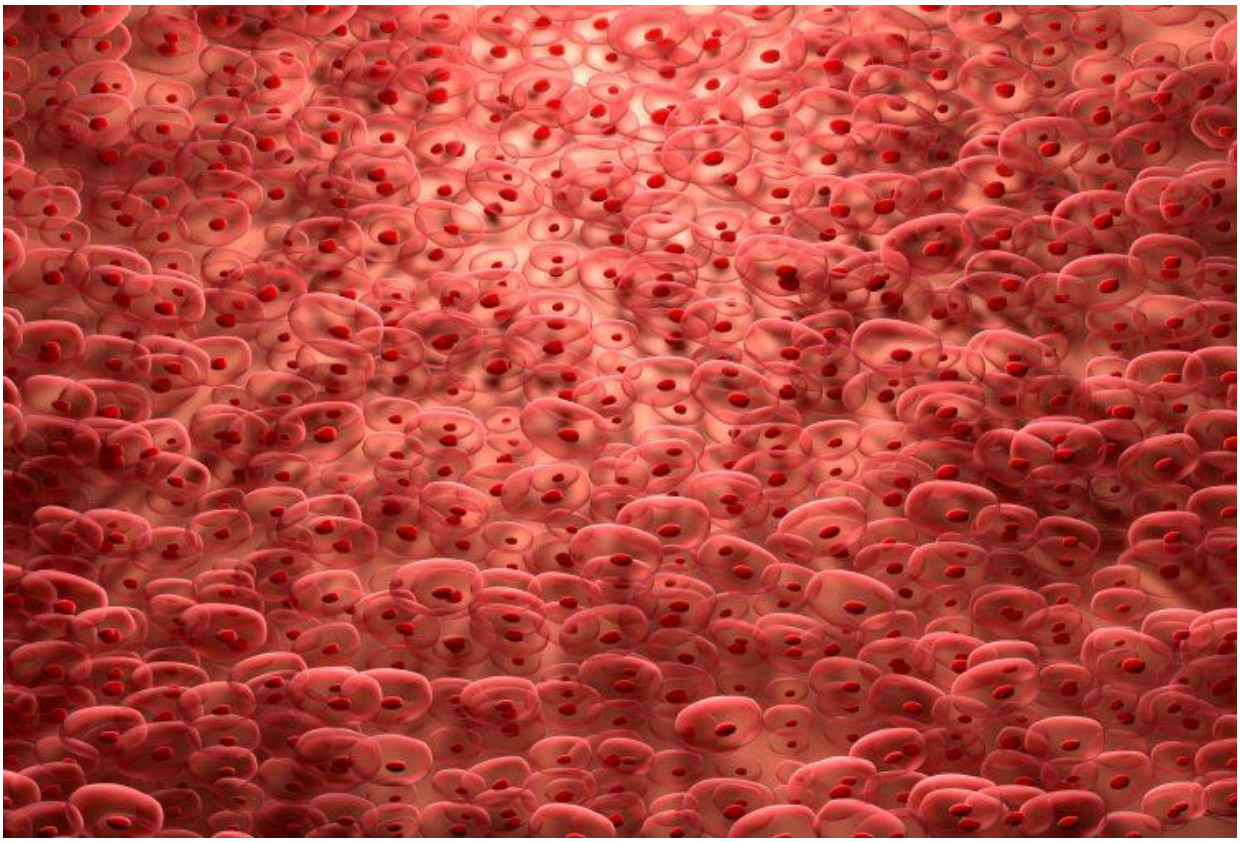
/پیشرفت در سلول درمانی و ژن درمانی به سمت بیماری های قلبی، حرکت می کند/

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک،فلوشیپ پزشکی بازساختی



موفقیت CAR-Ts در انکولوژی، اشتیاق را برای توسعه درمانی قابل مقایسه در سایر زمینه های بیماری برانگیخته است. Ibon Garitaonandia، مدیر ارشد علمی CellProthera، پتانسیل و پیشرفت CGT ها در قلب و عروق را توضیح می دهد، جایی که درمان های اصلاح کننده بیماری عمدتاً وجود ندارند.

