DNA

فصلنامه علمی-تخصصی دانشجویی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)

شماره ۴۱-تابستان ۱۴۰۱

آنچه در این شماره می‌خوانیم

واکسن‌های چندگانه؛ یک تیر و هشت نشان!

Retron Library Recombineering ؛ ابداعی نوین در ویرایش ژن

لنفوم را بهتر بشناسیم

نوتروبات؛ سرباز جدید محموله رسان

مغزهای کوچک بیمار

آیا آبله میمونی می‌تواند به یک بیماری همه‌گیر تبدیل شود؟

سلول‌های بنیادی بند ناف؛ امیدی تازه برای بیماران فشارخون بالای ریوی

مصاحبه با دکتر رامین فاضل؛ مدیر عامل لیوژن فارمد

دانشگاه الزهرا

بسم الله الرحمن الرحیم

فصلنامه علمی- تخصصی دانشجویی
بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)

فصلنامه تابستان ۱۴۰۱
شماره ۴۱ _ سال هفدهم

صاحب امتیاز:
انجمن بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س)
مدیر مسئول:
سمیرا کمیجانی
سردبیر:
بهار مانی
هیئت تحریریه:
مریم هادی پور، فاطمه شیرمحمدی، یلدا قاضی زاده، حنانه افشاری، کامیار داوری کیا، علیرضا نوری، سارا عسکری، مهدیه سپهری، سیده نرجس تافته، تارا شاهمرادی، شادی روشن نفس، دلارام جعفری
ویراستاری:
بهار مانی، سمیرا کمیجانی
صفحه‌آرا و طراح جلد:
بیتا سعادتیان مقدم
استاد مشاور:
دکتر محبوبه ضرابی

چاپ:
دانشگاه الزهرا(س)
نشانی:
تهران، ونک، دانشگاه الزهرا(س)، ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا(س)
رایانامه:
DNAmagazine98@gmail.com

سخن سردبیر

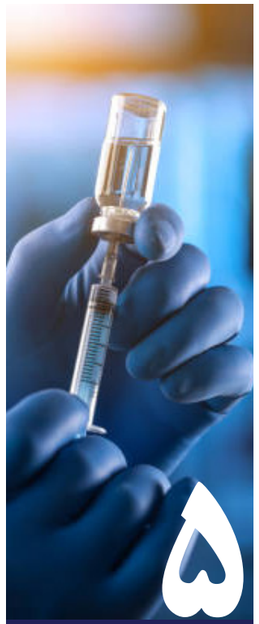
امروزه حجم اطلاعات ارائه‌شده از سراسر جهان حیرت‌انگیز است و روندی صعودی را طی می‌کند. این اطلاعات جدید به همراه افزایش سرعت تغییرات، انسان را مجبور به بازنگری در مورد تفکر و تصمیم‌گیری‌های گذشته خود کرده است؛ چراکه برای تصمیم‌گیری بهتر باید اطلاعات بیشتری جمع‌آوری نمود. در هر حال تاکنون عدم وجود اطلاعات کامل انسان را از تصمیم‌گیری باز نداشته است. برای مثال واریانت‌های نوظهور ویروس کووید-۱۹ یا انتشار سایر گونه‌های ویروس کرونا (با توجه به سابقه شیوع SARS و MERS) مسائل غیرقابل‌پیش‌بینی هستند. در این شرایط استفاده از واکسنی همانند موزاییک-۸ که در برابر همه این انواع ایمنی ایجاد کند، تصمیم قابل‌تأملی است. علاوه بر این، همان طور که می‌دانیم مکانیسم زمینه‌ساز بیماری آلزایمر ناشناخته باقی مانده است و درمان قطعی برای آن وجود ندارد؛ اخیراً محققان متوجه شده‌اند که اگر رویکرد معمول هدف‌گیری پروتئین‌های رسوب‌کننده آمیلوئید در مغز به استراتژی‌های پیشنهادی دیگری تغییر پیدا کند، تصمیم بهتری خواهد بود. در همین جهت می‌توان به ایده استفاده از گلبول‌های سفید به عنوان ربات‌های کوچک دارورسان اشاره کرد که جایگزین مناسبی برای ربات‌های مصنوعی هستند. به این ترتیب پرواضح است که تجدیدنظر اساس فکری هر دانشمندی است.

هدف از انتشار این شماره نشریه DNA خدمت همراهان گرامی، ارائه گوشه‌ای از نتایج پژوهش‌های جدید در حوزه علوم زیستی و همچنین تصمیم‌های اتخاذشده بر اساس آن‌ها بوده است که امیدواریم مؤثر و مفید واقع گردد.

شایان ذکر است از همکاری شرکت لیوژن فارمد در جهت انجام مصاحبه ارزشمند با جناب آقای دکتر فاضل تشکر و قدردانی می‌گردد.

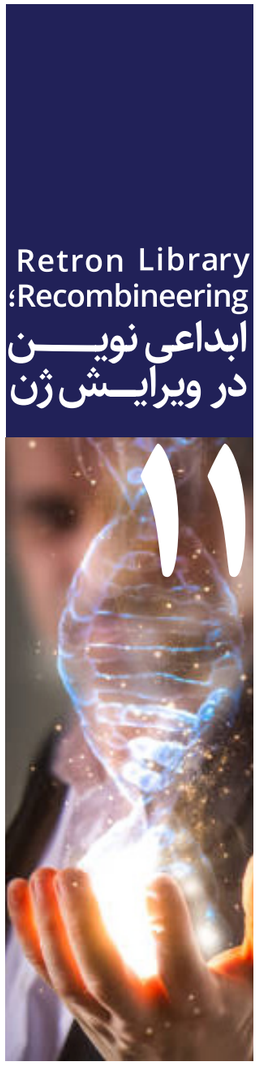
بهار مانی
شهریور ۱۴۰۱

فهرست



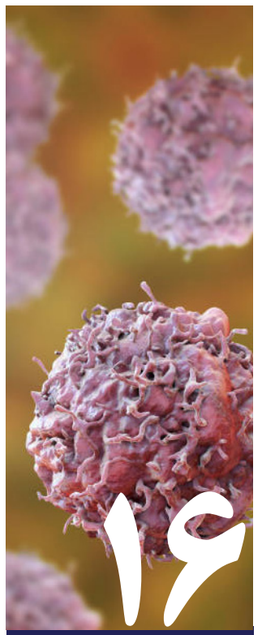
واکسن‌های چندگانه؛ یک تیر و هشت نشان!

۵



Retron Library Recombineering؛ ابداعی نوین در ویرایش ژن

۱۱



لنفوم را بهتر بشناسیم

۱۶

نوتروبات؛ سرباز جدید محموله رسان

۲۴

مغزهای کوچک بیمار

۲۹

آیا آبله میمونی می‌تواند به یک بیماری همه‌گیر تبدیل شود؟

۳۷

سلول‌های بنیادی بند ناف؛ امیدی تازه برای بیماران فشارخون بالای ریوی

۴۳

مصاحبه با دکتر رامین فاضل

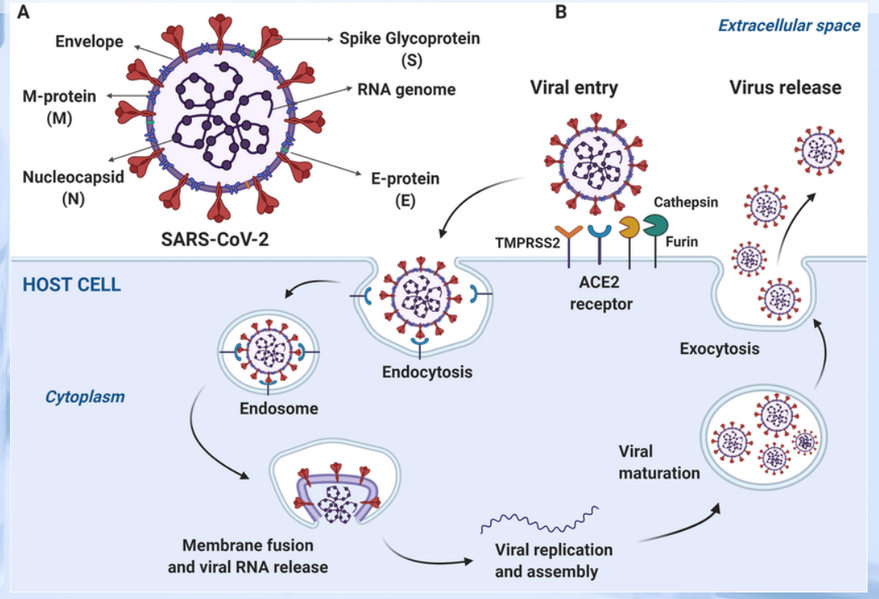
۴۹

واکسن‌های چندگانه؛ یک تیر و هشت نشان!

مریم هادی پور
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

SARS-CoV-2 ، زیرمجموعه جنس بتاکروناویروس‌ها[1]، ویروسی است که بیماری کووید-۱۹ را ایجاد می‌کند. این ویروس از طریق پروتئین اسپایک[2] به گیرنده ACE2 در غشای سلول هدف متصل شده و پس از وارد شدن به آن، با تکثیر RNA خود از طریق همانندسازی باعث ایجاد عفونت می‌شود (۱, ۲).
امروزه پس از گذشت دو سال از شیوع ویروس کرونا، شرکت‌های داروسازی و تیم‌های تحقیقاتی به درک بهتری از طرز عملکرد این ویروس و روش‌های خلاقانه برای تولید واکسن‌هایی بر علیه آن رسیده‌اند .

هدف از ساخت همه این واکسن‌ها، ایجاد ایمنی در برابر ویروس و در برخی موارد متوقف کردن انتقال آن است (۳).
با تحریک سیستم ایمنی توسط آنتی‌ژنی که توانایی ایجاد علائم شدید بیماری را ندارد، می‌توان باعث تولید سلول‌های خاطره[3] شد. به این ترتیب در صورت آلودگی فرد با عامل بیماری‌زا، سیستم ایمنی توانایی پاسخ‌دهی سریع و قوی در غیرفعال کردن یا از بین بردن ویروس را خواهد داشت (۲).

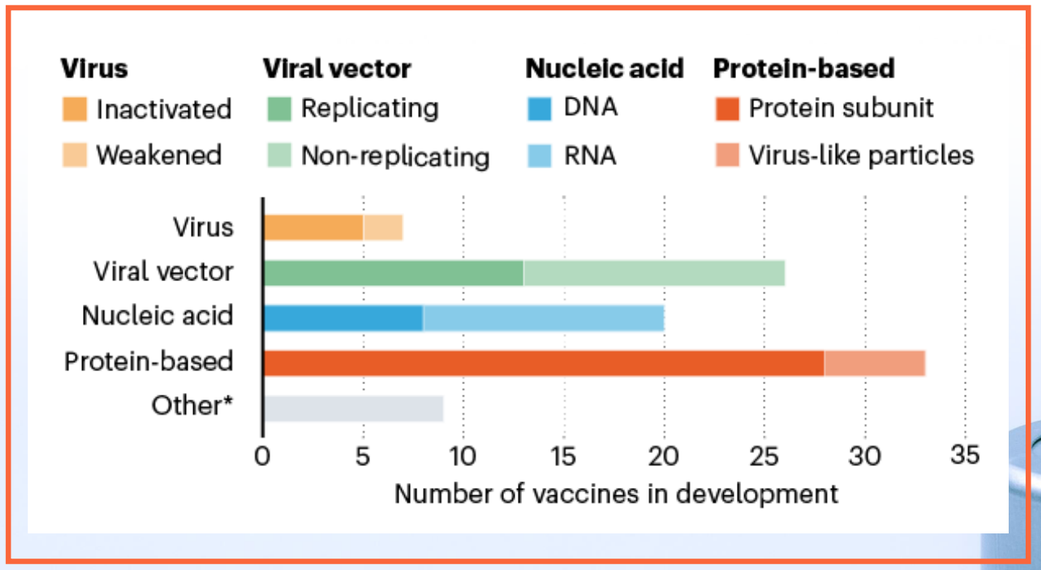


شکل ۱. ساختار SARS-CoV-2 (A) و نحوه ورود آن به سلول میزبان (B) (٤)

۱ Betacoronavirus
۲ Spike Protein
۳ Memory cells

انواع واکسن‌ها

حداقل هشت نوع واکسن مختلف علیه ویروس کووید-۱۹ در مرحله آزمایش است یا مورداستفاده عموم قرار گرفته که در چهار دسته اصلی طبقه‌بندی می‌شوند.



شکل ۲. انواع واکسن‌ها و تعداد آن‌ها در آوریل ۲۰۲۰ (۲)

واکسن‌های ویروسی

واکسن‌های ویروسی از معمول‌ترین واکسن‌ها هستند که نه تنها در برابر بیماری کووید-۱۹، بلکه از گذشته برای گستره وسیعی از بیماری‌های ویروسی مانند آبله، فلج اطفال و آنفولانزا استفاده شده‌اند.
این واکسن‌ها در دو نوع ویروس ضعیف شده و ویروس غیرفعال شده وجود دارند.
تولید واکسن‌هایی بر پایه ویروس ضعیف شده به این صورت است که ویروس از سلول‌های انسانی یا حیوانی عبور داده شده تا دچار جهش‌هایی شود و قابلیت بیماری‌زایی آن کاهش یابد (۲). این روش نیاز به زمان زیاد و آزمایش‌های طولانی دارد (۵). در روش غیرفعال کردن ویروس، آن را با استفاده از مواد شیمیایی همچون فرمالدهید یا با استفاده از گرما غیرفعال می‌کنند. این فرایند برای شروع، نیاز به مقدار زیادی از ویروس دارد (۲).
هنگام تزریق این نوع واکسن توصیه به استفاده از ادجوانت‌ها[4] برای افزایش پاسخ ایمنی می‌شود واکسن‌های سینوفارم[5] و سینوواک[6] از این نوع هستند (۵).

۴ ادجوانت ها (Adjuvants) ترکیباتی مثل نمک آلومینیوم هستند که باعث تحریک پاسخ ایمنی قوی تر می شوند(۶).

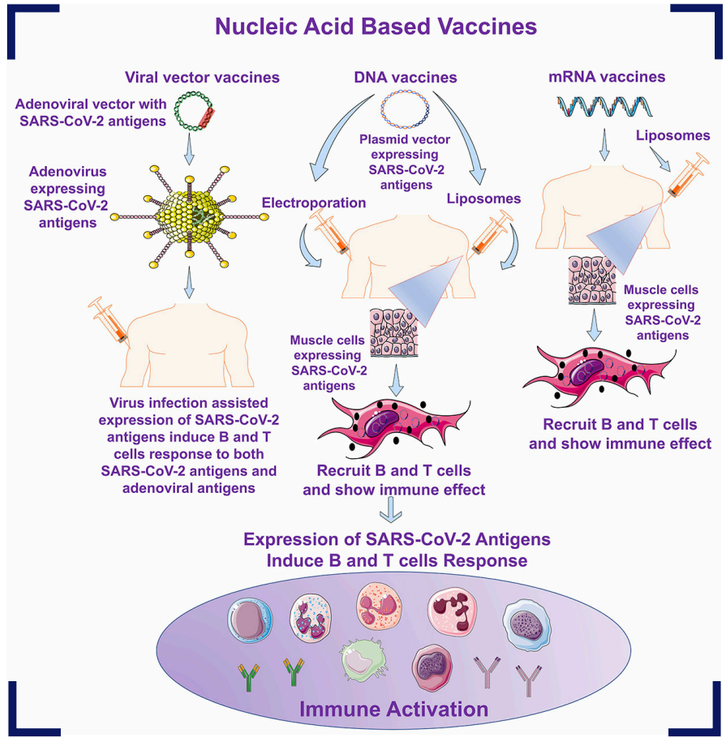
۵ Sinopharm
۶ Sinovac

واکسن‌هایی بر پایه ناقل‌های ویروسی

این روش با دستکاری ژنتیکی یک ویروس ناقل (وکتور)، مانند ویروس آبله یا آدنوویروس[۷] و قرار دادن ژن پروتئین اسپایک ویروس کرونا در ساختار آن‌ها انجام می‌شود تا هنگامی که ویروس ناقل وارد بدن می‌شوند، بتوانند پروتئین‌های کرونا ویروس را در بدن تولید کنند.
این نوع واکسن‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند؛ نوع اول واکسن‌هایی شامل ناقل‌های ویروسی همانندساز[۸] که قابلیت تکثیر در بدن را دارند و نوع دوم واکسن‌هایی با ناقلین ویروسی غیرهمانندساز[۹] که در این نوع، ژن‌های همانندسازی ویروس غیرفعال شده است (۲).
نمونه این نوع از واکسن‌ها آسترازنکا[۱۰] است (۵).

واکسن‌هایی بر پایه نوکلئیک اسید

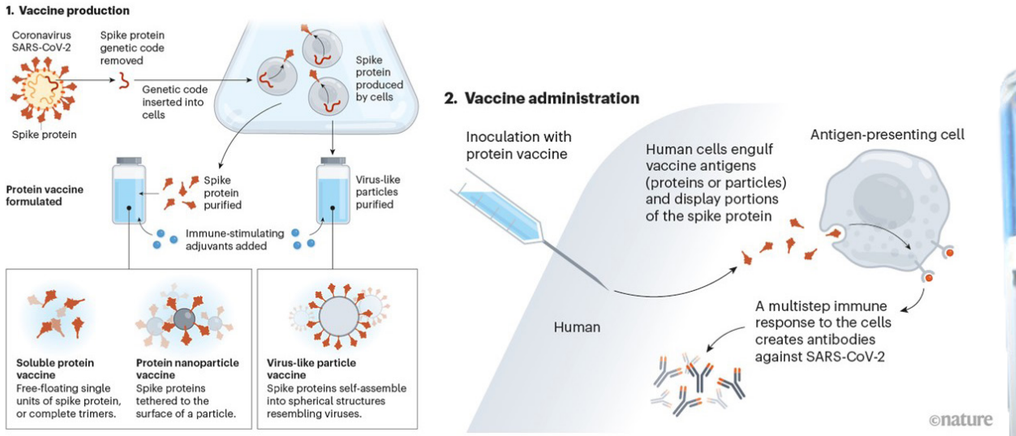
حداقل بیست تیم تحقیقاتی در تلاش‌اند تا واکسن‌هایی با بنیان ژنتیکی تولید کنند. نوکلئیک اسیدها (DNA یا RNA) وارد بدن شده و سلول‌های بدن با استفاده از این کدهای ژنی، پروتئین‌های سازنده ویروس کرونا (معمولا پروتئین اسپایک) را تولید می‌کنند.
سیستم ایمنی، این پروتئین‌ها را تشخیص داده و پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند (۲). واکسن‌های فایزر[۱۱] و مدرنا[۱۲] در این دسته قرار می‌گیرند (۵).



شکل ۳. تصویر شماتیک مکانیسم ایمن‌سازی توسط واکسن‌های ژنتیکی مختلف (۷).

واکسن‌های پروتئینی

یکی از موضوعات پرطرفدار حوزه بیوتکنولوژی دارویی، تولید واکسن‌های پروتئینی است که توجه بیشتر تیم‌های تحقیقاتی را به خود جلب کرده است (شکل ۲). پروتئین‌های تزریق‌شده به بدن می‌توانند پروتئین کامل، زیرواحدهای پروتئینی[۱۳] و یا ذرات ویروس مانند[۱۴] باشند.



شکل ٤. تصویر شماتیک نحوه عملکرد واکسن‌های پروتئینی (منبع: سایت مجله Nature)

ذرات ویروس مانند، شامل پیکره ویروس بدون ماده ژنتیکی آن می‌شود که فاقد خاصیت تکثیر و بیماری‌زایی است؛ ولی درصد بالایی از ایمنی را ایجاد می‌کند (۲). این نوع واکسن‌ها امکان ایجاد ایمنی نه تنها در برابر یک ویروس، بلکه در برابر خانواده‌ای از ویروس‌ها را دارند.
در پژوهش جدیدی که در موسسه فناوری کالیفورنیا[۱۵] (CalTech) انجام شد، دانشمندان موفق به تولید نوعی واکسن شدند که می‌تواند در برابر هشت ویروس از رده ساربکوویروس‌ها[۱۶] مؤثر باشد. این واکسن که از آن به‌عنوان واکسن چندگانه یاد می‌شود، بر اساس تکنولوژی واکسن‌های پروتئینی ساخته شده است (۸).

۷ Adenovirus
۸ Replicating viral vector
۹ Non-replicating viral vector
۱۰ AstraZeneca
۱۱ Pfizer
۱۲ Moderna
۱۳ Protein subunit
۱۴ Virus-like particle
۱۵ California Institute of Technology (CalTech)
۱۶ Sarbecovirus

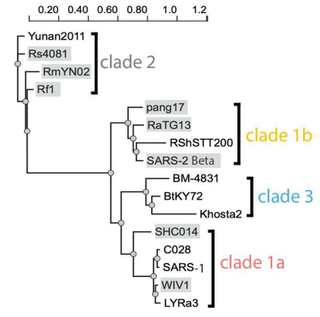
واکسن‌های چندگانه

اولین تلاش برای ساخت واکسن‌های چندگانه در دانشگاه آکسفورد انجام شد. دلیل تمایز این فناوری با سایر فناوری‌های تولید واکسن، استفاده از نانوذرات[17] است.
نانوذرات دارای ساختاری قفس مانند[18] هستند که از پروتئین ساخته شده و روی این ساختار، زوائد چسبنده‌ای قرار دارد که می‌توان پروتئین‌های موردنظر را به آن متصل کرد. این مواد به دو دسته تقسیم می‌شوند: نانوذرات هوموتیپیک[19] که شامل قطعات مختلف تنها یک ویروس هستند و نانوذرات موزائیک که شامل قطعات چند ویروس می‌شوند (۸).

موزاییک-۸؛ واکسنی علیه کرونا ویروس‌ها

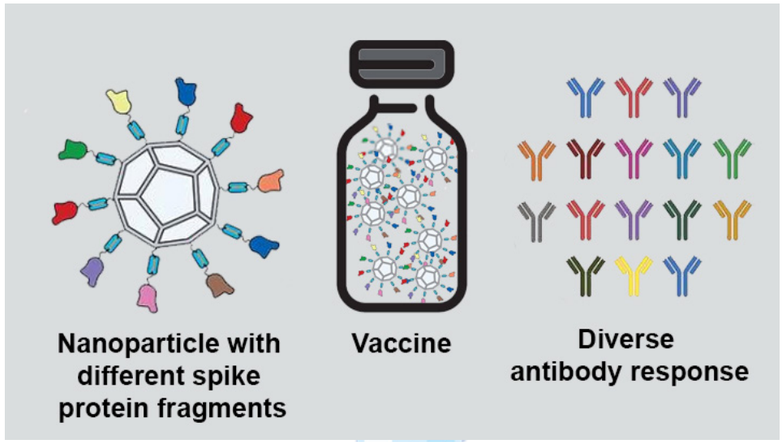
در پژوهش دانشگاه CalTech، از نانوذره موزاییک استفاده شد که طراحی آن با به کار بردن دمین اتصالی گیرنده[20](RBD) هشت عضو مختلف از گونه بتاکروناویروس‌ها (شامل SARS-CoV-2) انجام گرفت (۸).
RBD یکی از دمین‌های زیرواحد S1 پروتئین اسپایک است که وجود آن برای ورود ویروس به درون سلول ضروری است. آنتی‌بادی‌های تولیدشده در بدن برای خنثی کردن ویروس‌های کرونا، ابتدا RBD را موردهدف قرار می‌دهند (۹).
در سری آزمایش‌های انجام‌شده، دو هدف اصلی مدنظر این تیم تحقیقاتی بود؛ هدف اول، رسیدن به میزان تفاوت در ایمنی ایجادشده توسط واکسن چندگانه موزاییک-۸[21] و یک واکسن هوموتیپیک و هدف دوم، پی بردن به این پرسش که آیا این واکسن در برابر واریانت‌های این هشت ویروس ایمنی ایجاد می‌کند یا خیر؟
برای رسیدن به پاسخ این پرسش‌ها، دانشمندان این تیم سه سری آزمایش روی موش‌ها انجام دادند. در اولین آزمایش تنها ساختار نانوذره بدون هیچ ویروسی وارد بدن موش‌ها شد.
در سری دوم، واکسن پروتئینی هوموتیپیک که فقط شامل SARS-CoV-2 می‌شد به موش‌ها تزریق شد و در سومین آزمایش، تزریق واکسن موزاییک-۸ انجام شد (۸).
هر سه گروه از موش‌ها در معرض ویروس SARS-CoV-2 و SARS-CoV (گونه‌ای که در موزاییک-۸ وجود نداشت) قرار گرفتند. گروه اول که ساختار خالی نانوذره را دریافت کرده بودند، در اثر آلودگی این ویروس‌ها از بین رفتند.
گروه دوم که تنها در برابر SARS-CoV-2 ایمن شده بودند، با آلوده شدن توسط ویروس جدید از بین رفتند؛ ولی گروه سوم که واکسن چندگانه را دریافت کرده بودند، در برابر هر دو نوع ویروس مقاومت نشان دادند و علائمی از بیماری همچون کاهش وزن نیز از خود نشان ندادند (۸).

