



آینده بیماریهای صعب‌العلاج با ژن درمانی/ ساخت سلولهای سرطانی!

محقق ایرانی دانشگاه هاروارد گفت: در آینده ای نه چندان دور با استفاده از سلول های بنیادی و نیز آگاهی از مکانیسم های سلولی و مولکولی عملکرد ژن ها می توان به درمان بیماریهای مختلف امیدوار بود.

محقق ایرانی دانشگاه هاروارد گفت: در آینده ای نه چندان دور با استفاده از سلول های بنیادی و نیز آگاهی از مکانیسم های سلولی و مولکولی عملکرد ژن ها می توان به درمان بیماریهای مختلف امیدوار بود.

به گزارش خبرنگار مهر، مهدی پیروز در سال ۱۳۶۱ در کرمانشاه به دنیا آمد. وی تحصیلات دوره کارشناسی خود را در سال ۱۳۸۳ و در رشته زیست سلولی مولکولی در دانشگاه تهران به پایان رساند. پیروز پس از اتمام تحصیلات کارشناسی ارشد خود در رشته زیست سلولی مولکولی دانشگاه شیراز برای ادامه تحصیل به آلمان رفت. در سال ۲۰۱۳ میلادی، پیروز توانست دکترای خود را در رشته زیست مولکولی از موسسه ماکس پلانک دانشگاه گوتینگن آلمان اخذ کند. سپس به مدت یک سال دوره ی فوق دکترای خود را در آلمان گذراند و در ادامه از اوایل سال ۲۰۱۴ میلادی برای سپری کردن دوره دوم پست دکترا خود به دانشگاه هاروارد آمریکا رفت.

مهدی پیروز در گفتگویی با خبرنگار مهر به تشریح آخرین فعالیت های محققان در رابطه با پیشرفت در علوم زیست سلولی مولکولی و همینطور نقش آن در پزشکی ترمیمی و نیز درمان بیماری های صعب العلاجی مانند سرطان پرداخت که در ادامه می آید.

***آقای پیروز فعالیت های شما بر زیست شناسی تکوینی و سلول های بنیادی متمرکز بوده، لطفا درباره پروژه ژن های غیر رمز کننده ای یا Noncoding transcripts که داشتید صحبت کنید؟**

-پیروز: بله ، همانطور که اشاره کردین ، تحقیقات من در گذشته و در دوره دکترا عمدتا بر زیست شناسی تکوینی و زیست شناسی سلول های بنیادی متمرکز بوده است. اما در حال حاضر بیشتر تلاش کرده ام تا روی مکانیسم مولکولی بروز بیماری های مختلف از جمله بیماری های تکوینی و سرطان مطالعه کنم و تمرکز روی ژن های غیر رمز کننده (noncoding transcripts) و مشخصا رده ی خاصی از آنها به نام (Long noncoding RNA) بوده است. این مولکول ها از ژن هایی به وجود می آیند که حاوی رمز برای تولید پروتئین ها نیستند اما در چند سال اخیر توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده اند. ژنوم موجودات زنده حاوی اطلاعات ژنتیکی برای حیات آنها هستند اما جالب است که بدانید تنها در حدود کمتر از ۵ درصد از ژنوم انسان حاوی اطلاعات ژنتیکی است که برای تولید پروتئین ها استفاده می شود در صورتی که از نقش ۹۵ درصد بقیه ژنوم اطلاعات کمی در دسترس است. تاکنون محققان عمدتا بر این باور بوده اند که این قسمت بزرگ ژنوم تنها نقش تنظیمی دارند یا حتی فاقد نقش هستند اما به کمک تکنیک های مولکولی و رمزگشایی جدید مشخص شده است که در واقع این توالی ها دارای نقش های عملکردی مهمی هستند. از جمله اینکه ۶۰ تا ۷۰ درصد این ژنوم با مولکول RNA رونویسی می شود که در سلول منجر به تولید پروتئین نمی شوند. حال پرسش اساسی این است که این مولکول ها چه نقشی در سلول دارند و حیات سلول یا موجود زنده در نبود آنها چه تغییری می کند؟ یا اینکه آیا اختلال آنها می تواند منجر به بروز بیماری های مختلف شود یا خیر؟ جالب تر آنکه این مولکول های noncoding RNA در مقایسه با پروتئین ها دارای پراکنش و تنوع بیشتری در بافت های مختلف بدن بوده که احتمالا نشانگر اهمیت آنها در تنظیم سرنوشت سلولی در بافت های مختلف است. در حقیقت تیم تحقیقاتی ما هم روی مطالعه ی مولکول های noncoding RNA و نقش آنها در زیست سلول های بنیادی، سلامت و بروز بیماری های مختلف متمرکز است.