درمان‌های سلولی و ژنی (CGT) پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان بیماری‌های انکولوژیک ایجاد کرده‌اند، با درمان‌هایی مانند درمان‌های سلول‌های CAR-T که مراقبت از سرطان را تغییر می‌دهند. با این حال، نوآوری و پیشرفت علمی به سرعت دامنه کاربردهای CGT را گسترش می‌دهد و به حوزه‌های غیر سرطانی مانند قلب و عروق، جایی که پتانسیل عظیمی برای رسیدگی به نیازهای بالینی برآورده نشده وجود دارد، گسترش می‌یابد.

بیماری های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان هستند و رویکردهای سنتی مانند درمان دارویی یا روش های تهاجمی علائم را مدیریت می کنند اما بافت از دست رفته قلب را بازیابی نمی کنند. به عنوان مثال، در انفارکتوس حاد میوکارد(AMI) ، یک شریان مسدود شده منجر به نکروز سلول های عضلانی و از دست دادن قابلیت انقباض می شود که منجر به بازسازی و در نهایت ضعیف شدن قلب می شود. حملات قلبی شدید که در 30 درصد از بیماران AMI رخ می دهد، می تواند منجر به نارسایی مزمن قلبی با مرگ و میر بالا علیرغم مصرف دارو شود. در بیماران شدید AMI با عوامل خطر متعدد مانند انسداد عروقی، اختلال عملکرد بطن چپ و بیومارکرهای قلبی بالا، مرگ و میر و بستری مجدد نارسایی قلبی بالا باقی می‌ماند، حدود 15 درصد در سال. تقریباً 50 میلیون نفر در سراسر جهان با نارسایی مزمن قلبی زندگی می کنند و تقریباً 50 درصد از بیماران AMI در عرض پنج سال پس از حمله قلبی جان خود را از دست می دهند.

مدیریت علائم از طریق مراقبت استاندارد شامل درمان های مادام العمر با داروهایی مانند رنین آنژیوتانسین، مسدود کننده های بتا، مهارکننده های سیستم آلدوسترون و مهارکننده های SGLT2 است. دستگاه‌های پزشکی، مانند دستگاه کمکی بطن چپ، خطر شکست مکانیکی و تشکیل لخته‌های خون در دستگاه‌ها را به همراه دارند. پیوند قلب یک گزینه در صورت عدم موفقیت سایرین است، اما

به دلیل کمبود اهداکنندگان و خطرات مرتبط با جراحی محدود می شود. این امر فضایی را برای راه‌حل‌های نوآورانه مانند CGT باز می‌کند، اما توسعه آنها با چالش‌های منحصربه‌فردی مواجه است که برای پذیرش و موفقیت گسترده باید مورد توجه قرار گیرد.

سلول درمانی و ژن درمانی برای بیماری های قلبی عروقی

گسترش CGT ها به قلب و عروق از پیشرفت در برنامه ریزی مجدد سلولی، ویرایش ژن، و فناوری های تحویل ناشی می شود. برخلاف درمان‌های مرسوم، CGTها پتانسیل درمان ترمیمی را ارائه می‌دهند که هدف آن نه تنها مدیریت علائم، بلکه ترمیم بافت آسیب‌دیده قلب و اصلاح نقایص ژنتیکی است.

قلب ظرفیت بازسازی محدودی دارد، اما سلول‌های سالمی که قادر به بازیابی عملکرد هستند کافی نیست و بهبودی از آسیب‌هایی مانند انفارکتوس میوکارد را دشوار می‌کند. با این حال، درمان‌های مبتنی بر سلول برای استفاده از آن سلول‌های سالم از طریق پیوند برای بازسازی بافت آسیب‌دیده در نظر گرفته شده‌اند.