	Virus	Accession	Residue number	Clade	Host species
mosaic-8b (matched)	SARS-2 Beta	QUT64557.1	319-539	1b	human
	RaTG13	QHR63300	319-541	1b	*Rhinolophus affinis* (bat)
	SHC014	KC881005	307-524	1a	*Rhinolophus sinicus* (bat)
	Rs4081	KY417143	310-515	2	*Rhinolophus sinicus* (bat)
	Pang17	QIA48632	317-539	1b	*Manis javanica* (pangolin)
	RmYN02	EPI_ISL_412977	298-503	2	*Rhinolophus malayanus* (bat)
	Rf1	DQ412042	310-515	2	*Rhinolophus ferrumequium* (bat)
	WIV1	KF367457	307-528	1a	*Rhinolophus sinicus* (bat)
Not included (mismatched)	SARS-1	AAP13441.1	318-510	1a	human
	LyRa3	AHX37569.1	318-511	1a	*Rhinolophus affinis* (bat)
	Yun11	JX993988	310-515	2	*Chaerephon plicata* (bat)
	BM-4831	NC014470	310-530	3	*Rhinolophus blasii* (bat)
	BtKY72	KY352407	309-530	3	*Rhinolophus sp.* (bat)
	Khosta-2	QVN46569.1	309-531	3	*Rhinolophus spp.* (bat)
	RshSTT200	EPI_ISL_852605	317-539	1b	*Rhinolophus shameli* (bat)
	SARS-2 WA1	MN985325.1	319-539	1b	human
	SARS-2 Delta	QWK65230.1	319-539	1b	human
	SARS-2 Omicron BA.1	UFO69278.1	319-539	1b	human
	SARS-2 Omicron BA.2	UFO69279.1	319-540	1b	human
	SARS-2 Omicron BA.2.12.1	UMZ92892.1	319-540	1b	human
	SARS-2 Omicron BA.4/BA.5	UPP14409.1	319-540	1b	human



شکل ۵. جدول ساربکوویروس‌هایی که RBD آن‌ها در نانوذرات موزاییک واکسن موزاییک-۸ وجود دارد و همین طور مواردی که در آن گنجانده نشده است (سمت چپ). درخت فیلوژنتیکی این ساربکوویروس‌ها که کلادها، با توجه به رنگ سطرهای جدول مشخص شده اند (سمت راست) (۱۰).

۱۷ Nanoparticle
۱۸ Cage-like
۱۹ Homotypic
۲۰ Receptor binding-domain
۲۱ Mosaic-8



شکل ۶. تصویر شماتیک نحوه عملکرد واکسن‌های چندگانه (منبع: سایت موسسه ملی بهداشت).

نتیجه اولیه این آزمایش، نویدبخش تولید واکسنی است که می‌تواند در برابر سایر واریانت‌های ویروس کووید-۱۹ یا اعضای گونه بتاکروناویروس که از میزبان حیوان به انسان منتقل می‌شوند، بسیار مؤثر واقع شود. انجام دوباره این آزمایش روی سایر پستانداران با فرایندی مشابه آزمایش قبل، این نتیجه اولیه را مجددا تائید نمود؛ به‌طوری که سیستم ایمنی بدن پستانداران همانند آزمایش قبل، واریانت‌های مشابه SARS را شناسایی نموده و در برابر آن‌ها، آنتی‌بادی تولید نموده و ایجاد ایمنی کرد (۸).
Alexander Cohen، از پژوهشگران این آزمایش ادعا می‌کند که برخی از گونه‌هایی که واکسن موزاییک-۸ در برابر آن‌ها ایمنی ایجاد می‌کند، می‌توانند باعث ایجاد همه‌گیری جدیدی شوند؛ بنابراین انتظار می‌رود که این واکسن در برابر واریانت‌های جدید بیماری کووید-۱۹ نیز ایمنی ایجاد کند.
این نوع واکسن‌ها به دلیل چندگانه بودن و داشتن ترکیبی از هشت آنتی‌ژن مختلف، می‌توانند باعث افزایش تولید آنتی‌بادی، افزایش شدت ایمنی سلولی[22] و ایجاد مقاومت و ایمنی گسترده مقابل جهش‌های ویروسی باشند.
به همین دلیل واکسن موزاییک-۸ با تائید سازمان‌های مربوطه در مرحله اول کارآزمایی بالینی قرار گرفته است و انتظار می‌رود در آینده‌ای نه‌چندان دور در دسترس عموم قرار گیرد (۸).

۲۲ Cell-mediated Immunity

Retron Library Recombineering؛
ابداعی نوین در ویرایش ژن

فاطمه شیرمحمدی
دانشجوی کارشناسی رشته میکروبیولوژی دانشگاه آزاد واحد تهران شمال

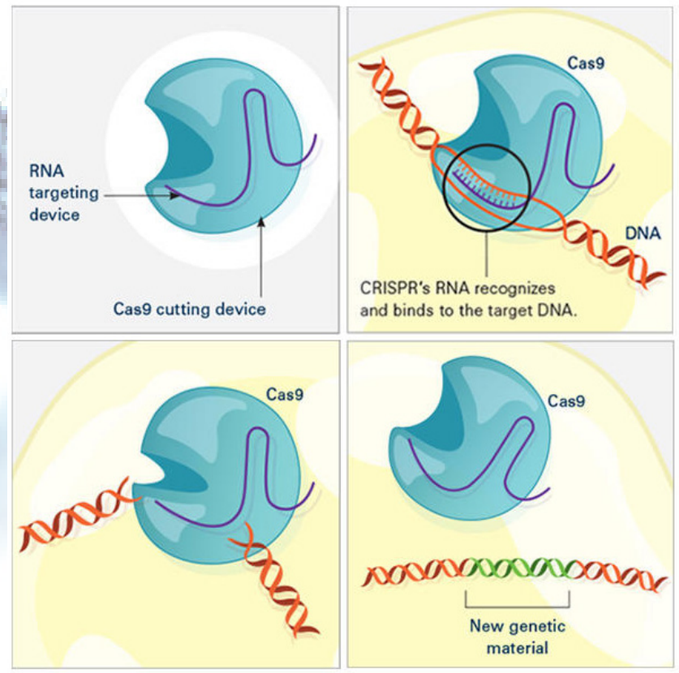
فناوری ویرایش ژنوم یا ویرایش ژن، گروهی از فناوری‌ها هستند که به دانشمندان توانایی تغییر DNA یک موجود را می‌دهند. این فناوری‌ها اجازه می‌دهند که مواد ژنتیکی در مکان‌های خاصی از ژنوم اضافه، حذف یا تغییر داده شود (۱).
این ابزارهای مولکولی ارزشمند، امکان پیشرفت با سرعت بیشتر در ژنومیک عملکردی را فراهم می‌کنند. تکنیک‌های ویرایش ژنوم در طیف گسترده‌ای از حوزه‌های بیولوژیکی از جمله تحقیقات سرطان و ژن‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند.
توانایی ویرایش دقیق مکان‌های ژنومی، یک هدف دیرینه بیوتکنولوژی بوده است. ویرایش هدفمند ژنوم برای بررسی روابط ژنوتیپ_ فنوتیپ، ترمیم آلل‌های بیماری‌زا، توسعه ارگانیسم‌های مدل با ژنوم‌های اصلاح‌شده مورد استفاده قرار گرفته و در نهایت در دسته ثبت فراورده‌های بیولوژیکی قرار می‌گیرد (۲).

تکنیک کریسپر و محدودیت‌های آن

چندین رویکرد برای ویرایش ژنوم ایجاد شده است. یکی از معروف‌ترین آن‌ها CRISPR–Cas9[1] است. کریسپر نسبت به تکنیک‌های قبلی (همانند TALEN یا ZFN) دقیق‌تر بوده و دارای کاربردهای مختلف از جمله درمان برخی بیماری‌ها است.
CRISPR–Cas9 از یک سیستم ویرایش ژنوم طبیعی اقتباس شده است. به عبارت دقیق‌تر باکتری‌ها از کریسپر به‌عنوان سیستم دفاعی استفاده می‌کنند.
هنگامی‌که باکتری‌ها با ویروس‌ها آلوده می‌شوند، قطعات کوچکی از DNA ویروس‌ها را می‌گیرند و آن‌ها را با الگوی خاصی در DNA خود وارد می‌کنند تا بخش‌هایی به نام آرایه‌های کریسپر[2] ایجاد کنند.
آرایه‌های کریسپر به باکتری‌ها این امکان را می‌دهد که در برخورد بعدی با ویروس‌ها، آن‌ها را به یاد بیاورند. اگر ویروس‌ها دوباره حمله کنند، باکتری‌ها با رونویسی را از آرایه‌های کریسپر، مولکول RNA را تولید می‌کنند که مناطق خاصی از DNA ویروس‌ها را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند.
سپس باکتری‌ها از Cas9 یا یک آنزیم مشابه برای جدا کردن DNA استفاده می‌کنند که ویروس را از کار می‌اندازد.
محققان این سیستم دفاعی را برای ویرایش DNA تطبیق دادند. آن‌ها یک قطعه کوچک از RNA را با یک توالی راهنما[3] کوتاه ایجاد می‌کنند که به یک توالی هدف خاص در DNA سلول متصل می‌شود. این RNA راهنما نیز به آنزیم Cas9 متصل می‌شود. هنگامی‌که RNA راهنما به سلول وارد می‌شود، توالی DNA مورد نظر را تشخیص می‌دهد و آنزیم Cas9 مولکول DNA را در محل مورد نظر برش می‌دهد و فرآیند را در باکتری‌ها منعکس می‌کند.
هنگامی‌که DNA بریده شد، محققان به افزودن یا حذف قطعاتی از مواد ژنتیکی یا ایجاد تغییراتی در DNA می‌پردازند (۱).
پروتئین Cas9 به‌طور گسترده توسط دانشمندان مورد استفاده قرار می‌گیرد.
این پروتئین را می‌توان به‌راحتی برنامه‌ریزی کرد تا تقریبا هر توالی هدف مورد نظر را پیدا کند و به آن متصل شود.
تکرارهای کوتاه پالیندرومیک خوشه‌ای منظم مرتبط با

۱ Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
۲ CRISPR array
۳ Guide RNA

پروتئین (CRISPR/Cas9) اخیراً به دلیل پتانسیل آن در کاربردهای زیست پزشکی و درمانی مورد توجه قرار گرفته است، اما متأسفانه تکنیک کریسپر برخی محدودیت‌ها را شامل می‌شود (۱,۲).
ارائه مواد CRISPR-Cas9 در مقادیر زیاد یکی از مواردی است که سبب بروز مشکلات در مطالعات دانشمندان شده است.
همچنین عملکرد و نحوه کار این روش ممکن است برای سلول‌ها سمی باشد، زیرا آنزیم Cas9 یا همان قیچی مولکولی، مسئول برش رشته‌های DNA است و اغلب اوقات مکان‌های غیر هدف را نیز برش می‌دهد.
ترمیم در سطح DNA بسیار با اهمیت است؛ زیرا آنزیم‌های فراوانی جهت ترمیم وجود دارد و از طرفی کوچک‌ترین اشتباه و خطا در سیستم ترمیم، منجر به آسیب‌های جدی می‌شود (۳).



شکل ۱. کریسپر از یک RNA راهنما (بنفش) و آنزیم Cas (آبی) تشکیل شده است. هنگامی که RNA راهنما با DNA هدف (نارنجی) مطابقت دارد، Cas مولکول DNA را برش می‌دهد. سپس می‌توان بخش جدیدی از DNA (سبز) را وارد کرد (منبع: موسسه ملی علوم پزشکی عمومی و موسسه ملی بهداشت)

رترون‌ها

رترون‌ها[4] بخش‌هایی از DNA باکتریایی هستند که برای تولید قطعات DNA تک‌رشته‌ای[5] (ssDNA) رونویسی معکوس انجام می‌دهند. وجود رترون‌ها برای چندین دهه شناخته شده بود، اما عملکرد ssDNA برای دانشمندان از دهه ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۰ مشخص شد؛ زمانی که تیمی در نهایت متوجه شد که ssDNA تشخیص می‌دهد که آیا ویروسی سلول را آلوده کرده است یا نه؛ همچنین این قطعات بخشی از ایمنی باکتریایی را تشکیل می‌دهند (۴).
اینکه مکانیسم عمل به چه صورت است، به‌صورت فرضیه باقی مانده است.
یک احتمال این است که پروتئین‌های متصل به DNA را با اتصال یا جدا کردن، تعدیل می‌کنند یا اینکه خود به‌عنوان تنظیم‌کننده بیان ژن پس از رونویسی عمل می‌کند (۲).
مطالعات تجربی و بیوانفورماتیک نشان می‌دهد که رترون‌ها به‌طور پراکنده در سراسر سلسله باکتری‌ها و در جمعیت کوچکی از گونه‌های مختلف باکتریایی یافت می‌شوند و بسیار متنوع هستند (۵, ۶).

رترون ها؛ ابزار جدیدی برای ویرایش ژن

دانشمندان موسسه wyss دانشگاه هاروارد در ادامه مسیر تحقیقات تکنیک‌های ویرایش ژنی، با الهام از یکی دیگر از سیستم‌های باکتریایی، ابزاری برای ویرایش ژن را ابداع کرده‌اند. با استفاده از این تکنیک دانشمندان قادر خواهند بود تا به‌طور هم‌زمان تعداد زیادی آزمایش ژنی را انجام دهند.
پژوهشگران، نام این روش را ترکیب مجدد کتابخانه رترون[6] یا

۴ Retrons
۵ Single-Stranded DNA
۶ Retron Library Recombineering (RLR)

به‌اختصار RLR نامیده‌اند. مقاله آن‌ها در سال ۲۰۲۱ در مجله PNAS به چاپ رسیده است.

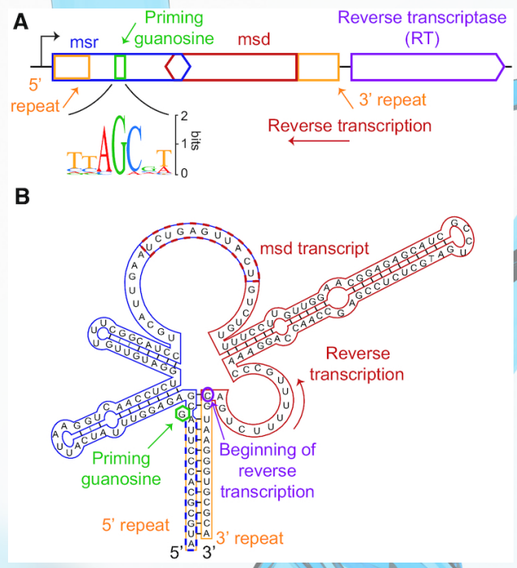
همان طور که انتظار می‌رود بخش‌هایی از DNA باکتریایی که تحت عنوان رترون شناخته می‌شود و قادر به تولید قطعاتی DNA تک رشته است، در این روش مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳،۴). آنزیم Cas9 مولکول DNA را برش می‌زند تا در ژنوم جهش ایجاد کند، در حالی که رترون می‌تواند DNA جهش‌یافته را به سلول‌ها وارد کند تا به سلول‌های دختر ملحق شود.

رترون‌ها می‌توانند برای دست‌ورزی ژنتیکی مورد استفاده قرار بگیرند، بدون آنکه به DNA آسیب بزنند (۳). آن‌ها این پتانسیل را دارند که تبدیل به ابزار قدرتمندی برای ویرایش ژنوم بشوند؛ چراکه می‌توانند DNA درون‌سلولی با تعداد کپی بالا در میزبان شود.

تا به امروز مطالعاتی انجام‌شده که در آن از رترون به‌منظور خاموش کردن ژن یا ویرایش ژنوم استفاده کرده‌اند (۲).

واحد ژنتیکی مورد نیاز برای سنتز DNA تک‌رشته‌ای با کپی بالا[۷] یا به‌اختصار msDNA، رترون نامیده می‌شود.

این واحد ژنتیکی شامل ژنی برای سنتز RNA و DNA تک‌رشته‌ای و همچنین ژنی برای سنتز آنزیم رونوشت بردار معکوس[۸] (RT) در یک اپرون منفرد است (۷). رترون‌ها با حرف اول نام جنس و گونه و طول DNA معکوس رونویسی شده نام‌گذاری می‌شوند (۲). رترون هایی که طراحی می‌شوند، شامل RNA مطابقت داده شده با ژن‌های ارگانیسم مورد نظر هستند؛ البته آن‌ها حاوی جهش نیز هستند (۲،۸). شایان ذکر است DNA تک‌رشته‌ای، شامل ویرایش‌هایی با کارایی بیش از ۹۰درصد است (۹).



شکل ۲. کاست ژنی یک رترون (A) و ساختار رونوشت نماینده از آن (B) (برگرفته از منبع ۲)

۷ Multicopy single-stranded DNA (msDNA)
۸ Reverse Transcriptase

RLR هم‌زمان تا میلیون‌ها جهش را در سلول‌های باکتریایی تولید می‌کند. رترون‌ها این امکان را فراهم می‌آورند که کل مخزن ژن به‌طور هم‌زمان غربال (شناسایی و انتخاب ارگانیسم دارای فنوتیپ مورد علاقه در جمعیتی جهش‌یافته) شود. به این ترتیب می‌توان مقادیر زیادی از داده‌ها را به‌سرعت تولید و تجزیه‌وتحلیل کرد.

توانایی تجزیه‌وتحلیل کتابخانه‌های جهش‌یافته با RLR میلیون‌ها آزمایش را به‌طور هم‌زمان انجام می‌دهد و به ما این امکان را می‌دهد اثرات جهش‌ها در ژنوم و همچنین چگونگی آن‌ها را مشاهده کنیم (۳،۴).

حتی قبل از این اکتشافات، سایر محققان از برخی ویژگی‌های رترون برای ابداع ویرایشگرهای ژنی جدید استفاده کرده بودند.

کریسپر به‌راحتی مناطق مورد نظر ژنوم را هدف قرار می‌دهد و به آن متصل می‌شود یا آن‌ها را برش می‌دهد، اما تاکنون در معرفی کد جدید در DNA هدف، مهارت چندانی ندارد. به نظر می‌رسد رترون‌ها، همراه با عناصر کریسپر و با کمک آنزیم ترانس کریپتازهای معکوس خود، بهتر عمل کنند. سیستم CRISPEY یکی از روش‌های استفاده شده برای این منظور بوده است (۸).

RLR یک ابزار ویرایش ژن ساده‌تر و انعطاف‌پذیر است که می‌تواند برای آزمایش‌های چندگانه مورد استفاده قرار گیرد و از طرفی، سمیتی که اغلب با کریسپر مشاهده می‌شود را از بین می‌برد و توانایی محققان را برای کشف جهش‌ها در سطح ژنوم بهبود می‌بخشد.

همچنین در حالی که CRISPR-Cas9 مولکول DNA را برش می‌دهد تا توالی جهش‌یافته را در ژنوم خود وارد کند، رترون‌ها می‌توانند رشته DNA جهش‌یافته را در یک سلول در حال تکثیر قرار دهند، جایی که به DNA سلول‌های دختر وارد می‌شود (۳).

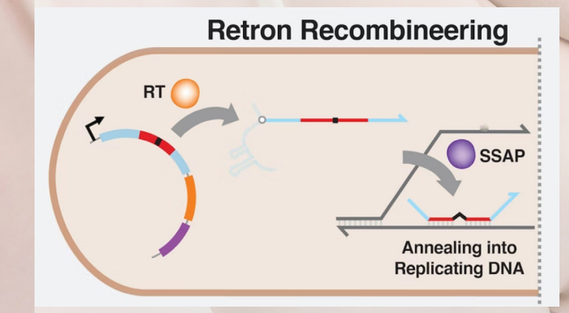
یکی دیگر از ویژگی‌هایی که RLR را از کریسپر متمایز می‌کند این است که نسبت باکتری‌هایی که با موفقیت یک جهش مورد نظر را در ژنوم خود ادغام می‌کنند، در طول زمان با تکثیر باکتری‌ها افزایش می‌یابد.

می‌توان از روش‌های ترکیب مجدد[۹] در سلول‌های زیادی به‌طور هم‌زمان برای ایجاد مخزن‌هایی از جهش‌ها استفاده کرد. با این حال پی بردن به اینکه اثرات جهش‌ها چیست، مستلزم این است که هر جهش یافته ایزوله، تعیین توالی و مشخص شود.

یکی از قابلیت‌های رترون‌ها این است که توالی‌های آن‌ها می‌توانند به‌عنوان بارکدهایی عمل کنند که مشخص می‌کنند کدام افراد در یک مجموعه از باکتری‌ها، هر توالی رترون را دریافت کرده‌اند.

Schubert و همکارانش برای اینکه ببینند آیا واقعاً می‌توانند از رترون‌ها برای دستیابی به روش‌های ویرایش ژن جایگزین با رترون‌ها استفاده کنند، ابتدا پلاسمیدهای حلقوی از DNA باکتریایی ایجاد کردند که حاوی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی قرار داده شده در توالی‌های رترون و همچنین یک ژن برای ادغام توالی رترون در ژنوم باکتری بود. آن‌ها این پلاسمیدهای رترون را در باکتری *E. coli* وارد کردند تا ببینند که آیا ژن‌ها پس از بیست نسل تکثیر سلولی با موفقیت در ژنوم آن‌ها ادغام شده‌اند یا خیر.

در ابتدا، کمتر از ۰/۱درصد جهش مورد نظر را در خود جای داد. برای بهبود این عملکرد اولیه چندین اصلاح ژنتیکی را در باکتری انجام دادند. این تغییرات به طور چشمگیری نسبت باکتری‌هایی را که توالی رترون را در خود جای داده‌اند به بیش از ۹۰درصد جمعیت افزایش داد (۴).



شکل ۳. توالی‌های رترون (قرمز) حاوی جهش مورد نظر (بریدگی سیاه) همراه با آنزیم ترانس کریپتاز معکوس (RT) به سلول باکتریایی وارد می‌شوند. سپس رترون ssDNA تولید می‌کند که با کمک آنزیم دیگری (SSAP[۱۰]) به DNA در حال تکثیر وارد می‌شود (٤).

۹ Recombineering
۱۰ Single-Strand Annealing Protein (SSAP)

از آنجایی که هر پلاسمید توالی رترون منحصر به فرد خود را داشت که می‌توانست به عنوان یک برچسب نام عمل کند، آن‌ها استدلال کردند که باید بتوانند رترون بسیار کوتاه‌تر را به جای کل ژنوم باکتری توالی‌یابی کنند تا مشخص کنند سلول‌ها کدام جهش را دریافت کرده‌اند. این تیم تشخیص داد که RLR می‌تواند جهش‌های شناخته‌شده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *E coli* را تشخیص دهد و به‌اندازه کافی حساس و دقیق برای اندازه‌گیری تفاوت‌های کوچک ناشی از جهش‌های بسیار مشابه هست.

مهم‌تر از همه، جمع‌آوری این داده‌ها با تعیین توالی بارکدها از کل باکتری‌ها به‌جای جداسازی و توالی‌یابی تک‌تک جهش‌یافته‌ها، به‌طور چشمگیری این روند را سرعت می‌بخشد (۴).

محققان در چند سال اخیر بیشتر به رترون‌ها علاقه‌مند شده‌اند؛ زیرا آن‌ها مانند کریسپر می‌توانند برای ویرایش دقیق و انعطاف‌پذیر ژن در باکتری‌ها، مخمرها و حتی سلول‌های انسانی استفاده شوند.

این ابزار زیست‌شناسی جدید، مهندسی ژنوم را به سطوح بالاتری از توان و انتظار ما می‌رساند که بدون شک منجر به نوآوری‌های جدید و غیرمنتظره خواهد شد (۳,۴).

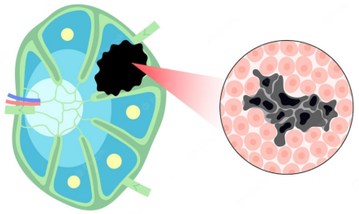
در مجموع، پیشرفت‌ها هیجان‌انگیز هستند؛ اما کمی زمان می‌برند تا از ابعاد گوناگون مورد بررسی قرار بگیرند. تا به امروز سیستم RLR در سلول‌های پستانداران کار نکرده است.

به گفته محققان، برای بهبود و استانداردسازی نرخ ویرایش باید تحقیق و آزمایش‌های بیشتری صورت بگیرد (۳)، اما تا زمانی که در ارتباط با بیولوژی و رفتار رترون‌ها اطلاعات کافی را کسب نکنیم، اجرای آن دشوار خواهد بود (۸).

لنفوم را بهتر بشناسیم

(به مناسبت ۱۵ سپتامبر؛ روز جهانی آگاهی از لنفوم)

یلدا قاضی زاده/ حنانه افشاری/ کامیار داوری کیا/ علیرضا نوری
دانشجویان دکتری داروسازی دانشگاه شهید بهشتی



سرطان می‌تواند هر قسمت از بدن از جمله خون را درگیر کند. لنفوم یکی از اشکال سرطان خون است که در سیستم لنفاوی با رشد غیرطبیعی گلبول‌های سفید خون شروع می‌شود؛ در نهایت تعداد آن‌ها از سلول‌های سالم بیشتر شده و از عملکرد صحیح سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند.

از آنجایی که این نوع سرطان در سیستم لنفاوی وجود دارد، می‌تواند با سرعت زیادی به بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن متاستاز بدهد.

لنفوم اغلب به کبد، مغز استخوان یا ریه‌ها گسترش می‌یابد.

علائم لنفوم مانند علائم برخی بیماری‌های ویروسی، مثل سرماخوردگی است؛ اما برای یک دوره طولانی‌تر ادامه دارد. برخی از افراد علامتی را تجربه نخواهند کرد یا برخی متوجه تورم غدد لنفاوی خواهند شد که برطرف نشدنی است.

