انجمن سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا(س)

نشریه علمی دانشجویی

به توان سلول

شماره دهم، اسفندماه ۱۴۰۱

آنچه در این شماره می‌خوانید:

- ✓ مهندسی بافت غضروف
- ✓ ژن‌درمانی، نوید بخش درمان کم‌خونی داسی‌شکل
- ✓ خراشیدن DNA با ناخن‌های زیبا
- ✓ نقش مدل‌سازی ارگانوئید ریه‌ی جنین در درمان بیماری‌های تنفسی
- ✓ زیست نگار

بسم الله الرحمن الرحیم

فصلنامه علمی- دانشجویی زیست شناسی دانشگاه الزهرا(س) تهران

سال سوم، شماره دهم، زمستان ۱۴۰۱

صاحب امتیاز: انجمن سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا(س)

مدیر مسئول: مریم رنجبر

سردبیر: مریم رنجبر

هیئت تحریریه این شماره: احسان بردبار، راضیه شفقی، الهام ریاضی، نسیم کاردان، سارا فریدونی، مهدیه کیان ارثی، نعیمه آزادی‌خواه

ویراستار: شایسته مقدم راد

استاد مشاور: دکتر نسیم قربانمهر

صفحه آرا، گرافیست، طراح جلد: پوریا حسین‌آبادی

آدرس: تهران، ونک، ده ونک، دانشگاه الزهرا(س)

ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا

رایانامه: btavancell2020@gmail.com

بهاء: رایگان

سخن سردبیر

سلام. شماره دهم نشریه به توان سلول منتشر شد. پیشاپیش سال نو را به همه شما تبریک گفته و برایتان آرزوی موفقیت در سال جدید را دارم. در این شماره از نشریه تلاش کردیم تا مطالب جدیدتر و جالب‌تری را با شما به اشتراک بگذاریم. تیم به توان سلول کمی بزرگتر شده و دوستان جدیدی به ما اضافه شدند که به همه آنها خوشامد می‌گویم. امیدوارم همکاری خوبی داشته و شاهد موفقیت نشریه و همه عزیزان زحمتکش باشیم. در سال جدید منتظر خبرها و پیشرفت‌های جدید در کشور و البته در سطح جهان هستیم. این اخبار را همراه نشریه ما دنبال کنید.

با آرزوی بهترین‌ها برای همه شما خوانندگان عزیز

مریم رنجبر، اسفند ۱۴۰۱

فهرست مطالب

احسان بردبار ، کارشناس ارشد مهندسی پزشکی

مهندسی بافت غضروف — صفحه ۵

راضیه شفقی، دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

ژن‌درمانی، نوید بخش درمان کم‌خونی داسی‌شکل — صفحه ۸

الهام ریاضی فرادنبه، دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

خراشیدن DNA با ناخن‌های زیبا — صفحه ۱۰

نسیم کاردان، دانشجوی رشته دامپزشکی دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات

نقش مدل‌سازی ارگانوئید ریه‌ی جنین در درمان بیماری‌های تنفسی — صفحه ۱۱

زیست نگار — صفحه ۱۴

- ✓ آیا پیشگیری از سرطان توسط واکسن ممکن است؟
- ✓ تسریع پیری سلولی با الکل
- ✓ کنترل انسان‌ها با قارچ‌های جهش‌یافته

مهندسی بافت غضروف

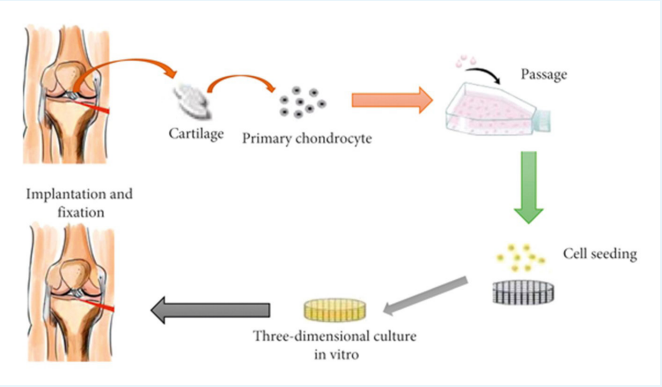
احسان بردبار | کارشناس ارشد مهندسی پزشکی دانشگاه تهران

غضروف، نوعی بافت همبند است که استحکام ماتریکس خارج سلولی آن، به این بافت اجازه می‌دهد که بتواند بدون تغییر شکل دائمی، فشارهای مکانیکی را تحمل کند. همچنین، وظیفه‌ی پشتیبانی و حمایت از بافت‌های نرم را بر عهده داشته و به‌دلیل برخورداری از سطح صاف و قابل ارتجاع، خاصیت لغزندگی و ضربه‌گیری را نیز به مفاصل می‌دهد. اجزای تشکیل دهنده‌ی این بافت، شامل سلول‌ها (کندروسیت و کندروبلاست) و ماتریکس خارج سلولی (رشته‌ها و ماده‌ی زمینه‌ای) است.

