

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

ردیابی تکامل واکسن برای سرطان و مالاریا

فناوری متولد شده از آزمایشگاه‌های هاروارد، قدرت همکاری را نشان می‌دهد، اینکه چگونه مسیر توسعه به ندرت خط مستقیم را دنبال می‌کند. برای اد دوهرتی و همکارانش، پروژه واکسن مسیری طولانی بوده است. دوهرتی، یکی از بنیانگذاران Attivare Therapeutics، یک استارت‌آپ ضد سرطان که در بحبوحه همه‌گیری از آزمایشگاه‌های هاروارد متولد شده است، به شوخی گفت: «این پروژه مرا خواهد کشت، اما بهترین کاری است که تا به حال انجام داده‌ام.» فناوری Attivare اساساً «کارخانه‌های» کوچکی در بدن ایجاد می‌کند که در آنها سلول‌های ایمنی یاد می‌گیرند سلول‌های تومور را تشخیص دهند و به آنها حمله کنند. این فرآیند نتایج امیدوارکننده‌ای در آزمایش‌های بالینی سرطان به همراه داشته و برای مبارزه با بیماری‌های عفونی، از جمله واکسن کووید که در زمانی که تیم هنوز در هاروارد بود اما در اواخر همه‌گیری برای مشارکت در واکنش جهانی بسیار دیر شده بود، ساخته شد، گسترش یافته است. و در دسامبر ۲۰۲۵، شرکت ناتیک، ماساچوست، تمديد کمک هزینه ۶,۶ میلیون دلاری از بنیاد گیتس دریافت کرد تا به توسعه واکسن مالاریا، یکی از کشنده‌ترین بیماری‌های عفونی جهان، ادامه دهد. داستان تکامل پروژه واکسن، قدرت بالقوه تیم‌های مختلف - دانشمندان علوم پایه، دانشمندان علوم کاربردی و محققان پزشکی بالینی - را که به طور مشترک کار می‌کنند، نشان می‌دهد. همچنین برجسته می‌کند که چگونه مسیر کشف به ندرت یک خط مستقیم است. در واقع، داستان WDVAX، همانطور که در ابتدا واکسن سرطان نامیده می‌شد، از آزمایشگاه شروع نمی‌شود و مستقیماً به بالین بیمار نمی‌رسد. در عوض، این پروژه از آزمایشگاهی به بالین دیگر و سپس دوباره به آزمایشگاه رفت. در آنجا، پیشرفت‌های بیشتر باعث شد دوهرتی موسسه ویس را ترک کند و آتیور را تأسیس کند که بار دیگر به دنبال رساندن واکسن به بیماران است. و دوهرتی به تنهایی کار نمی‌کرد. "کارخانه‌های" کوچک آتیور

از یک ماده زیستی متخلخل از طریق فرآیندی که در آزمایشگاه دیوید مونی، استاد مهندسی زیستی خانواده رابرت پی. پینکاس در دانشکده مهندسی و علوم کاربردی جان ای. پالسون، پیشگام بود، ساخته شده‌اند. این فرآیند در آزمایشگاه مونی در پردیس لانگ‌وود هاروارد، در موسسه مهندسی الهام گرفته از زیست‌شناسی ویس با رویکرد ترجمه، توسعه بیشتری یافت.

اف. استفن هودی، استاد پزشکی دانشکده پزشکی هاروارد در موسسه سرطان دانا-فاریر که تیم‌های بالینی را در طول آزمایش WDVAX اداره می‌کرد، گفت: "اینجا یک خیابان دو طرفه وجود دارد. فکر می‌کنم داشتن این تیم‌ها و ارتباطات از یک آزمایشگاه به آزمایشگاه دیگر، از یک آزمایشگاه به آزمایشگاه دیگر و غیره، توانایی ما را در کمک به بیماران تسریع می‌کند."

فکر می‌کنم داشتن این تیم‌ها و ارتباطات از یک کلینیک به کلینیک دیگر، از کلینیک به کلینیک دیگر و غیره، توانایی ما را در کمک به بیماران تسریع خواهد کرد. اف. استفن هودی