علائم دیگری مثل کاهش وزن و اشتها، خستگی مداوم یا کمبود انرژی، خارش و تب نیز ممکن است وجود داشته باشد (۱-۳).

درمان موفقیت‌آمیز برای اکثر لنفوم‌ها نیاز به تشخیص دقیق پاتولوژیک دارد (۴).

بررسی تورم غدد لنفاوی، طحال، کبد، برداشتن غده لنفاوی و یا مغز استخوان، آزمایش خون برای شمارش تعداد سلول‌های خونی و تصویربرداری یا ترکیبی از این موارد، روش‌های مورداستفاده برای تشخیص لنفوم هستند. در این بین بررسی نمونه بیوپسی، شانس تشخیص دقیق را افزایش می‌دهد (۵).

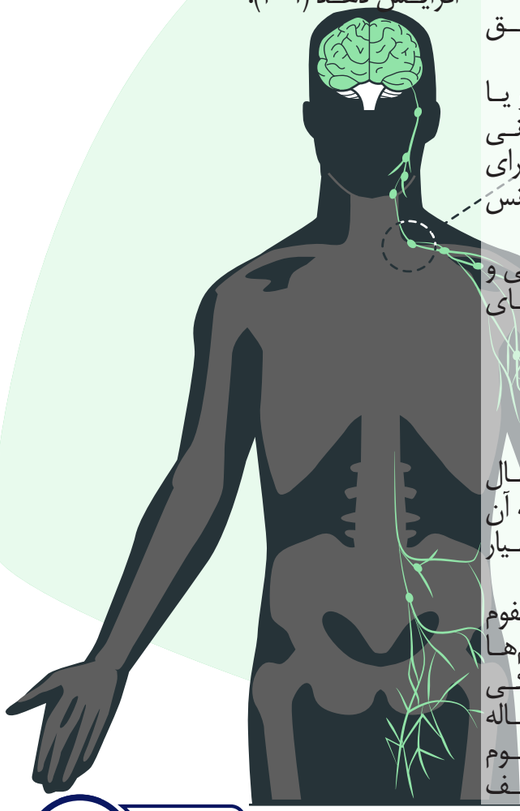
در این مقاله با میزان گستردگی سرطان لنفوم در جامعه جهانی و عوامل خطر برای ابتلا به این بیماری، انواع لنفوم و روش‌های درمان آن آشنا می‌شویم.

شیوع و عوامل خطر

حدود ۳/۵درصد از کل سرطان‌های مربوط به سراسر جهان در سال ۲۰۲۰ مربوط به لنفوم بوده است (۶). لنفوم هوچکین که به آن بیماری هوچکین نیز می‌گویند نسبت به لنفوم غیرهوچکین، بسیار کمتر شایع است.

با اینکه افراد در هر سنی ممکن است به لنفوم مبتلا شوند لنفوم با بالا رفتن سن افراد شایع‌تر می‌شود؛ طوری که بیشتر لنفوم‌ها در افراد شصت ساله و بالاتر رخ می‌دهد. با این حال لنفوم یکی از شایع‌ترین سرطان‌هایی است که در افراد بین ۱۵ تا ۲۴ساله روی می‌دهد. افراد سفیدپوست بیشتر از سیاه‌پوستان به لنفوم غیرهوچکین مبتلا می‌شوند (۲). عوامل خطر برای انواع مختلف لنفوم متفاوت است اما برخی از عوامل خطر کلی در ادامه ذکر شده‌اند (۱).

سابقه خانوادگی ابتلا به لنفوم، عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی (مثل هلیکوباکتر پیلوری)، بیماری خود ایمنی، نقص ایمنی (مثل مبتلا بودن به HIV یا مصرف داروهای اثرگذار بر سیستم ایمنی)، وزن بالا و قرار گرفتن در معرض برخی مواد شیمیایی (مثل آفت‌کش و علف‌کش‌ها) می‌تواند خطر ابتلا به لنفوم را افزایش دهد (۱-۳).



انواع لنفوم

دو نوع عمده از لنفوم وجود دارد که شامل هوچکین[1] (HL) و غیرهوچکین[2] (NHL) می‌شود. هر کدام از آن‌ها نیز چندین زیرگروه دارند.

لنفوم هوچکین وقتی ایجاد می‌شود که یک لنفوسیت (معمولا از نوع سلول B) غیرطبیعی شود. این سلول غیرطبیعی را سلول رید – اشتنبرگ[3] می‌نامند. همین سلول، مشخصه لنفوم هوچکین است. به‌عبارتی تشخیص انواع مختلف لنفوم با بررسی سلول‌ها زیر میکروسکوپ امکان‌پذیر است. سلول رید – اشتنبرگ یک سلول بزرگ دو یا چندهسته‌ای بوده و هر هسته دارای یک هستک بسیار بزرگ است.

این سلول برای تکثیر خود، شروع به تقسیم شدن می‌کند. سلول‌های جدید نیز دوباره و چندباره تقسیم می‌شوند و سلول‌های غیرطبیعی بیشتری ایجاد می‌کنند. این سلول‌های غیرطبیعی در زمان مقرر نمی‌میرند؛ همچنین از بدن در برابر عفونت‌ها یا دیگر بیماری‌ها نیز محافظت نمی‌کنند.

افزایش تدریجی سلول‌های اضافی، موجب تشکیل غده یا تومور در سیستم لنفاوی می‌شود (۷). بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین می‌توانند به دنبال شیمی‌درمانی ترکیبی و پرتودرمانی به پاسخ و میزان بقای بسیار خوبی دست یابند (۸).

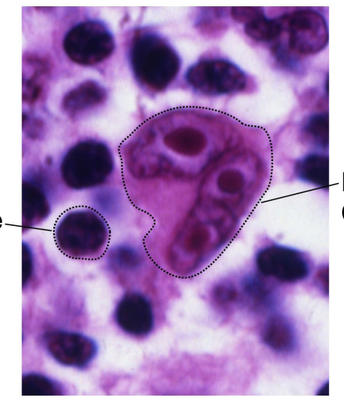
لنفوم غیرهوچکین نوع شایع سرطان لنفوم است که رشد تومور در آن ممکن است بر هر غده لنفاوی اثر نگذارد (۴).

درمان NHL بستگی به نوع آن دارد، بنابراین برای پزشکان مهم است که نوع دقیق لنفوم را بیابند. نوع لنفوم بستگی به نوع لنفوسیتی دارد که تحت تأثیر قرار گرفته است.

دو نوع اصلی لنفوسیت وجود دارد:

- لنفوسیت‌های B: سلول‌های B به‌طور معمول با ساختن پروتئین‌هایی به نام آنتی‌بادی به محافظت از بدن در برابر میکروب‌ها (باکتری‌ها یا ویروس‌ها) کمک می‌کنند.
آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل می‌شوند و آن‌ها را برای تخریب توسط سایر قسمت‌های سیستم ایمنی مشخص می‌کند.
- لنفوسیت‌های T: انواع مختلفی از سلول‌های T وجود دارد. برخی از سلول‌های T میکروب‌ها یا سلول‌های غیرطبیعی بدن را از بین می‌برند. سایر سلول‌های T به تقویت یا کاهش فعالیت سایر سلول‌های سیستم ایمنی کمک می‌کنند.

لنفوم می‌تواند در هر نوع لنفوسیتی شروع شود، اما لنفوم‌های سلول B بیشترین فراوانی را دارند (۹). از جمله شایع‌ترین لنفوم‌های سلول B می‌توان به لنفوم سلول B بزرگ منتشر[4]، لنفوم فولیکولار،



شکل ۱. تصویر میکروسکوپ نوری که نشان‌دهنده تفاوت لنفوسیت طبیعی و سلول رید-اشتنبرگ است (منبع: سایت موسسه ملی سرطان).

۱ Hodgkin Lymphoma (HL)
۲ Non-Hodgkin lymphoma (NHL)
۳ Reed-Sternberg Cell
۴ Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

لنفوم سلول منتل[5] و لنفوم بورکیت[6] اشاره کرد (۱۰). دوره درمان بستگی به نوع لنفوم و مرحله بیماری دارد و اینکه لنفوم آهسته یا سریع در حال رشد است. درمان ممکن است شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی، پیوند مغز استخوان، عمل جراحی (در صورت امکان حذف)، کورتیکواستروئیدها یا درمان بیولوژیک باشد. درمان بیولوژیک یک درمان دارویی است که سیستم ایمنی را برای حمله به سرطان تحریک می‌کند (۲).

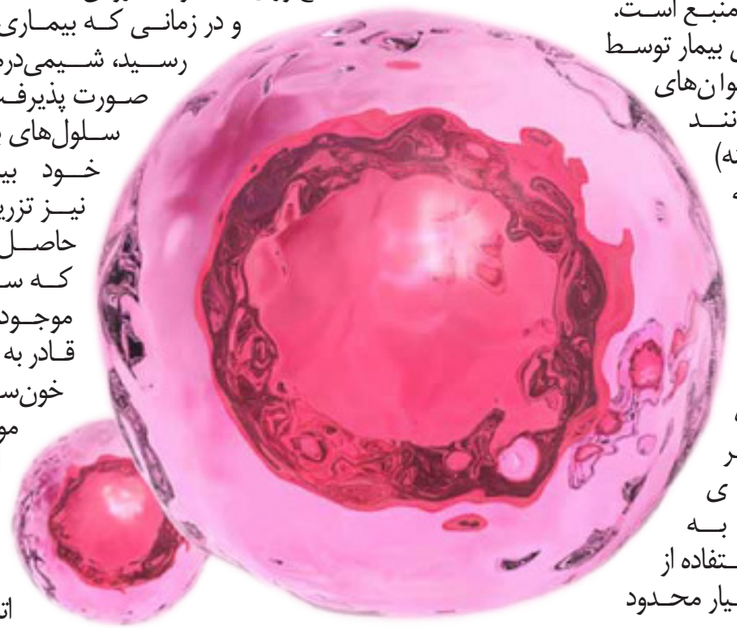
پیوند سلول‌های بنیادی برای بیماری‌های خاص

سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌توانند در گردش خون وجود داشته باشند و قادر هستند به‌منظور بازیابی توان ازدست‌رفته مغز استخوان آپلازی‌شده[7] سلول‌های تمایزیافته را تولید نمایند.

مغز استخوان یکی از منابع غنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز است.

نوع نمونه‌گیری برای دسترسی به سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان، محدودیتی برای استفاده از این منبع است.

لازم است خون بیمار توسط سوزنی از استخوان‌های پهن بدن (مانند جناغ سینه) گرفته شود که حتی با وجود بی حسی روش دردناکی است. علاوه بر این یافتن فرد دهنده که از نظر شاخص های ایمنی شبیه به گیرنده باشد، استفاده از این روش را بسیار محدود کرده است. دسترسی به خون محیطی بسیار آسان‌تر است.



در خون محیطی انواع مختلفی از سلول‌های خونی شامل گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، پلاکت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز وجود دارند. نسبت سلول‌های بنیادی در خون محیطی کمتر از مغز استخوان است و برای استفاده از این منبع لازم است فرد دهنده از داروهایی استفاده کند که موجب وارد شدن سلول‌های بنیادی از مغز استخوان به گردش خون محیطی شود. نمونه‌گیری به‌وسیله دستگاه جداکننده صورت می‌گیرد که بسیار آسان‌تر از مغز استخوان است. سلول‌های بنیادی فراخوانی‌شده به خون محیطی منبع مفیدی برای احیای سیستم خون‌ساز و سیستم ایمنی فرد بیمار پس از شیمی‌درمانی‌های شدید است.

در سال ۱۹۷۹، برای اولین بار پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی[8] برای بیماران لوسمی حاد گرانولوسیتی[9] گزارش داده شده است.

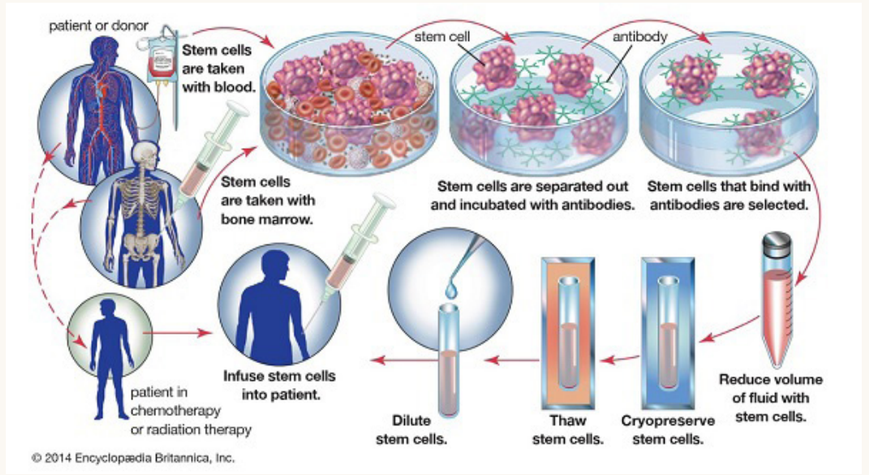
این سلول‌ها در مراحل اولیه بیماری جمع‌آوری‌شده و به روش انجماد نگهداری شدند و در زمانی که بیماری به مرحله حاد رسید، شیمی‌درمانی با دُز بالا صورت پذیرفت و به همراه آن سلول‌های بنیادی محیطی خود بیمار (اتولوگ) نیز تزریق شد. نتایج حاصل شده نشان داد که سلول‌های بنیادی موجود در خون انسان، قادر به بازسازی سیستم خون‌سازی بوده و موجب شده تا این سیستم عملکرد خود را بازیابد.

اکنون پیوند اتولوگ سلول‌های

۵ Mantle Cell Lymphoma (MCL)
۶ Burkitt Lymphoma
۷ مغز استخوان سلول‌های جدید خونی به اندازه کافی تولید نمی‌کند.
۸ Peripheral Blood Stem Cell Transplant (PBSCT)
۹ Chronic Granulocytic Leukemia (CGL)

بنیادی خون محیطی به‌صورت گسترده در درمان سرطان‌هایی که تحت شیمی‌درمانی با دز بالا قرار می‌گیرند، استفاده می‌شود. این روش نه تنها برای انواع سرطان‌های خونی استفاده می‌شود بلکه برای تومورهای جامد که حساس به روش شیمی‌درمانی هستند از جمله سرطان سینه و سرطان سلول‌های کوچک ریوی نیز کاربرد دارد. نشان داده شده است تزریق متوالی سلول‌های بنیادی خون محیطی می‌تواند باعث افزایش شدت و قدرت شیمی‌درمانی گردد.

از پیوند اتولوگ این سلول‌ها برای درمان برخی از بیماری‌ها از جمله مولتیپل میلوما، لنفوم هوچکین، لنفوم غیرهوچکین، لوسمی میلوئیدی حاد، نوروبلاستوما، تومورهای زایا و انواع بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌شود. به‌طور کلی نگهداری سلول بنیادی خون محیطی برای بیماری لنفوم هوچکین و غیرهوچکین توصیه می‌شود.



شکل ۲. تصویر شماتیک خلاصه روند پیوند سلول بنیادی خون‌ساز از خون محیطی یا مغز استخوان (منبع: دایرةالمعارف بریتانیکا)

امروزه کشورهای مختلف اقدام به جمع‌آوری و ذخیره‌سازی سلول‌های بنیادی خون محیطی کرده‌اند تا بتوانند از آن در درمان بیماران مبتلابه سرطان استفاده کنند. شایان ذکر است که این روش در مقایسه با روش نمونه‌گیری از مغز استخوان روش بدون دردی است و سلول‌های بنیادی خون‌ساز آن‌ها جدا و برای استفاده بیماران در آینده منجمد و ذخیره می‌گردد. بانک سلول‌های بنیادی خون محیطی نیز از سال ۱۳۸۷ در پژوهشگاه رویان به‌منظور جداسازی و ذخیره طولانی‌مدت سلول‌های بنیادی خون محیطی و مغز استخوان فعالیت داشته است (۷).

شکل ۳. جداسازی و ذخیره سلول‌های بنیادی خون محیطی و مغز استخوان در بانک سلول‌های بنیادی خون محیطی رویان (منبع: بروشور بانک خون محیطی از شرکت فناوری بن یاخته‌های رویان)

در حال حاضر مرکز پیوند بیمارستان آیت‌الله طالقانی، موسسه خیریه محک، بیمارستان ولیعصر (عج)، بیمارستان طبی کودکان، بیمارستان مفید، بیمارستان افضلی پور کرمان و بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) از پیوند سلول‌های بنیادی استفاده می‌کنند، ولی امکان ارائه خدمات از طرف بانک سلول‌های بنیادی خون محیطی رویان به تمام مراکز پیوند در کشور که آمادگی لازم را داشته باشند، انجام پذیر است (۷).

● تزریق سلول بنیادی خون‌ساز و درمان لنفوم

در دهه‌های گذشته مشاهده شد که درمان برخی از بیمارانی که مبتلابه لنفوم منتشر و سلول بزرگ بودند، با شیمی‌درمانی معمولی کارساز نبود، اما اگر همین مبتلایان با استفاده از شیمی‌درمانی با دز بالا و در کنار آن پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ یا مغز استخوان درمان شوند، بهبودی حاصل می‌شود. شیمی‌درمانی با دز بالا می‌تواند مغز استخوان بیمار را از بین ببرد به همین دلیل قبل از درمان، از بیمار سلول‌های بنیادی خون یا مغز استخوان گرفته می‌شود.

این سلول‌ها منجمد شده و پس از شیمی‌درمانی از طریق یک سوزن به ورید برگردانده می‌شوند تا جایگزین مغز استخوان تخریب‌شده توسط شیمی‌درمانی شوند. به پیوندی که سلول بنیادی استفاده‌شده از خود فرد باشد و به خودش برگردانده شود؛ پیوند اتولوگ و به پیوندی که سلول بنیادی استفاده‌شده از فرد دیگری باشد، پیوند آلوژنیک می‌گویند.

در ابتدای مطالعات بر روی پیوند اتولوگ برای درمان لنفوم تهاجمی، محوریت مطالعه بر استفاده از این روش برای نجات بیماران پس از عود بیماری بود. به‌علاوه، در درمان بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی استاندارد بهبود نیافته بودند نیز از این روش کمک گرفته شد.

این روش به‌عنوان یک درمان اولیه برای درمان لنفوم تهاجمی آزمایش شد. برای استفاده روش تزریق سلول بنیادی خون‌ساز، شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده در نتیجه درمان بیماران مبتلابه لنفوم تهاجمی نیز از اهمیت بالایی برخوردار بود؛ بنابراین شاخص بین‌المللی پیش‌آگهی[10] (IPI) در سال ۱۹۹۳ ایجاد شد. این شاخص در پیش‌بینی نتیجه درمان بیماران مبتلابه لنفوم تهاجمی کمک‌کننده است.

هنگام مطالعه، بر اساس تعداد فاکتورهای پیش‌آگهی منفی موجود در زمان تشخیص (سن > ۶۰ سال، بیماری مرحله III/IV، سطح لاکتات دهیدروژناز[11] بالا، شاخص ECOG[12] بیش از ۲، بیش از یک محل بیماری خارج گرهی) ۴ گروه پیامد (کم‌خطر، کم‌خطر متوسط، پرخطر متوسط و پرخطر) با بقای کلی ۵ساله در محدوده ۲۶ تا ۷۳درصد شناسایی شدند (۱۱).

پس از اینکه فردی مبتلابه لنفوم تشخیص داده شد، پزشکان سعی می‌کنند بفهمند که آیا این لنفوم گسترش یافته است یا خیر و اگر چنین است تا چه اندازه گسترش یافته است. این فرآیند مرحله‌بندی[13] نامیده می‌شود.

مرحله‌بندی به تعیین اینکه سرطان چقدر جدی است و بهترین روش درمان آن کدام است کمک می‌کند. سیستم مرحله‌بندی مورداستفاده برای لنفوم، طبقه‌بندی لوگانو[14] و دارای چهار مرحله است. برای مرحله محدود (I یا II) سرطان اگر اندامی خارج از سیستم لنفاوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، حرف E به مرحله اضافه می‌شود (به‌عنوان مثال، مرحله IE یا IIE). هر یک از توضیحات زیر به این معنی است که لنفوم در چه مرحله‌ای قرار می‌گیرد:

مرحله I
سرطان تنها در یک ناحیه غدد لنفاوی یا اندام لنفاوی مانند تیموس (I) یافت می‌شود.
سرطان تنها در یک قسمت از یک اندام خارج از سیستم لنفاوی (IE) یافت می‌شود.

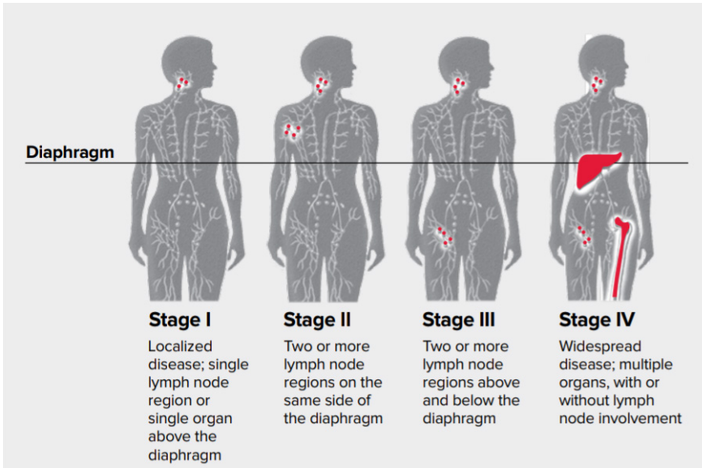
مرحله II
لنفوم در دو یا چند ناحیه غدد لنفاوی در همان

۱۰ International Prognostic Index (IPI)
۱۱ Lactate Dehydrogenase (LDH)
۱۲ شاخص Eastern Cooperative Oncology Group یا ECOG سطح عملکرد بیمار را بر حسب توانایی مراقبت از خود، فعالیت روزانه و توانایی فیزیکی توصیف می‌کند.
۱۳ Clinical staging
۱۴ Lugano

سمت (بالا یا پایین) دیافراگم یافت می‌شود.
سرطان در ناحیه غدد لنفاوی به اندام مجاور خارج از سیستم لنفاوی (IIE) در همان سمت دیافراگم گسترش می‌یابد.

مرحله III
لنفوم در نواحی غدد لنفاوی در دو طرف (بالا و پایین) دیافراگم احتمالا با درگیری اندامی خارج از سیستم لنفاوی یا طحال یافت می‌شود.

مرحله IV
لنفوم به‌طور گسترده در حداقل یک عضو خارج از سیستم لنفاوی مانند کبد، مغز استخوان یا ریه‌ها و احتمالا به غدد لنفاوی مجاور گسترش یافته است (۱۲).



شکل ٤. نواحی که ممکن است در هر مرحله، درگیر بیماری لنفوم شود (منبع: سایت انجمن لوسمی و لنفوم نیویورک).

ایمونوتراپی
روش درمانی استاندارد، شامل شیمی‌درمانی و پرتودرمانی برای درمان HL و شیمی‌درمانی همراه با آنتی‌بادی‌های ضد CD20 (آنتی‌ژنی روی سلول B) برای بیماران NHL است. پس از درمان اولیه، ۱۰ تا ۳۰درصد از بیماران لنفوم به بیماری مقاوم یا عودکننده مبتلا می‌شوند که با شیمی‌درمانی با دز بالا و به دنبال آن پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز اتولوگ که قبل‌تر توضیح داده شد، درمان می‌شود. البته روش‌های دیگری مثل درمان با سلول T گیرنده آنتی‌ژن کایمریک[15] CD19 (آنتی‌ژنی روی سلول B) همانند تیساژن‌لکلوسل[16] نیز توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۲۰۱۷ تأیید شده است. از همان زمان، به‌طور کلی شش درمان با سلول CAR T تأیید شده است که همه آن‌ها می‌توانند برای درمان سرطان‌های خون، از جمله لنفوم استفاده شوند (۱۳). هدف کلی درمان‌های فعلی و در حال ظهور برای HL و NHL، درمان بیماری و به حداقل رساندن سمیت مربوط به درمان است (۱۴).

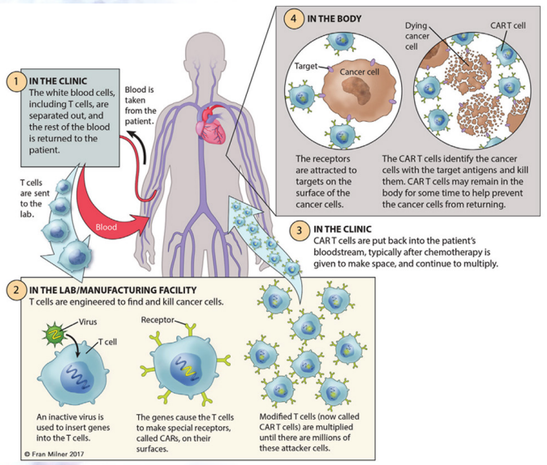
به درمان‌هایی که قدرت سیستم ایمنی بیمار را برای حمله به تومورها به کار می‌گیرد و تقویت می‌کند ایمونوتراپی گفته می‌شود (۱۳). ایمونوتراپی سرطان در حال حاضر هیجان زیادی را در جامعه علمی ایجاد کرده است و همچنین با توجه به موفقیت‌های بالینی اخیر، امید بسیاری از بیماران سرطانی را تجدید کرده است.
این درمان‌ها که عمدتاً بیولوژیک هستند شامل پروتئین‌ها، سلول‌های مهندسی‌شده، آنتی‌بادی‌ها و ویروس‌های انکولیتیک[17] می‌شوند (۱۵).

