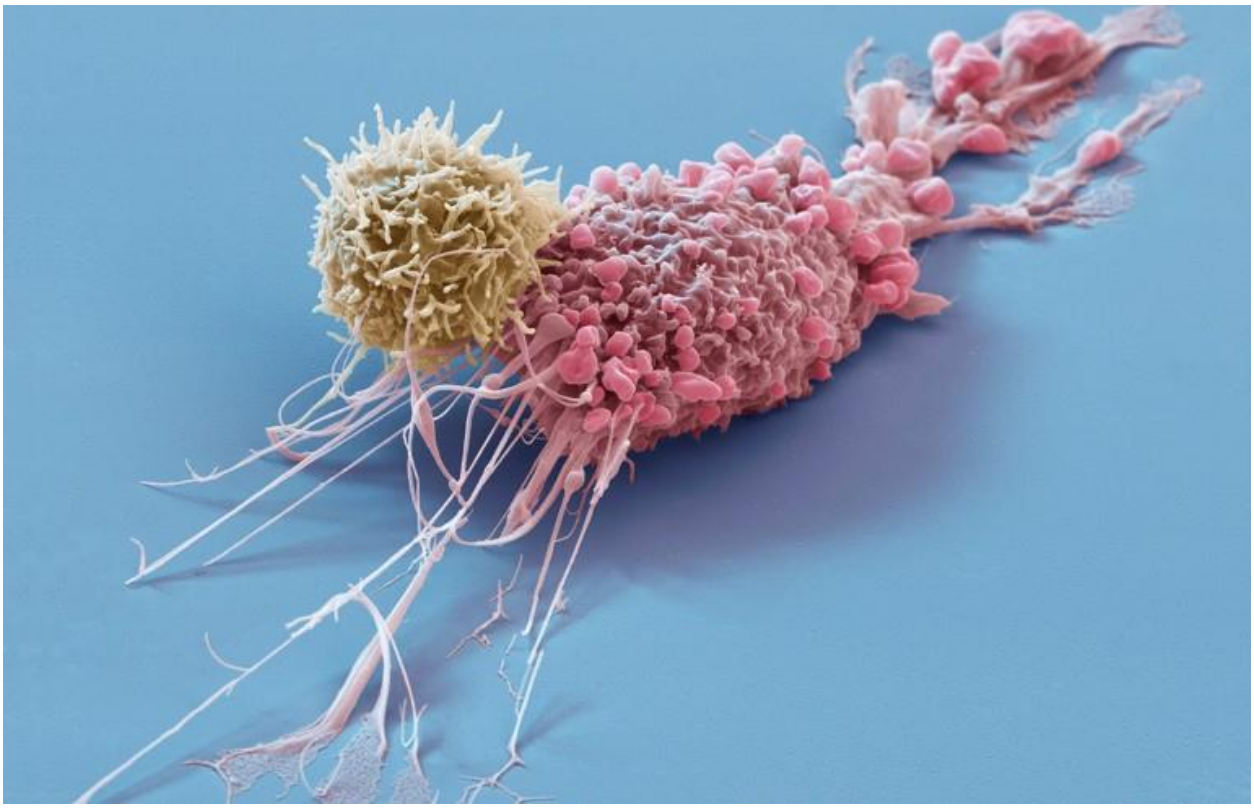
/اولین درمان در جهان با استفاده از سلول های اهدا کننده، بیماری های خود ایمنی را به سمت بهبودی می فرستد/

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک،فلوشیپ پزشکی بازساختی



یک زن و دو مرد با شرایط شدید خودایمنی پس از درمان با سلول‌های ایمنی مهندسی شده و اصلاح‌شده با CRISPR به سمت بهبودی رفته‌اند. این سه فرد از چین اولین افراد مبتلا به اختلالات خودایمنی هستند که با سلول‌های ایمنی مهندسی شده ایجاد شده از سلول‌های اهداکننده به جای سلول‌هایی که از بدن خود

جمع‌آوری شده‌اند، درمان شدند. این پیشرفت اولین گام به سوی تولید انبوه چنین درمان هایی است.

