

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

هدف جوان سازی تک ژنی، نویدبخش معکوس سازی ایمن تر پیری سلول است.

شرکت Shift Bioscience جایگزین قوی و بدون نیاز به پرتوانی برای OSKM شناسایی کرده است که پیامدهایی برای آینده درمان های جوان سازی سلول دارد. پس از دهه ها تحقیق در مورد مکانیسم های مولکولی پیری، جذابیت معکوس سازی زمان سلولی هم به یک جاه طلبی علمی و هم به یک ضرورت تجاری تبدیل شده است. با این حال، علیرغم نتایج امیدوارکننده با تکنیک های برنامه ریزی مجدد جزئی مانند فاکتورهای یاماناکا (OSKM)، نگرانی های ایمنی - به ویژه نگرانی های مربوط به پرتوانی و تومورزایی ناخواسته - کاربرد درمانی آنها را محدود کرده است. در اطلاعیه ای امروز، شرکت بیوتکنولوژی Shift Bioscience مستقر در کمبریج، یک جایگزین بالقوه معرفی کرده است: SB000، یک هدف تک ژنی جدید که به نظر می رسد نشانگرهای پیری سلولی را در انواع مختلف سلول بدون تحریک آبشار تمایززدایی مرتبط با پرتوانی معکوس می کند. این تحقیق که جزئیات آن در یک پیش نویس که هنوز توسط همتایان بررسی نشده، ارائه شده است، نتیجه ی قابل توجهی را ارائه می دهد: اثربخشی قابل مقایسه با OSKM در جوان سازی متیلومیک و ترانسکریپتومیک، اما بدون خطرات مرتبط با پرتوانی که چشم اندازهای ترجمه ی OSKM را با مشکل مواجه کرده است. جستجوی جوان سازی سلولی ایمن و مؤثر مدت ها است که به دلیل پارادوکس OSKM - قدرتمند در معکوس کردن سن بیولوژیکی، اما بسیار خطرناک برای استفاده ی درمانی به دلیل فعال سازی مسیرهای پرتوانی - با مشکل مواجه بوده است. شناسایی SB000 توسط Shift Bioscience به عنوان یک جایگزین تک ژنی، نقطه عطف بالقوه ای برای این حوزه است. SB000 با اثر

جوان‌سازی OSKM در ساعت‌های متیلاسیون ترانسکرپتومیک و DNA مطابقت دارد یا از آن پیشی می‌گیرد، اما به طور حیاتی هویت سلول را حفظ می‌کند و از مشکلات تومورزایی برنامه‌ریزی مجدد جلوگیری می‌کند. اینکه این امر با یک ژن واحد - به جای یک ترکیب پیچیده - حاصل شده است، گامی بزرگ به جلو در قابلیت ترجمه عملی درمان‌های جوان‌سازی سلولی است. پیامدهای این امر فراتر از ظرافت علمی است؛ یک مداخله تک ژنی، مهندسی بردار، بهینه‌سازی دوز و مسیرهای تنظیمی را به طرز چشمگیری ساده می‌کند. علاوه بر این، جوان‌سازی عملکردی مشاهده شده - از جمله افزایش تولید کلاژن و حفظ رفتار فیبروبلاست - به ارزش درمانی ملموس در بافت‌هایی که بیشتر تحت تأثیر زوال مرتبط با سن قرار می‌گیرند، اشاره دارد. کاربرد گسترده در هر دو نوع سلول مشتق از مزودرم و اکتودرم نشان می‌دهد که SB000 می‌تواند زیربنای یک پلتفرم همه‌کاره برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های دژنراتیو باشد. SB000 همراه با موتور کشف با وضوح بالا و مبتنی بر هوش مصنوعی، جایگاه Shift Bioscience را به عنوان یک بازیگر جدی تجاری در بازار نوظهور درمان‌های جوان‌سازی تقویت می‌کند. در قالب کشف Shift، یک پلتفرم غربالگری مبتنی بر یادگیری ماشین وجود دارد که با تمرکز بر ساعت‌های رونویسی تک سلولی، محدودیت‌های سنجش‌های متیلاسیون سنتی را کنار می‌زند. ساعت AC3 این شرکت که بر روی یک مجموعه وسیع از اهداکنندگان با سن از یک تا ۸۷ سال آموزش دیده بود، امکان غربالگری با توان عملیاتی بالا از ۱۵۰۰ ژن کاندید را فراهم کرد. SB000 از این غربالگری با اثرات جوان‌کننده‌ای بیرون آمد که نه تنها با OSKM رقابت می‌کرد، بلکه ثبات قابل توجهی را در بین اهداکنندگان و انواع سلول‌ها نشان می‌داد. پس از شناسایی، SB000 در فیبروبلاست‌های پوستی و ریه و همچنین در کراتینوسیت‌ها آزمایش شد - دو مورد از سه لایه زایای جنینی را به خود اختصاص داد. سلول‌های تیمار شده، کاهش سن اپی‌ژنتیکی را نشان دادند که توسط چندین ساعت از جمله GrimAge2 و DunedinPACE و اندازه‌گیری شده بود، به طوری که PCHorvath2013 کاهش بیش از ۱۳ سال را در