واکسن مبتنی بر HSP
پروتئین‌های شوک حرارتی[18] (HSPs) چاپرون‌های مولکولی هستند که به چندین خانواده طبقه‌بندی می‌شوند. اعضای HSP به‌ویژه HSP90، HSP60 و HSP70 در اکثر زیرگروه‌های

۱۵ Chimeric Antigen Receptor (CAR)
۱۶ Tisagenlecleucel
۱۷ Oncolytic viruses
۱۸ Heat Shock Protein (HSP)

لنفوم HL و NHL به‌شدت بیان می‌شوند. HSPها تا حد زیادی به دلیل نقش خود در مسدود کردن آپوپتوز[19] شناخته می‌شوند. از همین جهت چندین مهارکننده HSP در حال بررسی است.
علاوه بر این، HSPها فعال‌کننده‌های قوی سیستم ایمنی هستند و چندین واکسن مبتنی بر HSP در آزمایش‌های بالینی موردارزیابی قرار گرفته‌اند. برای مثال Li و همکاران در سال ۲۰۲۰ با الهام از توانایی HSPها در القای پاسخ‌های ایمنی، نانو واکسن جدیدی ساختند که از HSPها تقلید می‌کند، بنابراین می‌توان از آن برای تحریک پاسخ‌های ایمنی ضد تومور استفاده کرد (۱۴).

CAR T-cell درمانی
CAR T-cell درمانی، روشی است که برای هر بیمار شخصی‌سازی شده است. در این روش سلول‌های T از خود بیمار یا اهداکننده جمع‌آوری شده و با اصلاح ژنتیکی آن‌ها در آزمایشگاه، پروتئین‌هایی به نام گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک یا CAR ساخته می‌شود. CARها پروتئین‌ها یا آنتی‌ژن‌های خاصی را در سطح سلول‌های سرطانی تشخیص می‌دهند و به آن‌ها متصل می‌شوند. پس از اینکه سلول‌های T اصلاح‌شده به میلیون‌ها عدد در آزمایشگاه می‌رسند به بیمار تزریق می‌شوند. سلول‌های CAR T به تکثیر در بدن بیمار ادامه می‌دهند و با راهنمایی گیرنده مهندسی‌شده خود، سلول‌های سرطانی را که آنتی‌ژن هدف را روی سطوح خود نگه می‌دارند، شناسایی کرده و می‌کشند (۱۳). بااین‌وجود چالش اصلی در درمان CAR T یافتن آنتی‌ژنی است که به‌طور کلی بر روی سلول‌های تومور بیان می‌شود. از آنجایی که سلول‌های HRS تقریبا به‌طور انحصاری CD30 را بیان می‌کنند، CD30 به‌عنوان یک هدف جذاب برای درمان CAR T پیشنهاد شده است (۱۴).



شکل ٥. تصویر شماتیک فرایند CAR T-cell درمانی اتولوگ (منبع: سایت انجمن لوسمی و لنفوم نیویورک)

۱۹ مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول

■ آنتی‌بادی مونوکلونال و مهارکننده‌های نقاط وارسی

در سال ۲۰۱۱ اولین آنتی‌بادی مونوکلونال به نام ایپیلیمومب[20] تأییدیه FDA را دریافت کرد. بعدها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که مرگ برنامه‌ریزی‌شده را هدف قرار می‌دهند ساخته شدند. رویکردهای ترکیبی جدیدی در حال حاضر ظهور کرده‌اند که در آن استفاده از تعدیل‌کننده‌های نقاط وارسی ایمنی[21] در ترکیب با سایر درمان‌های ضد سرطان ممکن است پاسخ بالینی را بهبود بخشد. با در نظر گرفتن اینکه یک چالش عمده در ایمونوتراپی فقدان آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور است، مهارکننده‌های HSP90 به‌عنوان رویکرد مکمل برای مهارکننده‌های نقاط وارسی پیشنهاد شدند. در واقع مهارکننده‌های HSP90 بیان آنتی‌ژن‌های تومور را افزایش می‌دهند (۱۴).

به‌طور کلی ایمونوتراپی یکی از روش‌های امیدوارکننده در درمان سرطان است.

علیرغم پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان که نتیجه سرطان را بهبود بخشیده است، بسیاری از بیماران هنوز به درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند. اثربخشی محدود درمان اغلب به ناتوانی آن در تأثیرگذاری بر سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت داده می‌شود که جمعیت کوچکی از سلول‌های مقاوم به رادیو درمانی و شیمی‌درمانی فعلی به شمار می‌روند.

سلول‌های بنیادی سرطانی به‌عنوان مخزنی برای عود مجدد بیماری عمل می‌کنند؛ بنابراین رویکردهای درمانی جدید برای هدف قرار دادن این سلول‌ها موردنیاز هستند.

امکان استفاده از سیستم ایمنی برای هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطان یک زمینه تحقیقاتی جدید به شمار می‌رود (۱۶) و تلاش دانشمندان همچنان در راستای این مسیر و تسهیل روندهای درمانی ادامه دارد.

۲۰ Ipilimumab
۲۱ Immune checkpoint modulators

نوتروبات؛ سربازجدید محموله‌رسان

سارا عسکری
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد ارومیه

میکروربات‌های پزشکی ابزاری هستند که می‌توانند در زمینه درمان و پیشگیری از بیماری‌ها کمک‌کننده باشند. بیشتر این دستگاه‌ها با مواد مصنوعی ساخته شده‌اند (۱).

میکروربات‌هایی که توسط چندین منبع انرژی خارجی به حرکت در می‌آیند، به‌عنوان ابزارهای امیدوارکننده‌ای برای کاربردهای زیست پزشکی مانند تحویل هدفمند محموله، جراحی میکروسکوپی، تصویربرداری پزشکی و غیره ظهور یافته‌اند (۲).

با این حال استفاده از سلول‌های طبیعی به‌عنوان حامل دارو در سال‌های اخیر، به دلیل زیست سازگاری و ویژگی‌های متغیر آن‌ها بیشتر موردتوجه قرار گرفته است (۳).

در مقابل میکروربات‌هایی که با مواد مصنوعی ساخته می‌شوند پاسخ ایمنی در بدن تحریک می‌کنند (۱). رفتارهای متغیر مانند تغییر در الگوهای پروتئین سطحی، مورفولوژی و قطبیت سلول‌های طبیعی توجه بیشتری را برای توسعه سیستم‌های دارورسانی پیشرفته به خود جلب کرده است (۳). به این ترتیب استفاده از سلول‌هایی همانند نوتروفیل‌ها که از قبل در بدن وجود دارند، می‌توانند جایگزین خوبی برای دارورسانی باشد. این سلول‌ها باعث اختلال در سیستم ایمنی نمی‌شوند و کمتر تهاجمی هستند (۱).

نوتروفیل‌ها که از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی هستند، پس از فعال شدن و انتقال به محل عفونت، عملکرد ضد میکروبی خود را انجام می‌دهند (۴،۵). سلول‌های اندوتلیال رگ‌های خونی نزدیک محل آسیب دیده، فعال می‌شوند و گیرنده‌های چسبندگی (مانند E-selectinها) را بیان می‌کنند. این گیرنده‌ها باعث اتصال نوتروفیل و غلتیدن آن روی اندوتلیوم می‌شود. نوتروفیل توسط کموکاین‌ها[1] فعال شده و به بافت عفونی منتقل می‌شود.

نوتروفیل برای تکمیل عملکرد خود از کموتاکسی[2] پیروی می‌کند. هنگامی که نوتروفیل‌ها پاتوژن‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند، عملکردهای مختلفی را برای از بین بردن آن‌ها به کار می‌گیرند.

سه عملکرد اصلی و مختلف ضد میکروبی برای نوتروفیل‌ها شناخته شده که شامل فاگوسیتوز، دگرانولاسیون و آزادسازی مواد هسته‌ای به شکل تله خارج سلولی است:

- فاگوسیتوز شامل بلع میکروارگانیسم به داخل یک واکوئل فاگوسیتی است که پس از بلوغ به فاگولیزوزوم تبدیل می‌شود. در این اندامک جدید، میکروارگانیسم در اثر pH پایین و آنزیم‌های تجزیه‌کننده از بین می‌رود.

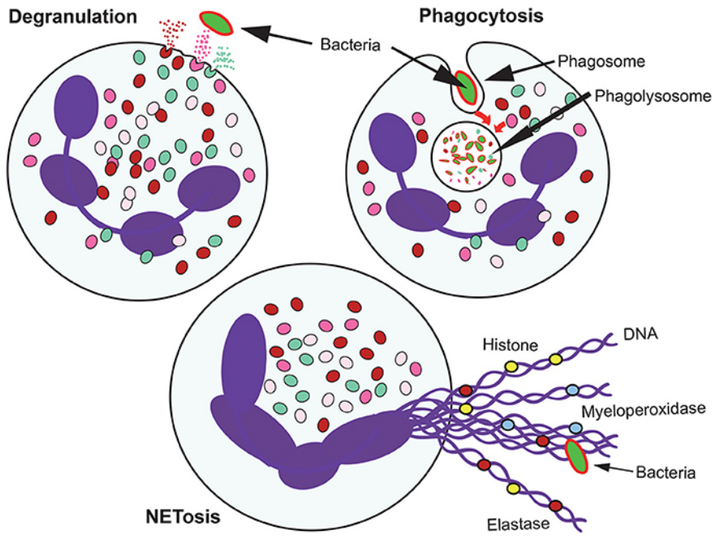
- نوتروفیل‌ها می‌توانند گرانول‌های (دانه‌هایی در سیتوپلاسم نوتروفیل) خود را نیز به محیط رها کنند.

- هنگامی که میکروارگانیسم بزرگ است و نمی‌تواند بلعیده شود، نوتروفیل‌ها می‌توانند تله‌های خارج سلولی را از فیبرهای DNA و پروتئین‌های گرانول‌ها ایجاد کنند (۵).

نوتروفیل توانایی انتقال از طریق عروق خونی به بافت عفونی را دارند که آن‌ها را به کاندیدای خوبی برای

۱ Chemokines
۲ Chemotaxis

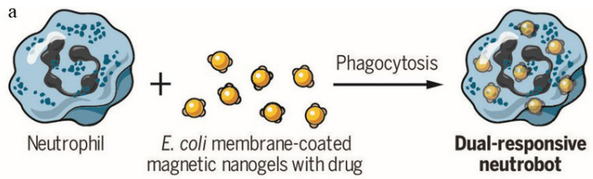
تبدیل‌شدن به میکروربات می‌کند. بسیاری از استراتژی‌های موجود بر کموتاکسی، دقت بالای جهت‌یابی و مهاجرت سریع تکیه دارند (۴).



شکل ۱. مکانیسم ضدمیکروبی نوتروفیل‌ها (۵)

نوتروبات‌ها[۳] یک پیشرفت بزرگ در درمان بیماری‌های مغزی هستند؛ چراکه می‌توانند داروهای سرطان را از سد خونی مغزی[۴] بدون ایجاد واکنش ایمنی عبور دهند و به مغز برسانند. مطالعه‌ای در این رابطه، توسط تیمی از محققان انستیتو فناوری Harbin در سال ۲۰۲۱ روی موش‌ها انجام شده است.

از آنجایی که مغز توسط جمجمه محافظت می‌شود، تزریق مستقیم دارو به مغز کاری دشوار است. علاوه بر این سد خونی مغزی نیز مانع ورود مواد خارجی به مغز و نخاع می‌شود. پس تزریق وریدی نمی‌تواند گزینه مناسبی برای رسیدن دارو به مغز باشد. محققان این مطالعه با مجاور کردن نوتروفیل‌ها در معرض نانوژل مغناطیسی که با قطعاتی از باکتری *E. coli* پوشانده شده‌اند، موجب بلعیده شدن این قطعات شدند. پس از تزریق نوتروبات بیوهیبرید به موش، از میدان مغناطیسی برای هدایت نوتروبات به مغز استفاده کردند. نتایج نشان داد که دارو پس از ورود سلول‌ها به مغز آزاد می‌شود (۶).



شکل ۲. تصویر شماتیک (a) و میکروسکوپ الکترونی گذاره نوتروبات با نانوژل‌های مغناطیسی پوشش داده شده با غشای *E. coli* (b) و همین میکروربات در بافت گلیوما[۵] (نوع شایع تومور در مغز) موش (c) (برگرفته از منبع ۶).

۳ Neutrobots
۴ Blood-Brain Barrier (BBB)
۵ Glioma

اکنون محققان در ACS Central Science، از لیزر برای کنترل دقیق نوتروفیل‌ها به‌عنوان یک میکروربات طبیعی و زیست سازگار در ماهی‌های زنده استفاده کرده‌اند. نوتروبات‌ها وظایف متعددی را انجام دادند و نشان دادند که روزی می‌توانند داروها را به مکان‌های دقیق بدن برسانند (۱). این مطالعه توسط Xianchuang Zheng، Baojun Li و همکاران در ۱۳ ژوئیه ۲۰۲۲ انجام شده است (۴).

پیش از این، محققان نوتروفیل‌ها را با لیزر در ظروف آزمایشگاهی هدایت و منتقل می‌کردند. با این حال، اطلاعاتی در مورد اینکه آیا این رویکرد در حیوانات زنده کار خواهد کرد یا خیر، وجود نداشت؛ بنابراین Xianchuang Zheng، Baojun Li و همکاران می‌خواستند امکان‌پذیری نوتروبات‌های فعال شونده توسط نور را در حیوانات، با استفاده از گورخر ماهی[۶] زنده نشان بدهند. محققان پس از تزریق نوتروبات، با استفاده از انبرک‌های نوری[۷] نوتروفیل‌ها را در دم گورخر ماهی حرکت دادند (۱).

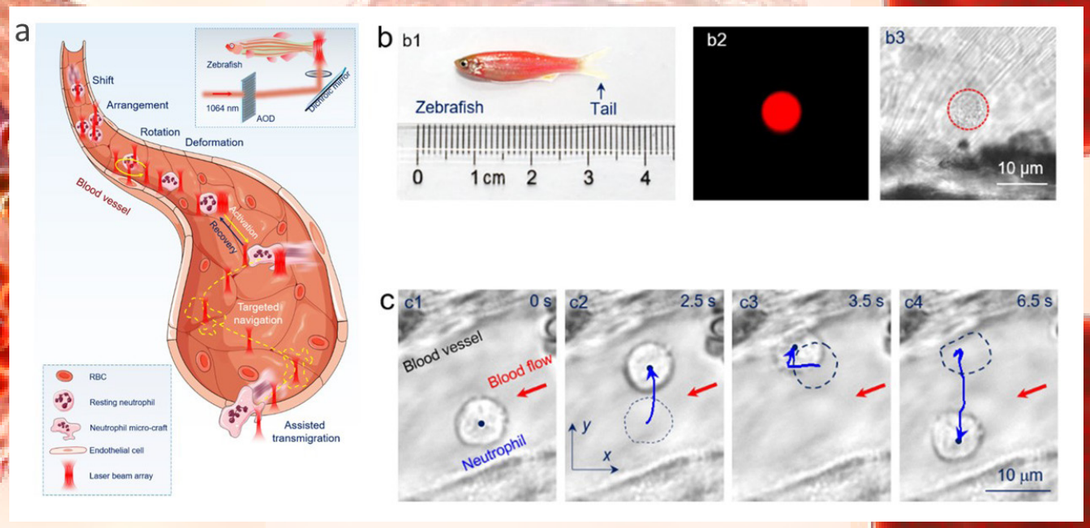
انبرک نوری یک منبع انرژی خارجی است که از نور برای جابجایی اجسام میکروسکوپی استفاده می‌کند. در این روش پرتو لیزر با کمک میکروسکوپ به نقطه‌ای در صفحه نمونه متمرکز می‌شود. این نقطه یک تله نوری[۸] را ایجاد می‌کند که قادر است یک ذره کوچک را در مرکز خود نگه دارد. نیروی احساس‌شده توسط این ذره شامل پراکندگی نور و نیروهای گرادیان ناشی از برهمکنش ذره با نور است (۷).

میکروربات نور محور می‌تواند تا سرعت ۱/۳ میکرومتر بر ثانیه حرکت کند که ۳ برابر سریع‌تر از حرکت طبیعی نوتروفیل است.

همان طور که قبل‌تر اشاره شد، محققان این مطالعه برای کنترل دقیق و فعال عملکردهایی که نوتروفیل‌ها به‌عنوان بخشی از سیستم ایمنی انجام می‌دهند، از انبرک‌های نوری استفاده کردند. در این پژوهش یک نوتروبات از طریق دیواره رگ خونی به بافت اطراف منتقل شد. یکی دیگر نانوذرات پلاستیکی را برداشت و انتقال داد و پتانسیل آن را برای حمل دارو نشان داد. هنگامی که یک نوتروبات به سمت بقایای

۶ Zebrafish
۷ Optical Tweezers
۸ Optical Trap

گلبول‌های قرمز خون رانده شد، قطعات را در خود فرو برد. در همان زمان، یک نوتروفیل دیگر که توسط لیزر کنترل نمی‌شد، سعی کرد به‌طور طبیعی بقایای سلولی را حذف کند از آنجایی که آن‌ها با موفقیت نوتروبات‌ها را در داخل بدن کنترل کردند، این مطالعه احتمالات داورسانی هدفمند و درمان دقیق بیماری‌ها را افزایش می‌دهد (۳).



شکل ۳. تصویر شماتیک هدایت نوتروبات با لیزر در شرایط in vivo (a)، تصویر میکروسکوپ نوری از گورخر ماهی (b1)، نوتروفیل نشانه‌گذاری شده با فلورسانس (b3,b2) و جابجایی نوتروفیل در رگ خونی (c) (برگرفته از منبع ٤).

سلول‌های سفید خون تنها سلول‌های متحرک در جریان خون هستند. آن‌ها در گشت‌زنی خود به مکان‌هایی که عوامل بیماری‌زا به آن‌ها حمله کرده‌اند، در امتداد دیواره رگ‌های خونی غلت می‌زنند و هنگامی که به منطقه‌ای می‌رسند که در آن مشکل وجود دارد، از رگ خونی نفوذ می‌کنند.
کلید تحرک آن‌ها عمدتاً به دلیل کاهش زیاد سرعت جریان در دیواره رگ است و این گونه، نوتروبات‌های ساخته‌شده می‌توانند محموله‌ها را به تومور، لخته خون یا محل عفونت حمل کنند (۸).

در طول دو دهه گذشته، زمینه تحقیقاتی به لطف پیشرفت‌های بسیار در مورد تکنیک‌های ساخت، مواد استفاده شده، فعال‌سازی و تصویربرداری از میکروماشین‌ها شتاب گرفته است.
با این حال این میکروربات‌ها در داخل بدن انسان به بافت‌های سطحی، مقصدهایی با مسیرهای دسترسی نسبتاً آسان‌تر (مانند دستگاه گوارش) و محیط‌های بدون حرکت یا سیال با سرعت کم، محدود شده‌اند. (۸). نوتروبات‌ها با توانایی انجام وظایف متعدد نشان دادند که می‌توانند روزی داروها را به نقاط موردنظر در بدن برسانند (۱). با توجه به محدودیت‌های میکروربات‌های مصنوعی، قبل‌تر به نظر می‌رسید که شاید راهی برای رسیدن به نقاط عمیق‌تر در داخل بدن وجود نداشته باشد، اما حالا دانشمندان امیدوارند استراتژی جدید که به کار برده‌اند، راه حلی برای هدایت کنترل‌شده میکروربات‌ها در سیستم گردش خون کمک کند و راه را برای تحویل درمانی هدفمند توسط نوتروبات‌ها هموار کند.

مغزهای کوچک بیمار

مهدیه سپهری

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

بیماری آلزایمر[1] (AD) به شروع سیر خاصی از زوال شناختی و عملکردی گفته می‌شود که با سن ارتباط مستقیم دارد. این بیماری اولین بار توسط یک روان‌پزشک و پاتولوژیست آلمانی به نام Alois Alzheimer در سال ۱۹۰۶ مطرح شد (۱).

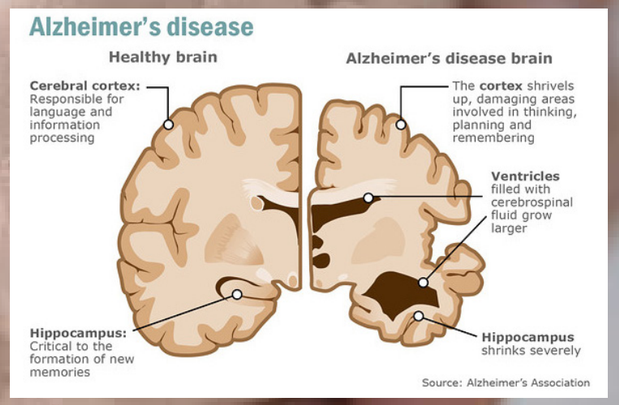
امروزه آلزایمر به‌سرعت در حال تبدیل‌شدن به یکی از پرهزینه‌ترین و کشنده‌ترین بیماری‌های قرن حاضر (۲) و علت مرگ‌ومیر بسیاری از سالمندان است. در حال حاضر در سراسر جهان ۴۷میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند که ۱۳درصد از افراد بالای ۶۵ سال و ۴۵درصد از افراد بالای ۸۵ سال در این گروه جای می‌گیرند (۳). جدیدترین داده‌ها نشان می‌دهد که تا سال ۲۰۵۰، شیوع زوال عقل در سراسر جهان ۳ برابر خواهد شد و این تخمین زمانی که بر اساس تعریف بیولوژیکی (و نه بالینی) بیماری آلزایمر باشد، ۳ برابر بیشتر است (۲).

تاکنون پیشرفت‌های مهمی در درک آسیب‌شناسی زمینه‌ای، شناسایی ژن‌های عامل این بیماری، شناسایی نشانگرهای زیستی جدید مبتنی بر خون و تصویربرداری آن رخ داده است (۲).

آلزایمر که یک اختلال نورودژنراتیو[2] چندوجهی است، عمدتا با اختلال پیش‌رونده در شناخت، احساسات، زبان و حافظه در افراد مسن شناسایی می‌شود (۴) و علت اصلی زوال عقل[3] در اواخر دوران بزرگسالی است (۵). عدم توانایی در رمزگذاری و ذخیره خاطرات جدید، مراحل اولیه بیماری را نشان می‌دهد. مراحل بعدی این بیماری با تغییراتی پیش‌رونده در رفتار و شناخت همراه است (۱). در واقع بیماری آلزایمر، قسمت هیپوکامپ[4] مغز را هدف می‌دهد که با حافظه مرتبط است. به همین دلیل علائم اولیه این بیماری نقص حافظه است و با پیشرفت بیماری شدت می‌گیرد (۳).

دانشمندان همچنان به کشف تغییرات پیچیده مغزی مرتبط با بیماری آلزایمر ادامه می‌دهند. تغییرات در مغز ممکن است یک دهه یا بیشتر، قبل از ظاهر شدن علائم شروع شود. در این بیماری نورون‌هایی که قبلا سالم بودند از کار می‌افتند، ارتباط خود را با سایر نورون‌ها از دست می‌دهند و می‌میرند. به نظر می‌رسد که ابتدا آسیب در هیپوکامپ و قشر انتورینال[5] رخ می‌دهد.

این دو بخش‌هایی از مغز هستند که در شکل‌گیری خاطرات ضروری به شمار می‌آیند. همان طور که نورون‌های بیشتری می‌میرند، بخش‌های دیگری از مغز تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند و شروع به کوچک شدن می‌کنند. در مرحله آخر آلزایمر، آسیب گسترده است و بافت مغز مقدار زیادی کوچک می‌شود (۶).



شکل ۱. مقایسه یک مغز طبیعی در سمت چپ با یک مغز فرد مبتلابه آلزایمر در سمت راست (منبع: انجمن آلزایمر[6]).

۱ Alzheimer's Disease (AD)
۲ Neurodegenerative Disease (NDD)
۳ Dementia
۴ Hippocampus
۵ Entorhinal Cortex: بخشی از لوب گیجگاهی یا هیپوکامپ است.
۶ Alzheimer's Association

از آنجا که مراحل بیماری آلزایمر می‌تواند به‌تدریج با کارهای روزمره تداخل پیدا کند و در مراحل انتهایی، فرد برای انجام فعالیت‌های ضروری به دیگران نیاز پیدا می‌کند و همچنین با توجه به آمار رو به افزایش مبتلایان، این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است.

با افزایش سن جمعیت، بیماری آلزایمر تأثیر بیشتری بر سلامت عمومی جامعه می‌گذارد و بار اقتصادی بالایی بر جامعه وارد می‌آورد. تا به امروز، هیچ روشی برای درمان قطعی بیماری آلزایمر شناخته نشده است.

با این حال می‌توان با کمک روش‌های درمانی مختلف، سیر پیشرفت این بیماری را، به‌خصوص در مراحل خفیف تا متوسط کند کرد.

داروهای زیادی کشف شده‌اند که می‌توانند با تأثیر بر رسوبات آمیلوئید، سیر پیشرفت بیماری را کند کنند. در کنار داروها، می‌توان از روش‌های درمانی دیگری هم برای کند کردن پیشرفت بیماری و بهبود علائم کمک گرفت.