یکی از دریافت کنندگان، آقای Gong، مردی 57 ساله از شانگهای، مبتلا به اسکلروز سیستمیک است که بر بافت همبند تأثیر می گذارد و می تواند منجر به سفت شدن پوست و آسیب به اندام شود. او می گوید که سه روز پس از دریافت درمان، احساس کرد پوستش شل شده و می تواند انگشتانش را حرکت دهد و دوباره دهانش را باز کند. دو هفته بعد، او به کار اداری خود بازگشت. او می‌گوید: احساس بسیار خوبی دارم، بیش از یک سال پس از دریافت درمان.

سلول‌های ایمنی مهندسی‌شده، به نام سلول‌های T گیرنده کایمریک (CAR) در درمان سرطان‌های خون امیدوارکننده هستند و پتانسیل درمان بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس و مولتیپل اسکلروزیس را دارند، سلول های ایمنی اتوآنتی بادی هایی آزاد می کنند که به بافت خود بدن حمله می کنند. اما درمان معمولاً بر سلول‌های ایمنی فرد متکی است و این شخصی‌سازی آن را پرهزینه و وقت‌گیر می‌کند.

به همین دلیل است که محققان شروع به ایجاد درمان‌های CAR T از سلول‌های ایمنی اهدایی کرده‌اند. در صورت موفقیت، آنها به شرکت های داروسازی اجازه می دهند تا تولید را افزایش دهند و به طور بالقوه هزینه ها و زمان تولید را کاهش دهند.Lin Xin ، ایمونولوژیست در دانشگاه پکن، می‌گوید به جای اینکه یک درمان برای یک نفر انجام شود، می‌توان برای بیش از صد نفر از سلول‌های یک اهداکننده، درمان ایجاد کرد. سلول‌های CAR T مشتق از اهداکننده برای درمان افراد مبتلا به سرطان استفاده شده‌اند، اما تاکنون با موفقیت محدودی مواجه شده‌اند.

بیماری های خود ایمنی

این کارآزمایی که توسطXu Huji ، متخصص روماتولوژی در دانشگاه پزشکی نیروی دریایی در شانگهای رهبری می‌شود، اولین آزمایشی است که نتایج بیماری‌های خود ایمنی را گزارش می‌کند. آنها ماه گذشته در Cell منتشر شدند.

بیش از شش ماه پس از دریافت درمان، گیرندگان در بهبودی باقی ماندند. Xu می گوید که 22 نفر دیگر درمان مشتق شده از اهداکننده و یک محصول کمی تغییر یافته دریافت کرده اند. او می گوید که نتایج تا حد زیادی مثبت بوده است.

Lin، که یک آزمایش جداگانه را با استفاده از سلول‌های CAR T مشتق شده از اهداکننده برای درمان لوپوس هدایت می‌کند، می‌گوید: پیامدهای بالینی فوق‌العاده هستند.

Christina Bergmann، روماتولوژیست در بیمارستان دانشگاه ارلانگن در آلمان می گوید: موفقیت و ایمنی این درمان امیدوارکننده به نظر می رسد، اما هنوز باید در افراد بیشتری نشان داده شود تا محققان بتوانند در مورد کاربرد گسترده آن نتیجه گیری کنند.

Daniel Baker، ایمونولوژیست از دانشگاه پنسیلوانیا در فیلادلفیا، می‌گوید اگر در افراد بیشتری در بازه زمانی طولانی‌تر موفق شود، می‌تواند تغییر پارادایم را ثابت کند. بیش از 80 بیماری خودایمنی با عملکرد نادرست سلول های ایمنی مرتبط است.

اهدا کننده سالم

درمان با سلول های CAR-T معمولاً شامل استخراج سلول های ایمنی به نام سلول های T از فرد تحت درمان است. سلول ها با پروتئین های CAR که سلول های B را هدف قرار می دهند تزئین شده و سپس دوباره به بدن فرد تزریق می شود.