کراتینوسیت‌ها نشان داد. نکته قابل توجه این است که این معکوس شدن بدون از دست دادن هویت سلولی و بدون فعال شدن نشانگرهای مرتبط با پرتوانی رخ داده است. بزرگی و ثبات اثر مهم است - اما رفتار عملکردی نیز مهم است. فیبروبلاست‌های تحت درمان با SB000 مورفولوژی طبیعی خود را حفظ کردند، کلونی تشکیل ندادند و تولید کلاژن I، نشانگر عملکرد فیبروبلاست جوان، را حفظ یا حتی افزایش دادند. در مقابل، نشان داده شد که سلول‌هایی که در معرض OSKM یا حتی ترکیبات جزئی OSK قرار گرفتند، به سمت مسیرهای پرتوانی منحرف می‌شوند و در برخی موارد، ویژگی‌های کلیدی هویت اصلی خود را از دست می‌دهند. رویکرد Shift Bioscience - رویکردی که معکوس شدن سن را بدون تمایزدایی در اولویت قرار می‌دهد - مسیر روشن‌تری را برای توسعه درمانی باز می‌کند. سلول‌های جوان‌شده‌ای که مانند هم‌تایان جوان‌تر خود رفتار می‌کنند اما عملکرد و هویت خود را حفظ می‌کنند، برای توسعه درمان‌های بیماری‌های ناشی از سن ضروری هستند. در مقابل، سلول‌های پرتوان یا نیمه‌برنامهریزی‌شده، در اکثر زمینه‌های بالینی، خطر غیرقابل قبولی را ایجاد می‌کنند. دکتر دانیل ایوز، مدیرعامل، کاملاً از پیامدهای گسترده‌تر آگاه است. او در این اطلاعیه گفت: «کشف SB000 نقطه عطفی بزرگ، هم برای Shift و هم برای حوزه جوان‌سازی سلولی به طور گسترده‌تر، محسوب می‌شود و قدرت رویکرد منحصر به فرد و مبتنی بر مجموعه داده‌ها ما را برای شناسایی هدف نشان می‌دهد.» «SB000 با ارائه اثربخشی قابل مقایسه با فاکتورهای یاماناکا بدون نگرانی‌های ایمنی مرتبط با پرتوانی، به عنوان هدفی برای درمان‌های جوان‌سازی سلولی نسل بعدی و ایمن‌تر، در موقعیت مناسبی قرار دارد و به ما کمک می‌کند آینده‌ای را رقم بزنیم که در آن کنترل قابل توجهی بر روند پیری و بیماری‌های مرتبط با سن داشته باشیم.» ایوز امروز صبح در مطلبی در X، به تنش بین چشم‌انداز بلندمدت و دستاوردهای کوتاه‌مدت پرداخت: «رویای بیدار شدن در آینده نزدیک و جوان‌تر شدن قابل توجه در سطح سلولی چیزی است که من هر روز از امتیاز نادر پیگیری آن برخوردارم. با این حال، زنده نگه داشتن این رویا منوط به موارد زیر است: (1) پیشرفت فنی به موقع و معنادار به سمت هدف نهایی (2) یافتن یک داستان تجاری کوتاه‌مدت و بلندمدت چشمگیر، با توجه به زمان

