

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

رویکرد جدید بدن را قادر می‌سازد تا سلول‌های خود را برای مبارزه با سرطان یا خودایمنی مهندسی کند

سلول‌های اصلاح‌شده ژنتیکی که به عنوان سلول‌های گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (CAR-T) شناخته می‌شوند، به مبارزان قوی سرطان تبدیل شده‌اند و دانشمندان اکنون آنها را به عنوان درمانی برای بیماری‌های خودایمنی و سایر بیماری‌ها مطالعه می‌کنند. اما ساخت آنها شامل برداشت و تبدیل سلول‌های ایمنی فرد است - فرآیندی که می‌تواند آنقدر طول بکشد که بیماران گاهی اوقات قبل از آماده شدن درمان می‌میرند. یک رویکرد جدید، بدن بیمار را وادار به تولید سلول‌های CAR-T خود می‌کند و برای این کار از همان فناوری RNA پیام‌رسان (mRNA) که برای برخی از واکسن‌های کووید-۱۹ مفید بود، استفاده می‌کند. این تاکتیک که امروز توسط توسعه‌دهندگان آن در مجله Science گزارش شده است، می‌تواند زمان انتظار برای درمان را کاهش داده و احتمالاً هزینه هنگفت آن را نیز کاهش دهد. ایوون چن، محقق ایمونوتراپی سرطان در دانشگاه کالیفرنیا، لس‌آنجلس که در این مطالعه مشارکتی نداشته است، می‌گوید: «این یک اثبات قابل توجه از مفهوم است.» با این حال، او می‌گوید تحقیقات بیشتری برای ارزیابی ایمنی این رویکرد ضروری است. برای ساخت سلول‌های CAR-T، دانشمندان دسته‌ای از گلوبول‌های سفید خون به نام سلول‌های T را مهندسی می‌کنند تا پروتئینی را روی سطح خود، یعنی CAR، حمل کنند. محققان CAR را طوری طراحی می‌کنند که پروتئینی خاص انواع دیگر سلول‌ها را

تشخیص دهد. سلول‌های CAR-T پس از بازگشت به بدن بیمار، سلول‌هایی را که پروتئین هدف آنها را حمل می‌کنند، پراکنده و نابود می‌کنند. تأسیسات تولیدی تخصصی، سلول‌ها را مهندسی می‌کنند و از ویروسی برای وارد کردن ژن CAR به سلول‌های T خالص‌شده بیمار استفاده می‌کنند. اگرچه محققان در طول سال‌ها این فرآیند را تسریع کرده‌اند، اما تأخیر بین برداشت سلول‌های T یک فرد و بازگرداندن آنها به جریان خون می‌تواند هفته‌ها یا حتی ماه‌ها باشد، زمانی که برخی از بیماران سرطانی ندارند. تقاضا برای این سلول‌ها می‌تواند به زودی افزایش یابد. تاکنون، سازمان غذا و داروی ایالات متحده سلول‌های CAR-T را برای بیماران مبتلا به تعداد انگشت‌شماری از سرطان‌های خون نسبتاً نادر تأیید کرده است. با این حال، محققان در حال بهبود توانایی سلول‌ها در مبارزه با تومورهای جامد هستند و چندین آزمایش بالینی در حال آزمایش قدرت بهبودی آنها در بیماری‌های خودایمنی مانند مولتیپل اسکلروزیس، لوپوس و میاستنی گراویس هستند. اگر سلول‌های CAR-T به یک درمان استاندارد برای سرطان‌های دیگر و بیماری‌های خودایمنی تبدیل شوند که میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بیماران بسیار بیشتری می‌توانند از آن بهره‌مند شوند. اما تنها در صورتی که بتوانند این سلول‌ها را دریافت کنند. هایگ آقاجانیان، یکی از بنیانگذاران و رئیس تحقیقات Capstan Therapeutics، شرکتی مستقر در سن دیگو که در تلاش برای بهبود این سلول‌ها است، می‌گوید: «تولید کافی از طریق فرآیند تولید فعلی بسیار دشوار خواهد بود.» بنابراین، آقاجانیان و همکارانش برای تحریک بدن به ساخت سلول‌های CAR-T، از ترفندی که توسط برخی واکسن‌های کووید-۱۹ مشهور شده است، استفاده کردند. این تزریق‌ها نانوذرات، کپسول‌های میکروسکوپی ساخته شده از لیپیدها، را که با mRNA‌هایی بارگذاری شده‌اند که پروتئینی از

