناسب: بالاتر از صدک سوم (WHO) برای سنین ۹-۱۵ سال و بین ۱۵ تا ۳۵ kg/m² برای سنین ۱۶-۲۵ سال.

« تست بارداری منفی برای دختران در سن باروری و استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری.

معیارهای خروج (Exclusion Criteria):

« سابقه بیماری‌های ناپایدار یا شرایطی که به تشخیص پژوهشگر بر ایمنی، پاسخ ایمنی یا پیگیری مطالعه تأثیر بگذارد.

« دریافت واکسن غیرآزمایشی کمتر از ۲۸ روز قبل یا بعد از تزریق مطالعه.

« نتایج غیرطبیعی آزمایش‌های کبدی، کلیوی، هماتولوژی یا انعقادی (با درجه سمیت ۱۳).

« بیماری حاد یا تب در زمان غرض با لگري.



واکسن پیشگیرانه
فاز کارآزمایی
عفونی

گزارش اولیه

بقای بدون عارضه (دومین نقطه پایانی اولیه):

« خطر مرگ یا تهویه کمکی دائمی در گروه نوسینرسن ۴۷٪ کمتر بود (نسبت خطر [HR]=0.53; 95% CI: 0.32-0.89; P=0.005).
« نوزادان با مدت بیماری کوتاه‌تر در غربالگری (۱۳.۱ هفته) سود بیشتری بردند (HR=0.24).
بقای کلی: خطر مرگ در گروه نوسینرسن ۶۳٪ کمتر بود (HR=0.37; 95% CI: 0.18-0.77; P=0.004).

نقاط پایانی ثانویه:

« پاسخ ۷۱٪ CHOP INTEND در مقابل ۳٪ (P<0.001).
« پاسخ ۳۶٪ CMAP در مقابل ۵٪.

ایمنی

« بروز کلی عوارض جانبی در هر دو گروه مشابه بود (۹۶٪ در مقابل ۹۸٪).
« با این حال، بروز عوارض جانبی شدید (۵۶٪ در مقابل ۸۰٪)، جدی (۷۶٪ در مقابل ۹۵٪) و منجر به قطع درمان (۱۶٪ در مقابل ۳۹٪) در گروه نوسینرسن کمتر بود.
« هیچ الگوی نگران‌کننده خاصی از عوارض مرتبط با دارو شناسایی نشد. شایع‌ترین عوارض در هر دو گروه مربوط به خود بیماری SMA بود (مانند دیسترس تنفسی، نومونیا، تب).

نوسینرسن به طور معناداری باعث بهبود عملکرد حرکتی و افزایش بقای بدون عارضه و بقای کلی در نوزادان مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی با آغاز شیرخوارگی می‌شود. این مطالعه پایه‌ای برای تأیید نوسینرسن به عنوان یک استاندارد درمانی در SMA شیرخوارگی شدید فراهم کرد و اهمیت تشخیص و مداخله زودهنگام را برجسته نمود.

SMA (Spinal Muscular Atrophy): آتروفی عضلانی نخاعی

:HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination - Section 2)

بخش ارزیابی میلهستون‌های حرکتی در معاینه عصبی نوزاد هامراسمیت

CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neu-

romuscular Disorders): آزمون نوزاد بیمارستان فیلادلفیا برای اختلالات

عصبی-عضلانی

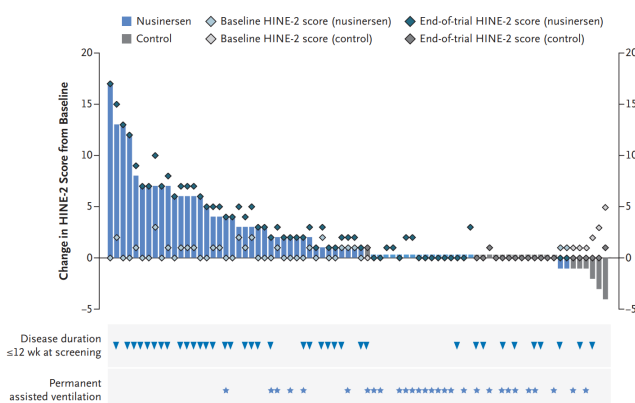
CMAP (Compound Muscle Action Potential): پتانسیل عمل مرکب

عضله

Intrathecal Administration: تجویز داخل نخاعی

DOI: 10.1056/NEJMoa1702752

توضیح شکل: تغییرات HINE-2 Score شرکت کنندگان مطالعه.