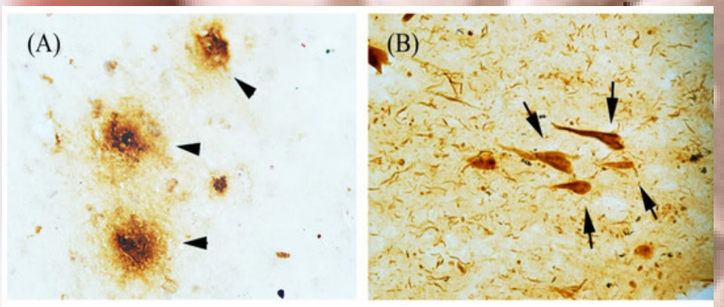
در ادامه با علل ایجاد بیماری آلزایمر، علائم بیماری، بروز و شیوع، عوامل خطر، مراحل بیماری و روش‌های درمانی آن آشنا خواهیم شد.

علت بیماری آلزایمر

تاکنون علت بیماری آلزایمر به‌طور کامل شناسایی نشده است.

به نظر می‌رسد فرضیه آبشار آمیلوئیدی اصلی‌ترین علت برای وقوع این بیماری را شرح بدهد (۳). دانشمندان معتقدند عدم تعادل بین تولید و پاک‌سازی پروتئین‌های آمیلوئید بتا در مغز و متعاقب آن اختلال در عملکرد سیناپسی و تحلیل رفتن نورون‌ها، عامل اصلی اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر حافظه بوده و قدرت تکلم، اخلاق و خصوصیت فرد و شناخت را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد (۵).

در ادامه تغییرات متابولیک، عروقی و التهابی از اجزای اصلی روند بیماری هستند و در نهایت نیز این روند به مرگ ختم می‌شود (۲). اولین مرحله بیماری آلزایمر (فاز سلولی) به‌موازات تجمع آمیلوئید بتا اتفاق می‌افتد و باعث پاتولوژی پروتئین تاو[7] می‌شود؛ به این معنا که در این مرحله تاو، منجر به ایجاد آسیب می‌شود (۲).



شکل ۲. تصویر میکروسکوپ نوری از سیتوپلاسم سلول‌های هیپوکامپ فرد مبتلابه آلزایمر که رنگ‌آمیزی شده است. این تصویر پلاک‌های آمیلوئید بتا (A) و تجمعی از پروتئین‌های تاو (B) را نشان می‌دهد (۷).

پلاک‌های آمیلوئیدی از تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا تشکیل شده‌اند که خود از یک پروتئین مادر به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید[8] مشتق می‌گردند.

سه نوع آنزیم سکرتاز (آلفا، بتا و گاما) پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را به اجزای محلول تجزیه می‌نمایند. در صورت شکست نامناسب این پروتئین توسط آنزیم‌های سکرتاز بتا و گاما، پروتئین‌های آمیلوئید بتای نامحلول تشکیل می‌شوند که در مغز تجمع یافته و منجر به تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، سمیت مغزی و مرگ سلولی می‌گردند. رشته‌های درهم‌تنیده داخل نورونی، متشکل از رشته‌های حاوی فرم فسفریله پروتئین‌های تاو هستند. پروتئین‌های تاو به‌طور طبیعی حاوی مولکول‌های فسفات هستند.

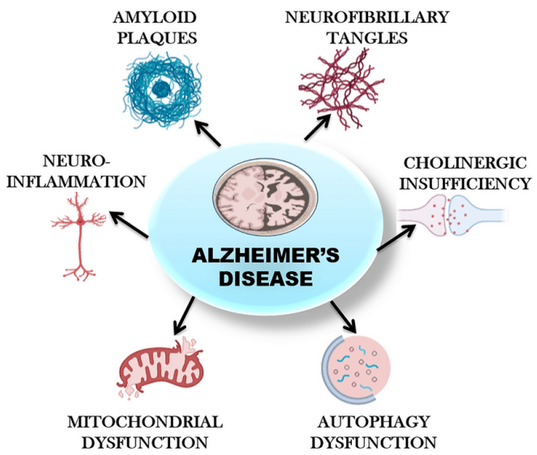
در بیماری آلزایمر، این پروتئین‌ها بیش از اندازه فسفریله می‌شوند و این امر منجر به پیچ خوردن آن‌ها اطراف یکدیگر و تشکیل کلاف های نامحلول می‌گردد و در نتیجه این اتفاق، حضور ماکروفاژها و سلول‌های تک هسته‌ای در قشر مغز و فعال شدن میکروگلیاها[9] در پارانشیم، زوال عقل و آتروفی[10] قشر پیشانی_گیجگاهی به وجود می‌آید (۳). در نهایت تغییراتی که در برش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود و مواردی که گفته شد، با یکدیگر منجر به کاهش قدرت سیناپسی یا حتی از بین رفتن سیناپس و تخریب عصبی می‌شوند (۲).

۷ Tau
۸ Amyloid Precursor Protein (APP)
۹ میکروگلیاها بخشی از جمعیت سلول‌های گلیایی هستند که آن‌ها نیز جزء سلول‌های دستگاه عصبی مرکزی به شمار می‌آیند.
۱۰ Atrophy به معنای نابودی و تجزیه است.

به‌عبارت دیگر با افزایش سن، سلول‌های ایمنی مغز به نام سلول‌های گلیال فعال‌تر شده و تولید پروتئین‌های بتا و تاو را افزایش می‌دهد. افزایش این پروتئین‌ها از نشانه‌های بیماری آلزایمر هستند (۸). شایان ذکر است خطر ابتلا به بیماری آلزایمر ۶۰ تا ۸۰درصد به عوامل وراثتی وابسته است. در حال حاضر شناسایی شده است که آلل‌های آپولیپوپروتئین E[11] (APOE) قوی‌ترین ارتباط را با این بیماری دارند (۱).

همچنین التهاب عصب یک فاکتور مهم به‌عنوان عامل ایجادکننده بیماری است. احتمالا تولید پلاک‌ها و رشته‌های درهم‌تنیده تا حدودی در ارتباط با فرآیند التهاب ناشی از افزایش سن رخ می‌دهد. تولید پلاک‌ها و رشته‌های درهم‌تنیده خود موجب بروز التهاب شده و منجر به تسریع تشکیل پلاک‌های بعدی و زوال شناخت می‌گردند (۳).

بنابراین به‌طور کلی پلاک‌های آمیلوئید بتا و تاو هایپر فسفریله عمده‌ترین عوامل هستند اما التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، نارسایی کولینرژیک[12]، اختلال عملکرد میتوکندری و اختلال عملکرد اتوفاژی هم در آن نقش مهمی دارند (۹).



شکل ۳. عوامل متعددی که باعث پیشروی بیماری آلزایمر می‌شوند (۹).

از طرفی دیگر برخی عوامل محیطی و اکتسابی نیز خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهند (۸). در یک آنالیز آماری، یک‌سوم از موارد شناخته‌شده بیماری عواملی همچون بیماری دیابت، فشارخون بالا، چاقی، عدم فعالیت فیزیکی، افسردگی، سیگار کشیدن و سطح تحصیلات پایین به‌عنوان عوامل خطر مستعدکننده فرد برای ابتلا به بیماری آلزایمر گزارش شده‌اند (۳).

شایان ذکر است که بی‌خوابی و کمبود خواب، التهاب مغز و اختلال در امواج مغزی همگی با بیماری آلزایمر مرتبط هستند، اما تعاملات بین آن‌ها تاکنون بررسی نشده است. به‌طور مستقل، اختلال خواب با آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر در مغز مرتبط است و مطالعات ارتباط بین اختلال خواب و التهاب را نشان داده‌اند.

التهاب مغز با اثر بر روی پروتئین‌های تاو، منجر به نقص در ظرفیت مغز برای ایجاد دوک‌های خواب[13] می‌شود که به اختلال حافظه در افراد مسن کمک می‌کند. طبق تحقیقات انجام‌شده توسط Bryce Mander و همکارانش یکی از نشانه‌های افرادی که در معرض بیماری آلزایمر هستند، اختلال در ایجاد دوک‌های خواب است.

هنوز دلیل این اتفاق، اختلالات پیش آمده در دوک‌های خواب و ارتباط آن با اختلال حافظه در افراد مسن به‌طور قطعی مشخص نیست. برای پی بردن به ارتباط بین آن‌ها، در یک مطالعه ۵۸ فرد بالغ بدون اختلال شناختی در ۵۰ و ۶۰ سالگی توسط این تیم تحقیقاتی بررسی شدند. همه آن‌ها سابقه آلزایمر در والدین یا یک عامل خطر ژنتیکی برای آن داشتند، اما هیچ‌یک از آن‌ها پلاک بتا آمیلوئید یا تاو نوروفیبریلاری نداشتند.

خواب یک‌شبه با استفاده از الکتروانسفالوگرافی با چگالی بالا برای ترسیم بیان امواج مغزی در طول خواب ثبت شد و حفظ حافظه در طول شب موردارزیابی قرار گرفت.

با انجام این آزمایش، محققان دریافتند که فعال شدن

۱۱ Apolipoprotein E: پروتئینی است که در متابولیسم چربی‌ها نقش دارد. این پروتئین در بیماری‌های آلزایمر و قلبی عروقی دخیل است.

۱۲ به مجموعه قسمت‌هایی که از استیل کولین استفاده می‌کنند یا تحت‌تأثیر آن قرار می‌گیرند کولینرژیک می‌گویند.

۱۳ Sleep Spindle: الگویی از امواج مغزی که در طول خواب رخ می‌دهد. دوک‌های خواب توسط الکتروانسفالوگرافی شناسایی می‌شود که فعالیت الکتریکی مغز را اندازه می‌گیرد و ثبت می‌کند.

دو نوع سلول گلیال – میکروگلیا و آستروسیت‌ها که باعث التهاب مغز می‌شوند با اختلال در بیان دوک‌های خواب سریع مرتبط است.

این واقعیت که این روابط در افراد بدون تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا یا گره‌های نوروفیبریلاری[14] شناسایی شد، نشان می‌دهد که کمبود خواب و التهاب ممکن است یکی از اولین علائم هشداردهنده بیماری آلزایمر باشد (۸).

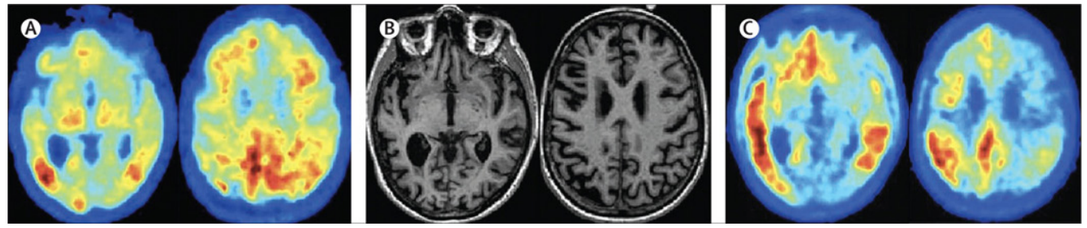
یک پژوهش جدید که توسط زهرا خوشکام و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام شده است، نقش ذرات معلق با قطر کوچک‌تر یا مساوی ۲/۵میکرومتر ($PM_{2.5}$) که قابلیت اکسایشی بسیار بالا و توانایی القای استرس اکسیداتیو دارند را در رده سلولی نوروبلاستومای انسانی نشان داده است.

نتایج نشان می‌دهد ذرات معلق بروز بیماری‌های زوال عقل مانند آلزایمررا افزایش می دهد ؛ چراکه ذرات $PM_{2.5}$ باعث افزایش بیان آنزیم بتا سکرتاز به‌عنوان یکی از آنزیم‌های اصلی در افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز می‌شود (۱۰).

علائم و نشانه‌های بالینی

در شکل ۴ طیف بالینی بیماری آلزایمر به‌خوبی نشان داده شده است. مورد A (تصویر B-PET[15])، بیماری آلزایمری را نشان می‌دهد که به‌صورت ارثی ایجاد شده است و آزمایش‌های بالینی مرتبط با آن به‌صورت ژنتیکی تعیین می‌شود . این نوع از بیماری نوع غالب آن است و بیشتر مطالعات جهانی برای پیشگیری از بروز این نوع از بیماری انجام‌شده است. مورد B (تصویر MRI) یک نوع زبانی از بیماری آلزایمر را نشان می‌دهد که معمولا در سنین پایین‌تر (زیر ۷۰ سال) رخ می‌دهد. این نوع از بیماری نشان‌دهنده مشکل در تشخیص بیماری آلزایمر، در افرادی است که مشکلات حافظه، اولین و برجسته‌ترین ویژگی برایشان نیست.

مورد C (تصویر Tau-PET) یک نوع فراموشی معمولی است که بیشتر در بیماران بالای ۷۰ سال دیده می‌شود و جمعیت رو به رشد مبتلابه بیماری آلزایمر و زوال عقل را نشان می‌دهد .



شکل ٤. اسکن مغز و تصویربرداری پیشرفته از مغز سه فرد مختلف (توضیحات تکمیلی در متن) (۲).

تشخیص بالینی بر اساس معیارهای تعریف‌شده توسط مؤسسه ملی اختلالات عصبی و ارتباطی و سکته مغزی[16] و انجمن بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط با آن[17]، از طریق یک رویکرد بیولوژیکی که توسط کارگروه بین‌المللی[18] و تلاش‌های متعاقب آن توسط مؤسسه‌های دیگر ایجاد شد.

این معیارها برای طبقه‌بندی بیماری آلزایمر، صرفاً از ترکیب بیولوژیکی نشانگرهای زیستی استفاده می‌کند. در ابتدا تشخیص بیماری آلزایمر به مرحله زوال عقل محدود شده بود، اما امروزه درجه‌های مختلفِ بیماری آلزایمر به‌طور کامل شناسایی‌شده و صرفاً به زوال عقل محدود نمی‌شود. فرد مبتلابه زوال عقل دیگر فردی کاملا مستقل و دارای اختیار نیست و این از دست دادن استقلال، ویژگی اصلی است که زوال عقل را از اختلالات شناختی خفیف متمایز می‌کند (۲).

۱۴ Neurofibrillary Tau: توده‌ای پروتئینی از جنس پروتئین تاو

۱۵ اسکن PET تصویربرداری است که از مواد رادیواکتیو برای تشخیص انواع بیماری‌ها استفاده می‌کند.

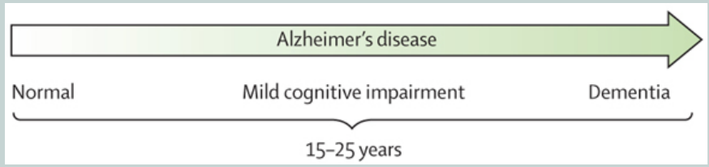
۱۶ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

۱۷ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

۱۸ International Working Group (IWG)

بروز و شیوع

در سال ۲۰۱۸، سازمان بین‌المللی بیماری آلزایمر شیوع زوال عقل را حدود ۵۰میلیون نفر در سراسر جهان تخمین زد که دوسوم بیماران در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط زندگی می‌کنند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ این تعداد ۲ برابر شود . شکل ۵ نشان‌دهنده این است که بیماری آلزایمر یک روند زنجیره‌ای دارد.
فلش موجود در تصویر به تداوم بیماری آلزایمر اشاره می‌کند که در یک دوره ۱۵ تا ۲۵ساله امتداد دارد. در ابتدای آن پاتولوژی بیماری آلزایمر می‌تواند بدون هیچ علامتی آشکار شود و فرد رفتاری کاملا طبیعی از خود بروز دهد . با ادامه روند بیماری به‌مرور اختلالات شناختی خفیف بروز می‌کند و در پایان این مسیر، در مدت زمان طولانی به زوال عقل ختم می‌شود؛ اما نکته قابل‌توجه این است که لزوما هر بیمار این مسیر را دنبال نمی‌کند (۲).



شکل ۵. تداوم بیماری آلزایمر در یک دوره ۱۵ تا ۲۵ساله و علائم آن (۲)

عوامل خطر زوال عقل و بیماری آلزایمر[19]

قوی‌ترین عوامل خطر برای بیماری آلزایمر، سن بالا (بالای ۶۵ سال) و داشتن حداقل یک آلل APOE است. زنان بیشتر از مردان در معرض ابتلا به بیماری آلزایمر هستند (به‌ویژه پس از سن ۸۰ سالگی).
زنان علیرغم داشتن بار آمیلوئید بتای مشابه، احتمال دارد که بار تاو بیشتری داشته باشند. علاوه بر این، عوامل خطر قلبی عروقی و سبک زندگی ناسالم با افزایش خطر زوال عقل مرتبط است، اما شواهد نشان می‌دهد که عوامل خطر قلبی عروقی خطر آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر را که توسط نشانگرهای زیستی مایع مغزی نخاعی یا PET اندازه‌گیری می‌شود، افزایش نمی‌دهد .
کمیسیون پیشگیری از زوال عقل Lancet تخمین زده است که ۱۲ عامل خطر هستند که روی هم تقریبا ۴۰درصد از خطر هر نوع زوال عقل را تشکیل می‌دهند. این تخمین‌ها نشان می‌دهند که پیشگیری از اهمیت زیادی برخوردار است. در واقع می‌توان گفت که با سبک زندگی سالم و درست می‌توان تا حدودی از احتمال ابتلا به این بیماری کاست (۲).

مراحل بیماری آلزایمر

روند بیماری آلزایمر را معمولاً در سه مرحله توصیف می‌کنند که در خصوص مشکلات شناختی و کارکردی، الگویی پیش‌رونده دارد. این سه مرحله عبارتند از: اولیه یا خفیف، میانه یا متوسط و آخر یا شدید (۶).

● مرحله اولیه[20]

دانشمندان این مرحله از بیماری آلزایمر را تحت عنوان مرحله سلولی نام می‌برند.
تغییرات در نورون‌ها، میکروگلیا و آستروگلیا[21] باعث پیشرفت بیماری قبل از مشاهده اختلالات شناختی می‌شود. التهاب عصبی، تغییرات در عروق، سال‌خوردگی و اختلال در عملکرد سیستم گلیمفاتیک[22] بعد از تجمع آمیلوئید بتا یا به‌موازات آن در این مرحله بیماری اتفاق می افتد (۲). در افراد مبتلا به آلزایمر، نقص افزاینده یادگیری و حافظه در نهایت منجر به تشخیص قطعی بیماری می‌شود.
در درصد کمی از مبتلایان، مشکلات در زبان، کارکردهای اجرایی، ادراک یا انجام حرکات شاخص‌تر از مشکل حافظه هستند. آلزایمر تمام قابلیت‌های حافظه را به یک اندازه تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

۱۹ Risk factors for dementia and Alzheimer's disease
۲۰ Preclinical Phase
۲۱ Astroglia: سلولی ستاره‌ای شکل است که تغذیه و حفاظت سلول‌های عصبی را بر عهده دارد.
۲۲ سیستم گلیمفاتیک (Glymphatic) به سیستمی اشاره دارد که در دفع مواد زائد مغزی (از جمله آمیلوئید) نقش دارد. این سیستم به‌طور عمده هنگام خواب فعالیت خود را انجام می‌دهد.

خاطرات قدیمی‌تر از زندگی فرد، آموخته‌ها، حافظه رویدادی[23]، حافظه معنایی[24] و حافظه ناآشکار[25] آسیب نسبتاً کمتری می‌بینند. مشکلات زبانی در این بیماری عمدتا به شکل کاهش دایره واژگان بروز می کند و منجر به ضعف در مهارت‌های شفاهی و کتبی زبان می‌شود. در این مرحله با پیشرفت بیماری، مبتلایان آلزایمر اغلب می‌توانند بسیاری از کارها را به‌طور مستقل انجام بدهند، اما در فعالیت‌هایی که نیازمند توانایی شناختی بالاست، ممکن است نیاز به کمک یا نظارت داشته باشند.

● مرحله میانه[26]

زوال پیش‌رونده کارکردهای مغز باعث می‌شود که بیمار بعد از مدتی دیگر قادر نباشد رایج‌ترین کارهای روزمره را انجام بدهد. طی این مرحله، مشکلات حافظه بدتر می‌شود و ممکن است بیمار اقوام نزدیک خود را نشناسد. نقص حافظه بلندمدت نیز در این مرحله آغاز می‌شود. تغییرات رفتاری و روانی–روانشناختی بیمار مشهودتر می‌شود که رایج‌ترین نشانه‌های آن سرگردانی، کج‌خلقی، زودرنجی، تغییرات عاطفی، برون‌ریزی‌های ناگهانی، پرخاشگری یا مقاومت در برابر مراقبت دیگران است.
بیمار درک نسبت به پیشرفت بیماری و محدودیت‌های ناشی از آن را از دست می‌دهد و ممکن است بی‌اختیاری ادرار ایجاد شود.

● مرحله آخر[27]

در مرحله نهایی و شدید آلزایمر، بیمار کاملاً به مراقبان خود وابسته می‌شود. در این مرحله بیمار توان سخن گفتن را از دست می‌دهد. علیرغم از بین رفتن توانایی‌های زبانی، اغلب بیماران می‌توانند سیگنال‌های عاطفی را دریافت کرده و بازگردانند. بیمار در نهایت قادر نخواهد بود حتی ساده‌ترین کارها را به‌طور مستقل انجام بدهد؛ توده عضلات و توانایی‌های حرکتی بیمار به حدی کاهش پیدا می کند که بیمار زمین‌گیر می‌شود و قادر به تغذیه نیست.
علت مرگ در این مرحله از بیماری اغلب خود بیماری آلزایمر نیست بلکه عاملی بیرونی (مثل عفونت زخم بستر یا سینه پهلو) باعث آن می‌شود(۱۱).

درمان‌ها

همان طور که پیش‌تر گفته شد، بیماری آلزایمر درمان قطعی ندارد. بااین‌وجود ، به‌منظور کاهش علائم و به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری، داروهایی شیمیایی توسط پزشک معالج تجویز می‌شود. علاوه بر دارودرمانی، تغییرات سبک زندگی نیز در درمان بیماری مؤثر است. به‌عنوان مثال، پزشک معالج ممکن است مجموعه‌ای از راهبردها مثل تمرکز روی کارها، استراحت کافی در روز و آرامش داشتن به‌منظور کمک به بیمار و نزدیکان او پیشنهاد کند.

■ درمان‌های غیردارویی

در سال ۲۰۱۹، WHO اولین دستورالعمل برای کاهش خطر زوال عقل را منتشر کرد. این دستورالعمل‌ها شامل مواردی از جمله رعایت رژیم غذایی مناسب به‌خصوص در جهت داشتن فشارخون و قند خون نرمال، تناسب اندام و عدم چاقی، خواب کافی، عدم مصرف دخانیات و الکل، فعالیت بدنی کافی و... است.
همچنین در مطالعه‌ای جهانی با نام Finnish FINGER که اولین کارآزمایی در مقیاس بزرگ بود که به‌صورت تصادفی کنترل می‌شد، ثابت شد که این سبک زندگی می‌تواند خطر ابتلا به اختلالات شناختی را بین افراد در معرض خطر کاهش دهد.
این نتایج بیشتر این ایده را برجسته می‌کند که آنچه برای قلب خوب است برای مغز نیز مفید است. در این مطالعه تأثیرات تغذیه متعادل و سالم، ورزش بدنی، تمرینات جسمی و فعالیت‌های اجتماعی و شرایط عروقی و متابولیک موردبررسی قرار گرفت. در بسیاری از کارآزمایی‌های جهانی FINGERS، مطالعات فرعی بر روی نشانگرهای زیستی تمرکز می‌کنند که نقش آن‌ها در میان افراد در معرض خطر را بیشتر روشن می‌کند (۲).

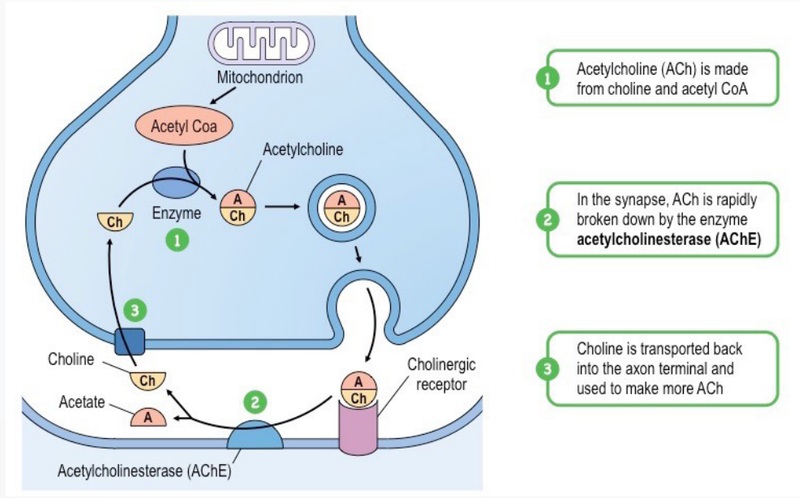
۲۳ حافظه رویدادی یا همان حافظه اپیزودیک به نوعی از حافظه در انسان اشاره دارد که تجربه‌های ویژه شخصی را ذخیره می‌کند.
۲۴ حافظه معنایی نوعی از حافظه در انسان است که اطلاعات واقعی را ذخیره می‌نماید.
۲۵ حافظه در مورد نحوه انجام کارها مثلاً استفاده از قاشق و چنگال یا نوشیدن از لیوان
۲۶ Mild to Moderate
۲۷ Severe

■ درمان‌های دارویی

در حال حاضر چهار درمان دارویی برای بیماری آلزایمر وجود دارد که همگی بیش از یک دهه گذشته تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت نموده‌اند. از بین این چهار دارو، خط اول درمان، داروهای مهارکننده آنزیم استیل کولین استراز[۲۸] شامل داروهای دونپزیل[۲۹]، ریواستیگمین[۳۰] و گالانتامین[۳۱] هستند. چنین داروهایی با مهار آنزیم استیل کولین استراز غلظت استیل کولین که انتقال‌دهنده عصبی مسئول عملکرد شناختی و حافظه است را در مغز افزایش می‌دهند.

