

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

پیشرفت درمان‌های سلول‌های بنیادی در بیماری پارکینسون و فراتر از آن

در اوج قرنطینه کووید-۱۹ در شهر نیویورک، گروه کوچکی از افراد مبتلا به پارکینسون برای یک عمل جراحی مغز و اعصاب تجربی به مرکز سرطان مموریال اسلون کترینگ مراجعه کردند: کاشت نورون‌های تولیدکننده دوپامین که از سلول‌های بنیادی جنینی انسان رشد یافته بودند. اکنون، محققان این آزمایش نتایجی از آن مطالعه فاز ۱ را منتشر کرده‌اند که نشان می‌دهد سلول‌های پیوند شده زنده مانده‌اند، دوپامین آزاد کرده‌اند و به خوبی تحمل شده‌اند. برخی از شرکت‌کنندگان حتی کاهش قابل توجهی در لرزش‌ها را تجربه کردند. این یافته‌ها به اندازه کافی دلگرم‌کننده بود که سازمان غذا و داروی ایالات متحده به این برنامه جایگاه ویژه‌ای به عنوان یک درمان پیشرفته پزشکی ترمیمی و یک عنوان سریع اعطا کند و به تیم این امکان را بدهد که مستقیماً وارد یک آزمایش فاز ۳ شود. لورنز استودر، زیست‌شناس سلول‌های بنیادی در مرکز سرطان مموریال اسلون کترینگ، که به همراه همکارش ویوین تابار رهبری این پروژه را بر عهده داشت، می‌گوید: رسیدن به این نقطه بیش از ۲۰ سال طول کشیده است. «نتایج، هم از نظر ایمنی و هم از نظر اثربخشی، کاملاً امیدوارکننده به نظر می‌رسند. بنابراین واقعاً در این مرحله نمی‌توانستیم به نتایج بهتری امیدوار باشیم.» این کارآزمایی که توسط BlueRock Therapeutics، یک شرکت بیوتکنولوژی مستقر در کمبریج، ماساچوست، جایی که استودر و تابار از بنیانگذاران علمی آن هستند، حمایت مالی می‌شود، نقطه عطف مهمی در پیگیری درمان‌های احیاکننده برای بیماری‌های نورودژنراتیو است - زمینه‌ای که مدت‌ها به دلیل محدودیت‌های داروهای مرسوم با مشکل مواجه بود. درمان با سلول‌های بنیادی این پتانسیل را دارد که نورون‌های در حال مرگ را جایگزین یا محافظت کند و پیشرفت بیماری‌های

عصبی ویرانگر را متوقف کند. اما محققانی که چنین درمان‌هایی را به کلینیک می‌آورند، با پیچیدگی‌های زیادی روبرو هستند. تیم استودر و تابار تنها گروهی نیستند که با پیوند سلول‌های بنیادی در بیماری پارکینسون موفقیت داشته‌اند. در ژاپن، محققان یک کارآزمایی فاز ۲/۱ را که در Nature2 منتشر شده است، به پایان رساندند، این بار با استفاده از سلول‌های اهداکننده بالغ که به حالت پرتوانی (سلول‌های پرتوانی القایی) بازگشته و سپس به سلول‌های پیش‌ساز عصبی تبدیل شده‌اند. در طول این مطالعه ۲ ساله، این تیم هیچ مشکل ایمنی عمده‌ای را در هفت بیمار تحت درمان در بیمارستان دانشگاه کیوتو مشاهده نکرد و برخی از شرکت‌کنندگان بهبود علائم بیماری پارکینسون را مشاهده کردند. گروه‌های دیگر، از جمله تیمی به رهبری مالین پارمار در لوند، سوئد، نیز در حال آماده‌سازی نتایج اولیه آزمایش برای درمان بیماری پارکینسون با سلول‌های بنیادی هستند. تابار می‌گوید، یک همکاری بین‌المللی که از طریق کنسرسیوم GForce-PD هماهنگ شده است، به پیشرفت سریع‌تر و ایمن‌تر این حوزه کمک می‌کند. تابار توضیح می‌دهد که در میان بیماری‌های مغزی، بیماری پارکینسون به طور گسترده به عنوان «نمونه اولیه» برای درمان با سلول‌های بنیادی در نظر گرفته می‌شود. دلیل این امر این است که این بیماری شامل از دست دادن یک نوع نورون مشخص و واحد است. او می‌افزاید: «اگر بتوانیم این کار را انجام دهیم، دریچه‌ای برای مقابله با شرایط بسیار پیچیده‌تر باز می‌شود.» آزمایش فاز ۳ آینده این تیم شامل ۱۰۲ شرکت‌کننده خواهد بود که نقطه پایانی اولیه آن بهبود علائم حرکتی بیماران در طول ۷۸ هفته است و شامل جراحی‌های ساختگی به عنوان کنترل خواهد بود. کلایو سوندسن، متخصص علوم اعصاب در مرکز پزشکی سدارز-سینای در لس‌آنجلس، کالیفرنیا، توضیح می‌دهد که با این حال، حتی در بیماری پارکینسون، چالش‌ها همچنان باقی است. در این بیماری، نورون‌های دوپامین از دست رفته در ساقه مغز قرار دارند و تا جسم مخطط امتداد می‌یابند. بنابراین تزریق درمان‌های سلول‌های بنیادی به جسم مخطط، حلقه عصبی را به طور کامل بازیابی نمی‌کند. اسوندسن می‌گوید: «اگر نورون‌های دوپامین به درستی در مدار نباشند، یا بیش از حد شلیک کنند، ممکن است چیزی به نام دیسکینزی‌های فرار - حرکت غیرطبیعی ناشی از پیوند - داشته باشید.»