پیشینه علمی

آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) یک بیماری نوروماسکولار اتوزومال مغلوب است که به دلیل حذف/جهش هموزیگوت در ژن SMN1 و در نتیجه کمبود پروتئین SMN رخ می‌دهد. این امر منجر به تخریب نورون‌های حرکتی و ضعف پیش‌رونده عضلانی می‌شود. ژن SMN2 که مشابه SMN1 است، به دلیل اسپلایسینگ (Splicing) نادرست، عمدتاً پروتئین ناقص تولید می‌کند. نوسینرسن یک الیگونوکلوئوتید آنتی‌سنس است که با اصلاح اسپلایسینگ pre-mRNA ژن SMN2، تولید پروتئین SMN کامل را افزایش می‌دهد. مطالعات فاز ۲ باز نشان داده بود که نوسینرسن می‌تواند عملکرد حرکتی و بقا را در نوزادان مبتلا بهبود بخشد.

روش مطالعه

« شرکت‌کنندگان: نوزادان ۷۲ ماهه با تشخیص ژنتیکی SMA (حذف/جهش هموزیگوت SMN1)، دارای ۲ کپی SMN2، و بروز علائم قبل از ۶ ماهگی.
« طراحی: تصادفی سازی ۲:۱ (نوسینرسن: کنترل شم). گروه کنترل یک روش شم (فقط فرآیند ظاهری تزریق کم‌ری) دریافت کردند.
« کورسازی: والدین و ارزیاب‌های کلیدی از گروه‌بندی بی‌خبر بودند.

ارزیابی‌ها:

« پاسخ میلهستون حرکتی (HINE-2): بهبود در حداقل یک دسته حرکتی (به جز گرفتن ارادی) و بهبود کلی در بیشتر دسته‌ها نسبت به پدر شدن.
« بقای بدون عارضه: مرگ یا نیاز به تهویه کمکی دائمی (۱۶ ساعت در روز برای ۲۱ روز متوالی).
« پاسخ CHOP INTEND: افزایش ۴۰ امتیاز از baseline.
« پاسخ CMAP: افزایش دامنه CMAP پروتال به ۱۴ mV.

نتایج بالینی

اثربخشی

پاسخ میلهستون حرکتی (اولین نقطه پایانی اولیه):

« در آنالیز میانی: ۴۱٪ در گروه نوسینرسن در مقابل ۵٪ در گروه کنترل (P<0.001).
« در آنالیز نهایی: ۵۱٪ در گروه نوسینرسن در مقابل ۵٪ در گروه کنترل.
« ۲۲٪ از نوزادان درمان شده کنترل کامل سر، ۱۰٪ غلت زدن، ۸٪ نشستن مستقل و ۱٪ ایستادن را کسب کردند.

روزانه‌های پزشکی نوین

«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 نوکلئیک اسید (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 مورد توجه شما مخاطبان گرامی «آکادمی رناپ» و دست‌اندرکاران حوزه سلامت قرار گیرد.

«نوداد» در لغت به معنای خبر و رُخداد جدید است.

مدرنا با وجود این نتیجه، برنامه تحقیقاتی خود را در زمینه‌ی بیماران پیوند مغز استخوان که در معرض فعال‌سازی مجدد CMV هستند ادامه می‌دهد. این مطالعه در حال حاضر در فاز دو کارآزمایی بالینی قرار دارد. از منظر مالی، مدرنا تأکید کرده است که این تصمیم تأثیری بر پیش‌بینی مالی سال ۲۰۲۵ یا هدف دستیابی به تراز مالی مثبت در سال ۲۰۲۸ نخواهد داشت.

