

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

پیوند سلول‌های بنیادی خون با حداقل سمیت؛ گامی به سوی درمانی ایمن‌تر

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) که با نام پیوند مغز استخوان نیز شناخته می‌شود، یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی برای بسیاری از بیماری‌های خونی، نقص‌های ایمنی، اختلالات متابولیک و برخی سرطان‌های خون است. در این روش، سلول‌های بنیادی سالم جایگزین سلول‌های معیوب بیمار می‌شوند و در بسیاری از موارد امکان درمان قطعی بیماری را فراهم می‌کنند.

با وجود اثربخشی بالا، یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های این درمان، مرحله آماده‌سازی پیش از پیوند یا Conditioning است. در روش‌های رایج، بیماران باید پیش از دریافت سلول‌های بنیادی، تحت شیمی‌درمانی با دوز بالا و گاهی پرتودرمانی تمام بدن قرار گیرند تا سلول‌های بنیادی معیوب موجود در مغز استخوان از بین بروند و فضای کافی برای استقرار سلول‌های جدید ایجاد شود. این مرحله اگرچه برای موفقیت پیوند ضروری است، اما با عوارض شدید و گاه خطرناکی همراه است.

از جمله پیامدهای این درمان‌های تهاجمی می‌توان به سرکوب کامل سیستم ایمنی، افزایش خطر عفونت‌های شدید، کم‌خونی، ناباروری، آسیب به اندام‌های مختلف و حتی افزایش احتمال بروز سرطان‌های ثانویه اشاره کرد. علاوه بر این، اگر اهداکننده از نظر ژنتیکی کاملاً با گیرنده سازگار نباشد، بیمار باید برای مدت طولانی داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دریافت کند تا از رد پیوند جلوگیری شود.

به همین دلیل، بسیاری از بیماران یا اساساً امکان انجام پیوند را پیدا نمی‌کنند یا ناچارند عوارض قابل توجه این درمان را تحمل کنند.

پژوهشگران بیمارستان کودکان بوستون و مؤسسه سرطان دانا-فاربر راهکار جدیدی ارائه کرده‌اند که می‌تواند این مشکل را تا حد زیادی برطرف کند. آنها در دو مطالعه مستقل نشان دادند که

ترکیب یک آنتی‌بادی هدفمند با یک داروی اختصاصی قادر است بدون نیاز به شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی شدید، مغز استخوان را برای پذیرش سلول‌های بنیادی جدید آماده کند. نکته قابل توجه این است که این روش در مدل‌های حیوانی تقریباً بدون سمیت بوده و نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای به همراه داشته است. این دو مطالعه در مجله *Nature Communications* منتشر شدند .

هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های بنیادی

پایه این فناوری بر استفاده از گیرنده‌ای به نام *CD117 (c-Kit)* است. این گیرنده تقریباً به طور اختصاصی روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز قرار دارد. پژوهش‌های پیشین نشان داده بودند که آنتی‌بادی ضد *CD117* می‌تواند این سلول‌ها را به طور انتخابی از بین ببرد، بدون آنکه سایر سلول‌های بدن آسیب قابل توجهی ببینند.

نسخه اولیه این آنتی‌بادی نتایج امیدوارکننده‌ای داشت و حتی کارآزمایی‌های بالینی آن برای درمان برخی بیماری‌های نقص ایمنی شدید آغاز شد، اما پژوهشگران به دنبال افزایش قدرت عملکرد آن بودند.

برای دستیابی به این هدف، آنها دارویی به نام ساپورین (*Saporin*) را به آنتی‌بادی متصل کردند. ساپورین نوعی سم پروتئینی است که با مهار عملکرد ریبوزوم‌ها، سنتز پروتئین را متوقف کرده و موجب مرگ سلولی می‌شود. اتصال این مولکول به آنتی‌بادی باعث شد دارو تنها به سلول‌های دارای گیرنده *CD117* منتقل شود و سایر سلول‌های بدن تا حد زیادی از اثرات آن در امان بمانند.

نتایج مطالعه

در نخستین مطالعه، تنها یک دوز از این آنتی‌بادی-دارو توانست بیش از ۹۹ درصد سلول‌های بنیادی خون‌ساز موش‌ها را حذف کند، در حالی که سایر سلول‌های خونی تقریباً بدون آسیب باقی ماندند.

پس از پیوند، سلول‌های بنیادی اهداکننده با موفقیت در مغز استخوان مستقر شدند و سیستم خون‌سازی و ایمنی حیوانات را جایگزین کردند، بدون آنکه عوارض شدید ناشی از شیمی‌درمانی

مشاهده شود. علاوه بر این، عملکرد سیستم ایمنی حفظ شد و حیوانات همچنان توانایی مقابله با عوامل بیماری‌زا را داشتند.

امکان استفاده از اهداکنندگان ناسازگار

یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیوند سلول‌های بنیادی، یافتن اهداکننده‌ای است که از نظر مجموعه ژن‌های سازگاری بافتی (HLA/MHC) با بیمار مطابقت کامل داشته باشد.

در مطالعه دوم، پژوهشگران همین روش را در شرایطی آزمایش کردند که اهداکننده و گیرنده از نظر ژنتیکی کاملاً ناسازگار بودند. نتایج اولیه نشان داد که این رویکرد حتی در چنین شرایطی نیز می‌تواند پیوند موفق سلول‌های بنیادی را امکان‌پذیر کند. اگر این یافته‌ها در مطالعات انسانی نیز تأیید شوند، محدودیت بزرگ کمبود اهداکنندگان سازگار تا حد زیادی برطرف خواهد شد و تعداد بسیار بیشتری از بیماران قادر به دریافت پیوند خواهند بود.

کاربرد در ژن‌درمانی

یکی دیگر از پیامدهای مهم این فناوری، تسهیل استفاده از سلول‌های بنیادی اصلاح‌شده با ژن‌درمانی یا ویرایش ژن است.

در حال حاضر، بسیاری از روش‌های ژن‌درمانی مستلزم همان شیمی‌درمانی‌های شدید پیش از پیوند هستند. اگر بتوان مغز استخوان را تنها با یک درمان هدفمند و کم‌عارضه آماده کرد، درمان بیماری‌های ژنتیکی مانند کم‌خونی داسی‌شکل، بتا تالاسمی، نقص‌های ایمنی ارثی و بسیاری از اختلالات خونی با ایمنی بسیار بیشتری امکان‌پذیر خواهد شد.

چشم‌انداز آینده

محققان تأکید می‌کنند که این نتایج هنوز در مرحله پیش‌بالینی قرار دارند و لازم است اثربخشی و ایمنی آنها در کارآزمایی‌های بالینی انسانی نیز اثبات شود. با این حال، موفقیت این فناوری می‌تواند تحول بزرگی در حوزه پیوند سلول‌های بنیادی ایجاد کند؛ به گونه‌ای که بیماران بیشتری بتوانند بدون تحمل عوارض شدید شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی از مزایای درمان بهره‌مند شوند.

همچنین این فناوری می‌تواند امکان استفاده گسترده‌تر از اهداکنندگان نیمه‌سازگار یا حتی ناسازگار را فراهم کرده و در آینده راه را برای درمان ایمن‌تر بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی، خونی و نقص‌های ایمنی هموار سازد. شرکت Magenta Therapeutics نیز امتیاز توسعه این فناوری را دریافت کرده و در حال آماده‌سازی آن برای ورود به مراحل بالینی است .

<https://answers.childrenshospital.org/less-toxic-stem-cell-transplants>

/