و سرمایه‌گذاری اولیه قابل توجه مورد نیاز برای توسعه دارو (3) تقویت هیجان و وضوح این مأموریت، مبادا در سفری چالش‌برانگیز به کمتر از آن بسنده کنیم.» برای آشکار شدن این داستان، فصل‌های بعدی بسیار مهم خواهند بود. Shift قصد دارد آزمایش‌های خود را در انواع سلول‌های دیگر گسترش دهد، قبل از اینکه به مطالعات اثبات مفهوم درون‌تنی در مدل‌های موشی بپردازد - گامی ضروری، با توجه به اینکه SB000 هنوز اثرات سیستمیک مشاهده شده با OSKM را که طول عمر را در مدل‌های حیوانی افزایش داد، در درون‌تنی نشان نداده است. در حالی که مشخصات SB000 در سطح سلولی قانع‌کننده است، وعده درمانی آن در نهایت به ترجمه موفقیت‌آمیز به زمینه‌های کل ارگانیزم بستگی دارد. شیفتم همچنین باید نشان دهد که رویکردش می‌تواند به استاندارد طلایی درمان‌های جوان‌سازی دست یابد: ایمنی بلندمدت، دوام اثر و پیامدهای مرتبط با بیماری در کل موجودات زنده - که به تهدید سه‌گانه این حوزه تبدیل می‌شود. در حوزه‌ای که بسیاری از مداخلات امیدوارکننده بین کشت سلولی و کلینیک در نوسان هستند، این نقاط عطف به دقت زیر نظر خواهند بود. اگرچه یافته‌ها امیدوارکننده هستند، شایان ذکر است که این کار هنوز در مرحله پیش‌چاپ است و هنوز مورد بررسی دقیق قرار نگرفته است. با این حال، ماهیت غنی از داده‌های این مقاله - همراه با اعتبارسنجی مستقل در چندین سنجش و انواع سلول - به یکپارچگی آن، حتی در انتظار اعتبارسنجی رسمی، اعتماد می‌بخشد. حوزه جوان‌سازی، مانند همیشه، با ادعاهای جسورانه و خوش‌بینی محتاطانه مشخص می‌شود. آنچه اعلامیه شیفتم را متمایز می‌کند، نه تنها قدرت هدف، بلکه پایه و اساس رویکرد آن است - استفاده از داده‌ها برای محدود کردن ریسک، اصلاح فناوری برای افزایش ایمنی و طراحی با در نظر گرفتن قابلیت ترجمه. پیری ممکن است جهانی باشد، اما ابزارهایی که ما برای پرداختن به آن استفاده می‌کنیم، دقیق‌تر می‌شوند. همچنان که تحقیقاتی از این دست به آزمایش‌های بالینی نزدیک‌تر می‌شوند، تأکید باید بر اعتبارسنجی دقیق، ارائه مقیاس‌پذیر و شاید مهم‌تر از همه، اجتناب از میانبرها باقی بماند. پتانسیل SB000 نه تنها در دستاوردهای احتمالی آن، بلکه در گام‌های دقیق و محاسبه‌شده‌ای است که Shift برای رسیدن به آن اهداف برمی‌دارد.

[https://longevity-
technology.cdn.ampproject.org/c/s/longevity.technology/news/single-
gene-rejuvenation-target-promises-safer-cell-age-reversal/amp](https://longevity-technology.cdn.ampproject.org/c/s/longevity.technology/news/single-gene-rejuvenation-target-promises-safer-cell-age-reversal/amp)

/