غضروف، بافتی فاقد رگ، بدون لنف و عصب بوده و به‌دلیل جایگزینی آهسته‌ی ماتریکس، توانایی کمی برای ترمیم و بازسازی دارد. آسیب به این بافت، باعث ایجاد مشکلات متعددی برای فرد می‌شود. از مهم‌ترین روش‌های درمانی، می‌توان به جراحی ترمیم‌کننده، اشاره کرد. با این حال، این روش، به صورت کارآمد، قادر به ترمیم و درمان آسیب‌های وارده به غضروف نمی‌باشد و استفاده از آن، با مشکلات و چالش‌هایی همراه است. یکی از مهم‌ترین روش‌های جایگزین که به عنوان راه‌حلی کارآمد در این زمینه معرفی شده است، مهندسی بافت می‌باشد. هدف اصلی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی در حوزه‌ی ارتوپدی، توسعه‌ی جایگزین‌های زیستی به منظور بازسازی، حفظ و یا بهبود بافت آسیب‌دیده و عملکرد اندام غضروفی می‌باشد.

به‌طور کلی در مهندسی بافت، سه مولفه نقش دارند که عبارتند از:

- منابع سلولی مناسب: دارای عملکرد ترمیمی
- داربست مناسب: به عنوان محیطی ایده‌آل، جهت انجام فرآیندهای رشد و تکثیر سلول‌ها
- سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد: پشتیبانی از فرآیند بازسازی بافت



شکل۱: روند کلی مهندسی بافت غضروف
https://www.hindawi.com/journals/amse/3027303/2019/

انواع سلول‌ها

اولین جزء مهم مهندسی بافت غضروف، منابع سلولی مناسب می‌باشد. منابع سلولی مختلفی برای انجام فرآیند ترمیم بافت غضروفی در دسترس است که شامل سلول‌های تمایز یافته (کندروسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و همچنین سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) می‌باشد. کندروسیت‌ها و سلول‌های بنیادی، به‌عنوان مهم‌ترین منابع سلولی مورد بررسی برای مهندسی بافت غضروف می‌باشند. سلول‌های غضروفی بالغ، به‌دلیل داشتن توانایی تشکیل ماتریکس خارج سلولی، می‌توانند در مهندسی بافت غضروف مورد استفاده قرارگیرند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جایگزین مناسبی برای کندروسیت‌ها به‌عنوان منبع سلولی مطمئن و مطلوب برای مهندسی بافت غضروف معرفی شده‌اند.

داربست‌های زیستی در ترمیم غضروف

از داربست‌های زیستی، می‌توان به عنوان دومین جزء مهندسی بافت غضروف، نام برد. داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت، در جهت انجام هر چه بهتر فرآیندهای سلولی همچون مهاجرت، تکثیر و تمایز به سمت بافت عملکردی، طراحی می‌شوند. انتخاب داربست‌های زیستی مناسب برای مهندسی بافت غضروف، با توجه به خصوصیات مکانیکی داربست‌ها، باعث حمایت از عملکردهای سلولی می‌شوند. همچنین، ویژگی‌هایی همچون زیست‌سازگاری داربست، قابلیت انتقال ضایعات و هورمون‌های رشد تولید شده در سلول‌ها، و در نهایت ایجاد محیطی مناسب جهت تولید بافت‌های ساختاری، توسط داربست انجام می‌شود. برای ایجاد داربست مناسب در مهندسی بافت غضروف، از هر دو مواد طبیعی و مصنوعی (سنتتیک)، مانند ساختارهای رشته‌ای، اسفنجی، متخلخل، هیدروژل‌ها و... استفاده می‌شود.

داربست‌های طبیعی

مواد زیستی طبیعی، به علت قابلیت زیست‌سازگاری کامل، تجزیه‌پذیری زیستی و شباهت به ماتریکس خارج سلولی، به‌طور گسترده‌ای در مهندسی بافت غضروف، مورد بررسی و استفاده قرار گرفته‌اند. مواد زیستی طبیعی که اخیرا جهت آماده‌سازی هیدروژل تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ شامل کیتوزان، کلاژن/ ژلاتین، آلژینات، فیبرین، الاستین، هپارین، کندریتین سولفات و اسید هیالورونیک می‌باشند.

