

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

یک ابزار جدید ویرایش RNA می تواند درمان سرطان را بهبود بخشد.



مطالعه جدید نشان داد که یک پلتفرم CRISPR هدف‌گیری RNA می‌تواند متابولیسم سلول‌های ایمنی را بدون تغییرات ژنتیکی دائمی تنظیم کند و به طور بالقوه از یک روش نسبتاً کم‌خطر برای ارتقای سلول‌درمانی‌های موجود برای سرطان رونمایی کند. یک تصویر هنری که نشان می‌دهد چگونه پلت فرم MEGA که توسط این محققان توسعه یافته است، سلول CART را مانند یک عروسک خیمه شب بازی کنترل می‌کند. کشیدن چندین رشته به طور همزمان به معنی هدف قرار دادن چندین ژن و مسیر برای بهبود

تناسب و عملکردشان می باشد. بر اساس مطالعه جدیدی که در 21 فوریه در Cell منتشر شد، سلول درمانی سرطان را می توان با استفاده از پلت فرم ویرایش RNA CRISPR افزایش داد. پلتفرم جدید، آرایه‌های راهنمای موثر چندگانه یا MEGA ، می‌تواند RNA سلول‌ها را تغییر دهد، که به محققان دانشگاه استنفورد اجازه داد تا متابولیسم سلول‌های ایمنی را به گونه‌ای تنظیم کنند که توانایی سلول‌ها را برای هدف‌گیری تومورها افزایش دهد.

ویکتور تیو، نویسنده اصلی و دانشجوی فارغ التحصیل دانشگاه استنفورد، علاقه مند به بهبود درمان با سلول T با گیرنده آنتی ژن کایمریک (CAR) بود. در این درمان سرطان، سلول‌های T - نوعی گلبول سفید خون - با پروتئین CAR ، گیرنده‌ای که به سلول‌ها اجازه می‌دهد بهتر سلول‌های سرطانی را ردیابی کنند، مهندسی می‌شوند. در حالی که درمان با CAR T با موفقیت سرطان های خون، از جمله لنفوم و میلوم متعدد را درمان کرده است، سلول های ایمنی مهندسی شده به خوبی در برابر سرطان های جامد مانند سرطان پانکراس و سرطان ریه قرار نگرفته اند. این به این دلیل است که تومورهای جامد ساختار حجیم‌تری برای نفوذ سلول‌های ایمنی دارند و سلول‌ها قبل از اینکه بتوانند در تخریب تومورها پیشرفت کنند، خسته می‌شوند. سلول‌های T تکامل یافته‌اند تا به سرعت فعال شوند و به ویروس‌ها حمله کنند، به این معنی که در هنگام مبارزه با سرطان، اغلب خیلی زود از طریق ذخایر انرژی خود می‌سوزند. Tieu گفت: "ما واقعاً علاقه مند بودیم که چگونه می‌توانیم این سلول‌ها را برای بهبود نتایج بالینی بهتر کنیم." بسیاری از ابزارهایی که در حال حاضر در اختیار داریم، آنقدرها هم خوب نیستند. محققان ابزار خود را بر روی سلول‌های CAR T در کشت‌های آزمایشگاهی با سلول‌های تومور و در موش

های مبتلا به سرطان آزمایش کردند. استنلی چی، استادیار مهندسی زیستی استنفورد و محقق مؤسسه در Sarafan ChEM-H، نویسنده ارشد این مقاله گفت: یافته ما این است که از نظر کاهش رشد تومور و از نظر حفظ تکثیر سلول های T دراز مدت، 10 برابر بهتر عمل می کند.

### توقف فرسودگی سلولی

تلاش های تحقیقاتی قبلی برای بهبود درمان با سلول های CAR T از CRISPR-Cas9 برای ویرایش DNA سلول ها استفاده کرده است. با این حال، این پلت فرم ویرایش ژن با خطراتی همراه است، زیرا به طور دائم قطعات DNA را حذف می کند، که می تواند عواقب ناخواسته ای داشته باشد و حتی باعث سرطانی شدن خود سلول های T شود. بنابراین تیم استنفورد مسیر متفاوتی را دنبال کرد و بررسی کرد که آیا CRISPR-Cas13d که از یک قیچی مولکولی استفاده می کند که RNA را برش می دهد، نه DNA را می تواند تغییرات برگشت پذیر را در بیان ژن در سلول های T ایجاد کند. برخلاف Cas9، Cas13d می تواند به راحتی چندین ژن را همزمان هدف قرار دهد. در این مقاله، محققان نشان دادند که می توانند 10 ویرایش را همزمان در سلول های T انسانی انجام دهند. Tieu گفت: RNA لایه بعدی از DNA است، بنابراین ما در واقع هیچ کد ژنتیکی را لمس نمی کنیم اما ما هنوز هم می توانیم تغییرات بزرگی در بیان ژن ایجاد کنیم که می تواند رفتار سلول را تغییر دهد. برای اینکه ببینند آیا این ابزار می تواند عملکرد سلول های CAR T را با موفقیت بهبود بخشد، آنها 24 ژن را شناسایی کردند که می توانند در فرسودگی سلول های T نقش داشته باشند. آنها سپس 6400 ترکیب ژن جفت شده را در کشت آزمایش کردند، با ژن های مختلف با استفاده از ابزار MEGA رد شدند، و