به گفته شرکت، سهم درآمدی واکسن mRNA-1647 در مراحل اولیه ناچیز برآورد شده بود. به گفته کارشناسان، هرچند این نتیجه نامیدکننده است، اما داده‌های آن می‌تواند در طراحی واکسن‌های نسل بعدی علیه ویروس‌های نهفته نقش مؤثری داشته باشد.

افت سهام Intellia Therapeutics پس از اعلام فوت بیمار در کارآزمایی ژن درمانی



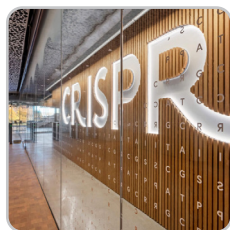
یک بیمار پس از دریافت درمان ژنی مبتنی بر CRISPR شرکت Intellia Therapeutics با داروی nex-z پژوهشی در مطالعه فاز سوم MAGNITUDE دچار افزایش شدید آنزیم‌های کبدی و بیلیروبین کل شد و پس از بستری شدن جان خود را از دست داد. به دنبال این حادثه،

شرکت دو مطالعه فاز سوم مربوط به این دارو را در تاریخ ۲۷ اکتبر متوقف کرد و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) نیز به فاصله دو روز دستور توقف رسمی مطالعات را صادر کرد. تا کنون این عارضه در کمتر از ۱٪ بیماران گزارش شده و مدیرعامل شرکت با ابراز تأسف از وقوع این اتفاق اعلام کرد که علت مرگ بیمار همچنان توسط تیم پژوهشی و متخصصان مستقل در حال بررسی است.

سهام Intellia Therapeutics پس از افشای این خبر افت قابل توجهی داشت؛ به طوری که پس از انتشار خبر بروز عارضه شدید کبدی در ۲۷ اکتبر، طی سه روز از ۲۵.۳۱ دلار به ۱۳.۲۱ دلار سقوط کرد و حدود ۴۷.۸ درصد کاهش یافت. پس از اعلام فوت بیمار در ۶ نوامبر، ارزش سهام با افت ۸.۷۴ درصدی دیگر مواجه شد و به ۱۲.۳۲ دلار رسید. این نخستین مورد فوت مرتبط با درمان‌های نوین ژنی نیست و در سال‌های اخیر شرکت‌هایی مانند Sarepta و Pfizer نیز با موارد فوت بیماران در کارآزمایی‌های بالینی روبه‌رو بوده‌اند.

با وجود این چالش‌ها، توسعه درمان‌های مبتنی بر ویرایش ژن همچنان امیدبخش بیماران مبتلا به بیماری‌های نادر است و مسیر نوآوری‌های آینده همچنان روشن قلمداد می‌شود.

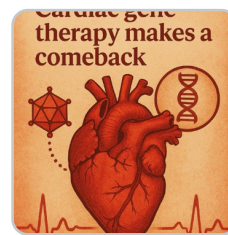
موفقیت نخستین کارآزمایی انسانی درمان ژنی CRISPR-Cas9 برای کاهش کلسترول خون و پیشگیری از بیماری‌های قلبی



نتایج یک کارآزمایی بالینی فاز ۱ برای درمان ژنی مبتنی بر فناوری ویرایش ژن CRISPR-Cas9 با هدف ژن ANGPTL3 منتشر شد و نشان داد این روش می‌تواند به طور قابل توجهی سطح کلسترول LDL و تری‌گلیسرید را در بیماران مبتلا به اختلالات چربی خون مقاوم به درمان کاهش دهد. در