با این حال، استودر می‌گوید در آزمایش آنها در مرکز سرطان مموریال اسلون کترینگ هیچ مدرکی از دیسکینزی یا سایر عوارض جانبی جدی وجود نداشت. اگرچه بیماری پارکینسون در حال حاضر در کانون توجه قرار دارد، اما درمان با سلول‌های بنیادی نیز در طیف وسیعی از بیماری‌های عصبی نویدبخش بوده است. به عنوان مثال، اسوندسن در حال آزمایش یک درمان با سلول‌های بنیادی در افراد مبتلا به اسکروز جانبی آمیوتروفیک است، یک بیماری پیشرونده که نورون‌های حرکتی را از بین می‌برد و منجر به فلج می‌شود. تیم او از سلول‌های پیش‌ساز عصبی انسان برای تولید آستروسیت‌هایی استفاده می‌کند که فاکتورهای رشد محافظت‌کننده عصبی ترشح می‌کنند. او به جای جایگزینی نورون‌ها، به نورون‌های زنده مانده کمک می‌کند تا مدت بیشتری زنده بمانند. یک آزمایش اولیه که نخاع را هدف قرار می‌داد، کند شدن متوسط پیشرفت در سمت درمان شده بدن را نشان داد. و یک آزمایش فاز 2/1a، این بار با هدف قرار دادن قشر حرکتی، در حال حاضر در حال انجام است. گروه‌های دیگری، مانند گروه متخصص مغز و اعصاب لتیزیا مازینی در دانشگاه پیمونت شرقی در ایتالیا، نیز در حال پیشرفت در زمینه سلول‌های بنیادی در بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک هستند. تیم او در حال آماده‌سازی یک آزمایش فاز 2 پیوند سلول‌های عصبی جنینی است که بر اساس پروتکل‌های آزمایش‌شده در بیماری ام‌اس انجام می‌شود. برای بیماری آلزایمر، لانگورون، یک شرکت بیوتکنولوژی مستقر در میامی، در حال توسعه لارومستروسل، یک درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی است - سلول‌هایی که از مغز استخوان گرفته می‌شوند و می‌توانند به انواع مختلف سلول تمایز یابند. نتایج آزمایش فاز 392 a هفته‌ای آن بر روی 49 بیمار، کاهش آتروفی مغز، به ویژه در هیپوکامپ و لوب‌های گیجگاهی، و علائم کاهش التهاب پس از یک تزریق را نشان داد. جاشوا هیر، مدیر ارشد علمی این شرکت، می‌گوید: «دیدن چنین داده‌های قانع‌کننده‌ای با حجم نمونه کوچک و آزمایش نسبتاً کوتاه، تعجب‌آور بود.» سازمان غذا و داروی ایالات متحده، لارومستروسل را به عنوان یک درمان پیشرفته پزشکی احیاکننده تأیید کرده است و به این شرکت اجازه می‌دهد تا یک آزمایش فاز b/32 ساده را دنبال کند. در جاهای دیگر، آزمایش‌های سلول‌های بنیادی در صرع، دژنراسیون