جفت‌های ژنی جدیدی را شناسایی کردند که به خوبی با هم کار می‌کردند تا عملکرد ضد تومور را تقویت کنند.

تبدیل سلول‌های T به دوندگان ماراتن

در آزمایش دیگری، این تیم مجموعه‌ای از ژن‌های متابولیک را در سلول‌های T تنظیم کردند تا سلول‌ها را از دونده‌های سرعت به دوندگان ماراتن متمایل کنند و به آن‌ها استقامت لازم برای حذف تومورها را بدهد. آن‌ها این سلول‌های MEGA CAR T را با سلول‌های T غیر مهندسی و سلول‌های CAR T، هم در کشت‌های آزمایشگاهی با سلول‌های تومور و هم در موش‌های مبتلا به سرطان مقایسه کردند. پس از سه هفته، آن‌ها وسعت تومورها و همچنین نحوه بقای سلول‌های T را آزمایش کردند. در ابتدا، سلول‌های MEGA در فعالیت ضد سرطانی خود عقب ماندند. تیو می‌گوید: «در ابتدا فکر می‌کردم: «اوه، این سلول‌ها بدتر هستند». اما، پس از مدتی، این سلول‌ها در برابر سلول‌های تومور مقاومت کردند در حالی که سلول‌های CAR T و T معمولی خود را فرسوده کردند، که منجر به بهبود 10 برابری در کاهش رشد تومور و تکثیر سلول‌های T شد. راز این بود که سلول‌ها چگونه قند خود را مصرف می‌کردند و از فرآیند گلیکولیز سریع سوز به سمت فسفوریلاسیون اکسیداتیو دور می‌شدند. Qi گفت: "ما توانستیم از این فناوری برای مهندسی mRNA ها در این مسیر مصرف قند در داخل سلول‌های T استفاده کنیم که انتخاب مولکول قند را تنظیم می‌کند." در نتیجه، "ما واقعاً توانستیم ماندگاری این سلول‌های T را حفظ کنیم، بنابراین سلول T می‌تواند طولانی‌تر در محل تومور زندگی کند، و همچنین عملکرد بسیار بهتری را اعمال کند".

پلتفرم MEGA نه تنها به تنظیم دقیق ژن‌های تنظیم‌کننده متابولیسم سلول‌های T اجازه می‌دهد، بلکه تنظیم را می‌توان با دارو نیز تنظیم کرد. هنگامی که آنتی بیوتیکی به نام تری متوپریم وجود داشت، تغییرات RNA را فعال کرد، متابولیسم گلیکولیز سلول‌ها را کاهش داد و آنها را به ورزشکاران استقامتی در حمله به سلول‌های تومور تبدیل کرد. هنگامی که دارو از بین رفت، سلول‌ها به بیان ژن اصلی خود بازگشتند. کریستال مکال، پروفیسور خانواده ارنست و آملیا گالو و استاد اطفال و پزشکی در استنفورد، گفت: این مکانیسم کنترل مبتنی بر دارو "به شما امکان می‌دهد یک سوئیچ ایمنی" برای درمان‌های ایمونوتراپی ایجاد کنید. در حالی که این پلتفرم هنوز در مراحل اولیه خود است، محققان امیدوارند که در نهایت بتواند در تنظیمات بالینی مفید واقع شود. Tieu قصد دارد به توسعه پلتفرم برای رسیدن به این هدف ادامه دهد. او گفت: «این واقعاً جالب است که سعی کنیم این را به یک محصول بالینی واقعی سوق دهیم. من فکر می‌کنم پتانسیل زیادی برای بهبود درمان با سلول‌های CAR T به روش‌هایی وجود دارد که مردم قبلاً نمی‌توانستند انجام دهند.»

<https://news.stanford.edu/2024/02/21/new-rna-editing-tool-enhance-cancer-treatment/>