

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

ویرایش ژنی CRISPR در سلول‌های بنیادی خونی مرتبط با اثرات پیری
زودرس

محققان مؤسسه San Raffaele Telethon برای درمان ژنی (SR-Tiget) در میلان کشف کرده‌اند که ویرایش ژنی با استفاده از سیستم CRISPR-Cas9 همراه با ناقل‌های AAV6 می‌تواند پاسخ‌های التهابی و شبه پیری سلولی (senescence-like) را در سلول‌های بنیادی خونی تحریک کند، که این امر موجب تضعیف توانایی بلندمدت آنها در بازسازی سیستم خون می‌شود. این مطالعه که در مجله Cell Reports Medicine منتشر شده است، راهبردهای نوینی را برای غلبه بر این چالش ارائه می‌دهد که ایمنی و اثربخشی درمان‌های مبتنی بر ویرایش ژن برای بیماری‌های ژنتیکی خون را بهبود می‌بخشد. رهبری این تحقیق بر عهده دکتر رافائلا دی میکو، سرگروه در SR-Tiget، محقق بنیاد سلول‌های بنیادی نیویورک و دانشیار مدرسه مطالعات پیشرفته (IUSS) پاویا بود. همکاری‌های متعددی نیز با پروفسور لوئیجی نالدینی، مدیر SR-Tiget و چندین همکار اروپایی صورت گرفت.

افشای پیری زودرس به‌عنوان چالشی پنهان در ویرایش ژنی

ویرایش ژنی مبتنی بر ترمیم هومولوگ (HDR) در سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای هماتوپوئتیک (HSPCs) پتانسیل بالایی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی خونی دارد. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در ویرایش ژنی HDR، انتقال این روش‌ها به درمان‌های بالینی ایمن و مؤثر برای بیماران هنوز چالشی بزرگ است. اگرچه فناوری در آزمایشگاه امیدبخش است، به دست آوردن نتایج قابل اعتماد و پایدار در سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک انسانی بدون به خطر انداختن عملکرد آنها دشوار بوده است. تیم دکتر دی میکو در SR-Tiget دریافت که ویرایش CRISPR-

Cas9، به‌ویژه هنگام استفاده از ناقل‌های AAV6 برای تحویل قالب ترمیم، پاسخ شدیدی به آسیب DNA (DDR) و سیگنال‌های التهابی تحریک‌شده توسط مسیرهای p53 و IL-1/NF- κ B را فعال می‌کند. این فرآیند منجر به التهاب و ایجاد وضعیت شبه پیری سلولی می‌شود که ظرفیت بازسازی سلول‌های ویرایش‌شده پس از پیوند را کاهش می‌دهد. دکتر دی می‌کو توضیح می‌دهد: «ما دریافتیم که بخشی از سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک ویرایش‌شده علائم پیری زودرس را نشان می‌دهند. این امر توانایی آنها در بازسازی سلول‌های خونی پس از پیوند را کاهش داده و می‌تواند موفقیت بلندمدت و فایده درمان ژنی را محدود کند.» دکتر آناستازیا کونتی، نویسنده اول مطالعه و رهبر پروژه در آزمایشگاه دکتر دی می‌کو، می‌گوید: «ما از پایداری ویژگی‌های شبه پیری حتی ماه‌ها پس از پیوند شگفت‌زده شدیم. یافته‌های ما نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی یک «حافظه» از فرآیند مهندسی ژنتیک حفظ می‌کنند. این اثرات نامطلوب تنها پاسخ‌های موقتی به استرس نیستند، بلکه می‌توانند منجر به اختلالات طولانی‌مدت در عملکرد سلول‌های بنیادی شوند.»

کاهش پیری زودرس برای عملکرد برتر سلول‌های مهندسی‌شده ژنتیکی

برای مقابله با این اثر نامطلوب، محققان دو راهبرد مکمل را آزمایش کردند: مهار موقت p53 و استفاده از عوامل ضدالتهابی، به‌ویژه آناکینرا آنتاگونیست گیرنده IL-1 که به صورت بالینی تایید شده است. دکتر کونتی بیان می‌کند: «هر دو روش به طور قابل توجهی نشانگرهای پیری را در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک ویرایش‌شده کاهش دادند و توانایی آنها را در بازسازی سیستم خونی سالم و متنوع در مدل‌های پیش‌بالینی بهبود بخشیدند. مهم‌تر اینکه، آناکینرا همچنین رویدادهای احتمالی ژنوتوکسیک مانند حذف‌های بزرگ و انتقالات کروموزومی را کاهش داد که این امر نمایانگر ایمنی بیشتر نسبت به مهار تنها p53 است.» دکتر دی می‌کو نتیجه‌گیری می‌کند: «مطالعه ما نشان می‌دهد که تعدیل پاسخ‌های التهابی و مرتبط با پیری در هنگام ویرایش ژنی می‌تواند سلامت سلول‌های

بنیادی هماتوپوئتیک ویرایش شده را حفظ کند و بازسازی هماتوپوئتیک پایدار و چندکلنی را در بلندمدت ممکن سازد.» «این یافته‌ها به توضیح شکست‌هایی که در آزمایش‌های بالینی اخیر ویرایش ژنی HDR در سلول‌های بنیادی خونی مشاهده شده کمک کرده و مسیر مشخصی برای بهبود نتایج ارائه می‌دهند. راهبردهای پیشنهادشده می‌توانند به ویژه برای بیماری‌هایی که نیازمند اصلاح بلندمدت و پیوند سلول‌های بنیادی هستند، مانند نقص‌های ایمنی یا سندرم‌های نارسایی مغز استخوان، بسیار ارزشمند باشند.»