***پروژه noncoding RNA چه دستاوردی داشت؟**

- تا سال های گذشته، اصلی در زیست شناسی مولکولی مورد پذیرش بود که بنا بر آن، اطلاعات ژنتیکی روی مولکولی به نام DNA قرار گرفته و این اطلاعات ژنتیکی اصطلاحا رونویسی و روی مولکولی به نام RNA ذخیره می شوند (آر ان ای ها به مولکول پیام رسان نیز شناخته می شوند و نقش واسطه ای دارد) تا اطلاعات ژنتیکی از روی DNA تبدیل و ترجمه شود به مولکول هایی که آنها را به صورت کلی پروتئین ها نام گذاری می کنند. پروتئین ها به عنوان مولکول های کلیدی و کاربردی در سلول ها مطرح می شدند. بر این اساس DNA وظیفه ذخیره اطلاعات را داشته، RNA تنها اطلاعات را به پروتئین ها منتقل می کند و در مقایسه، پروتئین ها نقش های مختلف را در درون سلول بر عهده داشته و حیات سلول و ارگانیسم را کنترل می کردند. اما مطالعات اخیر، حاکی از آن است که RNA ها نقش های متنوع تری از انتقال صرف اطلاعات بر عهده دارند. گروهی از مولکول های RNA با نام noncoding نامگذاری می شوند که همانطور که از اسمشان نیز بر می آید ترجمه و رمز گذاری به پروتئین را انجام نمی دهند بلکه نقش های بسیار متنوع تری دارند. اولین گروه از noncoding RNA ها به عنوان microRNA ها یا RNA های کوچک شناسایی شده اند که عمدتا در تنظیم و خاموش کردن بیان دیگر ژن ها نقش دارند. در واقع، در بسیاری از موارد در نتیجه ی جهش مایکرو RNA ها، حیات سلول یا ارگانیسم مختل شده و انواع مشکلات ژنتیکی و ناهنجاری ها بروز می کنند. دسته ی دیگر از noncoding RNA ها به عنوان Long noncoding RNA ها یا RNA های

noncoding بلند به تازگی شناسایی شده اند که در حال حاضر ما در حال مطالعه ی نقش و اهمیت این نوع RNA ها در سلولهای بنیادی و همینطور بیماری هایی نظیر سرطان هستیم.

***آقای دکتر، اساسا رشته زیست مولکولی چه نقشی در درمان بیماری های صعب العلاج دارد؟**

-همیشه مطالعه ی نحوه ی بروز بیماری، اولین مرحله در درمان آن محسوب می شود. باید بررسی شود که بیماری به چه دلیلی بروز کرده یا چه مشکلی باعث بروز آن در ارگان های بدن شده، چه مشکلاتی در اثر ابتلا به این بیماری به وجود آمده و چراهای دیگر. عمده فعالیت های محققان در سال های گذشته بر نقش ژن ها در حفظ سلامت و همینطور اختلالات آنها در هنگام بروز بیماری های مختلف بوده است. ما هم در همین راستا، نقش برخی ژن ها را در بروز بیماری هایی از جمله ناباروری و سرطان مورد مطالعه قرار دادیم تا به مکانیسم مولکولی ایجاد آنها پی ببریم.

