دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

ویرایش In Vivo ژن سلول‌های بنیادی ریه باعث اصلاح طولانی مدت فیبروز کیستیک می شود.

در این مطالعه، نانوذرات لیپیدی هدف‌گیری ریه (LNPs) بسیار کارآمد برای تحویل CRISPR-Cas9و ویرایشگرهای پایه آدنین (ABEs) به سلول‌های بنیادی ریه در مدل بیماری CF موش استفاده شدند. این روش 70 درصد راندمان ویرایش ژنوم و بیان ژن پایدار را برای یک دوره طولانی بیش از 660 روز به دست آورد. بیش از 95 درصد از DNA تنظیم‌کننده رسانایی عبور غشایی فیبروز کیستیک (CFTR) تصحیح شد و عملکرد پروتئین CFTR را به سطوحی همتراز با درمان‌های فعلی CF بازگرداند. دانشمندان قبلاً نشان داده‌اند که ویرایش ژنوم در کبد بادوام است، اما مشخص نبود که آیا ریه‌ها چنین ظرفیتی دارند یا خیر. در اینجا، ما کشف کردیم که نانوذرات لیپیدی هدف‌گیرنده ریه می‌توانند فناوری‌های اصلاح ژن را به سلول‌های بنیادی ریه منتقل کنند و سپس به سلول‌های بنیادی ریه تمایز می‌یابند که به آن اپیتلیوم سالم می گویند.

LNP های هدف گیری اندام انتخابی ریه (SORT) به صورت داخل وریدی تجویز شدند، و از تحویل کارآمد به سلول های بنیادی ریه و غلبه بر موانع ناشی از مخاط و ماکروفاژها اطمینان حاصل کردند. این رویکرد غیر ویروسی نه تنها با کاهش خطرات مرتبط با روش‌های انتقال ویروسی سنتی، مانند پاسخ‌های ایمنی و جهش‌زایی درج، ایمنی را تضمین می‌کند، بلکه راه را برای درمان‌های مؤثرتر هموار می‌کند. تداوم طولانی مدت ویرایش های ژنی، پتانسیل این رویکرد را در درمان بیماری های ژنتیکی ریه برجسته

می کند. علاوه برCF ، این روش نویدبخش رسیدگی به انواع اختلالات ژنتیکی موثر بر ریه ها با دستیابی به اصلاح پایدار در سلول های بنیادی ساکن بافت است. به طور خاص، این مطالعه بر روی جهش R553X در ژن CFTR متمرکز شد، یک جهش رایج در بیماران فیبروز کیستیک که یک کدون توقف زودرس را معرفی می‌کند و منجر به یک پروتئین غیرعملکردی می‌شود. محققان از یک ABE محصور شده در LNP ها برای تبدیل آدنین در موقعیت 553 به گوانین استفاده کردند. این مداخله جهش R553Xرا به توالی معمولی که یک پروتئین CFTR عملکردی را کد می کند، تصحیح کرد. دانیل گفت: "اگر این یافته را بتوان به انسان ترجمه کرد، پس اصلاح جهش های CFTR عامل بیماری احتمالاً درمانی طولانی مدت برای بیماری ریه CF ارائه می دهد. رویکرد توصیف شده ممکن است فوری ترین پیامدها را برای افراد مبتلا به جهش های بی معنی در CFTR داشته باشد. Siegwart توضیح می دهد و به حدود 200 جهش شناخته شده اشاره می کند که یک کدون توقف را معرفی می کند و منجر به یک پروتئین CFTR کوتاه می شود. این اصلاح در بیش از 50 درصد از سلول های بنیادی ریه در مدل های موش CF به دست آمد و عملکرد CFTR را به طور قابل توجهی بازیابی کرد. این موفقیت بیشتر در سلول‌های اپیتلیال برونش انسانی مشتق‌شده از بیماران CF تأیید شد، که بازسازی و عملکرد قابل‌توجه پروتئین CFTR را نشان می‌دهد. قبل از ورود به کلینیک، این رویکرد باید در انواع مدل‌های بالینی، از جمله نخستی‌های غیر انسانی، بسیار ایمن و موثر در نظر گرفته شود. مهم‌تر از همه، نهادهای نظارتی بررسی و تایید دارو، توجیهات دارویی بالقوه را بررسی خواهند کرد. دانیل سیگوارت این تحقیق را در مرکز پزشکی جنوب غربی دانشگاه تگزاس رهبری کرد در Science منتشر شد.

https://crisprmedicinenews.com/news/in-vivo-gene-editing-of-lung-stem-cells-achieves-long-term-correction-for-cystic-fibrosis/