این مسیر برای دوهرتی و همکارانش طولانی بوده است. شاید برای خود این فناوری که از پیشرفت‌های آزمایشگاه مونی در دانشگاه میشیگان در اواخر دهه ۱۹۹۰ سرچشمه گرفته، مسیر طولانی‌تری بوده باشد. در آنجا، او یک فرآیند فوم‌سازی گازی را برای ایجاد ساختارهای متخلخل جهت نگهداری یا انتقال پروتئین‌ها توسعه داد. او ذرات کوچک نمک و شکر را که هنگام شستشو با آب معمولی حل می‌شوند، مخلوط کرد و یک داربست متخلخل ساخته شده از مواد زیست‌تخریب‌پذیر مورد استفاده در بخیه‌های پزشکی به جا گذاشت که محتویات خود را با تجزیه آهسته آزاد می‌کند. در آن مرحله اولیه توسعه فناوری، ایده این بود که از این دستگاه در مهندسی بافت استفاده شود، که طی آن دانشمندان سلول‌ها را برای اصلاح نقص‌های ژنتیکی یا سایر نقص‌ها تغییر می‌دهند و سپس آنها را در بیمار کاشت می‌کنند تا جایگزین سلول‌های معیوب خود بیمار شوند. مونی در نظر داشت از این ساختار برای آزادسازی آهسته پروتئین‌هایی که به عنوان فاکتورهای رشد شناخته می‌شوند در محل پیوند استفاده کند که رشد سلول‌های پیوند شده را تشویق می‌کند. ایده واکسن سرطان بعداً، پس از نقل مکان مونی به هاروارد در اواسط دهه ۲۰۰۰، در گفتگوهایی با دانشجوی دکترا، عمر

علی، که مونی را تا پست جدیدش همراهی کرده بود، مطرح شد. مونی گفت: «ما این را به عنوان راهی برای کپسوله کردن آرام پروتئین‌ها در این پلیمر توسعه دادیم. وقتی ۱۰ تا ۱۵ سال بعد به واکسن‌ها فکر کردیم، متوجه شدیم که این تکنیک خوبی برای استفاده خواهد بود.» در اوایل دهه ۲۰۱۰، مونی به یکی از اعضای اصلی هیئت علمی در موسسه مهندسی بیولوژیکی ویس تبدیل شد. او این ایده را با گلن درانوف، متخصص واکسن سرطان و سپس عضو وابسته هیئت علمی ویس، در میان گذاشت. «ما با گلن، که در آن زمان سرپرست مشترک مرکز واکسن سرطان موسسه سرطان دانا-فاربر بود، شروع به صحبت کردیم. مونی گفت: «او احتمالاً تا آن زمان چند دهه مشغول توسعه واکسن‌های سرطان و آزمایش‌های بالینی آنها بود. او اساساً گفت: «ما باید یک آزمایش بالینی انجام دهیم.» و من گفتم: «ما باید یک آزمایش بالینی انجام دهیم؟» و او گفت: «بله، ما باید یک آزمایش بالینی انجام دهیم.» محققان مطالعاتی را روی موش‌ها آغاز کردند که در نهایت نزدیک به ۱۰۰ مورد بود. اگرچه تکمیل آنها هفت تا هشت سال آینده طول کشید، اما حدس مونی و گلن را نیز تأیید کردند که این فناوری پتانسیل تبدیل شدن به ابزاری قدرتمند در زرادخانه ضد سرطان متخصصان سرطان را دارد. مونی گفت: «ما توانستیم پاسخ‌های ایمنی واقعاً قوی را در مدل‌های متنوعی از انواع مختلف تومورهای جامد ایجاد کنیم. ما متوجه شدیم که این استراتژی نه تنها قادر به متوقف کردن پیشرفت سرطان در این مدل‌های موشی بود، بلکه باعث پسرفت کامل برای بخش قابل توجهی از حیوانات نیز شد. این نتیجه بسیار دلگرم‌کننده بود و نشان داد که این استراتژی واقعاً پاسخ ایمنی علیه این سرطان‌ها را به شدت تغییر داده است.» اما قبل از اینکه آزمایش انسانی WDVAX در سال ۲۰۱۳ آغاز شود، دانشمندان موسسه Wyss به رهبری دوهرتی باید کاری انجام می‌دادند. او ۲۵ سال با مواد زیستی در صنعت کار کرده بود و وظیفه خود را استانداردسازی این فناوری و قابل تکرار کردن آن می‌دانست، که یک الزام برای هر محصول پزشکی است. او همچنین تخصص خود را در امور نظارتی برای هدایت درخواست آزمایش بالینی از طریق سازمان غذا و دارو به کار گرفت. دوهرتی و تیم ۱۸ نفره‌اش در زمینه کنترل کیفیت، تولید و شیمی تحلیلی با درانوف و هودی در دانا فاربر که رهبری بخش بالینی آزمایش را بر عهده داشتند، و جروم ریتز، استاد HMS در مرکز اصلی دستکاری سلولی خانواده‌های کانل و اوراییلی دانا فاربر که مواد بیولوژیکی مورد نیاز را ایجاد می‌کرد، همکاری