این مطالعه، ۱۵ بیمار بزرگسال در چند مرکز با دوزهای مختلف داروی نوین CTX310 تحت یک تزریق داخل وریدی قرار گرفتند. کاهش تقریبی ۵۰٪ در سطح LDL و همچنین نزدیک به ۵۵٪ در تری‌گلیسریدها طی دو تا چهار هفته پس از دریافت درمان مشاهده شد و این کاهش تا حداقل ۶۰ روز ادامه یافت. هیچ

بازگشت ژن درمانی قلبی با نتایج امیدبخش از نخستین کارآزمایی انسانی



پژوهشی تازه منتشرشده در مجله Nature Medicine از موفقیت نسبی ژن درمانی (AAV2i8-11c) در AB-1002 بیماران مبتلا به نارسایی قلبی خبر می‌دهد. این روش با انتقال ژن 1-1c به سلول‌های عضله قلب، فعالیت آنزیم PP1 را مهار و عملکرد پمپ SERCA2a را تقویت می‌کند؛ فرآیندی که موجب بهبود چرخه کلسیم و افزایش توان انقباضی قلب می‌شود.

نتایج مرحله نخست این مطالعه نشان داد درمان از نظر ایمنی قابل تحمل بوده و بیماران بهبود نسبی در عملکرد قلب و علائم بالینی نشان داده‌اند. هرچند افزایش موقت آنزیم‌های کبدی در برخی موارد گزارش شده است، یافته‌ها مسیر آغاز مرحله دوم آزمایش بالینی GenePHIT را هموار کرده‌اند. کارشناسان این پیشرفت را نشانه‌ای از بازگشت محتاطانه اما امیدوارکننده ژن درمانی قلب می‌دانند — این بار با فناوری دقیق‌تر و چشم‌اندازی روشن‌تر برای درمان نارسایی قلبی.

ورود فناوری siRNA به درمان چاقی (VIAL-INHBE)



شرکت زیست‌فناوری Vial آغاز فاز اول مطالعات بالینی داروی جدید خود، VIAL-INHBE، را برای درمان چاقی اعلام کرد. این دارو یک siRNA نوآورانه است که پروتئین (Activin E) INHBE را هدف قرار داده و با اتصال GalNac، جهت تزریق زیرپوستی با فاصله شش ماه طراحی شده است.

آزمایش‌های پیش‌بالینی در مدل‌های موشی نشان داده‌اند که VIAL-INHBE باعث کاهش وزن به طور اختصاصی از بافت چربی می‌شود و توده عضلانی را حفظ می‌کند؛ همچنین ترکیب دارو با دوز پایین GLP-1 اثر هم‌افزایی در کاهش وزن و حفظ عضله داشته که پس از قطع درمان نیز ادامه یافته است.

این مطالعه به صورت open-label در استرالیا انجام شده و هدف آن ارزیابی ایمنی، تحمل‌پذیری، فارماکوکینتیک و پاسخ‌های زیستی دارو است. انتظار می‌رود نتایج اولیه تا نیمه اول ۲۰۲۶ منتشر شود و شرکت Vial قصد دارد در ادامه وارد فاز دوم مطالعه در چند منطقه مختلف شود. به باور شرکت، VIAL-INHBE می‌تواند در کاهش وزن ایمن‌تر و مؤثرتر با عوارض جانبی کمتر نسبت به درمان‌های رایج فعلی مانند داروهای GLP-1 نقش داشته باشد.

توقف توسعه واکسن مادرزادی CMV شرکت مدرنا پس از عدم موفقیت در فاز ۳



شرکت مدرنا اعلام کرد واکسن تحقیقاتی mRNA-1647 برای پیشگیری از عفونت مادرزادی سیتومگالوویروس (CMV) در کارآزمایی بالینی فاز ۳ نتوانسته به هدف اصلی اثربخشی دست یابد و توسعه آن متوقف می‌شود. این مطالعه که با حضور ۷۵۰۰ زن ۱۶ تا ۴۰ ساله در ۱۳

کشور انجام شد، اثربخشی واکسن را کمتر از انتظارات شرکت، بین ۶ تا ۲۳ درصد گزارش کرد؛ هرچند واکسن از نظر ایمنی و تحمل‌پذیری قابل قبول ارزیابی شد و هیچ نگرانی جدی از سوی نهادهای نظارتی مطرح نشد.