از آنجا که این دسته دارویی سرعت پیشرفت اختلال شناختی را کاهش می‌دهد، برای درمان دمانس در بیماران مبتلابه آلزایمر تأییدیه گرفته‌اند (۳). جدیدترین دارویی که تأییدیه FDA را در سال ۲۰۲۱ برای درمان بیماری آلزایمر گرفته است، داروی آدوکانوماب[۳۲] با نام تجاری Aduhelm است.

این دارو یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که در آزمایشگاه مهندسی‌شده تا به مولکول آمیلوئید که در مغز افراد مبتلابه آلزایمر پلاک تشکیل می‌دهد، بچسبد. بیشتر محققان باور دارند که پلاک‌ها ابتدا تشکیل می‌شوند و به سلول‌های مغزی آسیب می‌رسانند، باعث ایجاد پیچ‌وخم‌های تاو در داخل آن‌ها می‌شوند و سلول‌ها را از بین می‌برند. هنگامی که آدوکانوماب به پلاک بچسبد، سیستم ایمنی بدن وارد عمل شده و پلاک را خارج می‌کند، چراکه فکر می‌کند پلاک یک مهاجم خارجی است (۱۲). همچنین امروزه نشانگرهای زیستی جدید شامل اسکن PET و سنجش پلاسما برای آمیلوئید بتا و تاو فسفریله برای استفاده بالینی و تحقیقاتی نوید بخش است (۲).



شکل ٦. ترشح و باز جذب استیل کولین (١٤)

۲۸ Asetylcholine Sterase: استیل کولین استراز آنزیم تجزیه‌کننده استیل کولین برای پایان دادن به حرکت عضلات است. از طرفی بالا رفتن سطح این آنزیم باعث تخریب بیش از حد استیل کولین در نهایت باعث اختلالات شناختی می‌شود (۱۳).

۲۹ Donepezil

۳۰ Rivastigmine

۳۱ Galantamine

۳۲ Aducanumab

با تمام این تفاسیر، هر چند اکثر داروهای موجود در بازار و حتی داروهای در حال توسعه برای درمان آلزایمر پروتئین آمیلوئید را هدف قرار می‌دهند، اما بسیاری از این داروهای ضدآمیلوئیدی اثربخشی کافی برای کنترل بیماری ندارند.

آنتی‌بادی‌ها ممکن است روند پیشرفت بیماری را کند کنند، اما قادر به متوقف سازی پیشروی فرآیندهای دژنراتیو نیستند. در رویکرد هدف‌گیری آمیلوئید، مشکل اصلی این است که درمان بر تمام سلول‌های مغز به‌صورت یکسان اثر می‌گذارند؛ در حالی که تحقیقات جدید حاکی از این است که برخی از سلول‌های مغزی نسبت به فرآیندهای نورودژنراتیو و AD آسیب‌پذیرترند. رویکردی که در تحقیقات جدید اتخاذ شده، این سلول‌های آسیب‌پذیر را هدف قرار می‌دهد. طبق آخرین تحقیقات سال ۲۰۲۲، دانشمندان بر این باورند که داروی جدیدی برای درمان بیماری آلزایمر کشف کرده‌اند. این دارو از طریق مهار نوروتوکسینی که محرک فرآیندهای دژنراتیو در مغز است، عمل می‌کند. این دارو (NBP14) که توسط شرکت بیوتکنولوژی Neuro–Bio ساخته شده است، از آسیب سلولی ناشی از نوروتوکسین T14 جلوگیری می‌کند. تحقیقات فعلا روی حیوانات مدل انجام گرفته است (۱۵).

در نهایت باید گفت که به علت پیچیدگی بیماری آلزایمر، درمان‌های حال حاضر تنها در کنترل علامت‌های بالینی کمک‌کننده بوده و پیشرفت بیماری را با تأخیر مواجه می‌نمایند. مطالعات بالینی جدید در مورد علت‌ها، روند بیماری، عوامل خطر و غیره با ارائه داده‌های جدید، در حال تغییر دادن شیوه درمان بیماری آلزایمر هستند.

امروزه طبقه‌بندی تشخیصی و پایه‌های پاتولوژیک بیماری با تصویربرداری مولکولی انجام می‌شود که امکان تجسم جزئیات ساختارها و تجمع پروتئین منطقه‌ای را فراهم می‌کند. به دنبال این پیشرفت‌ها، بینش‌هایی در مورد کاهش خطر، پیشگیری اولیه و ثانویه، رویکردهای غیردارویی و دارویی ارائه شده است که درمان، کنترل و حتی پیشگیری از این بیماری را بسیار راحت‌تر از پیش کرده است.

آیا آبله میمونی می‌تواند به یک بیماری همه‌گیر تبدیل شود؟

سیده نرجس تافته
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

تا نیمه دوم قرن بیستم، آبله یک بیماری بسیار کشنده برای بشر بود. از ۱۸۵۰ تا ۱۹۷۹ حدود ۱ میلیارد انسان در اثر عفونت آبله از بین رفتند. در طی این دوره، برنامه واکسیناسیون جهانی پخش ویروس آبله را کاهش داد. در واقع اولین واکسن تجویز شده در پزشکی، علیه بیماری آبله بود. این واکسن‌ها حاوی ویروس آبله بیماری‌زا بودند که از خشک شدن پوسچول[1]های برداشت شده از افرادی با بیماری ملایم ایجاد می‌شدند.

مقدار کمی از این ماده با شیوه استنشاقی یا خراش پوستی در بازو به افراد سالم داده شد که به این پدیده واریولاسیون گفته می‌شود. این روش به‌طور گسترده در قرن هجده مورداستفاده قرار گرفت، اما با وجود موفقیت آمیز بودن آن در بسیاری از موارد، موجب بیماری و مرگ ۱درصد افراد می‌شد. ادوارد جنر ادعا کرد ویروس واکسینیا که از حیوانات آلوده به این ویروس گرفته می‌شود، می‌تواند به‌عنوان واکسن آبله مورداستفاده قرار گیرد.

به این ترتیب ابداع جنر، کار ایمن سازی علیه آبله را آسان‌تر نمود. فقط دو بار ایمن شدن با ویروس واکسینیا با بیماری آبله انسانی مقابله می‌کند. این ویروس با ویروس آبله انسانی دارای آنتی‌ژن‌های مشترک است و از همین جهت واکسن جنر توانست منجر به ریشه کنی آبله در قرن بیست شود (۱). به این ترتیب در سال ۱۹۷۹ ویروس آبله به‌عنوان ویروس ریشه کن شده در جهان مطرح گردید و ۴۰ سال یا بیشتر است که واکسیناسیون در کشورهای مختلف متوقف شده است.

ریشه کن شدن آبله به دلیل آرام بودن سرعت جهش و تغییرات ژنتیکی و است. مهم‌تر آنکه ویروس آبله فقط انسان را درگیر می‌کند و ذخایری از ویروس در حیوانات وجود ندارد که مانع ریشه کنی آن شود[2] (۱,۲). یکی از پاکس ویروس‌های دیگر که باعث عفونت در انسان می‌شود ویروس آبله میمون[3] (MPXV) است.

آبله میمون یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان است (۳)، که بر خلاف آبله انسانی توسط پستانداران و جوندگان حمل می‌شود (۴). ویروس آبله میمون اولین بار در سال ۱۹۵۹ به‌عنوان شیوع یک بیماری آبله مانند در میمون‌های آمایشگاهی کپنهاگ گزارش شد (۳). در ابتدا ویروس فقط حیوانات را تحت‌تأثیر قرار می‌داد (۵). اولین مورد MPXV انسانی در تاریخ پزشکی، زمانی شناسایی شد که در سال ۱۹۷۰، یک کودک نه ماهه در بیمارستان Basankusu در جمهوری دموکراتیک کنگو بستری شد.

این پسر یک بیماری آبله مانند داشت که از آن ویروس MPXV مانند جدا شد (۳). از آن زمان به‌جز شیوع آبله میمون در ایلینوی، ایندیانا و ویسکانسین در سال ۲۰۰۳، تمام موارد در غرب و مرکز آفریقا رخ داده است (۶). به‌عبارتی ویروس آبله میمون در غرب و مرکز آفریقا اندمیک[4] شده است. با این حال ممکن است این ویروس در محل‌های دیگر نیز شیوع پیدا کند (۵). از آن زمان تاکنون چندین هزار مورد آبله میمون در پانزده کشور مختلف تأیید شده است که یازده مورد آن در کشورهای آفریقایی بوده است (۳). در ماه می ۲۰۲۲ شیوع آبله میمون در چندین کشور در اروپا و آمریکای شمالی رخ داد (۵).

این اولین باری است که موارد متعدد ابتلا به‌طور همزمان درکشورهای اندمیک، غیراندمیک و متفاوت از نظر منطقه جغرافیایی گزارش می‌شود (۷).

آبله میمون به آسانی کووید-۱۹ گسترش نمی‌یابد، قدرت سرایت و نرخ مرگ ومیر بسیار کمتری دارد، اما در هر حال نیاز به آگاهی از آبله میمون به‌عنوان یک عفونت در حال ظهور وجود دارد (۵).

خانواده Poxviridae

پاکس ویروس‌ها متعلق به خانواده Poxviridae هستند. یک خانواده بزرگ و متنوع از ویروس‌های DNA دو رشته‌ای خطی که در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌شوند. ویروس‌های آبله دارای ساختارهای آجری یا بیضی شکل با اندازه‌گیری ۲۰۰ تا ۴۰۰نانومتر در هنگام مشاهده با میکروسکوپ الکترونی هستند. گستره وسیع میزبانی از ویروس آبله و همچنین تکامل موفقیت آمیز آن‌ها، تا حدی به دلیل دستکاری و تعدیل پاسخ‌های ایمنی میزبان است. ویروس‌های آبله را ویروس‌های باستانی نیز می‌نامند زیرا در حشرات، خزندگان، پرندگان و پستانداران یافت شده‌اند.

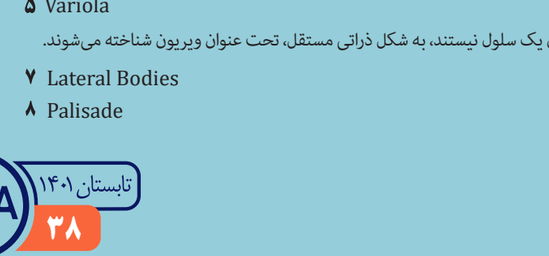
این خانواده بر اساس میزبان حیوانی خود به دو زیرخانواده به نام‌های Chordopoxvirinae و Entomopoxvirinae تقسیم می‌شوند. زیرخانواده اول به‌عنوان آلوده‌کننده مهره داران شناخته شده است و به هجده جنس از جمله ویروس اورتوپوکس متمایز می‌شوند (۳).

از اعضای این جنس که برای انسان بیماری زا است می‌توان به ویروس انسانی واریولا[5]، ویروس آبله گاوی، ویروس آبله شتر، ویروس واکسینیا و ویروس آبله میمون اشاره کرد (۴).

مورفولوژی و تکثیر ویروس آبله میمون

ویروس آبله میمون، یکی از بزرگترین و پیچیده‌ترین ویروس‌ها به حساب می‌آید. MPXV به اندازه‌ای بزرگ است که می‌توان آن را از طریق میکروسکوپ نوری تشخیص داد و ساختار و فراساختار آن از طریق میکروسکوپ الکترونی مشخص می‌شود. ویریون[6] این ویروس از چهار عنصر اصلی تشکیل شده است: هسته، دو جسم کناری[7]، غشای خارجی و پوشش لیپوپروتئین خارجی.

هسته مرکزی حاوی DNA دو رشته‌ای ویروسی و فیبریل‌های هسته است و توسط لایه‌ای محکم از ساختارهای میله‌ای شکل که به‌عنوان لایه پالیزید[8] شناخته می‌شوند احاطه شده است. غشای خارجی که از رشته‌های سطحی زیادی تشکیل شده است، هسته مرکزی، لایه پالیزید و دو جسم کناری را کنار هم قرار داده و آن‌ها را احاطه کرده است (۸).



شکل ۱. تصویر شماتیک یک ویروس آبله (۸)

چرخه تکثیر ویروس‌های آبله در سیتوپلاسم سلول میزبان رخ می‌دهد. ویروس‌های خانواده پاکس با یک فرآیند چند مرحله‌ای وارد سلول‌ها می‌شوند که شامل اتصال، همی‌فیوژن[9] و وارد شدن هسته ویروس به سیتوپلاسم است. ویروس به محض ورود به سیتوپلاسم، پروتئین‌های ویروسی از پیش ساخته شده و عوامل آنزیمی را آزاد می‌کند که دفاع سلولی را از کار می‌اندازد (۸).

بررسی دقیق ویروس آبله میمون و پیش نیاز هر درمانی برای آن، علاوه بر آشنایی با ساختار ویروس نیازمند داشتن اطلاعاتی از جمله چگونگی انتقال است که در ادامه به آن می‌پردازیم.

---

۱ راش‌های پوستی که از نشانه‌های بیماری آبله است، پس از مدتی تبدیل به چرکدانه یا پوسچول‌های (pustules) حاوی ویروس می‌شود (۱).

۲ شایان ذکر است پس از آن، منابع ذخیره ویروس آبله در دو آزمایشگاه سازمان بهداشت جهانی در پی توافق بین المللی تخریب شدند اما ذخیره این ویروس هنوز در آزمایشگاه‌های آمریکا و روسیه نگهداری می‌شود (۶).

۳ Monkeypox Virus

۴ اندمیک یعنی ویروس در یک منطقه خاص شایع است (۵).

۵ Variola

۶ ویروس‌ها زمانی که هنوز در درون سلول میزبان قرار نگرفته، یا در حال آلوده کردن یک سلول نیستند، به شکل ذراتی مستقل، تحت عنوان ویریون شناخته می‌شوند.

۷ Lateral Bodies

۸ Palisade

۹ Hemifusion: هم‌جوشی جزئی

راه‌های انتقال

دو راه ممکن برای انتقال MPXV انتقال از حیوان به انسان و انتقال از انسان به انسان است (۳،۹).
انتقال از انسان به انسان می‌تواند در اثر تماس نزدیک با ترشحات تنفسی، ضایعات پوستی فردِ مبتلا یا اشیای آلوده ایجاد شود. انتقال از طریق ذرات تنفسی معمولاً مستلزم تماس طولانی مدت چهره به چهره است.
در هر حال تماس فیزیکی یک عامل شناخته شده برای انتقال است.
انتقال همچنین می‌تواند از طریق جفت از مادر به جنین اتفاق بیفتد (۹). گزارش شده است که کلاد حوضه کنگو (کلاد آفریقای مرکزی) بدخیم‌تر از کلاد آفریقای غربی است و در نتیجه سهم بیشتری در انتقال بین انسانی دارد (۳).
انتقال از حیوان به انسان که به‌عنوان انتقال مشترک بین انسان و دام نیز شناخته می‌شود، از طریق تماس مستقیم با هر یک از میزبان‌های طبیعی ویروسی یا مصرف گوشت این میزبان‌ها رخ می‌دهد. علاوه بر این، انتقال مشترک بین انسان و دام می‌تواند از طریق تماس مستقیم با خون، مایعات بدن، ضایعات پوستی یا مخاطی حیوانات آلوده رخ دهد (۳،۹).

تشخیص

افتراق بیماری آبله میمون از آبله، آبله مرغان، سرخک، گال و سایر عفونت‌های باکتریایی پوستی حائز اهمیت است (۹). به طرق گوناگونی می‌توان این بیماری را تشخیص داد که به شرح زیر است:

■ **روش‌های ژنتیکی:** این روش شامل استفاده از PCR[10] یا RT-PCR[11] است و باید در یک مرکز ایمنی زیستی سطح سه انجام شود (۳).
در این روش که دقیق‌ترین و قطعی‌ترین روش تشخیصی آبله میمون است، تهیه نمونه‌ها از خون، سرم و ترشحات ضایعات پوستی صورت می‌گیرد. نمونه‌های باید در یک لوله خشک، استریل و محیط سرد (روی یخ خشک) نگهداری شوند و در نهایت با رعایت اصول ایمنی جهت تست PCR به آزمایشگاه فرستاده شوند (۱۱).

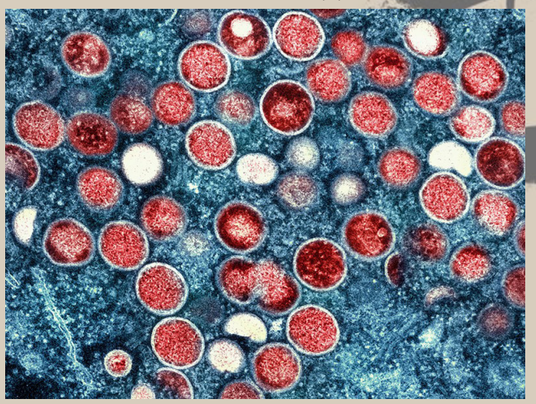
شکل ۲. کیت Real-time PCR برای تشخیص ماده ژنتیکی ویروس آبله میمون (منبع: سایت شرکت VivaChek)

10 Polymerase Chain Reaction
11 Real-time PCR

■ **روش‌های فنوتیپی:** بر اساس تشخیص‌های بالینی، دوره کمون MPXV بین ۴ تا ۲۱ روز است و معمولا همراه با علائم متعددی از جمله بزرگ شدن غدد لنفاوی، سردرد، تب، کمردرد، خستگی شدید و سردرد شدید همراه است. ضایعات پوستی پس از ۱ تا ۱۰ روز از صورت شروع شده و سپس سراسر بدن را می‌گیرد.
ضایعات در ابتدا یک شکل، کوچک و سفت ظاهر می‌شوند؛ سپس تاول‌های کوچک پر از مایع و بعد حاوی چرک می‌شوند، در نهایت پوسته‌هایی بر جا می‌ماند که تمام این روند مشابه آبله است. وجود غدد لنفاوی متورم در MPXV ویژگی بالینی قابل توجهی است که آن را از آبله متمایز می‌کند (۳).

■ **روش‌های ایمونولوژیکی:** این روش شامل استفاده از روش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم[12] (ELISA) برای تشخیص آنتی‌بادی‌های IgG[13] و IgM[14] است (۳). آنتی‌بادی‌ها دارای مناطق خاصی هستند که به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند. هنگامی که آنتی‌ژن به یک آنتی‌بادی متصل می‌شود، مجموعه‌ای از حوادث را از طریق سیستم ایمنی بدن القا می‌کند. این برهمکنش در آزمایش الایزا مورداستفاده قرار می‌گیرد و امکان شناسایی آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی خاص را تنها با مقادیر کمی از نمونه آزمایشی فراهم می‌کند (۱۲).

■ **میکروسکوپ الکترونی:** MPXV در زیر میکروسکوپ الکترونی به شکل آجر درون سیتوپلاسمی با بدنه‌های جانبی و هسته مرکزی با اندازه حدود ۲۰۰ –۳۰۰نانومتر به نظر می‌رسد. اگرچه این روش تشخیص قطعی نیست اما سرنخی می‌دهد که ویروس متعلق به خانواده Poxviridae است (۳).


شکل ۳. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری ویروس آبله میمون که در آن ذرات ویروسی با رنگ قرمز و سلول به رنگ آبی نشان داده شده است. (منبع: سایت مجله Nature)

12 یک روش آزمایشی استاندارد برای کشف ویروس و اندازه‌گیری میزان ترشح هورمون‌ها در خون است.
13 نوع اصلی آنتی‌بادی که در خون و سایر بافت‌ها یافت می‌شود و از بدن در برابر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی محافظت می‌کند.
14 اولین آنتی‌بادی است که بدن در مقابل عفونت جدید می‌سازد.

پیشگیری و درمان

افزایش آگاهی از عوامل خطر و آموزش در مورد اقداماتی که می‌توانند برای کاهش قرار گرفتن در معرض ویروس انجام داد، استراتژی اصلی پیشگیری از آبله میمون است. علاوه بر این باید در نظر گرفت که عفونت‌های انسانی ناشی از انتقال اولیه از حیوان به انسان است؛ بنابراین باید از تماس محافظت نشده با حیوانات وحشی، به ویژه آن‌هایی که بیمار یا مرده هستند و همچنین تماس مستقیم با انسان‌های بیمار اجتناب شود.

تمام غذاهای حاوی گوشت حیوانی باید قبل از مصرف کاملاً پخته شوند (۹). پزشکان باید تشخیص زودهنگام آبله میمون را برای بیمارانی با علائم مختص به این بیماری و افرادی که احتمالاً با ویروس مواجهه داشته‌اند (از جمله سفر به یک کشور اندمیک بیماری)، در نظر بگیرند. در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی، اجرای اقدامات احتیاطی مناسب برای پیشگیری و کنترل عفونت به محض مشکوک شدن به آبله میمون، به جلوگیری از انتقال ثانویه کمک می‌کند (۱۰).

● داروهای ضد ویروسی

داروی ضد ویروسی سیدوفوویر[۱۵] که یک آنالوگ نوکلئوتیدی است، در برابر آبله و دیگر پاکس ویروس‌ها مؤثر و مجاز در نظر گرفته می‌شود. این دارو می‌تواند از عملکرد DNA پلیمراز ویروس جلوگیری کند (۶). با این حال اطمینانی وجود ندارد که این دارو و برینسیدوفوویر[۱۶] بر فرد مبتلا به آبله میمونی شدید کمک‌کننده باشد (۵).

تکوریمات[۱۷] توسط سازمان غذا و دارو[۱۸] (FDA) برای بیماری آبله انسانی تأیید شده است. این دارو هنگامی که با مدل‌های حیوانی تحت آزمایش بالینی قرار گرفته، در درمان بیماری‌های ناشی از ارتوپاکس ویروس‌ها مؤثر بوده است؛ چراکه انتشار ویروس را با جلوگیری از تشکیل پوشش ثانویه ویروسی مهار می‌کند. به این ترتیب سلول‌های دیگر میزبان آلوده نمی‌شوند.

طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های واگیر آمریکا[۱۹] (CDC) کارآزمایی بالینی انسانی با تکوریمات نشان داد که این دارو قابل تحمل و ایمن است، اما اطلاعات کافی در مورد اثربخشی آن در درمان آبله میمون وجود ندارد (۳،۱۳). البته باید در نظر گرفت که در موارد شدیدتر بیماری پزشک از داروهای ضدویروسی استفاده می‌کند و برای بیمار با علائم خفیف، استراحت توصیه می‌شود (۵).

● واکسیناسیون

JYNNEOS واکسن اصلاح شده واکسینیا آنکارا است که تغییر یافته و نمی‌تواند در بدن انسان تکثیر شود. این واکسن برای پیشگیری از بیماری آبله و آبله میمون توسط شرکت باوارین نوردیک[۲۰] تولید می‌شود. این واکسن در سال ۲۰۱۹ توسط FDA تأیید شده است. واکسن قدیمی‌تر که توسط سانوفی[۲۱] تولید می‌شود ACAM2000 است. این واکسن نیز شامل ویروس زنده ضعیف شده واکسینیا برای مقابله با آبله بوده و در سال ۲۰۰۷ برای محافظت در برابر بیماری آبله توسط FDA تأیید شده است، اما قادر به تکثیر در سلول‌های بدن انسان است (۱۴،۱۵). با اینکه FDA و EMA استفاده از این واکسن را تأیید کردند، اما این تصمیم تحت شرایط استثنایی بوده است؛ چراکه به علت نادر بودن بیماری، اطلاعات کاملی در مورد واکسن به دست نیامده است (۱۶،۱۷).

گزارش شده است که ایمن سازی در برابر ویروس آبله انسانی، علیه پاکس ویروس‌های دیگر مثل آبله گاوی و آبله میمونی هم محافظت ایجاد می‌کند (۶). در حقیقت افرادی که قبلا در برابر آبله واکسینه شده‌اند، ۸۵درصد محافظت در برابر MPXV دارند (۳). با این حال به نظر می‌رسد این واکسن به دلیل خطر عوارض جانبی جدی (همانند عفونت‌های پوستی شدید) علیه آبله میمون مورداستفاده عموم قرار نگیرد (۱۵).

واکسن آبله فقط برای کارکنان آزمایشگاهی که با ویروس واریولا یا جنس ارتوپوکس ویروس‌های نزدیک مرتبطاند و مسئولین مراقبت‌های بهداشتی

۱۵ Cidofovir
۱۶ Brincidofovir
۱۷ Tecovirimat
۱۸ Food and Drug Administration
۱۹ Centers for Disease Control & Prevention
۲۰ Bavarian Nordic
۲۱ Sanofi

و بهداشت عمومی توصیه می‌شود (۴)؛ چراکه در صورت عدم شیوع آبله، واکسن برای افراد مبتلا به بیماری‌های پوستی (مثلا اگزما یا پسوریازیس) و خود ایمنی، افراد دریافت‌کننده پیوند سلول بنیادی، بیماران مبتلا به لنفوم و ... توصیه نشده و منع مصرف دارد (۱۸).