کردند. تیم دوهرتی دستگاه و رویکرد ایمونولوژیک آن را به دقت تنظیم کرد. آنها تجهیزاتی ساختند که می‌توانست برای آزمایش به CMCF منتقل شود، که سلول‌های مهندسی ژنتیک شده را برای بیمارانی که در آزمایش‌های بالینی مرحله اولیه ثبت‌نام کرده‌اند، تولید می‌کند. CMCF فرآیند مورد استفاده در موش‌ها را به روشی تطبیق داد که می‌تواند در انسان و سپس در تولید WDVAX استفاده شود. دوهرتی گفت: «همه چیز در مورد تکرارپذیری و ایمنی است. برای ورود به انسان، آنها از شما می‌خواهند که نشان دهید که از مشکلات و همه مشکلات آگاه هستید، به طوری که وقتی آن را روی بیماران قرار می‌دهید، ناگهان نگویند: "فکر نمی‌کردیم این اتفاق بیفتد."» آزمایش WDVAX، اولین آزمایشی که یک واکسن شخصی‌سازی شده مبتنی بر زیست‌ماده را آزمایش کرد، یک آزمایش فاز ۱ با ۲۱ بیمار مبتلا به ملانوم پیشرفته بود که در سراسر بدن پخش شده بود. از آنجایی که هدف اصلی آزمایش فاز ۱ ارزیابی ایمنی است، بیماران آن یکی پس از دیگری ثبت‌نام شدند. این امر پیشرفت را کند کرد، اما تضمین می‌کرد که هرگونه اثر منفی قبل از تجویز به بیمار دیگر، آشکار و برطرف شود. پزشکان از تومورهای افراد نمونه‌برداری کردند، بافت نمونه‌برداری شده را به دو قسمت تقسیم کردند، سپس نیمی از آن را برای تجزیه و تحلیل بالینی به آزمایشگاه و نیمی دیگر را برای ساخت واکسن به تکنسین‌های CMCF فرستادند. تکنسین‌های CMCF سلول‌های تومور را تحت چرخه‌های انجماد و ذوب چندگانه قرار دادند که دیواره‌های سلول‌های تومور را تجزیه کرده و ترکیبی به نام "لیزات" از پروتئین‌های تومور ایجاد کردند که سپس در یک محصول WDVAX برای هر بیمار گنجانده شد. این واکسن که از طریق جراحی زیر پوست قرار داده می‌شود، یک قرص اسفنجی به اندازه یک آسپرین بچه است. این واکسن با لیزات تومور و مولکول‌هایی که برای تحریک پاسخ ایمنی طراحی شده‌اند، کاشته شده است. یکی از آنها، GM-CSF، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کلیدی سیستم ایمنی را که هنگام مواجهه با آنتی‌ژن‌هایی مانند پروتئین‌های تومور در لیزات، زنگ خطر را به صدا در می‌آورند، جذب می‌کند. سایر، الیگونوکلوئوتیدهای CpG، کمکی هستند که هدف آنها فعال کردن سلول‌های دندریتیک است. سلول‌های دندریتیک فعال شده پس از قرار گرفتن در معرض لیزات، اطلاعات مربوط به تومور را از محل واکسن به غدد لنفاوی بیمار منتقل می‌کنند. در آنجا، سلول‌ها با سلول‌های T سیستم ایمنی بدن مواجه می‌شوند که