همکاری Eli Lilly و MeiraGTx: آغاز فصل جدیدی در درمان ژنتیکی نابینایی ارثی کودکان



شرکت Eli Lilly در جدیدترین گام راهبردی خود در حوزه ژن درمانی، توافقی به ارزش ۴۷۵ میلیون دلار با شرکت زیست فناوری MeiraGTx به امضاء رساند تا حقوق انحصاری جهانی ژن درمانی نوآورانه AAV-AIPL1 را برای درمان نابینایی ارثی کودکان (LCA4) به دست آورد.

بر اساس این قرارداد، Eli Lilly مبلغ ۷۵ میلیون دلار پرداخت نقدی اولیه به MeiraGTx می‌پردازد و تا ۴۰۰ میلیون دلار دیگر شامل پرداخت‌های گام به گام مطابق با موفقیت‌های کلیدی تحقیقاتی و تجاری سازی به این شرکت بریتانیایی تعلق خواهد گرفت. همچنین MeiraGTx در صورت تجاری سازی محصول، حق دریافت درصدی از فروش‌ها را دارد.

درمان AAV-AIPL1 نخستین ژن درمانی اختصاصی برای بیماری لبر مادرزادی آئموئوز نوع ۴ (LCA4) است؛ اختلالی نابیناکننده که ناشی از جهش در ژن AIPL1 بوده و با از دست رفتن قدرت بینایی در سال‌های نخست زندگی همراه است. این ژن درمانی، نسخه سالم ژن AIPL1 را با کمک ناقل ویروسی آدنو مرتبط (AAV) به سلول‌های گیرنده نور شبکیه انتقال داده و طی یک بار تزریق زیرشبکیه‌ای انجام می‌شود.

داده‌های مرحله اول مطالعه بالینی این درمان که روی ۱۱ کودک ۱ تا ۴ ساله با نابینایی مادرزادی انجام شد، بسیار امیدوارکننده بود؛ به طوری که تمامی بیماران بهبود قابل توجهی در تیزبینی چشم دریافت‌کننده مشاهده کردند. همچنین بهبود عملکرد بینایی، حفظ ساختار شبکیه و عدم بروز عوارض جانبی جدی گزارش شده است. این نتایج در نشریه معتبر Lancet منتشر شده و در حال طی مراحل نهایی برای اخذ مجوز در اروپا و آمریکا هستند.

درمان نقص و کبد چرب با بازگشت یوریکاز، آنزیمی که ۲۰ میلیون سال پیش ژنوم انسان را ترک کرده است



محققان دانشگاه جورجیا استیت با استفاده از CRISPR ژن یوریکاز را که ۲۰ تا ۲۹ میلیون سال پیش از نسل انسان حذف شده بود، بازگرداندند. این آنزیم اسید اوریک را که عامل نقص، بیماری کلیوی و کبد چرب است تجزیه می‌کند. در آزمایش روی سلول‌های کبدی انسان و

اسفروئیدهای سه بعدی کبد، ژن بازسازی شده سطح اسید اوریک را کاهش داد و تجمع چربی ناشی از فروکتوز را متوقف کرد. اسید اوریک بالا با فشار خون، بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات متابولیک مرتبط است. این روش ویرایش ژنومی می‌تواند درمان جدیدی برای نقص و کبد چرب ارائه دهد و مطالعات حیوانی و انسانی مراحل بعدی هستند.