به‌طور کلی اینکه آیا این واکسن‌ها محافظت مؤثری در برابر MPXV ایجاد می‌کنند یا خیر، نیاز به مطالعات تکمیلی دارد (۳).

آیا ویروس آبله میمون می‌تواند پاندمی ایجاد کند؟

درست است که مواردی از بیماری آبله میمون در بسیاری از کشورهای غیراندمیک دنیا دیده شده است و باید تمهیدات لازم جهت تشخیص زودرس و در صورت تأیید، درمان مناسب آن آماده گردد، اما با توجه به نحوه انتقال آن که بیشتر از طریق ذرات درشت تنفسی (سرعت انتقال بسیار پایین‌تر) است، وقوع یک پاندمی جدید، بسیار کمتر از کرونا محتمل به نظر می‌رسد (۱۹).

معاون مدیر سازمان جهانی بهداشت در واکنش به شرایط اضطراری توضیح داد که خطر شیوع در اروپا بالا در نظر گرفته می‌شود، در حالی که در بقیه جهان متوسط است. Rosamund Lewis کارشناس آبله سازمان جهانی بهداشت بیان کرد که افزایش آگاهی مردم در مورد سطح خطر و توضیح توصیه‌ها برای جلوگیری از آلوده کردن افراد بسیار مهم است (۲۰).

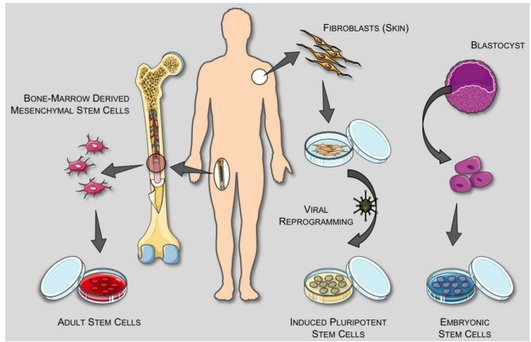
اگرچه توصیه می‌شود که آموزش صحیح و کامل مردم و پزشکان در رابطه با علائم و نحوه انتقال این بیماری توسط نهادهای مربوطه به سرعت آغاز گردد، اما ایجاد ترس بین مردم نیز منطقی نبوده و به نظر می‌رسد از آنجا که آبله میمون مشابه به آبله انسانی است، با رعایت اصول بهداشتی این بیماری قابلیت کنترل و پیشگیری راحتی داشته؛ نباید آن را با کووید-۱۹ یکسان در نظر گرفت و نیازی به واکسیناسیون عمومی ندارد. زیرا تصمیم گیری در مورداستفاده از واکسن آبله یا آبله میمون باید بر اساس ارزیابی کامل از خطرات و فواید در هر مورد باشد (۱۹،۲۰).

سلول‌های بنیادی بند ناف؛ امیدی تازه برای بیماران فشارخون بالای ریوی

تارا شاهمرادی | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران
شادی روشن نفس | دانشجوی دکتری عمومی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی قم

سلول بنیادی، مادر تمام سلول‌ها است و توانایی تبدیل به تمام سلول‌های بدن را دارد. این سلول‌ها توانایی خود نوسازی[1] و تمایز[2] به انواع سلول‌ها را دارند. هم چنین در بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف بدن به دنبال آسیب و جراحت مؤثر بوده و می‌توانند به درون بافت‌های آسیب‌دیده پیوند زده شوند و به ترمیم آن بافت بپردازند. (۱).

سه طبقه‌بندی کلی از سلول‌های بنیادی وجود دارد که شامل سلول‌های بنیادی بالغ (ASCs)، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) می‌شود. ASCهایی که به‌خوبی موردتحقیق قرار گرفته‌اند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و خون‌ساز هستند که در اصل از مغز استخوان جدا شده‌اند. این سلول‌ها می‌توانند از ESCها همانند بند ناف نیز جداسازی شوند (۲).



شکل ۱. منبع انواع سلول‌های بنیادی (۲).

سلول‌های خون بند ناف

مطالعات اولیه‌ای که بر روی سلول‌های خون بند ناف در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی صورت گرفته بود نشان داد که خون بند ناف حاوی سلول‌های بنیادی است که مشابه سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان هستند و می‌توانند سلول‌های خونی بسازند.

اولین بار، در سال ۱۹۹۰ دکتر Elian Gluckman سلول‌های بنیادی خون بند ناف را به یک کودک شش‌ساله مبتلابه کم‌خونی پیوند زد که نتیجه آن موفقیت‌آمیز بود و منجر به نجات جان او شد (۳).

سلول‌های بنیادی خون‌ساز

منشأ سلول‌های خونی موجود در بند ناف، جنین است؛ بنابراین این سلول‌ها، نابالغ‌تر از سلول‌های خونی موجود در یک فرد بزرگ سال هستند و به همان نسبت، توانایی بیشتری در تمایز به سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی را دارند. حجم بند ناف و جنین به‌گونه‌ای است که به‌طور متوسط، ۱۰۰ تا ۲۰۰میلی‌لیتر خون غنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز، در آن ذخیره‌شده و به همراه دفع جفت، به علت لخته شدن سریع و فرصت کم برای دسترسی به سلول‌ها، این خون نیز دور ریخته می‌شود. از آنجایی که این خون متعلق به نوزاد است، از نظر اطلاعات ژنتیکی به‌طور کامل مشابه نوزاد و همچنین غنی از سلول‌های بنیادی است که می‌توانند به انواع سلول‌های خونی و غیرخونی تمایز یابند. این ویژگی، یکی از برتری‌هایی است که سلول‌های بنیادی جنینی، نسبت به سلول‌های بنیادی مغز استخوان دارا هستند.

مغز استخوان و بند ناف هردو واجد سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند که به بازسازی مجدد سیستم خونی و نیز سیستم ایمنی بدن کمک می‌کنند. مطالعات نشان داده است که مغز استخوان دارای بالاترین درصد از سلول‌های بنیادی خون‌ساز و خون بند ناف دارای میزان کمتری از سلول‌های پیش ساز خونی و بنیادی خون‌ساز هستند. اگرچه شباهت‌های زیادی بین خون بند ناف و مغز استخوان وجود دارد، اما ویژگی‌های خاصی که در خون بند ناف است، سلول‌های بنیادی این خون را کاندید مناسبی برای پیوند در سرطان‌های خونی کرده است که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- **کاهش میزان بروز بیماری پیوند علیه میزبان[3] (GVHD) متعاقب پیوند**
- **حضور سلول‌های اولیه و نابالغ سیستم ایمنی و کاهش رد ایمونولوژیک پیوند**
- **امکان انجام پیوند مشابه از نظر ایمنی بین دهنده و گیرنده پیوند**
- **تهیه خون آسان و بدون درد از بند ناف که هیچ خطری برای مادر و نوزاد ندارد.**
- **کاهش ریسک انتقال آلودگی‌های ویروسی**
- **در دسترس بودن تعداد زیادی واحد خونی به علت تعداد زیاد تولدها در روز**
- **قدرت تکثیر بیشتر سلول‌های بنیادی خون بند ناف نسبت به مغز استخوان (۳)**

خون بند ناف منبعی فراوان از سلول‌های بنیادی خون‌ساز و غیرخون‌ساز در مراحل مختلف است. اجزای اصلی خون بند ناف شامل سلول‌های بنیادی خون‌ساز، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی شبه رویانی، سلول‌های بنیادی سوماتیک نامحدود، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های دندریتیک و اریتروسیت‌ها است.

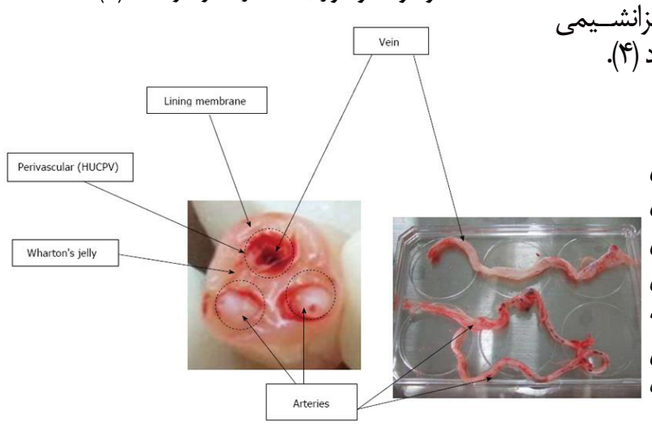
سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون بند ناف را می‌توان به مدت طولانی‌تر با ظرفیت تکثیری بالاتر در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان یا بافت چربی کشت داد (۴).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تنها در خون بند ناف وجود ندارند بلکه در بخش‌های مختلف بند ناف مانند ژله وارتون[4]، پوشش UC و نواحی اطراف عروقی که در شکل ۲ مشخص است نیز یافت می‌شوند. ژله وارتون یک بافت همبند مخاطی خاص است که سیاهرگ و دو سرخرگ بند ناف را احاطه می‌کند.

به‌طور کلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از بافت‌های مختلفی از جمله مغز استخوان، خون محیطی، خون بند ناف، بند ناف، جفت، بافت چربی، پالپ دندان و حتی کبد و ریه جنین جدا شوند. امروزه سلول‌های بنیادی مشتق از بندناف به‌عنوان یک ابزار همه کاره برای پزشکی بازساختی و ایمونوتراپی پیشنهاد می‌شوند.

سلول‌های بنیادی مشتق از بندناف را می‌توان برای استفاده اتولوگ و آلوژنیک در نظر گرفت (۵).



شکل ۲. بخش‌های مختلف بند ناف که می‌توان سلول‌های بنیادی مزانشیمی را از آن جدا کرد (۵).

۱ Self Renewing
۲ Differentiating

۳ واکنش جدی و گاه مرگ‌بار به دنبال پیوند مغز استخوان که در این حالت سلول‌های ایمنی فرد دهنده پیوند به بدن میزبان حمله می‌کنند (۳).
۴ Wharton's Jelly (WJ)

ذخیره‌سازی سلول‌های بنیادی خون بند ناف

نمونه خون بند ناف جمع‌آوری شده و با حفظ دمای حدود ۱۵ تا ۲۵درجه سانتی‌گراد، پس از ورود به بانک خون بند ناف، توسط واحد کنترل کیفی بررسی شده و در صورت اخذ مجوز، وارد آزمایشگاه پردازش می‌شود. نمونه دریافت شده ابتدا از نظر حجم و تعداد سلول موردبررسی قرار می‌گیرد، اگر حجم نمونه حداقل ۵۰میلی‌لیتر و تعداد سلول‌های آن حداقل ۶۰۰میلیون سلول باشد وارد آزمایشگاه پردازش سلولی می‌شود در غیر این صورت با اطلاع به خانواده قرارداد فسخ شده و هزینه طبق قرارداد عودت می‌گردد.

بر روی نمونه‌هایی که حداقل شرایط استاندارد را دارند، بررسی آزمایش‌های میکروبی، ویروسی، HLA[۵] و فلوسیتومتری انجام شده و نهایتا در شرایط دمایی ۱۹۶-درجه سانتی‌گراد در تانک‌های مخصوص فریز و برای مدت طولانی نگهداری می‌شود. نمونه فریز شده فقط یک‌بار جهت پیوند مورداستفاده قرار می‌گیرد (۶).

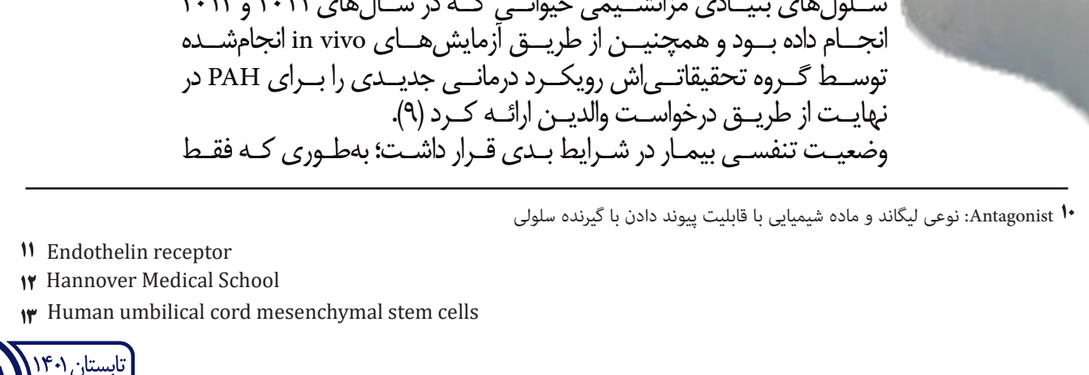
بیماری فشارخون شدید ریوی

PAH[۶] به طیفی از بیماری گفته می‌شود که عروق ریوی را درگیر کرده و به‌صورت افزایش فشار شریان ریوی تعریف می‌شود؛ به‌طوری که در آن فشار میانگین شریان ریوی بالاتر از ۲۲میلی‌متر جیوه باشد. افزایش فشار شریان ریوی با علائم تنگی نفس، درد قفسه سینه و سنکوپ مشخص می‌شود و در صورت عدم درمان، مرگ‌ومیر بالایی دارد. مهم‌ترین علت مرگ در این بیماری، نارسایی سمت راست قلب است (۷). اگر سمت راست قلب مجبور باشد به‌طور مداوم سخت‌تر کار کند، می‌تواند به تدریج ضعیف‌تر شود.

این می‌تواند منجر به نارسایی قلبی شود. فشارخون شریان ریوی می‌تواند دیواره شریان‌های ریوی را ضخیم و سفت کند؛ این اتفاق منجر به عدم انبساط درست آن به‌منظور عبور خون می‌شود (۸). به نظر می‌رسد انقباض عروقی، پرولیفراسیون[۷] عروق، ترمبوز و التهاب، زمینه ایجاد بیماری فشارخون شریان ریوی باشند.

PAH منجر به بازآرایی مویرگ‌های ریوی شده و با فیبروز اینتیما[۸] (لایه داخلی رگ) و افزایش ضخامت مدیا[۹] (لایه میانی رگ) و انسداد سرخرگ‌های کوچک و ایجاد ضایعات خاصی می‌شود. تا پیش از ۱۹۹۶ هیچ درمان دارویی مؤثری برای این بیماری وجود نداشت؛ هرچند از آن زمان صعودی ناگهانی در پیشرفت عوامل درمانی جدید برای PAH رخ داده است.

چندین عامل تأییدشده برای بیماری فشارخون شریان ریوی همانند پروستاسیکلین، آنالوگ‌های آن و آنتاگونیست[۱۰]های گیرنده اندوتلین[۱۱] که گشادکننده عروق هستند وجود دارد. داروهای مورداستفاده به‌طور چشمگیری بیماری را بهبود بخشیده‌اند، اما همچنان درمان قطعی برای PAH وجود ندارد (۷). در مراحل پیشرفته، PAH غیرقابل‌درمان در نظر گرفته می‌شود (۹) و میانه حیات برای هر فرد مبتلا حدود ۵ تا ۶ سال است (۷). فشار خون ریوی یک بیماری نادر است که می‌تواند افراد را در هر سنی تحت‌تأثیر قرار دهد (۸).



شکل ۳. مقایسه سلول‌های سرخرگ طبیعی با سلول‌های بازسازی‌شده هر سه لایه سرخرگ در بیماری فشارخون شدید ریوی (۱۰).

درمان PAH با سلول‌های بنیادی مزانشیمی

محققان بالینی دانشکده پزشکی هانوفر[۱۲] برای اولین بار موفق شده‌اند به لطف یک رویکرد درمانی جدید، مسیر معمولا کشنده فشارخون ریوی را متوقف کنند. فرد موردآزمایش در این تحقیق، در مجموع با پنج بار استفاده از محصولات سلول‌های بنیادی مزانشیمی که از بند ناف انسان[۱۳] (HUCMSC) به دست آمده بود، درمان شد (۱۱). این تیم فرض می‌کند که چنین درمانی باید در فواصل منظم تکرار شود تا در درازمدت موفقیت‌آمیز باشد. نتایج این پژوهش در سال ۲۰۲۲ توسط مجله تحقیقات قلب و عروق Nature منتشر گردیده است.

گروه تحقیقاتی پروفسور Georg Hansmann سال‌هاست که روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی کار می‌کنند و در مورد خواص و اثرات بازسازی‌کننده خاص آن‌ها در بافت‌های آسیب‌دیده و پاتوفیزیولوژیک منتشر کرده‌اند. پروفسور Hansmann از طریق آزمایش‌های اولیه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی حیوانی که در سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ انجام داده بود و همچنین از طریق آزمایش‌های in vivo انجام‌شده توسط گروه تحقیقاتی‌اش رویکرد درمانی جدیدی را برای PAH در نهایت از طریق درخواست والدین ارائه کرد (۹).

وضعیت تنفسی بیمار در شرایط بدی قرار داشت؛ به‌طوری که فقط

---

۵ HLA یا آنتی‌ژن گلبول سفید انسانی نشانگرهایی هستند که بر روی اکثر سلول‌های بدن وجود دارند. سیستم ایمنی بدن با استفاده از این نشانگر می‌تواند تشخیص دهند کدام سلول به بدن فرد تعلق دارد و کدام ندارد. مطابقت نزدیک بین نشانگرهای HLA در فرد دهنده و گیرنده موجب کاهش خطر حمله سلول‌های ایمنی فرد دهنده به گیرنده و در نتیجه بهبود نتیجه پیوند خواهد شد (۶).

۶ Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

۷ Proliferation در اینجا به معنی تکثیر سلولی است.

۸ Intima

۹ Media

۱۰ Antagonist: نوعی لیگاند و ماده شیمیایی با قابلیت پیوند دادن با گیرنده سلولی

۱۱ Endothelin receptor

۱۲ Hannover Medical School

۱۳ Human umbilical cord mesenchymal stem cells

به مدت ۶دقیقه و برای ۲۷۰متر توانایی پیاده‌روی بدون مشکل داشت. او خون‌ریزی مکرر بینی و در لب‌ها مخاط دچار تلانژکتازی[۱۴] بود. پس از تشخیص، بیمار تحت درمان خوراکی قرار گرفت و برای ارزیابی پیوند ریه به دانشکده پزشکی هانوفر ارجاع داده شد؛ سپس درمان آلوژنیک مشتق از HUCMSC دنبال شد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از قسمت ژله وارتون بند ناف خواهر یا برادر کوچک‌تر بیمار جدا شدند. به این ترتیب که ابتدا بافت بند ناف چند بار با PBS[۱۵] شستشو داده شد تا گلبول‌های قرمز شسته شوند. سپس آن را به قطعات ۱/۵ سانتی‌متری برش داده و در محیط کشت مخصوص رشد سلول بنیادی مزانشیمی، در شرایط مناسب، برای ۱۵ روز انکوبه کردند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی جمع‌آوری شدند و برای رسیدن به تراکم سلولی ۴۰۰۰ سلول در سانتی‌متر مربع مجدداً کشت داده شدند. پس از پاساژ دادن و ذخیره سلول‌های مایع رویی (که همان CM است) پس از سانترفیوژ، در ۸۰-درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

قبل از تزریق (حدود ۱۲ تا ۱۴ ساعت)، HUCMSC-CM به‌آرامی در دمای ۴درجه سانتی‌گراد ذوب شد و سپس تا رسیدن به دمای اتاق گرم شد.

بیمار تزریق آلوژنیک HUCMSC-CM را طی شش ماه در طی دو دوره بستری از طریق یک کاتتر شریانی داخل ریوی و یک کاتتر[۱۶] وریدمرکزی دریافت کرد. بیمار هیچ داروی آنتی‌بیوتیک، ضد حساسیت یا ضد التهابی دریافت نکرد.

در فاصله تشخیص تا درمان با سلول‌های بنیادی بند ناف هیچ اضافه‌وزن یا رشدی مشاهده نشد، اما بعد از اولین تزریق HUCMSC-CM بیمار در طی ۳ ماه، ۱۰سانتی‌متر افزایش قد داشت، میزان تحمل ورزش افزایش یافت و متغیرهای بالینی قلبی_عروقی بهبود یافتند.

تزریق متوالی HUCMSC-CM منجر به بهبود بعد از شش ماه شد و هیچ عوارض جانبی را نشان نداد. این درمان به مقدار زیادی پارامترهای بالینی و همودینامیک را بهبود بخشید و نشانگرهای پلاسمای خون فیبروز عروقی، آسیب و التهاب را کاهش داد (۱۱).

برای کشف مکانیسم‌های احتمالی درمان مشتق از HUCMSC، توالی یابی RNA تک‌سلولی سلول‌های بنیادی مزانشیمی زیر کشت انجام شد. افزایش تولید پروستاگلاندین E2 یا همان PGE2، ممکن است یک جزء اصلی بازسازی‌کننده و تعدیل‌کننده ایمنی در HUCMSC-CM باشد. بر اساس سطوح بسیار بالای PGE2 در HUCMSC-CM و القای سه آنزیم سنتز PGE2 در HUCMSCها، پیشنهاد شد که PGE2 یک جزء اصلی HUCMSC-CM با خواص گشادکننده عروقی و بازسازی‌کننده در PAH است.

شایان ذکر است در این آزمایش‌ها، والدین بیمار تحت درمان، رضایتی آگاهانه و مکتوب برای استفاده از درمان، تجزیه‌وتحلیل زیستی و انتشار داده‌ها را ارائه کردند و این گزارش مطابق با دستورالعمل‌های CARE است (۱۱).

دستورالعمل‌های CARE توسط یک گروه بین‌المللی از کارشناسان برای حمایت از افزایش دقت، شفافیت و سودمندی گزارش‌های موردی ایجاد شده است (۱۲).

در نتیجه این آزمایش‌ها تا به امروز در راستای بهبود بیماران و اخلاق زیستی حرکت کرده است.

طبق آزمایش‌های انجام‌شده استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف می‌تواند گام بسیار بزرگی در درمان بیماری فشارخون ریوی باشد که تاکنون درمان قطعی برای آن یافت نشده است؛ چراکه تجزیه‌وتحلیل محققان نشان داد که محصولات این سلول‌های بنیادی از بند ناف قادر به بهبود بازسازی در رگ‌های خونی آسیب‌دیده، مهار التهاب رگ‌های خونی و مهار آسیب به بخش‌های خاصی از سلول‌ها هستند. محققان این مطالعه بیان کرده‌اند که درمان مشتق شده از HUCMSC پتانسیل تبدیل‌شدن به یک درمان کارآمد برای شدیدترین اشکال PAH بالینی را دارد، اما هنوز مطالعات بیشتری برای تأیید این روش درمانی نیاز است (۹).

۱۴ افزایش بیش از اندازه قطر مویرگ‌های زیر سطح پوست
۱۵ نوعی بافر نمکی پرکاربرد در کشت سلول‌ها
۱۶ یک لوله نازک، معمولاً بلند و انعطاف‌پذیر

مصاحبه با دکتر رامین فاضل؛ مدیرعامل شرکت لیوزن فارمد

مصاحبه‌کننده
دلارام جعفری/دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

عکاس
تارا شاهمرادی/دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

آقای دکتر رامین فاضل، فارغ‌التحصیل رشته دکتری پیوسته بیوتکنولوژی از دانشگاه تهران هستند. ایشان در سال ۱۳۹۶ فعالیت خود را در شرکت لیوزن فارمد به عنوان مدیرعامل این شرکت دانش‌بنیان آغاز کردند. شرکت لیوزن فارمد در حوزه بیوتکنولوژی دارویی، خدمات پیشرفته آزمایشگاهی را در کشور ارائه می‌کند.

چه چیزی باعث شد از رشته پزشکی انصراف بدهید و وارد حوزه بیوتکنولوژی شوید؟

این شامل یک عامل به‌خصوص نیست. من تا چند سال پیش هم شک داشتم که آیا کار درستی کرده‌ام یا خیر!

به هرحال همه ما وقتی وارد حوزه‌های زیست‌شناسی می‌شویم عموماً جامعه می‌گوید که باید به سمت پزشکی یا داروسازی می‌رفتیم؛ یعنی همان رشته‌های پول‌ساز، اما پزشکی رشته من نبود؛ روحیه‌ام هم با آن همگام نبود و به‌نوعی آدم باید کاری را انجام بدهد که آن را دوست دارد. من هم در ابتدا تصور می‌کردم که به این رشته علاقه دارم، اما بعداً که با واقعیت و محیط آن آشنا شدم، متوجه شدم که اصلا این‌گونه نیست و بهتر است مسیرم را عوض کنم. علاوه بر آن، استعداد کافی در من وجود نداشت؛ البته منظورم از استعداد رتبه نیست؛ چون من در کنکور سراسری رتبه زیر ۱۰۰ کسب کردم، ولی مهم درس خواندن در طی ۱۵ الی ۲۰ سال و یا کار در بیمارستان بود که مناسب شرایط من نبود. علاوه بر این مسائل، من بیشتر کار اجرایی، کاربردی و محصول محور را دوست داشتم و در نتیجه وارد حوزه بیوتکنولوژی شدم. البته کار ریسک‌پذیری بود، اما تا به امروز سربلند بیرون آمدم.

از تجربیات دوران تحصیلی خودتان برایمان بگویید، در مسیر تحصیلی خود عمدتاً روی چه فعالیت‌هایی تمرکز داشتید؟

تدریس المپیاد زیست‌شناسی یکی از کارهای دوره دانشجویی‌ام بود که خیلی دیدگاهم را نسبت به مسائل کاری و حتی مدیریت‌کردن تغییر داد و در نوع صحبت کردنم تأثیر بسزایی داشت. یادگیری بهتر علوم پایه از مزایای دیگر تدریس بود که خیلی در آینده من نقش داشت.