سلول‌های دندریتیک آنها را فعال کرده و برای حمله به تومورها می‌فرستند. این مطالعه در ژوئیه گذشته در مجله Cancer Immunology Research به تفصیل شرح داده شد. هودی و سایر افراد درگیر در این آزمایش گفتند که این آزمایش به خوبی پیش رفته است، به ویژه با توجه به معیار اولیه ایمنی آن و توانایی محققان در ساخت مداوم واکسن. علاوه بر این، واکسن یک پاسخ ایمنی ایجاد کرد، هرچند به اندازه آزمایش‌های موش قوی نبود و ۴۳ درصد از بیماران بیماری پایدار نشان دادند. اما محققان از زمان صرف شده برای تولید واکسن‌ها که باید به صورت جداگانه برای هر بیمار ساخته می‌شد، متناسب با تومور خاص آنها تنظیم می‌شد و سپس آزمایش می‌شد، ناراضی بودند. هفته‌ها طول کشیدن برای ایجاد واکسن برای افرادی که بیماری سریع‌السير داشتند، بسیار کند بود. و اگرچه واکسن ایمن تشخیص داده شد، اما شش مورد مرگ ناشی از پیشرفت سرطان مشاهده شد. ریتز گفت: «پس از آموزش گسترده و تدوین رویه‌های دقیق تولید، باید به خودمان و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) ثابت کنیم که می‌توانیم این کار را با موفقیت و به طور مداوم انجام دهیم. بنابراین، برای تولید واکسن‌هایی که تمام معیارهای انتشار را برآورده می‌کنند اما به بیماران داده نمی‌شوند، حداقل به سه مرحله «اعتبارسنجی» نیاز داریم.» این نتایج، محققان را به فکر راه‌هایی برای بهبود واکسن انداخت تا به نتایج چشمگیرتری که در موش‌ها مشاهده شده است، دست یابند. یکی از مشاهدات این بود که «پروتئین‌های ایست بازرسی» که حمله سلول‌های T به سلول‌های سرطانی را کند می‌کنند، افزایش یافته و اساساً در مقادیر بیشتری تولید می‌شوند. آنها گفتند شاید بتوان این واکسن را همراه با درمان انسداد ایست بازرسی، که پروتئین‌های ایست بازرسی را مهار می‌کند، به کار برد و ممکن است حمله سلول T را آزاد کند. پیشرفت دیگری نیز در حال توسعه بود. یک نسخه تزریقی که تجویز آن بسیار آسان‌تر است، در آزمایشگاه مونی در سال ۲۰۱۵ توسعه داده شد. واکسن تزریقی به جای داربست زیستی مبتنی بر فوم، از میله‌های سیلیسی ریز استفاده می‌کند. میله‌ها، پس از ورود به بدن، خود را به یک داربست زیستی تبدیل می‌کنند که همان ساختارهای عملکردی منافذ موجود در WDVAX را فراهم می‌کند. مونی گفت: «اگر به انجام این کار به طور معمول در کلینیک‌های مختلف فکر می‌کنید، متوجه شدیم که باید این را تزریقی کنیم، مطابق با نحوه تزریق امروزی. شما یک تزریق انجام می‌دهید، یک چسب زخم روی آن می‌گذارید و از در خارج

می‌شوید.» شور و شوق در مورد نویدبخشی روزافزون این فناوری، دوهرتی را بر آن داشت تا در سال ۲۰۲۱ به همراه دیگر اعضای ویس، از جمله جسیکا مک‌دانا، مدیر سابق کارآفرینی، فرناندا لانگلوتو، دانشمند ارشد و بن سیلر، دانشمند، شرکت آتیور را تأسیس کند. با وجود اشتیاق آنها، تعطیلی‌های دوران همه‌گیری، موانعی را در طول راه‌اندازی شرکت ایجاد کرد. دوهرتی گفت: «در طول تعطیلی، من ویس را ترک کرده بودم و تمام وقتم را صرف راه‌اندازی شرکت در زیرزمین خانه‌ام کرده بودم.» دوهرتی و دیگر بنیانگذاران دوام آوردند و آتیور در نهایت ۷,۷ میلیون دلار بودجه اولیه دریافت کرد. در سال‌های پس از آن، آنها واکسن را به سمت بیماری‌های عفونی سوق دادند و علاقه بنیاد گیتس به دلیل توانایی واکسن در آزادسازی آهسته مولکول‌های محرک ایمنی در طول زمان و افزایش و تقویت پاسخ ایمنی برانگیخته شد. این شرکت همچنین در حال کار بر روی یک مدل هوش مصنوعی برای پیش‌بینی نحوه پاسخ سرطان‌های هر بیمار است که شانس موفقیت درمانی را افزایش می‌دهد. دوهرتی گفت، با توجه به همه این موارد، به نظر می‌رسد که بالاخره فضای تأمین مالی در حال بهبود است. او امیدوار است که آتیور امسال ۲۰ تا ۳۰ میلیون دلار برای حمایت از برنامه هوش مصنوعی-انکولوژی جذب کند. در حالی که او و همکارانش در آتیور برای ساخت واکسنی که به بیماران کمک کند، تلاش می‌کنند، دوهرتی دیدگاه عملی هانس‌جورگ ویس، بنیانگذار موسسه ویس، را در نظر دارد که معتقد است فناوری‌های نویدبخش نباید در آزمایشگاه از بین بروند. دوهرتی گفت: «آقای ویس از طرفداران پروپاقرص این ایده بود که فناوری واقعاً خوبی که به بیمار نرسد، فناوری واقعاً خوبی نیست.»

https://news.harvard.edu/gazette/story/2026/07/tracing-evolution-of-vaccine-for-cancer-malaria/?utm_source=linkedin&utm_campaign=hu-linkeduniversity-general&utm_medium=social