تکنیک‌های مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC)، که به قلب تمایز میابند، برای ایجاد بافت‌های قلبی عملکردی از سلول‌های مشتق شده از بیمار در حال توسعه هستند. نوآوری‌ها در بیومواد برای داربست‌ها و هیدروژل‌ها از بقای سلولی و ادغام آن هنگام پیوند به بافت قلب پشتیبانی می‌کنند.

درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی با استفاده از سلول‌های بنیادی +CD34 و سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ترمیم بافت قلبی را با ترشح فاکتورهای رشد و

سیگنال‌های ضد التهابی که به بهبود بافت کمک می‌کنند، ترمیم می‌کنند. پس از AMI، بافت آسیب دیده قلب، کموکاین هایی ترشح می کند که سلول های +CD34 را از مغز استخوان به خون محیطی بسیج می کند. غلظت سلول های +CD34 در خون محیطی پس از AMI به طور قابل توجهی با بازسازی قلب و بهبود عملکرد مرتبط است. سلول‌های +CD34 پس از بسیج شدن، محل ضایعه ایسکمیک هستند و فاکتورهای پاراکرین را آزاد می‌کنند که باعث ایجاد رگـزایی و عروق مجدد بافت آسیب‌دیده می‌شود. آنها همچنین در ناحیه ایسکمیک پیوند می‌زنند و تعهد خود را به مسیر اندوتلیال آغاز می‌کنند و باعث تقویت عروق مجدد می‌شوند.

با برداشت، گسترش و تزریق سلول های +CD34 به طور مستقیم به عضله قلب، این مکانیسم ترمیم طبیعی تقویت می شود. کارآزمایی‌های بالینی در مراحل اولیه ایمنی و کارایی استفاده از سلول‌های بنیادی برای ترمیم قلب را نشان داده‌اند و تحقیقات و توسعه بیشتر را تشویق می‌کنند.

هدف از ژن درمانی برای قلب، رسیدگی به علل ژنتیکی بیماری های قلبی عروقی یا اصلاح رفتار سلولی در قلب برای ترویج بازسازی یا جلوگیری از آسیب است. این درمان‌ها می‌توانند مسیرهای درگیر در بازسازی قلب را تعدیل کنند، در برابر آسیب ایسکمیک محافظت کنند یا رگـزایی را تقویت کنند. این رویکرد می‌تواند بسیار هدفمند باشد، با پتانسیل اصلاح جهش‌هایی که منجر به بیماری‌های خاص می‌شوند یا ژن‌های درمانی را برای بهبود عملکرد قلب ارائه می‌کنند.

پیشرفت‌ها در ژنومیک، شناسایی جهش‌های ژنتیکی خاص بیمار را امکان‌پذیر کرده است و امکان درمان‌های ژنتیکی را فراهم می‌کند . CRISPR-Cas9و سایر فناوری‌های ویرایش ژن، ویرایش دقیق نقایص ژنتیکی را که مسئول بیماری‌های قلبی ارثی هستند، مانند کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک یا کاردیومیوپاتی متسع،

امکان‌پذیر می‌سازد. با اصلاح این جهش‌ها، درمان‌های اصلاح‌کننده و ویرایش ژن، نوید درمان‌های طولانی‌مدت و بالقوه درمانی را می‌دهند.

ناقل‌های ویروسی، مانند ویروس‌های مرتبط با آدنو(AAVs) ، معمولاً برای رساندن ژن‌های درمانی به سلول‌های قلبی استفاده می‌شوند. درمان‌های مبتنی بر RNA، از جمله تداخل mRNA و(RNAi) RNA ، برای تعدیل بیان ژن در سلول‌های قلب در حال بررسی هستند. برای مثال، درمان‌های mRNA می‌توانند تولید پروتئین‌های خاص مورد نیاز برای ترمیم بافت قلب را افزایش دهند، در حالی که RNAi می‌تواند بیان ژن مضر را خاموش کند، مانند مواردی که باعث ایجاد فیبروز در نارسایی قلبی می‌شود.