ماکولا و آسیب نخاعی در حال پیشرفت است. به عنوان مثال، Neurona Therapeutics، یک شرکت بیوتکنولوژی در سانفرانسیسکو، کالیفرنیا، می‌گوید که قصد دارد یک مطالعه فاز 3 را برای آزمایش NRTX-100، یک درمان ترمیمی مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی که نورون‌های ترشح‌کننده GABA را برای کاهش تشنج به مغز منتقل می‌کند، برای درمان صرع مقاوم به دارو انجام دهد. نتایج فاز 2/1 نشان داد که 80٪ از شرکت‌کنندگان کاهش تشنج بیش از 75٪ را در 7 تا 12 ماه پس از دریافت دوز پایین NRTX-100 گزارش کردند. محققان در حال بررسی مزایا و معایب استراتژی‌های مختلف سلول‌های بنیادی هستند. سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به انواع سلول‌ها تبدیل شوند، با این حال این امر نگرانی‌های اخلاقی در مورد تخریب جنین را ایجاد می‌کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مانند سلول‌هایی که توسط Longeveron استفاده می‌شوند، به دلیل خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و ضد التهابی خود ارزشمند هستند. هیر می‌گوید: آنها را می‌توان از یک اهداکننده تهیه کرد و بدون ایجاد پاسخ ایمنی در بسیاری از بیماران استفاده کرد. راجر حجار، مدیر موسسه ژن و سلول درمانی بریگام در بوستون، ماساچوست، می‌گوید: «مزیت سلول‌های پرتوان القایی این است که فوق‌العاده همه‌کاره هستند. انعطاف‌پذیری آنها یک مزیت بزرگ است.» اما همچنین خطر بیشتری از پاسخ‌های ایمنی غیرقابل پیش‌بینی را به همراه دارد. در نتیجه، سلول‌های پرتوان القایی اغلب به پروتکل‌های تولید و ایمنی پیچیده‌تری نیاز دارند. هیر می‌افزاید: «و در حال حاضر مشخص نیست که آیا آنها می‌توانند به درستی در مدار مغز ادغام شوند یا اجزای اختلال التهابی و عروقی بیماری‌های نورودژنراتیو را برطرف کنند.» یکی دیگر از چالش‌های عمده در پیوند سلول‌های بنیادی عصبی، زمان است. سلول‌های بنیادی پیوند شده می‌توانند سال‌ها طول بکشند تا بالغ و ادغام شوند. با این حال، بسیاری از آزمایش‌های بالینی با دوره‌های پیگیری تا 2 سال طراحی شده‌اند که می‌تواند برای ثبت کامل اثر بسیار کوتاه باشد. سپس مشکل پایداری وجود دارد. اسوندسن می‌گوید، در مورد یک قرص، اگر عارضه جانبی وجود داشته باشد، می‌توانید مصرف آن را متوقف کنید. اما هنگامی که

سلول‌های بنیادی کاشته می‌شوند، آنها مادام‌العمر هستند. ماهیت برگشت‌ناپذیر پیوند سلول‌های بنیادی، سوالات اخلاقی را در مورد رضایت آگاهانه و نظارت پس از آزمایش مطرح می‌کند. او هشدار می‌دهد که اگر یک شرکت حامی مالی منحل شود، یا اگر دولت بودجه یک پروژه تحقیقاتی را متوقف کند، شرکت‌کنندگان در آزمایش همچنان با پیوندهای زنده در حال رفت و آمد خواهند بود و ممکن است به طور مناسب پیگیری نشوند. هزینه و دسترسی نیز از سوالات اصلی پیش رو هستند. درمان‌های سلول‌های بنیادی ارزان نیستند. اما راش می‌گوید اگر مزایای طولانی‌مدتی را از یک دوز یا تعداد محدودی دوز ارائه دهند، در نهایت ممکن است مقرون به صرفه باشند. او می‌افزاید افزایش تولید چالش دیگری است. این فقط مربوط به علم نیست، بلکه مربوط به سیستم‌هایی است که درمان‌های سلول‌های بنیادی عصبی را ارائه می‌دهند. با وجود پیچیدگی‌ها، محققان با احتیاط خوش‌بین هستند. اسون‌سن می‌گوید پیشرفت‌ها در ویرایش ژن، مانند سلول‌های پرتوان القایی اصلاح‌شده با CRISPR که مقاوم‌تر هستند یا احتمال کمتری دارد که توسط سیستم ایمنی رد شوند، در حال حاضر در حال بررسی هستند. و مازینی اشاره می‌کند که پیشرفت‌ها در تولید خودکار سلول، تولید در مقیاس بزرگ را آسان‌تر می‌کند. او می‌افزاید، در همین حال، هوش مصنوعی در حال ایفای نقش در سراسر خط لوله، از بهینه‌سازی تولید سلول گرفته تا تجزیه و تحلیل داده‌های آزمایش بالینی است. انتظار می‌رود چنین پیشرفت‌هایی، همراه با افزایش مشارکت صنعت و پذیرش گسترده‌تر درمان با سلول‌های بنیادی برای بیماری‌های عصبی، پیشرفت را در سال‌های آینده تسریع کند. آنچه دهه‌ها پیش به عنوان یک ایده بلندپروازانه آغاز شد، به واقعیت بالینی نزدیک‌تر می‌شود. اگرچه هنوز راه درازی در پیش است، اما آزمایش‌های بالینی اخیر نشان می‌دهد که ترمیم مغز، پیچیده‌ترین عضو بدن، می‌تواند امکان‌پذیر باشد. تابار می‌گوید: «من فکر می‌کنم این امر دنیایی را به روی ما خواهد گشود که در آن شاهد پیشرفت‌های علمی هیجان‌انگیزتری خواهیم بود.»

<https://www.nature.com/articles/d41591-025-00036-6>