

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

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک، فلوشیپ پزشکی بازساختی



مطالعه جدید نشان داد که یک پلتفرم CRISPR با 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.

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، آرایه های راهنمای موثر چندگانه یا MEGA، می تواند RNA سلول ها را تغییر دهد، که به محققان دانشگاه استنفورد اجازه داد تا متابولیسم سلول های ایمنی را به گونه ای تنظیم کنند که توانایی سلول ها را برای هدف گیری تومورها افزایش دهد.

Victor Tieu، نویسنده اصلی و دانشجوی فارغ التحصیل دانشگاه استنفورد، علاقه مند به بهبود درمان با سلول T با گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) بود. در این درمان سرطان، سلول های T (نوعی گلبول سفید) با پروتئین CAR مهندسی می شوند، گیرنده ای که به سلول ها اجازه می دهد بهتر سلول های سرطانی را ردیابی کنند.

در حالی که درمان با CAR T سرطان های خون، از جمله لنفوم و مولتیپل میلوما را با موفقیت درمان می کند، سلول های ایمنی مهندسی شده به خوبی در برابر سرطان های جامد مانند سرطان پانکراس و ریه قرار نگرفته اند.

به این دلیل که تومورهای جامد ساختار حجیمتری برای نفوذ سلول های ایمنی دارند (سلول ها قبل از اینکه بتوانند در تخریب تومورها پیشرفت کنند، خسته می شوند). سلول های T تکامل یافته اند تا به سرعت فعال شوند و به ویروس ها حمله کنند، به این معنی که در هنگام مبارزه با سرطان، اغلب خیلی زود از طریق ذخایر انرژی خود استفاده می کنند.

Tieu گفت: "ما واقعاً علاقه مند بودیم که چگونه می توانیم این سلول ها 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 سلول های CAR T در کشت های آزمایشگاهی با سلول های تومور و در موش های مبتلا به سرطان آزمایش کردند. Stanley Qi ، استادیار مهندسی زیستی استنفورد و محقق و نویسنده ارشد این مقاله گفت: یافته ما این است که از نظر کاهش رشد تومور و از نظر حفظ تکثیر سلول های T در درازمدت، 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 قیچی مولکولی که RNA را برش می دهد، نه DNA را استفاده می کند ، می تواند تغییرات برگشت پذیر را در بیان ژن در سلول های T فعال 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 در این روش 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 CART 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 جفتی را آزمایش کردند، جفت های ژنی جدیدی را شناسایی کردند که به خوبی با هم کار می کردند تا عملکرد ضد تومور را تقویت کنند.

تبدیل سلول های T به دوندگان مارا تن

در آزمایش دیگری، این تیم مجموعه ای از ژن های متابولیک را در سلول های T تنظیم کردند تا سلول ها را از دونده های سرعت به دوندگان مارا تن متمایل کنند و به آنها استقامت لازم برای حذف تومورها را بدهد.

آنها این سلول های MEGA CART را با سلول های T غیر مهندسی و سلول های CART، هم در کشت های آزمایشگاهی با سلول های تومور و هم در موش های مبتلا به سرطان مقایسه کردند. پس از سه هفته، آنها وسعت تومورها و همچنین نحوه بقای سلول های T را آزمایش کردند.

در ابتدا، سلول های MEGA در فعالیت ضد سرطانی خود عقب ماندند. Tieu می گوید: در ابتدا فکر می کردم: «اوه، این سلول ها بدتر هستند». اما، پس از مدتی، این سلول ها در برابر سلول های تومور مقاومت کردند در حالی که سلول های CART و T معمولی خود را فرسوده کردند، که منجر به بهبود 10 برابری در کاهش رشد تومور و تکثیر سلول های T شد.

راز این بود که سلول ها چگونه قند خود را مصرف می کردند و از فرآیند گلیکولیز سریع سوز به سمت فسفوریلاسیون اکسیداتیو دور می شدند.

Qi گفت: ما توانستیم از این فناوری برای مهندسی mRNA ها در مسیر مصرف قند در داخل سلول های T استفاده کنیم که انتخاب مولکول قند را تنظیم می کند. در نتیجه، ما واقعاً توانستیم ماندگاری این سلول های 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 مدیریت 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. Crystal Mackall، 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.

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