اگر از یک سو موفق به یافتن مکانیسم مولکولی عملکرد ژن ها شده و از سوی دیگر مکانیسم بروز بیماری مرتبط نیز به درستی تشخیص داده شود، در آن صورت می توان به راهکارهای درمان بیماری دست پیدا کرد. در بسیاری از بیماری هایی که تاکنون تشخیص داده شده اند محققان بیشتر توانسته اند به توصیف لایه های سطحی بیماری بپردازند و در نتیجه، آگاهی و داده هایی که حاصل شده اند نیز سطحی هستند. نهایتا با وجود پیشرفت های شگرفی که در علم پزشکی مولکولی صورت گرفته هنوز برای بسیاری از بیماریها درمان موثری پیشنهاد نشده است. زیست شناسی مولکولی می تواند در کنار دیگر زمینه های تحقیقاتی از جمله سلول درمانی، نقشی اساسی در شناخت و همچنین درمان بیماری های صعب العلاج مانند سرطان، بیماری های متابولیکی مانند دیابت و چاقی، بیماری های سیستم عصبی همچون آلزایم و پارکینسون و ... داشته باشد. همینطور تکنیک های مولکولی جدید این امکان را فراهم کرده اند که ژن های معیوب را به سرعت و دقت بالا با ژن های سالم جایگزین کرد و در فرآیند های اصلاح ژنتیکی (gene editing) بهره برد. پس از درک بهتر فرآیندهای زیستی، امروزه می توان به کمک دیگر رشته های علوم پایه مانند شیمی، مولکول های کوچک (small molecules) طراحی کرد که نقش های بازدارندگی بر روی مولکول های زیستی دارند. ما به طور روزمره از این مولکول ها در آزمایشات مختلف از جمله کمک به حیات یا تمایز سلولهای بنیادی، ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی، جلوگیری از رشد سلولهای سرطانی و ... استفاده می کنیم. همگی این روشها در نهایت به فرآیند درمان بیماری های صعب العلاج کمک خواهند کرد.

***در سال های اخیر، از درمان با سلول های بنیادی به کرات سخن گفته شده، آیا تمامی سلول های بنیادی دارای چنین قابلیتی هستند؟**

- در سال های اخیر، مطالعات فراوانی روی سلول های بنیادی انجام شده است. پتانسیل و توانایی بالای سلول های بنیادی اجازه می دهد تا گزینه های مناسبی برای درمان بسیاری از بیماری ها باشند. اما یکی از مشکلاتی که در این جا وجود دارد و باعث کامل نشدن درمان بیماری ها به کمک سلول های بنیادی می شود را باز هم می توان در عدم اطلاع کامل از مکانیسم های مولکولی بروز بیماری ها توجیه کرد. در نتیجه به درستی مشخص نیست که با چه نوع سلول بنیادی یا چه استراتژی از سلول های بنیادی باید در درمان بیماری ها استفاده کرد. از طرفی، بسیاری از سلول هایی که از سلول های بنیادی مشتق شده اند، پتانسیل کاملی برای جایگزین شدن بافت سالم در بدن را ندارند زیرا عمدتا سلول های نابالغی بوده و عملکردی مانند سلول های بالغ ندارند. به هر حال پیشرفت های قابل توجهی در این مسیر حاصل شده اما هنوز فاصله زیادی تا درمان بیماری های صعب العلاج با استفاده از سلول های بنیادی داریم. از دهه های گذشته درمان بیماری هایی مانند انواع سرطان ها و بیماری های خونی با کمک پیوند سلول های بنیادی آغاز شده و در بسیاری از کشورها به صورت روزانه انجام می شود. اما درمان دیگر بیماری ها با کمک سلول های بنیادی هنوز در مرحله مطالعات آزمایشگاهی به سر می برند.

*** آقای پیروز از فعالیت محققان داخلی در رابطه با سلول های بنیادی اطلاعی دارید یا با مراکز داخلی ایران همکاری می کنید؟**

-بله من با محققانی که در زمینه سلول های بنیادی در ایران فعالیت دارند در ارتباط هستم و در مورد مسائل علمی که می تواند به حل مشکلات آنها کمک کند، با هم به تبادل نظر و گفتگو می پردازیم.

من پروژه کارشناسی ارشدم را در موسسه رویان سپری کردم و حدودا دو سال پس از اتمام تحصیلاتم نیز به عنوان همکار طرح های تحقیقاتی در این موسسه مشغول فعالیت بودم و در حال حاضر نیز با محققان سایر موسسات در ارتباط هستم.