ویروس همه گیر SARS-CoV-2 را رمزگذاری می کنند، ارائه می دهند. هنگامی که سلول های یک فرد ذرات را جذب می کنند، از mRNA به عنوان الگویی برای ساخت پروتئین استفاده می کنند و دفاع ایمنی را در برابر SARS-CoV-2 تحریک می کنند. در مطالعه جدید، این تیم ذرات لیپیدی را برای هدف قرار دادن سلول های T تنظیم کردند و کپسول ها را با mRNA می که یک CAR را رمزگذاری می کند، پر کردند. وقتی محققان این ذرات را به موش ها تزریق کردند، سلول های T که گیرنده را حمل می کردند، در کمتر از ۳ ساعت در خون، طحال و غدد لنفاوی حیوانات به وفور یافت شدند، که نشان می داد mRNA همانطور که انتظار داشتند عمل کرده است. دانشمندان توانایی سلول های CAR-T القا شده در کشتن سرطان را در موش های حامل تومورهای انسانی ارزیابی کردند. در دوز بالاتر از دو دوز درمانی، تومورها به سرعت کاهش یافتند و تقریباً ظرف ۳ روز ناپدید شدند. آقاجانیان و همکارانش همچنین آزمایش کردند که آیا رویکرد mRNA این شرکت می تواند سلول های CAR-T ایجاد کند که نوع دیگری از گلبول های سفید خون به نام سلول های B را که در طیف وسیعی از بیماری های خودایمنی نقش دارند، از بین ببرند یا خیر. حذف سلول های B، از جمله هر سلولی که به بافت های خود بیمار حمله می کند، می تواند بدن را به تولید جایگزین ها تحریک کند. چنین "تنظیم مجدد" گاهی اوقات بیماران مبتلا به بیماری های خودایمنی را درمان می کند. هنگامی که محققان به میمون ها نانوذرات حامل mRNA تزریق کردند، سطح سلول های B حیوانات در عرض چند روز کاهش یافت و سپس در عرض 7 هفته به سطح طبیعی بازگشت، که نشان دهنده تنظیم مجدد سیستم ایمنی است. آقاجانیان می گوید: "ما می توانیم mRNA را به طور موثر به سلول های T در بدن منتقل کنیم که آنها را قادر می سازد تا سلول های CAR T مؤثری باشند." این رویکرد می تواند

به صورت آماده در دسترس باشد، بنابراین بیماران به جای ارسال سلول‌های T خود برای مهندسی، آن را فوراً دریافت می‌کنند. کیستان تخمین هزینه‌ای ارائه نکرده است، اما درمان درون بدن نیز باید ارزان‌تر از تولید استاندارد CAR-T باشد که می‌تواند تا 1 میلیون دلار برای هر دوز هزینه داشته باشد. علاوه بر این، این روش بیماران را از شیمی‌درمانی که در حال حاضر پیش‌نیاز درمان با سلول‌های CAR-T آزمایشگاهی است، معاف می‌کند. محققان دیگر در حال توسعه روش‌های رقیب برای ساخت مستقیم سلول‌های CAR-T در بدن فرد هستند که برخی از آنها در حال حاضر در آزمایشات بالینی برای سرطان‌ها هستند. به عنوان مثال، به جای mRNA پیچیده شده در لیپید، برخی از بیماران ویروسی را دریافت می‌کنند که DNA را حمل می‌کند و CAR را رمزگذاری می‌کند. آقاجانیان می‌گویند رویکرد کیستان ممکن است برای درمان بیماری‌های خودایمنی بهتر از جایگزین ویروسی باشد زیرا mRNA به طور دائم ژنوم سلول را تغییر نمی‌دهد. mRNA به سرعت تجزیه می‌شود و باعث می‌شود سلول‌های T ساخت CAR را متوقف کنند و یک کلید "خاموش" طبیعی برای درمان ایجاد کنند. این امر به تعداد سلول‌های B اجازه می‌دهد تا پس از درمان به سرعت افزایش یابد. در مقابل، او می‌گوید، سلول‌های CAR-T القا شده توسط ویروس‌های حامل DNA می‌توانند باقی بمانند و به تخریب سلول‌های B ادامه دهند. "شما می‌توانید بدون سلول‌های B زندگی کنید، اما نمی‌خواهید." چن خاطرنشان می‌کند که یکی از میمون‌های حاضر در مطالعه‌ی کیستان به یک بیماری بالقوه کشنده مبتلا شد که منجر به التهاب شدید می‌شود و گاهی اوقات بیمارانی را که با سلول‌های CAR-T آزمایشگاهی درمان شده‌اند، مبتلا می‌کند. او می‌گوید این عارضه‌ی جانبی، ناشناخته‌های بزرگ در مورد رویکرد mRNA را برجسته می‌کند. «اینکه آیا این روش از نظر

درمانی در سطحی غیررسمی فعال خواهد بود یا خیر، هنوز مشخص نیست.» آزمایش ایمنی فاز ۱ که کیستان آغاز کرده است، اولین گام برای پرداختن به این موضوع است.

<https://www.science.org/content/article/new-approach-enables-body-engineer-its-own-cells-fight-cancer-or-autoimmunity>