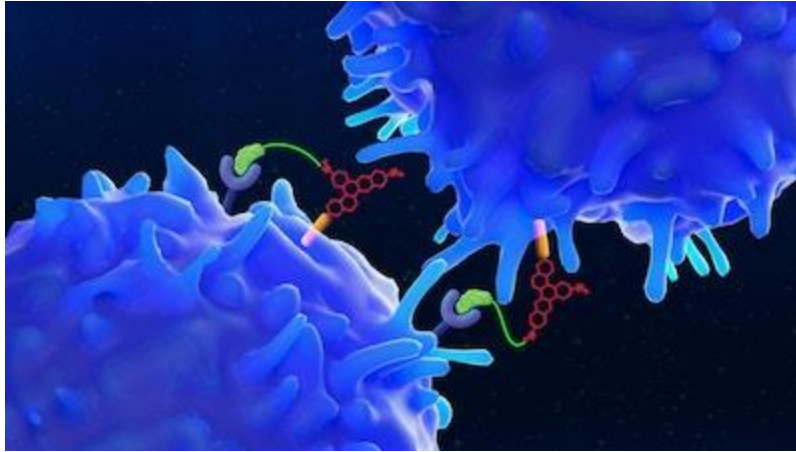


دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

سلول های CAR-T با برچسب متابولیکی در برابر سرطان



سلول های T مشتق شده از بیمار که سیتوکین های تقویت کننده سیستم ایمنی را بر روی سطوح خود حمل می کنند، از طریق رویکردی ساده و مؤثر می توانند به گسترش درمان های سلول T برای درمان تومورهای جامد کمک کنند.

در سال های اخیر، درمان های اکتباسی از سلول های T مانند سلول درمانی CAR-T که در آن سلول های T از یک بیمار به دست می آیند، از نظر ژنتیکی در شرایط *in vivo* بهبود می یابند و دوباره به همان بیمار تزریق می شوند، موفقیت چشمگیری در درمان سرطان های خون، از جمله لوسمی ها، لنفوم ها و اخیراً مولتیپل میلوم ها داشته است. با این حال، همه بیماران مبتلا به سرطان خون به طور یکسان از این رویکرد بهره نمی برند و مهمتر از همه، درمان های سلول T با موفقیت برای ریشه کنی تومورهای جامد استفاده نشده است. این به این دلیل است که سلول های T مهندسی شده همیشه عملکرد بالایی یکسان ندارند و به این دلیل که به راحتی به توده های تومور

جامد نفوذ نمی کنند و به اندازه کافی در آنها باقی نمی ماند تا پتانسیل تخریب سلول های توموری خود را نشان دهند.

دانشمندان Wyss یک فناوری جدید برچسب گذاری متابولیک اختراع کرده اند که «برچسب گذاری» سطح سلول های T را با مولکول های سیتوکین تقویت کننده سیستم ایمنی ممکن می سازد. در مدل ملانوم موش، این رویکرد به طور چشمگیری ماندگاری سلول های T در تومورهای جامد، عملکردهای هدایت شده توسط تومور و همچنین توانایی آنها در تحریک سیستم ایمنی میزبان را پس از انتقال پذیرفته افزایش می دهد. این رویکرد اتصال سیتوکین پتانسیل افزایش کارایی نه تنها درمان های سلول T، بلکه سایر درمان های سلولی را دارد، در حالی که تا حد زیادی از سمیت مشاهده شده در هنگام تحویل سیتوکین ها به صورت سیستمی جلوگیری می کند.

رویکرد برچسب گذاری متابولیک پایه در ابتدا به عنوان ابزاری برای ردیابی فعالیت سلول های ایمنی در داخل بدن تصور شد، اما سپس با برچسب گذاری سیتوکین سلول های T درمانی در شرایط آزمایشگاهی سازگار شد.

با فناوری تکامل یافته، مولکول های قند اصلاح شده حامل یک "گروه آزیدو" فعال از طریق نانوذرات به سلول های T جدا شده داده می شوند که قند را به پروتئین ها متصل می کند و آنها به سطح سلول (گلیکوپروتئین های سطحی) می روند.

در سطح، گروه های آزیدو اهداف مصنوعی با چگالی بالا را برای واکنش های شیمی فراهم می کنند که در آن مولکول های سیتوکین اصلاح شده با یک گروه شیمیایی سازگار می توانند مستقیماً به مولکول های آزیدو-قند در معرض متصل شوند.

در نتیجه، عملکرد ضد تومور سلول های T و توانایی تقویت سیستم ایمنی سیتوکین ها با هم مرتبط می شوند.

فن آوری برچسب گذاری متابولیک را می توان به آسانی در فرآیند ساخت سلول T فعلی ادغام کرد، زیرا هم مولکول های قند مهندسی شده و هم مولکول های سیتوکین به سادگی به محیط کشت اضافه می شوند.

این تیم به همراه همکاران موسسه سرطان Dana-Farber در مدل های موش نشان دادند که این فناوری عملکرد سلول های T و تحریک سیستم ایمنی حیوانات را بدون ایجاد عوارض جانبی ناخواسته سیستمی افزایش می دهد و به طور قابل توجهی رشد تومورهای ملانوم جامد را مهار می کند و به عنوان مکملی برای درمان سلولی CAR-T، به از بین بردن کامل تومورهای لنفوم در دوزهایی که سلول های CAR-T تقویت نشده قادر به درمان حیوانات نمی باشد، کمک می کند.

مفهوم برچسب گذاری متابولیک ابتدا در یک پروژه با بودجه NIH توسعه یافت و برنامه های کاربردی خاص سلول T بعداً با حمایت صندوق نوآوری مدیر Northpond به عنوان بخشی از اتحاد تحقیقات و نوآوری Wyss Institute-Northpond Labs مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج حاصل از آن مطالعات مؤسسه Wyss را تشویق کرد تا پروژه را به عنوان یک پروژه اعتبارسنجی سال 2022 تأمین مالی کند.

از زمان انتشار اولین نتایج سلول های T، این تیم کارایی برچسب گذاری سلول های T متابولیک را بیش از 100 برابر افزایش داده است و به ارزیابی کارایی در حال تکامل این فناوری در درمان تومورهای خونی جامد و دشوار در داخل بدن ادامه می دهد. به موازات آن، آنها رویکرد را ساده تر و مقیاس پذیر می کنند و هزینه های آن را کاهش می دهند.

برچسب‌گذاری سلول‌های T متابولیک این پتانسیل را دارد که به یک فناوری پلتفرم با تحویل قند و اجزای سیتوکین قابل تنظیم، و قابلیت کاربرد در روش‌های درمانی مختلف سلول T و سایر روش‌های درمانی سلول‌های ایمنی، که ارزش بازار آن در سال 2022 به 4.9 میلیارد دلار رسیده بود، گسترش یابد.

<https://wyss.harvard.edu/technology/metabolically-labeled-car-t-cells-against-cancermetabolic-t-cell-labeling-enhancing-t-cells-therapeutic-potential-with-immune-stimulating-cytokines/>