چالش های توسعه CGT در قلب و عروق

در حالی که CGT ها نویدهای زیادی برای قلب و عروق دارند، این رشته با چالش های علمی و فنی متعددی مواجه است که باید برای تبدیل پتانسیل به موفقیت بالینی گسترده بر آنها غلبه کرد.

بیماری‌های قلبی عروقی اغلب شامل انواع سلول‌های متعدد و مناطق وسیعی از آسیب بافتی می‌شوند، همانطور که با نارسایی قلبی یا بیماری ایسکمیک قلب دیده می‌شود. دستیابی به یکپارچگی سلولی کافی، تکثیر و عملکرد در ساختار پیچیده بافت قلب یک مانع مهم باقی مانده است.

هنگام پیوند کاردیومیوسیت ها یا اجداد سلول های بنیادی آنها، سلول ها نه تنها باید زنده بمانند بلکه باید از نظر عملکردی با بافت موجود ادغام شوند تا انقباض و ریتم را بازیابی کنند. اگر کاردیومیوسیت‌های پیوندی با ریتم متفاوتی بتپند، ممکن است آریتمی ایجاد شود.

یکی از بحرانی ترین چالش ها برای CGT ها در قلب، تحویل کارآمد و هدفمند عوامل درمانی است. بر خلاف انکولوژی، که در آن تومورهای موضعی بیشتر در دسترس هستند، بیماری های قلبی عروقی اندام های بزرگ و متحرک را تحت تاثیر قرار می دهند. تحویل سلول های بنیادی به قلب به تعداد کافی و اطمینان از حفظ آنها در محیط متخاصم بافت آسیب دیده قلب چالش برانگیز است که منجر به نرخ بقای پایین برای سلول های پیوند شده می شود. تزریق داخل وریدی اغلب منجر به گیر افتادن سلول‌ها در سایر اندام‌ها، مانند ریه‌ها یا کبد، به جای رسیدن به قلب می‌شود.

چندین رویکرد برای دور زدن این موانع طراحی شده است. فن آوری های تصویربرداری بهبودیافته همچنین به ردیابی سلول های پیوند شده و ارزیابی اثربخشی درمان کمک می کند.

برای ژن درمانی، چالش اصلی در حصول اطمینان از اینکه ناقل های ویروسی یا غیر ویروسی به طور موثر به سلول های قلب می رسند بدون اینکه توسط سیستم ایمنی خنثی شوند، نهفته است. در حالی که AAV ها معمولاً استفاده می شوند، محدودیت هایی دارند، از جمله واکنش های ایمنی و مشکلات در دوز مجدد به دلیل آنتی بادی های از قبل موجود. نانوذرات برای انتقال ژن می توانند هدف گیری را بهبود بخشند و ایمنی زایی را کاهش دهند.

مانند تمام CGT ها، نگرانی های ایمنی، به ویژه مربوط به پاسخ های ایمنی و اثرات طولانی مدت، در قلب و عروق بسیار مهم است. سلول درمانی آلوژنیک باید از رد سیستم ایمنی جلوگیری کند. آماده سازی این سلول ها قبل از پیوند برای افزایش بقا و ادغام آنها یا محصور کردن آنها در مواد زیست سازگار ممکن است آنها را از محیط التهابی محافظت کند. ژن درمانی باید به گونه ای طراحی شود که اثرات خارج از هدف را به حداقل برساند و از ثبات ماده ژنتیکی معرفی شده اطمینان حاصل کند. به عنوان مثال، ادغام ژن درمانی هایی که DNA سلول های قلبی را تغییر می دهند، خطرات تغییرات ژنتیکی ناخواسته را به همراه دارد که می تواند منجر به تومورزایی شود.