فرآیند ایجاد سلول های CAR T از سلول های ایمنی اهدایی مشابه است . Xuو همکارانش سلول های T را از یک زن 21 ساله استخراج کردند و آنها را با CARهایی که CD19 را شناسایی می کنند، مطالعه کردند، گیرنده ای که در سطح سلول های B یافت می شود. آنها از ابزار ویرایش ژن CRISPR–Cas9 برای حذف پنج ژن در سلول های T استفاده کردند تا از حمله سلول های پیوند شده به بدن میزبان و سیستم ایمنی میزبان از حمله به سلول های دهنده جلوگیری کنند.

اولین فردی که این درمان را دریافت کرد، در ماه می 2023، یک زن 42 ساله مبتلا به نوعی میوپاتی خودایمنی بود که بافت عضلانی اسکلتی را هدف قرار می‌دهد و در نتیجه ضعف و خستگی ایجاد می‌کند. آقای گونگ و یک مرد 45 ساله دیگر به نوع تهاجمی اسکلروز مبتلا بودند. آنها درمان خود را در ژوئن و آگوست 2023 آغاز کردند.

پس از تزریق به میزبان، سلول های CAR T شروع به کار کردند. آنها تکثیر کردند و تمام سلول های B را مورد هدف قرار دادند و از بین بردند - از جمله سلول های بیماری زا مرتبط با شرایط خودایمنی. سلول‌های T مهندسی شده برای هفته‌ها در گیرنده‌ها زنده ماندند و تا حد زیادی ناپدید شدند. در نهایت، سلول های Bسالم جدید بازگشتند، اما هیچ سلول بیماری زا بازگشت. پاسخ مشابهی در افراد مبتلا به شرایط خودایمنی که سلول‌های CAR T مشتق شده از سلول‌های خود را دریافت کرده‌اند، مشاهده شده است.

بهبودی کامل

دو ماه پس از درمان، محققان می گویند که این زن به بهبودی کامل دست یافت و در پیگیری شش ماهه خود این وضعیت را حفظ کرد. Baker می‌گوید که اگرچه این زن بهبودهای بالینی واضحی را نشان داد، اما با توجه به زمان کوتاه ارزیابی، در مورد نامیدن آن بهبودی کامل محتاطتر بود. اتوآنتی بادی های این زن به سطوح غیرقابل تشخیص کاهش یافته بود و قدرت و تحرک عضلانی او به طرز چشمگیری بهبود یافته بود.

این دو مرد همچنین شاهد بهبود قابل توجهی در علائم خود از جمله معکوس شدن تشکیل بافت اسکار و کاهش سطح اتوآنتی بادی بودند.

هیچ یک از افراد یک واکنش التهابی شدید به نام سندرم آزادسازی سیتوکین را تجربه نکردند، که در برخی از افراد مبتلا به سرطان که درمان CAR-T را دریافت کرده‌اند، مشاهده شده است، و آنها شواهدی از حمله پیوند به میزبان نشان ندادند. اما محققان هنوز در تلاشند تا تعیین کنند که آیا بدن میزبان پیوند را در طول زمان رد می کند یا خیر.

یکی از نگرانی های ایمنی کلیدی مشاهده شده در برخی از افرادی که درمان با سلول های CAR-T برای درمان سرطان دریافت کرده اند، ظهور تومورهای جدید است، اگرچه محققان هنوز در حال بررسی هستند که آیا آنها با این درمان مرتبط هستند یا خیر. Baker می‌گوید هنوز خیلی زود است که بدانیم آیا افراد مبتلا به بیماری‌های خودایمنی که با سلول‌های CAR T مشتق شده از اهداکننده ، درمان می‌شوند، با این خطر مواجه خواهند شد یا خیر. "فقط زمان مشخص خواهد کرد".

Bakerمی‌گوید اکنون سوال بزرگ این است که آیا همین رویکرد در افراد بیشتری جواب می‌دهد و تأثیرات آن چقدر پایدار خواهد بود. "آیا این بیماران برای سالها بدون علائم باقی خواهند ماند؟"

https://www.nature.com/articles/d41586-024-03209-4