*** شما به عنوان یکی از اشخاصی که به طور تخصصی در حوزه سلول های بنیادی فعالیت دارد، آینده درمان با سلول های بنیادی را چگونه پیش بینی می کنید؟**

-از سلول های بنیادی به دلیل داشتن پتانسیل بالا می توان در بخش های مختلفی استفاده کرد. برای مثال، یکی از کاربردهای متفاوت سلول های بنیادی را می توان در شبیه سازی بروز بیماری ها در شرایط آزمایشگاهی دانست زیرا در بسیاری از اوقات ما دسترسی به تعداد زیادی از نمونه های بیماری را نداریم، در نتیجه، قادر به مطالعه نقش ژن ها در بیماری ها نیستیم. اما سلول های بنیادی دارای این پتانسیل بوده و می توان با استفاده از شبیه سازی آنها، بروز یک بیماری خاص را در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار داد. برای مثال، می توان به مطالعه نمونه های پارکینسون یا نمونه هایی از سرطان های خاص اشاره کرد که بایستی نمونه های انسانی مناسب را یافت اما نباید فراموش کرد که دستیابی به نمونه های انسانی با محدودیت اخلاقی نیز مواجه هستند. اما با در اختیار داشتن سلول های بنیادی که مستعد بروز سرطان یا هر بیماری دیگری مثل پارکینسون و آلزایم و... هستند، می توان از آنها سلول های سرطانی ساخته و مورد مطالعه قرار داد که مدل های بسیار بسیار ارزشمند تحقیقاتی هستند زیرا با کمک این شیوه جدید می توان به اساس مولکولی بروز بیماری و مشکلات آن پی برد. این شیوه جدید در سال های اخیر بسیار باب شده و کاربرد جدیدی از سلول های بنیادی را پیش روی محققان قرار داده است. من

آینده بسیار روشنی را در مطالعات سلول های بنیادی پیش بینی می کنم، ضمن اینکه می توان با استفاده از آنها درک بهتری از سلامت سلول ها نیز داشته باشیم.

***آیا استفاده از سلول های بنیادی مغز استخوان در امریکا برای درمان بیماران، به مراحل بالینی رسیده است؟**

بله، در امریکا نیز مثل بسیاری از کشورهای دنیا از سالیان گذشته برای درمان بیماری های خونی، سرطان های خونی و ... از این روش استفاده شده به طوری که درمان با سلول های بنیادی در بسیاری از مراکز به شکل کاربردی و فراگیر در آمده است. از موارد استفاده می توان به پیوند سلول های بنیادی بزرگسال اشاره کرد که سلول های بنیادی از فرد بالغ گرفته (دهنده) و به فرد (گیرنده) پیوند داده می شود. اما تمام انتقال و پیوندها از سلول های بنیادی بزرگسال انجام می شود در صورتی که سلول های بنیادی بزرگسال دارای پتانسیل محدودتری هستند و تنها می توانند سلول هایی از نوع خودشان را ساخته و پتانسیل آنها برای تبدیل شدن به سلول های دیگری مانند سلول های قلبی، عصبی، پانکراس، کبد و ... بسیار محدود است. تحقیقات بسیاری تاکنون در این رابطه انجام شده اما بیشتر جنبه آزمایشی داشته اند.

قسمت دوم سلول های بنیادی، سلول های بنیادی جنینی هستند که هنوز به مرحله بالینی نرسیده و تقریباً اکثر مطالعاتی که انجام شده در مرحله آزمایشگاهی و حیوانی است چرا که اولاً سلول هایی که از سلول های بنیادی جنینی تمایز داده می شوند عمدتاً نابالغ بوده و قادر به انجام فعالیت هایی همتر از سلول های بالغ در بدن نیستند. ثانیاً، سلول های بنیادی جنینی از پتانسیل بالایی برخوردار بوده که در عین حال بسیار خطرناک نیز هستند و پیوند نامناسب آنها در بسیاری از مواقع می تواند منجر به بروز انواع سرطان ها شود.

***آقای پیروز چه بخشی از تحقیقاتی که در سال های اخیر انجام دادید نسبت به سایر بخش ها برایتان جالب تر یا جذاب تر بوده است؟**

- من همیشه زمینه هایی را انتخاب کرده ام که به آنها علاقه داشتم. در طی ۱۲ سال گذشته و در دوره های مختلف تمام تحقیقات و فعالیت هایی که انجام دادم، برایم جذاب و قابل توجه بوده اند. زمانی که رشته علوم زیست مولکولی را انتخاب کردم و به جنبه های مختلف آن پرداختم تا بتوانم دید جامع تری نسبت به تحقیقاتم داشته باشم برایم جذاب بود یا زمانی که در ایران بودم و بر سلول های جنینی و تمایز آنها به سلول های انسولین ساز برای درمان بیماری های دیابتی کار می کردم یا در دوره دکترای که مطالعاتم بر سلول های بنیادی جنینی متمرکز بود به جنین شناسی و سلول های جنسی می پرداختم، باز هم علاقه مند بودم. همواره سعی کرده ام با وجود تمرکز روی یک پروژه، نگاه وسیع تری به فرآیندهای زیستی داشته باشم و امیدوارم با این نگاه بتوانم به شکل بهتری پاسخگوی سوالات موجود باشم.