چالش های دنیای واقعی برای CGT قلبی

چارچوب های نظارتی برای CGT ها، به ویژه در قلب، هنوز در حال تکامل است. ماهیت پیچیده بیولوژیک ها، همراه با تکنیک های نوآورانه ویرایش ژن، نگرانی هایی را در مورد ایمنی و اثربخشی طولانی مدت ایجاد می کند که به آزمایش های بالینی دقیق تر و طولانی تر نیاز دارد. اطمینان از ثبات، خلوص و مقیاس پذیری سلول درمانی بسیار مهم است، به ویژه برای درمان های اتولوگ، که در آن سلول ها از بیماران منفرد تهیه می شوند و باید برای مطابقت با استانداردهای درمانی پردازش شوند.

بنابراین، توسعه روش های تحلیلی قوی برای اطمینان از کیفیت و ایمنی محصول بسیار مهم است. خوشبختانه، آژانس‌های نظارتی می‌توانند راهنمایی کنند و مسیرهایی را برای تسریع در توسعه و تأیید CGT برای شرایط جدی با نیازهای پزشکی برآورده نشده، معرفی کرده‌اند.

با این حال، هزینه بالای CGT ها، ناشی از پیچیدگی و ماهیت فردی آنها، موانعی را برای پذیرش گسترده در قلب و عروق ایجاد می کند و دسترسی بیماران را محدود می کند. سلول درمانی اتولوگ، که شامل استخراج، دستکاری و تزریق مجدد سلول های خود بیمار است، منابع فشرده و پرهزینه است. نوآوری در اتوماسیون، مدیریت زنجیره تامین و استانداردسازی فرآیند برای کاهش هزینه ها و بهبود دسترسی ضروری خواهد بود. تلاش های مشترک بین نهادهای دولتی و خصوصی ممکن است منابع و تخصص مورد نیاز برای پیشبرد توسعه CGT را فراهم کند.

با وجود این چالش ها، آینده CGT ها در قلب و عروق امیدوار کننده است. رشد مستمر در این زمینه به تلاش‌های چند رشته‌ای متکی است که زیست‌شناسی، مهندسی و پزشکی بالینی را ترکیب می‌کند. نوآوری های مداوم در زیست شناسی

سلول های بنیادی، ویرایش ژن، فن آوری های تحویل، و مواد زیستی پیشرفته به احتمال زیاد بسیاری از موانع فعلی را برطرف می کند.

علاوه بر این، پیشرفت در اتوماسیون و تولید زیستی ممکن است به مقیاس این درمان ها کمک کند و در عین حال ثبات را بهبود بخشد و هزینه ها را کاهش دهد. ترکیب سلول درمانی با مواد زیستی، مانند تکه های قلبی یا داربست، ممکن است حفظ و یکپارچگی سلولی را افزایش دهد. این بافت های مهندسی شده را می توان برای ترویج بازسازی قلب و در عین حال پشتیبانی ساختاری کاشت.

توسعه درمان‌های آلوژنیک خارج از قفسه، که در آن سلول‌ها از اهداکنندگان سالم تامین می‌شوند، می‌تواندCGT ها را در دسترس‌تر و مقیاس‌پذیرتر کند.
تکنیک‌هایی مانند ویرایش ژن برای کاهش ایمنی‌زایی سلول‌های آلوژنیک در حال بررسی هستند و امکان استفاده گسترده‌تر را بدون رد کردن، فراهم می‌کنند.

در حالی که این رشته با چالش های قابل توجهی مرتبط با کارایی، تحویل، ایمنی و هزینه مواجه است، نوآوری های علمی و پیشرفت های مداوم در تولید به طور پیوسته بر این موانع غلبه می کند. با پرداختن به این چالش ها، CGT ها می توانند به رویکردی تحول آفرین برای مراقبت های قلبی تبدیل شوند و امیدی برای میلیون ها بیمار با شرایط غیر قابل درمان قلبی ایجاد کنند.

https://www.drugtargetreview.com/article/153258/cell-and-gene-therapy-development-moves-into-cardiac-indications/?utm_source=linkedin&utm_medium=social&utm_content=ap_kh4stn5ahd