از طرفی فعالیت‌های داوطلبانه زیادی انجام می‌دادم؛ مثل عضویت در انجمن‌های علمی و مهم‌تر از همه کار اصلی من در دوره دانشجویی درس خواندن بود، چیزی که این روزها اصلا اولویت نیست و به حاشیه و کار جانبی تبدیل شده است.

سواد چیزی نیست که بتوانید با چیز دیگری عوض کنید، پس تا می‌توانید در مقاطع کارشناسی و کارشناسی ارشد ۸۰ درصد زمانتان را درس بخوانید و تنها ۲۰ درصد روی کارهای داوطلبانه انرژی بگذارید. علاوه بر تدریس، در دوره کارشناسی کارهای پژوهشی نیز انجام می‌دادم.

در مقطع فوق‌لیسانس همان کارهای داوطلبانه‌ام باعث شد بیشتر با صنعت بیوتکنولوژی آشنا بشوم و به همین علت تصمیم گرفتم که در این صنعت و البته در کشورمان ایران فعالیت کنم. حتی پایان‌نامه‌ام در مورد ارتباط بین صنعت و دانشگاه بود، چیزی که در آن دوره کمبودش را بسیار احساس می‌کردم. با آنکه آن موقع از لحاظ مالی، پیشنهادات بهتری به من می‌شد، اما ترجیح دادم علاقه را دنبال کنم و روی مغز خود سرمایه‌گذاری کردم.

در مقطع دکتری هم دید بسیار خوب و آشنایی کاملی نسبت به بیوتکنولوژی پیدا کردم که همه و همه به دلیل ارتباطاتی بود که حین فعالیت‌هایم در ستاد توسعه زیست‌فناوری، شورای صنفی دانشگاه تهران و انجمن علمی بیوتکنولوژی به دست آورده بودم. در همین بین متوجه شدم که تصمیم نهایی‌ام را گرفته و می‌خواهم روی بیوتکنولوژی دارویی و کنترل کیفیت داروها تمرکز کنم. همچنین من در آزمایشگاه دکتر وزیری (استاد راهنمای بزرگوارم) در انستیتو پاستور، در قسمت کنترل کیفیت داروها در آریوژن و در بخش تخلیص و فعالیت‌های پایین‌دستی شرکت سیناژن هم فعالیت داشتم.

برای ورود به تک‌تک مواردی که اشاره کردم بسیار اصرار کردم و به‌اصطلاح اگر من را از در بیرون می‌انداختند از پنجره وارد می‌شدم!

آیا شرکت در کارگاه‌ها و دوره‌های آموزشی مرتبط با هر رشته، به‌خصوص رشته بیوتکنولوژی را به یک دانشجو توصیه می‌کنید؟

طبق خودشناسی که نسبت به خودتان دارید، باید در همان مسیر دوره‌های مرتبط را شرکت کنید؛ یعنی این‌که بدانید برای چه کاری ساخته شده‌اید و با در نظر گرفتن علاقه و استعداد راه خود را پیدا کنید، سپس در کارگاه‌ها شرکت کنید؛ یا اگر استاد دانشگاهتان آزمایشگاهی دارد، از او درخواست کنید تا مدتی در آنجا کار یاد بگیرید؛ اگر از افراد آشنا، دانشجویی هست که در مقاطع بالاتر تحصیل می‌کند، با او در ارتباط باشید و از او یاد بگیرید؛ اگر نمایشگاهی برگزار می‌شود در آن شرکت کنید. در واقع بهترین کار، ساکن ننشستن است؛ چراکه در همین مسیرهاست که آدم تصمیم می‌گیرد که بهتر و بهتر عمل کند و در واقع معجزه در حرکت و فعالیت اتفاق می‌افتد.

به سراغ فعالیت حرفه‌ای شما در شرکت لیوزن فارمد می‌رویم.

پس از ورود شما به‌عنوان مدیرعامل، چه تغییراتی در رویکرد و نوع محصولات شرکت رخ داد؟

من سعی کردم در جمیع جهات و در تمامی موارد تغییراتی ایجاد کنم؛ از اصول شرکت داری گرفته تا استراتژی نوشتن استفاده کردم تا شرکت را رشد و ارتقا بدهم. درست است که مأموریت شرکت‌ها با یکدیگر متفاوت است، اما اگر هر قسمتی از شرکت استراتژی خاص خود را نداشته باشد، کل آن مجموعه به مشکل برمی‌خورد. مثلاً منابع انسانی، مالی، فضای کاری، تجهیزات و ... باید همگی روی برنامه پیش بروند. البته این را اضافه کنم که باید از بیرون شرکت در مورد تغییرات نظر بدهند، ولی به‌طور کلی من توانستم نظمی به شرکت لیوزن فارمد بدهم و برنامه‌ریزی دقیق‌تری روی آن پیاده کنم و در نتیجه افراد را برای گام برداشتن در روند پیشرفت شرکت بسیج کنم.

به‌طور کلی محصولات بیوتکنولوژی شرکت لیوژن شامل چه مواردی هستند؟

ما در حوزه‌های مختلفی فعالیت داریم که به‌طور کل، اولین محصول ما در حوزه کیت سازی است که خود شامل کیت تشخیصی و کیت مولکولی است که بعضی از آن‌ها را نیز IVD[1] کرده‌ایم. محصولات بعدی ما در حوزه بیولوژی مولکولی به‌علاوه سنتز پرایمر و پروب است.

خدماتی که انجام می‌دهیم، کنترل کیفیت داروها است که تحت مجوزهای ISO9001، ISO13485، ISO17025 هستند. این را اضافه کنم که لیوژن اولین و تنها شرکت خصوصی است که مجوز GLP[2] را دارد که خود نشانگر سطح بالای کیفیت محصولات است.

خدمات خود شرکت لیوژن هم شامل خدمات پژوهشی اعضای هیئت‌علمی دانشگاه‌ها، دانشجویان و خدمات سفارشی و شخصی‌سازی شرکت‌ها و استارتاپ‌ها است.

در شرکت لیوژن، فعالیت‌های واحد تحقیق و توسعه تا چه میزان در روند تولید محصولات این شرکت اثرگذار بوده است؟

بسیار زیاد؛ منتها چیزی که قابل‌توجه است این است که تمام اجزای یک شرکت مثل اعضای یک بدن هستند؛ برای مثال ما نمی‌توانیم بگوییم دست چقدر در زندگی مؤثر است و یا گوش چطور! وجود تمام اعضای یک شرکت نیز کاملاً ضروری است و وقتی تمام این‌ها با هم به‌خوبی و با تعامل کار کنند می‌توانند به موفقیت برسند. واحد تحقیق و توسعه هم مثل واحد مالی یا واحد مارکتینگ است و بودنش در شرکت‌های تولیدی و دانش‌بنیان مثل لیوژن از اهمیت بالایی برخوردار است.

وجود یک بیوتکنولوژیست در روند طراحی و تولید محصولات نوین صنایع دارویی و تشخیصی چه مقدار اهمیت دارد ؟

خیلی‌زیاد!

همانند سؤال قبل که بیان کردم، همان طور که وجود یک بیوتکنولوژیست اهمیت دارد، شیمیست، بیولوژیست، مهندس صنایع و داروساز هم اهمیت دارد. در واقع هرکدام به سهم خود در روند شرکت مؤثرند. اهمیت هر یک به جهت تخصصی است که دارند. تخصص و مهارت چیزی است که این روزها بسیار مهم هستند و همچنین اخلاق حرفه‌ای که خود ویژگی مهمی در روند کار محسوب می‌شود.

از مهم‌ترین فعالیت‌های شرکت لیوژن می‌توان به کنترل کیفیت واکسن‌ها اشاره کرد. از اهمیت و مراحل کنترل کیفیت واکسن‌ها برایمان توضیح دهید.

برای تولید واکسن واحدهای زیادی درگیر می‌شوند. چند قسمت اساسی در این روند وجود دارد که در ابتدا می‌توان به واحد تولید اشاره کرد. این واحدها کار با راکتور و فرمانتور را در دستور کار خود قرار داده‌اند. هدف اصلی این واحد، تولید مقدار بیشتری محصول با کیفیت با بازدهی بیشتر است. واحد بعدی، واحد کنترل کیفیت است. طبیعتاً اگر محصولی که تولید می‌شود، کنترل کیفیت برای آن انجام نشود، هیچ موقع آن محصول با کیفیت نخواهد بود و هراندازه هم قیمت مناسب برای کالا در نظر گرفته باشند، بازار خریدار برای آن محصول وجود نخواهد داشت. واحد بعدی، واحد تضمین کیفیت است که مثل واحد کنترل کیفیت دو بال پرواز یک محصول هستند. واحد تخصصی‌تر، فرمولاسیون است که در واقع جز واحدهای کلی و اساسی یک شرکت دارویی و واکسن‌سازی است.

۱ in vitro diagnostics
۲ Good laboratory practice

کیت تشخیصی کووید-۱۹ با نام LiCovid با چه روشی ویروس را شناسایی می‌کند و اهمیت آن نسبت به کیت‌های تشخیص سریع در چیست؟

ما به روش Real Time PCR کیت LiCovid را تولید کردیم که نسبت به تست‌های سریع حساس‌ترند و در یک run آن، تعداد بیشتری نمونه قرار داده می‌شود. البته از نظر هزینه و زمان، تست‌های سریع بهتر عمل می‌کنند، اما Real Time PCR به‌اصطلاح استاندارد طلایی هست و اطلاعات بیشتری را در اختیار جامعه پزشکی و بهداشت قرار می‌دهد.

شکل ۱. کیت تشخیص مولکولی LiCovid
(منبع: سایت شرکت لیوژن فارمد)

پیش‌تر، کنترل کیفی داروهای بیولوژیک و تولید کیت‌های اندازه‌گیری‌کننده DNA سلول میزبان در داروهای بیولوژیک (HCD) توسط شرکت‌های خارجی انجام می‌شد. شرکت لیوژن با انجام این کار در داخل کشور، چه سودآوری‌هایی را به دنبال داشته است؟

هر چیزی اگر بومی‌سازی شود، به‌صورت کلی قیمت را در داخل کشور می‌کاهد.

مثلاً موارد بومی‌سازی شرکت لیوژن، قیمت را یک‌چهارم تا یک‌هشتم کاهش داده است. دوم، سرعت تولید را نیز تا یک‌چهارم افزایش داده است. از طرفی برای مکاتبه و ارتباطات بین‌المللی، کشور ثالث حذف‌شده و دسترسی در داخل کشور و سهولت و تعهد کاری بالاتر رفته. از سویی دیگر، از لحاظ ترانسفری دسترسی راحت‌تر شده و نقل و انتقالات داخل کشور انجام می‌پذیرد.

از دیدگاه سطح کیفی نیز ما همچنان سعی می‌کنیم به‌پای همکاران خارجی برسیم، ولی هرچقدر هم شعار بدهیم آن‌ها همواره یک پله جلوتر هستند و آن هم به علت در دسترس بودن مواد اولیه مرغوب‌تر، تجهیزات به‌روزتر و تعمیر و نگهداری وسایل در سطح بالاتر است، اما با این اوصاف باز هم ما همیشه در تلاشیم که سیستم کنترل کیفی و تضمین کیفیت محصولات داخلی‌مان طبق مجوزها و سیستم‌های ISO[3] و GMP[4] باشد تا کیفیت را به حد قابل قبولی برسانیم. داروهای بیولوژیک نیز از حساسیت بیشتری نسبت به غذا برخوردارند؛ چراکه اگر غذایی آلوده باشد، سازوکارهای معده عوامل خارجی را تا حد زیادی از بین می‌برد، اما واکسن و مواد تزریقی حساس هستند و در نتیجه تلاش‌های ما هم باید در این زمینه باشد تا رضایت مردم جذب گردد.

به سراغ تعامل شرکت‌های بیوتک با دانشگاه می‌رویم.

شرکت لیوژن در این مسیر چه اقداماتی داشته است؟

در ابتدا اصلا به فکر تأسیس شتاب‌دهنده نبودم و بیشتر سعی در سپردن طرح‌های پژوهشی به دانشجوها بودم، اما کم‌کم به سمت تأسیس آن سوق داده شدم. روشی که بومیکس دارد مبتنی بر آموزش است، آن هم از آن دست آموزش‌هایی که در دانشگاه‌ها به آن پرداخته نمی‌شود؛ به همین دلیل بومیکس یکی از بهترین شتاب‌دهنده‌ها است که با پارک علم و فناوری دانشگاه تهران، پارک علم و فناوری دانشگاه تربیت مدرس، پارک پردیس، پارک خلیج‌فارس قشم و پارک البرز در ارتباط است و ما خرسندیم که با آنان همکاری تنگاتنگی داریم.

از بومیکس و اهدافش برایمان بگویید.

در ابتدا تشکیل هسته‌های علمی-تحقیقاتی مدنظر ما بود و سپس تعریف پروژه، اما تقاضا برای فراخوان‌های پروژه‌ای ما زیاد شد و ناخودآگاه متوجه شدیم که داریم به سمت شتاب‌دهنده می‌رویم و در نهایت به مدل بومیکس رسیدیم.

۳ International organization for standardization
۴ Good manufacturing practice

شتاب‌دهنده بومیکس دو طیف از افراد را حمایت می‌کند:
اول، شخصیت‌های حقوقی است؛یعنی افراد با تیم و ایده‌ها
دوم، اشخاص حقیقی که توانمندی و پتانسیل دارند، اما نه تیم و نه ایده دارند.
هر دوی این افراد توسط بومیکس آموزش داده می‌شوند تا با دنیای صنعت بیشتر آشنا شوند.

■ آیا امکان بازدید از شرکت لیوژن فارمد توسط دانشجویان وجود دارد؟ شرکت کردن در دوره‌های کارورزی یا کارآموزی چطور؟

شرکت لیوژن کارورزی یا کارآموزی را به شکل بسیار محدود برگزار می‌کند؛ چراکه آموزش اولیه به یک فرد کم‌تجربه نیازمند فضا و انرژی زیادی است که امکان این پشتیبانی در لیوژن وجود ندارد .
از طرفی هدف شرکت ما پرورش کارآموز و کارورز نیست و این هدف به‌نوعی مربوط به بومیکس است و در آنجا تعریف شده است. به‌علاوه کارآموزی و کارورزی به شکل کارگاه‌های آموزشی در بیشتر مراکز مربوطه وجود دارد که فرد می‌تواند با گذراندن در آن دوره‌ها مهارت‌های لازم را کسب کند.
گروهی از دانشجویان که از پیش درخواستی از سمت انجمن‌ها مبنی بر بازدید شرکت ثبت کرده باشند، می‌توانند مهمان ما باشند.

■ فارغ‌التحصیلان رشته بیوتکنولوژی چه فرصت‌های پژوهشی و شغلی در شرکت لیوژن خواهند داشت؟

برای پاسخ به این سؤال دو حالت وجود دارد:
اگر فردی در این زمینه بی‌تجربه باشد، برای لیوژن و یا هر شرکت دیگری فرصت آزمون‌وخطا وجود ندارد و شرکت‌ها سعی در استخدام فردی باتجربه دارند، اما در حالت دوم اگر فردی متخصص باشد، بعد از فارغ‌التحصیلی دیگر به دنبال انجام پروژه نخواهد بود و این فرد معمولاً یا به فکر شاغل شدن است یا راه‌اندازی کسب‌وکار خود؛ پس به طبع این فرد برای شرکت دردسری کمتری به همراه دارد.
اما از لحاظ شغلی در همه قسمت‌ها نیاز به فرد زیست‌شناس و یا بیوتکنولوژیست وجود دارد، از قسمت فروش گرفته تا جایگاه‌های فنی آزمایشگاهی.

■ آیا برای دانشجویان فارغ‌التحصیل مقطع کارشناسی نیز فرصت شغلی در شرکت وجود دارد؟ یا نیاز است به مقاطع تحصیلات تکمیلی وارد شد؟

قطعاً تخصص به مدرک ارجحیت دارد. تحصیلات مهم است ولی کل موضوع نیست. هر پارامتری در جای خود ارزش خود را دارد. تجربه کاری، اخلاقیات، مسئولیت‌پذیری، موقعیت شغلی، میزان اثرگذاری تصمیم‌گیری‌های فرد روی آینده شرکت، توانایی مدیریت فرد و قوانین ثابت وزارت کار، همه و همه به یک اندازه اثرگذارند.
یک فردی که مدرک دکتری دارد در عین این‌که فرد خودکار و مستقلی است، ولی در مقایسه با فردی که مدرک ارشد با ۵ سال سابقه کاری مرتبط دارد، حقوق کمتری دریافت می‌کند!
بنابراین تحصیلات تکمیلی قطعاً اهمیت دارد و در همین مسیر است که شما فرصت‌های شغلی بیشتر و تجربه‌های وسیع‌تری را کسب می‌کنید که می‌تواند آینده شما را رقم بزند، اما از یادگیری مهارت‌ها نیز غافل نشوید.

■ شرکت‌هایی همانند لیوژن به دنبال چه ویژگی‌هایی در بین دانشجویان رشته بیوتکنولوژی هستند تا آن توانمندی‌ها را در شرکت به کار بگیرند؟ به‌طورکلی چه نکاتی برای پذیرش موردتوجه قرار می‌گیرد؟

۱. سواد و تخصص
۲. اخلاقیات (مسئولیت‌پذیری، تلاش و پشتکار، خوش‌برخورد بودن، توانایی انجام کار تیمی داشتن، صادق بودن، متعهد و منعطف بودن)
همگی این خصلت‌ها اهمیت خاص خود را دارند، اما مثلا اگر کسی خوش برخورد باشد ولی صداقت نداشته باشد، قطعاً برای شرکت مفید و کارآمد نخواهد بود. منظور این است که می‌شود از بعضی موارد صرف‌نظر کرد، اما برای یک مدیر فردی جذاب است که همه ویژگی‌ها را نه در حد عالی ولی با هم داشته باشد.
از لحاظ روانی نیز، انگیزه کافی داشتن، پتانسیل انجام آن کار را داشتن بسیار اهمیت دارد. مثلا کسی که به‌اصطلاح بیش‌فعال است نمی‌تواند تمرکز کافی برای انجام کار داشته باشد و در نتیجه فرد مناسب برای کار در شرکت نخواهد بود؛ بنابراین نگاه روان‌شناسانه هم در این مسائل بسیار موردتوجه مدیرعامل‌ها قرار خواهد گرفت.

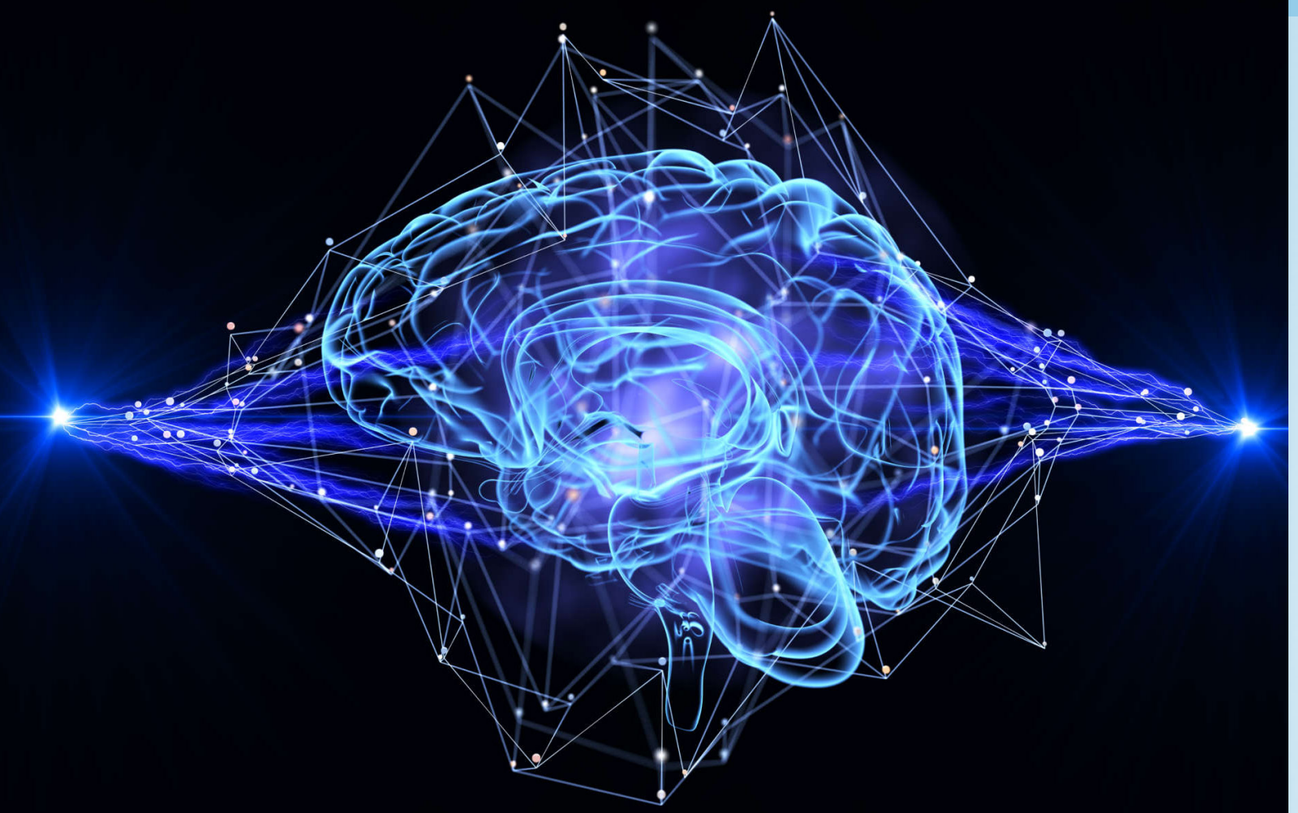
■ آینده بیوتکنولوژی در کشورمان ایران چطور پیش‌بینی می‌شود و از آنچه باید باشد چه میزان فاصله دارد؟

آینده بیوتکنولوژی در کل دنیا بسیار خوب خواهد بود؛ چراکه بشر به بیوتکنولوژی نیاز دارد. در اصل ما روی چیزی سرمایه‌گذاری می‌کنیم که می‌دانیم در آینده به آن احتیاج خواهیم داشت.
بیوتکنولوژی راه‌حل‌های نوین درمانی را ارائه می‌دهد تا رفاه بیشتر برای جوامع فراهم شود و آن‌ها را به جاودانگی برساند.
همین طور وقتی بحث هوش مصنوعی پیش می‌آید که دنیا به آن احتیاج دارد، ما خواه‌وناخواه برای آن وقت، پول و انرژی صرف می‌کنیم؛ چون می‌دانیم که در آینده به کمک انسان‌ها خواهد آمد.
با توجه به پتانسیل خوب منابع انسانی که کشورمان داراست، اما متأسفانه بسیاری از موقعیت‌ها را به دلیل کمبودش از دست می‌دهیم.
البته که بیوتکنولوژی نسبت به صنایع دیگر با سرعت بهتری به جلو می‌رود، آن هم به دلیل فشاری است که همین منابع انسانی آورده و نه هیچ ارگان دیگری. به‌طور کلی وضعیت بد نیست؛ یعنی از چیزی که باید باشیم فاصله زیادی نداریم، اما می‌توانستیم در خیلی از موارد حتی پیشرو باشیم؛ ولی به دلیل روزبه‌روز کم شدن سرمایه‌های انسانی‌مان به آن جایگاه واقعی نرسیده‌ایم.
در نظر بگیرید یک انسانی که بعد از اتمام دوره تحصیل در مقطع متوسطه اول و دوم کنکور سراسری شرکت می‌کند ، دانشگاه قبول می‌شود و سپس مقطع کارشناسی ارشد و دکتری را به اتمام می‌رساند چه سرمایه گران‌بهایی برای سرزمینش است و هیچ مبلغی نیست که جایگزین این فرد با آن همه استعداد باشد.

■ برای افراد فعال در حوزه بیوتک، دانشجویان و فارغ‌التحصیلان این رشته چه پیشنهاد و توصیه‌ای دارید؟

من پیشنهاد می‌کنم که خیلی خوب خودتان را بشناسید و خودتان برای خود تصمیم بگیرید و پای همه‌شان بایستید و جا نزنید. خیلی از اوقات ممکن است این به ضررتان تمام شود، اما از ریسک کردن نترسید. طبق توانمندی‌ها و انگیزه‌ها و علاقه‌هایتان مسیر زندگی‌تان را تعریف کنید، چیزی که از آن لذت می‌برید و استعدادش را دارید (هم از لحاظ جسمی و هم از لحاظ روانی) طبق اهداف زندگی‌تان (اعم از کسب آرامش، موفقیت، قدرت و درآمد) پیش بروید.
بیوتکنولوژی علم نیست بلکه فناوری است؛ پس در نتیجه به حوزه تولید و صنعت باید علاقه‌مند باشید و بر همان اساس گام بردارید، خودسازی کنید و در آخر از مسیر زندگی‌تان لذت ببرید!

سپاس از نکات ارزشمند شما؛ از اینکه وقتتان را در اختیار ما قرار دادید و دعوت ما را پذیرفتید کمال تشکر را داریم.



راه‌های ارتباطی:

DNAmagazine

Biotech.au

DNAmagazine98@gmail.com

دانشگاه الزهرا