

سه شنبه 03 آذر 1405 - 08:36

رمزگشایی از تفاوت‌های سلول‌های ایمنی برای طراحی درمان‌های هدفمندتر سرطان

بررسی‌های پژوهشی نشان می‌دهد فناوری‌های توالی‌یابی نسل جدید و تحلیل RNA در سطح تک‌سلول، امکان شناسایی دقیق‌تر زیرجمعیت‌های سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و تفاوت‌های عملکردی آن‌ها را فراهم کرده‌اند؛

بررسی های پژوهشی نشان می دهد فناوری های توالی یابی نسل جدید و تحلیل RNA در سطح تک سلول، امکان شناسایی دقیق تر زیرجمعیت های سلول های کشنده طبیعی (NK) و تفاوت های عملکردی آن ها را فراهم کرده اند؛ شناختی که می تواند مسیر انتخاب و مهندسی سلول های مؤثرتر برای ایمنی درمانی سرطان و توسعه درمان های شخصی سازی شده را هموار کند.

به گزارش ایسنا به نقل از علم خوان، سلول های کشنده طبیعی یا NK از اجزای مهم سیستم ایمنی بدن هستند که قابلیت شناسایی و نابودی سلول های سرطانی و سلول های آلوده به ویروس را دارند. این سلول ها برخلاف برخی دیگر از سلول های ایمنی، برای شناسایی و مقابله با هدف به مواجهه قبلی با آنتی ژن آن نیاز ندارند. استفاده از سلول های NK برای درمان برخی سرطان ها، از جمله سرطان های خونی و تومورهای جامد، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است؛ با این حال، همه سلول های NK عملکرد یکسانی ندارند و تفاوت های موجود در ویژگی های مولکولی و عملکردی آن ها می تواند بر نتیجه درمان اثر بگذارد.

در همین زمینه، مقاله ای مروری با عنوان «پیشرفت های توالی یابی نسل جدید و رونوشت خوانی تک سلولی برای شناسایی ناهمگونی و تنوع عملکردی سلول های NK در سرطان» از سوی پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی تهران و دیگر پژوهشگران داخلی منتشر شده است که فناوری های نوین شناسایی این تفاوت ها و ظرفیت آن ها برای توسعه درمان های سلولی سرطان را بررسی می کند.

سلول های NK جمعیتی متنوع هستند و از نظر نشانگرهای سطحی، میزان بلوغ، فعالیت ایمنی و توانایی از بین بردن سلول های سرطانی با یکدیگر تفاوت دارند. این سلول ها به طور معمول بر اساس وجود دو نشانگر سطحی CD56 و CD16 به دو گروه اصلی تقسیم می شوند. گروه CD56bright و CD16 منفی بیشتر در تنظیم پاسخ ایمنی و تولید پیام رسان های التهابی نقش دارند؛ در حالی که سلول های CD56dim و CD16 مثبت عمدتاً توانایی بیشتری برای از بین بردن مستقیم سلول های هدف دارند.

مطالعات جدید نشان داده اند که حتی درون این دو گروه نیز زیرجمعیت های متفاوتی وجود دارد. برای نمونه، بررسی RNA در سطح تک سلول توانسته است سه الگوی متمایز از سلول های NK در خون افراد سالم را شناسایی کند که با نام های NK1، NK2 و NK3 معرفی شده اند. این تفاوت ها تنها به نشانگرهای سطح سلول محدود نیستند و عواملی مانند ویژگی های ژنتیکی، مرحله بلوغ، شرایط محیطی و سابقه مواجهه با عوامل عفونی نیز می توانند بر ویژگی های این سلول ها اثر بگذارند.

توالی یابی نسل جدید یا NGS مجموعه ای از فناوری ها است که امکان بررسی هم زمان حجم زیادی از اطلاعات ژنتیکی را فراهم می کند. پژوهشگران با استفاده از این فناوری می توانند تفاوت های ژنتیکی، الگوهای فعالیت ژن ها و ویژگی های مولکولی سلول های NK را بررسی کنند.

یکی از کاربردهای این فناوری، بررسی ژن های مربوط به گیرنده هایی به نام KIR است. این گیرنده ها در تنظیم فعالیت سلول های NK نقش دارند و تفاوت های ژنتیکی آن ها می تواند بر نحوه تشخیص سلول های طبیعی و غیرطبیعی اثر بگذارد. بررسی این گیرنده ها همچنین ممکن است در انتخاب اهداکننده مناسب برای برخی درمان های سلولی و پیوند سلول های بنیادی مفید باشد. توالی یابی کل ژنوم، بررسی بخش های کدکننده ژن ها یا اگزوم و تحلیل RNA نیز از دیگر روش هایی هستند که اطلاعات بیشتری درباره ویژگی های مولکولی سلول های NK در اختیار پژوهشگران قرار می دهند.

یکی از پیشرفت های مهم در این حوزه، استفاده از روش توالی یابی RNA تک سلولی یا scRNA-seq است. در روش های معمول، اطلاعات ژنتیکی مجموعه ای از سلول ها به صورت یکجا بررسی می شود و در نتیجه ممکن است تفاوت های سلول های کم شمار یا زیرگروه های خاص در میانگین داده ها پنهان بماند. اما در روش تک سلولی، الگوی فعالیت ژن ها در هر سلول به صورت جداگانه بررسی می شود. به این ترتیب، پژوهشگران می توانند جمعیت های مختلف سلول های NK را شناسایی و ارتباط آن ها را با فعالیت ضدسرطانی، تنظیم التهاب یا دیگر وضعیت های عملکردی بررسی کنند. روش دیگری به نام CITE-seq نیز اطلاعات مربوط به RNA را با اندازه گیری پروتئین های سطح سلول ترکیب می کند و به پژوهشگران امکان می دهد تصویر کامل تری از ویژگی های سلولی به دست آورند.