مرزگشایی از RNA ماموت‌های یخ‌زده: گام بلند علم برای روشن کردن رازهای زیست‌شناسی و بیان ژن‌ها در عصر پارینه سنگی

محققان دانشگاه استکهلم موفق به استخراج و تعیین توالی قدیمی‌ترین RNA شناخته شده از لاشه ماموتی یخ‌زده در سیبری شده‌اند که حدود ۴۰,۰۰۰ سال عمر دارد. این کشف بی‌سابقه امکان مطالعه بیان ژن‌ها و فعالیت‌های بیولوژیکی این گونه‌های منقرض شده را در زمان مرگ‌شان فراهم می‌کند و چشم‌اندازی نو به زیست‌شناسی دوران پارینه‌سنگی باز

عارضه جدی مرتبط با دارو یا محدود کننده دوز مشاهده نشد و عوارض جانبی خفیف به خوبی کنترل شد. در یک مورد افزایش موقت آنزیم‌های کبدی دیده شد که به سرعت به سطح طبیعی بازگشت.

این درمان با ویرایش ژن ANGPTL3، به عنوان یک نوآوری در درمان اختلالات چربی خون و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی معرفی می‌شود و به نظر می‌رسد بتواند به بیماران مبتلا به دیس‌لیپیدمی مقاوم به درمان، گزینه‌ای طولانی‌مدت و پایدار ارائه دهد. محققان بر ضرورت مطالعات گسترده‌تر و پیگیری طولانی‌تر برای تایید نتایج و ایمنی تاکید دارند.

توافق Eli Lilly و SanogeneBio برای توسعه درمان‌های پیشرفته RNAi در بیماری‌های متابولیک

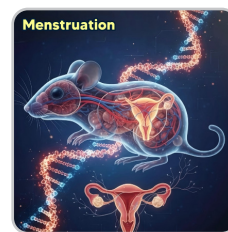


در یک همکاری استراتژیک که می‌تواند آینده درمان‌های بیماری‌های متابولیک را دگرگون کند، شرکت‌های Eli Lilly و SanogeneBio جهانی را برای توسعه داروهای مبتنی بر RNAi به امضاء رساندند. در این توافق، SanogeneBio با بهره‌گیری از پلتفرم تخصصی خود LEAD (Ligand

and Enhancer Assisted Delivery)، مسئولیت کشف و طراحی ملکول‌های RNAi هدفمند با قابلیت انتخاب دقیق بافتی و دوام اثر دارویی طولانی را بر عهده دارد. این فناوری امکان ارائه درمان‌هایی با تعداد دوز پایین (احتمالاً دو بار در سال) را فراهم می‌کند که یک مزیت کلیدی در مدیریت بیماری‌های مزمن و متابولیک تلقی می‌شود.

پروژه توسعه بالینی، مطالعات پیش‌بالینی و تجاری سازی این داروها توسط Eli Lilly صورت خواهد گرفت؛ استراتژی‌ای که موجب هم‌افزایی ظرفیت‌های علمی و فناوری دو شرکت شده و به تسریع ورود داروهای تحول‌آفرین به بازار کمک می‌کند. از منظر مالی، SanogeneBio واجد دریافت پرداخت اولیه، سرمایه‌گذاری سهامی و مجموع پرداخت milestone تا سقف ۱.۲ میلیارد دلار در کنار حق امتیاز از فروش آتی محصولات خواهد بود؛ سازوکاری که هم اهداف مالی و هم پیشرفت علمی را پوشش می‌دهد.

مدل سازی چرخه قاعدگی انسانی در موش آزمایشگاهی، نقطه عطفی در پژوهش بیماری‌های زنان



در پژوهشی نوآورانه از دانشگاه هاروارد، پژوهشگران موفق شدند موش‌هایی با چرخه قاعدگی واقعی شبیه انسان ایجاد کنند که قبلاً در مدل‌های حیوانی ممکن نبود. این مدل با استفاده از تکنیک شیمی ژنتیک، وارد کردن گیرنده‌های حساس به دارو و اعمال سیگنال‌های کلسیم و افزایش

پروژسترون، منجر به ایجاد و تحریک چرخه‌های قاعدگی در موش‌ها شد؛ یعنی موش‌ها روند ریزش، خونریزی و بازسازی پوشش آندومتر رحم را مانند انسان تجربه کردند. نتایج تحلیل‌های ژنی حاکی از شباهت ۳۱ درصدی این مدل با نمونه انسانی است.