***ژن درمانی و سلول درمانی کدامیک نسبت به دیگری مفیدتر است یا درمان برتری هستند؟**

- ژن درمانی و سلول درمانی می توانند مکمل یکدیگر باشند. هدف از ژن درمانی را می توان اصلاح ژن معیوبی دانست که باعث بروز بیماری می شود. در حقیقت، عامل بروز بیماری را با کمک ژن درمانی می توان اصلاح کرد اما در سلول درمانی، سلولی که آسیب دیده است را با سلول سالم جایگزین می کنند. در بسیاری از مواقع، ژن درمانی و سلول درمانی مکمل یکدیگر بوده، زیرا گاهی اوقات نمی توان مستقیماً ژنی را در موجود زنده یا داخل سلول اصلاح کرد بلکه باید سلول هایی ساخته شوند که حامل ژن سالم بوده و سلولی که حاوی ژن سالم است را بتوان جایگزین سلولی کرد که حاوی ژن معیوب است. در این مورد، ژن درمانی و سلول درمانی به کمک یکدیگر آمده و مکمل یکدیگر هستند. اما در اینجا بایستی به نکته بخصوصی اشاره کنم و اینکه اخیراً و در مدت ۷-۸ سال گذشته، محققان در محیط آزمایشگاهی موفق به ساخت سلول هایی شده اند که به آنها سلول های بنیادی القایی گفته می شود. این سلول ها بسیار شبیه به سلول های بنیادی جنینی بوده و تقریباً دارای همان پتانسیل ها نیز هستند. ویژگی های منحصر به فرد سلول های بنیادی القایی را می توان در این موضوع دانست که می توان از خود فرد بیمار سلول هایی را گرفت و سپس از آنها سلول های بنیادی القایی به دست آورد. سلول های بنیادی جنینی تنها در دوران جنینی وجود دارند و برای درمان فردی که بالغ شده و به سن بلوغ رسیده و به بیماری مبتلا شده، دیگر سلول های بنیادی جنینی در اختیار نداریم که بخواهیم از آن استفاده کنیم. برای مثال می توان سلول پوست را به آسانی از بدن شخص گرفته و از آن سلول بنیادی القایی که مختص خود فرد است تهیه کرد. سلول های بنیادی القایی با اطلاعات ژنتیکی شخص منطبق بوده و می توان ژن خاصی که باعث بروز بیماری در فرد شده را در آنها اصلاح کرد. در نتیجه یک منبع منحصر به فرد از سلول هایی که اولاً دیگر ژن بیماری را ندارند و ثانیاً از خود فرد هستند را می توان به سادگی به فرد بالغ پیوند زد و در حقیقت به درمان بیماری کمک کرد. بنابراین استفاده از سلول های بنیادی القایی نقطه عطفی است که در آن سلول درمانی و ژن درمانی به کمک یکدیگر آمده تا در درمان بیماری بتوان از آنها استفاده کرد.

***آقای دکتر برای سوال پایانی بفرمایید که هدف نهایی درمان با سلول های بنیادی چیست؟**

- محققان در درجه اول به مکانیسم های سلولی و مولکولی بروز بیماری ها می پردازند تا نهایتاً به شناسایی عوامل و ژن های درگیر در آنها برسند. در مرحله ی بعد و البته گاهی به طور موازی تلاش می شود تا به کمک روش های مختلف از جمله استفاده از سلول های بنیادی، سلول ها، ژن ها یا مولکولی هایی که دچار بد تنظیمی یا اختلال شده اند را جایگزین کنند. در نهایت همه ی تلاش ها در مطالعات سلول های بنیادی برای درک بهتر فرآیندهای زیستی و کمک به درمان بیماری هاست.

.....
گفتگو از ندا فراهانی