با این حال، نویسندگان مقاله تأکید می کنند که الگوی بیان ژن به تنهایی برای اثبات توانایی بالای یک سلول در نابودی سلول های سرطانی کافی نیست و باید اطلاعات مولکولی با بررسی پروتئین ها و آزمایش های مستقیم عملکردی تکمیل شود.

در این مقاله چند روش برای بررسی عملکرد سلول های NK مرور شده است. یکی از روش های قدیمی، آزمایش آزادسازی کروم ۵۱ است. در این روش، سلول های هدف با ماده رادیواکتیو نشاندار می شوند و پس از تخریب آنها به وسیله سلول های NK، میزان ماده آزادشده اندازه گیری می شود. این روش توانایی سلول ها در نابودی سلول هدف را به طور مستقیم ارزیابی می کند، اما استفاده از مواد رادیواکتیو و ناتوانی در بررسی رفتار تک تک سلول ها از محدودیت های آن به شمار می رود. فلوسایتومتری نیز با بررسی نشانگرهای سطحی و درون سلولی، به شناسایی انواع سلول های NK و وضعیت فعال یا غیرفعال آن ها کمک می کند.

در سامانه های تحلیل سلولی مبتنی بر امپدانس، تعامل سلول های NK با سلول های سرطانی به صورت پیوسته و در زمان واقعی پایش می شود. فناوری های ریزسیالی نیز امکان بررسی رفتار تک سلول ها و شناسایی جمعیت های نادر را فراهم می

کنند.همچنین تصویربرداری زیست تابی، تصویربرداری با PET و روش های تصویربرداری چندنشانگری برای بررسی محل حضور، جابه جایی و فعالیت سلول های NK در محیط تومور به کار می روند.
یکی از اهداف اصلی شناخت تنوع سلول های NK، انتخاب یا تولید سلول هایی است که توانایی بیشتری برای مقابله با تومور داشته باشند. این سلول ها را می توان از منابع مختلفی از جمله خون خود بیمار، خون اهداکنندگان، خون بند ناف، سلول های بنیادی پرتوان القایی یا رده های سلولی آزمایشگاهی تهیه کرد.
درمان با سلول های NK مهندسی شده نیز یکی از مسیرهای مورد توجه پژوهشگران است. در روش CAR-NK، سلول ها به صورت ژنتیکی تغییر داده می شوند تا گیرنده ای ویژه برای شناسایی سلول های سرطانی داشته باشند. این تغییر می تواند هدف گیری تومور را دقیق تر کند و در عین حال، احتمال بروز برخی عوارض مشاهده شده در درمان های CAR-T را کاهش دهد. همچنین با بررسی ویژگی های مولکولی تومور و سلول های ایمنی بیمار می توان به انتخاب روش درمانی متناسب با شرایط زیستی هر فرد کمک کرد. هدف این رویکرد، حرکت به سمت درمان های سلولی شخصی سازی شده است؛ درمان هایی که ویژگی های زیستی بیمار و تومور او را در انتخاب و طراحی روش درمانی لحاظ می کنند.
با وجود ظرفیت درمانی سلول های NK، استفاده از آن ها در بیماران مبتلا به سرطان با چالش هایی همراه است. یکی از مشکلات مهم، دشواری ورود و تجمع کافی این سلول ها در تومورهای جامد است. محیط اطراف تومور ممکن است با کاهش اکسیژن و تولید مواد سرکوب کننده سیستم ایمنی، فعالیت سلول های NK را مختل کند.از سوی دیگر، سلول های NK تزریق شده ممکن است مدت زیادی در بدن باقی نمانند و در نتیجه اثر درمانی آن ها کوتاه مدت باشد. در برخی بیماران، به ویژه افرادی که چندین دوره درمان ضدسرطان دریافت کرده اند، تعداد و توان عملکردی این سلول ها نیز کاهش می یابد. تولید تعداد کافی از سلول ها با ویژگی های یکنواخت، توسعه روش های مناسب برای تکثیر و فعال سازی آن ها و اطمینان از ایمنی سلول های مهندسی شده از دیگر مسائل مهم در این حوزه است.
پیچیدگی تحلیل داده های ژنتیکی نیز محدودیت دیگری به شمار می رود. حجم بالای اطلاعات، احتمال خطا در توالی یابی، تفاوت روش های تحلیل و دشواری تفسیر تغییرات ژنتیکی، استفاده بالینی از این فناوری ها را با محدودیت مواجه می کند. افزون بر این، همه نشانگرهای مولکولی شناسایی شده لزوماً توان پیش بینی پاسخ بیمار به درمان را ندارند.
نویسندگان مقاله معتقدند ترکیب فناوری های توالی یابی نسل جدید، بررسی RNA در سطح تک سلول، تحلیل پروتئین ها و آزمایش های مستقیم عملکردی می تواند شناخت دقیق تری از تنوع سلول های NK و نقش زیرجمعیت های مختلف آن ها در مقابله با سرطان فراهم کند. این شناخت در آینده می تواند به انتخاب جمعیت های مؤثرتر، طراحی سلول های مهندسی شده و توسعه درمان های شخصی سازی شده سرطان کمک کند؛ با این حال، تبدیل یافته های پژوهشی به درمان های قابل استفاده در مقیاس گسترده، به مطالعات بیشتر، استانداردسازی روش ها و انجام کارآزمایی های بالینی دقیق نیاز دارد.