این دستاورد مسیر مطالعه بیماری‌هایی مانند اندومتریوز، آندومیوز و اختلالات خونریزی غیرطبیعی را باز کرده و فرصت توسعه درمان‌های هدفمند و نوین ژنی و mRNA را ایجاد کرده است.



می‌کند. RNA یافت شده علاوه بر شناسایی جنسیت این ماموت، نشان‌دهنده فعالیت ژن‌های مرتبط با متابولیسم ماهیچه‌ای و واکنش به استرس بوده است. دانشمندان بر این باورند که با ادغام داده‌های RNA و DNA استخراج‌شده از ماموت‌های منقرض‌شده، می‌توان به شناخت

عمیق‌تری از فرآیندهای مولکولی تعیین‌کننده صفاتی همچون رشد و تکامل پوشش پشمی، سازوکارهای پاسخ به استرس و دینامیک تکاملی ویروس‌های RNA دار رسیده و شبکه‌های بیان ژن را با دقت بیشتری در سطح سلولی و زمانی بازسازی کرد.

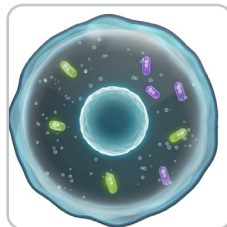
گام بلند دانشگاه پنسیلوانیا و CHOP در یک ژن درمانی نادر؛ اعتبارسنجی پروتکل جدید FDA



محققان دانشگاه پنسیلوانیا و بیمارستان کودکان فیلادلفیا (CHOP) با استفاده از پروتکل جدید FDA برای آزمایش ژن درمانی بیماری‌های نادر، برنامه‌ای برای درمان اختلالات چرخه اوره دارند. این پروتکل با نام مکانیسم قابل قبول (plausible mechanism) مسیری برای تایید

نظارتی و پوشش بیمه داروهای یکتا می‌کند. تیم به رهبری کایران موسونورو و ربکا آرنز-نیکلاس قصد دارند چارچوب CRISPR را برای درمان‌های سفارشی ژن درمانی مرتبط با هفت ژن مختلف آزمایش کنند. این روش بر اساس موفقیت درمان نوزاد KJ با داروی CRISPR سفارشی بنا شده و هدف آن نشان دادن امکان‌پذیری توسعه داروی بیماری‌های نادر در مقیاس بزرگتر است.

همکاری NVIDIA و Chan Zuckerberg Initiative برای توسعه پلتفرم مجازی سلول



دو شرکت NVIDIA و Chan Zuckerberg Initiative، از گسترش همکاری خود برای توسعه مدل‌های سلول مجازی خبر دادند. این همکاری از طریق ارائه ابزارها، داده‌ها، مدل‌ها و معیارهای ارزیابی در پلتفرم Virtual Cell Platform (VCP) انجام خواهد شد و هدف آن، تسریع

مدل‌سازی زیستی با هوش مصنوعی و افزایش دسترسی پژوهشگران به داده‌ها و ابزارهای open-source است. از جمله مدل‌های سلولی توسعه‌یافته توسط CZI می‌توان به rBio، GReMLN و TranscriptFormer اشاره کرد. همکاری با NVIDIA، مقیاس و گستره این مدل‌ها را در سطوح مختلف زیست‌شناسی افزایش خواهد داد. افزون بر این، مدل‌های NVIDIA Clara Open Models، MONAI-based imaging models و CodonFM که ابزاری برای پیش‌بینی کدون‌های (Codon) پوشیده شده (Masked) در توالی‌های mRNA است، برای نخستین بار در این پلتفرم ارائه خواهند شد.

نویسندگان بخش نوداد:

ریحانه عمادی، مبینا پورمرورفرد، عرفان افشار مقدم، مبینا دارابی، سمیه امیدی



آکادمی رنپ

www.renap.ir