



توسعه یک روش ویرایش ژن ایمن تر برای درمان سرطان

یک روش ویرایش ژن نویدبخش، ممکن است راهی بالقوه ایمن تر برای ساخت سلول‌های CAR-T تنها با یک تزریق ساده برای مبارزه با سرطان ارائه دهد.

یک روش ویرایش ژن نویدبخش، ممکن است راهی بالقوه ایمن تر برای ساخت سلول‌های CAR-T تنها با یک تزریق ساده برای مبارزه با سرطان ارائه دهد.

به گزارش **آیسننا**، روش قدرتمند ویرایش ژن CRISPR–Cas9 ممکن است راهی برای تولید سلول‌های ایمنی مهندسی شده و مؤثرتر در مبارزه با سرطان، مستقیماً در داخل بدن انسان فراهم کند؛ این نتیجه یک مطالعه روی موش‌ها است. به نقل از نیچر، این پژوهش ویژگی‌های ایمنی جدیدی را به دسته‌ای نوظهور از درمان‌های سرطان موسوم به درمان‌های سلول‌گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک CAR-T که در داخل بدن تولید می‌شوند، اضافه می‌کند. این پیشرفت می‌تواند به درمان‌هایی منجر شود که نسبت به روش‌های فعلی برای برخی سرطان‌های خونی، ارزان‌تر و آسان‌تر برای استفاده باشند. در حال حاضر، درمان‌های CAR-T از سلول‌های T خود فرد که نوعی از سلول‌های ایمنی هستند، ساخته می‌شوند. این سلول‌ها جدا شده، به گونه‌ای مهندسی می‌شوند که یک پروتئین مصنوعی به نام CAR را بیان کنند و سپس دوباره به بدن تزریق می‌شوند. بازبرنامه‌ریزی سلول‌های T به طور مستقیم در بدن زمان کمتری می‌برد، اما نگرانی‌های ایمنی ایجاد می‌کند، به گفته جاستین ایکم، ایمنی‌شناس دانشگاه کالیفرنیا در سان فرانسیسکو و نویسنده اصلی مطالعه: شما نمی‌خواهید سلول‌های دیگر را ویرایش کنید، بنابراین ما چندین لایه ایمنی اضافه کردیم.

کشف و نابودی

پروتئین‌های CAR طوری طراحی شده‌اند که سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهند و به سلول‌های T مهندسی شده اجازه دهند تومورها را پیدا کرده و از بین ببرند. رویکردی که در برخی افراد مبتلا به سرطان‌های خونی مانند لوسمی یا لنفوم، به بهبودهای چشمگیر منجر شده است.

اما درمان‌های فعلی نه تنها گران و زمان‌بر هستند، بلکه بیماران باید پیش‌درمان‌های سمی اغلب با داروهای شیمی‌درمانی را نیز تحمل کنند. این درمان‌ها سلول‌های ایمنی طبیعی بدن را از بین می‌برند تا فضا برای رشد سلول‌های CAR-T فراهم شود، اما در عین حال افراد را موقتاً در برابر عفونت آسیب‌پذیر می‌کنند.

به همین دلیل، پژوهشگران به دنبال مهندسی سلول‌های T در داخل بدن هستند. با این روش، شرکت‌ها می‌توانند یک درمان واحد تولید کنند که برای افراد زیادی قابل استفاده باشد و بیماران نیز به شیمی‌درمانی پیش‌نیاز احتیاج نداشته باشند. ایکم می‌گوید در ابتدا این ایده بسیار دور از ذهن به نظر می‌رسید. در سال ۲۰۱۷، او و همکارانش گزارش دادند که می‌توانند با استفاده از روش کریسپر، ژن مصنوعی تولیدکننده پروتئین CAR را در یک محل مشخص از ژنوم سلول‌های T وارد کنند و به این ترتیب کارایی آن‌ها را افزایش دهند. او می‌گوید: همان زمان هم به این فکر می‌کردیم که آیا روزی می‌توانیم این کار را در داخل

بدن انجام دهیم. این شبیه داستان علمی تخیلی بود. از آن زمان، پژوهشگران گام‌هایی برای واقعی کردن درمان‌های CAR-T درون بدنی برداشته‌اند و اولین نمونه‌های این روش‌ها اکنون در مراحل اولیه کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند.

اما هنوز پرسش‌های ایمنی باقی مانده است. برای مثال، اگر ژن مصنوعی CAR به طور تصادفی در ژنوم سلول‌های T وارد شود، ممکن است باعث ایجاد جهش‌های سرطان‌زا شود. همچنین بسیار مهم است که فقط سلول‌های T هدف قرار گیرند و نه سایر سلول‌ها، زیرا این موضوع می‌تواند خطرناک باشد.

تحویل هدفمند

ایکم و همکارانش بررسی کردند که آیا می‌توانند با استفاده از کریسپر، مکانیسم‌های ایمنی بیشتری به درمان CAR-T درون بدنی اضافه کنند. یکی از این روش‌ها، استفاده از سیستم CRISPR–Cas9 بود که پیش‌تر توسعه داده بودند تا اطمینان حاصل شود ژن CAR در محل امنی از ژنوم سلول‌های T وارد می‌شود.

برای انتقال اجزای این سیستم به سلول‌های درست، پژوهشگران از ترکیبی از ویروس‌های مهندسی شده و ذرات شبه ویروسی استفاده کردند که سلول‌های T را هدف قرار می‌دهند. این ذرات حاوی آران‌ای و ماشین‌آلات پروتئینی لازم برای ویرایش ژن CRISPR–Cas9 بودند و ویروس‌ها نیز دی‌ان‌ای کدکننده پروتئین CAR را حمل می‌کردند. یک سلول‌های T باید هر دو محموله را دریافت می‌کرد تا به یک سلول CAR-T تبدیل شود.

پژوهشگران این سیستم را در موش‌هایی آزمایش کردند که به آن‌ها انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی انسانی از جمله لوسمی، میلوما متعدد و سارکوم رحمی، پیوند زده شده بود. در موش‌های درمان‌شده، لوسمی و میلوما به طور کامل از بین رفتند و بیش از نیمی از موش‌های مبتلا به سارکوم نیز به بهبودی کامل رسیدند.

ایکم یک شرکت زیست‌فناوری در برکلی کالیفرنیا تأسیس کرده است که این روش را در میمون‌ها آزمایش می‌کند و امیدوار است تا پایان سال آینده آزمایش‌های بالینی روی انسان را آغاز کند.

به گفته ریچل پرت، ایمنی‌شناس مؤسسه تحقیقات پزشکی مالاگان در ولینگتون، نتیجه مربوط به سارکوم به ویژه امیدوارکننده است، زیرا تاکنون استفاده از سلول‌های CAR-T برای درمان تومورهای جامد مانند این نوع سرطان‌ها موفقیت محدودی داشته است.

با این حال، هنوز مشخص نیست اثرات این درمان چه مدت دوام خواهد داشت یا اینکه آیا CRISPR–Cas9 تغییرات ناخواسته‌ای در ژنوم ایجاد می‌کند یا خیر.

همچنین ممکن است، حتی اگر بیشتر درمان‌های سلول‌های T برسد، مقدار کمی از آن‌ها وارد سلول‌های دیگر به ویژه در کبد، شود. با این وجود، او این سیستم جدید را «چشمگیر» توصیف می‌کند و می‌گوید می‌تواند مسیر را برای درمان‌های پیشرفته

تر CAR-T درون بدنی هموار کند: از نظر فناوری، بسیار هیجان انگیز است.