کلاژن: کلاژن، پروتئین ساختاری اولیه است که به عنوان یکی از اصلی‌ترین ترکیبات ماتریکس خارج سلولی، به وفور در استخوان و غضروف یافت می‌شود. همچنین، داربست کلاژنی، یک داربست مناسب جهت استفاده در مهندسی بافت غضروف می‌باشد که با داشتن ثبات هندسی مناسب و قابلیت ایجاد یک محیط بهینه جهت انجام فرآیندهای سلولی، همچون رشد، تکثیر و توانایی تقلید از ماتریکس خارج سلولی، باعث ایجاد اطمینان از بازسازی و تولید مفاصل غضروفی جدید با خصوصیات عملکردی طبیعی می‌شوند. به این ترتیب، داربست‌های ایجاد شده براساس کلاژن، به صورت تئوری، قادر به حمایت از عملکرد و حفظ ساختار کندروسیتی می‌باشند. داربست‌های کلاژن، در طیف گسترده‌ای از اشکال همانند ژل‌ها، غشاءها و همچنین به عنوان اسفنج‌های داخل سلولی و یا عوامل فعال زیستی استفاده می‌شوند. مطالعات انجام شده مبتنی بر سلول، برخی از معایب داربست کلاژنی را نشان می‌دهد که از جمله آن‌ها، می‌توان به محدودیت‌های مبتنی بر ساختار مکانیکی این داربست، جهت استفاده در

مهندسی بافت غضروف اشاره نمود، به‌طوری که خواص مکانیکی این داربست، به اندازه کافی جهت تحمل بارهای وارده به بدن، قوی نبوده و قادر به حفظ ثبات شکل در شرایط آزمایشگاهی نیز نمی‌باشد. با این حال، ژل کلاژن، امکان ترکیب یکنواخت سلول‌ها، ماتریکس و همچنین قالب‌گیری وسیع و شکل‌دهی به بافت را فراهم می‌نماید. با این وجود، تا زمان تولید ماتریکس جدید، تمایل به شکنندگی دارد. داربست‌های کلاژن جامد، همانند اسفنج‌ها، استحکام مکانیکی بیشتر اما انعطاف‌پذیری کمتری در شکل‌پذیری را نشان می‌دهند و دارای خطر بالاتری از نقطه نظر پیوند سلول‌های ناهمگن می‌باشند. استفاده از داربست کلاژن در محیط کشت سلولی سه بعدی، نتایج مثبتی را با خود به همراه داشته است.

✅ **اسید هیالورونیک:** پلی‌ساکاریدی است که به‌طور طبیعی در ECMغضروف مفصلی و مایع Synovial وجود دارد. این ماده زیستی، از کنار هم قرار گرفتن واحدهای متناوب N-استیل--D گلوکز و اسید-D گلوکورونیک تشکیل شده و در ایجاد اتصال بین مولکول‌های اگریکان با مولکول‌های بزرگ پروتئوگلیکان نقش دارد. همچنین، این پلی‌ساکارید در مفاصل، به عنوان یک روان‌کننده عمل می‌کند. امروزه، فرم تزریقی داخل مفصلی HA، با هدف درمان علائم استئوآرتریت در بازارهای جهانی موجود بوده و در مراکز کلینیکی در حال استفاده می‌باشد. مطالعات بالینی متعددی، نشان داده‌اند که این داربست، اثرات مثبتی را بر روی بهبود و بازسازی ضایعات غضروفی دارند.

✅ **آلژینات:** از پلی‌ساکاریدهای به‌دست آمده از جلبک دریایی می‌باشد. معمولا، کلسیم به عنوان یک کاتیون دو ظرفیتی، به منظور ایجاد زیست‌سازگاری در پلیمرهای آلژیناتی، به وسیله پیوند یونی متقابل به پلیمرهای آلژینات خطی اضافه شده و باعث تشکیل یک هیدروژل متخلخل می‌شود. قابلیت انتشار و رهاسازی موجود در پلیمرهای آلژینات و همچنین تمایل آن‌ها به قرارگیری در معرض یک عامل کاتیونی مانندEDTA ، امکان پیوند یکنواخت کندروسیت‌ها و فاکتورهای فعال زیستی را در درون آن‌ها فراهم می‌کند.

✅ **کندروئیتین سولفات:** از پلیمرهای طبیعی مشتق شده و ترکیبی است که به صورت طبیعی در غضروف وجود داشته و تاثیر آن بر روی تکثیر و تمایز کندروسیت‌ها نشان داده شده است. کندروئیتین سولفات، نقش مهمی را در تنظیم بیان فنوتیپ سلول‌های غضروفی بازی می‌کند و همچنین، در فرآیندهای سیگنال‌دهی درون‌سلولی، شناسایی سلول و اتصال ترکیبات ماتریکس خارج‌سلولی به گلیکوپروتئین‌های سطح سلول، موثر می‌باشد. مطالعات نشان داده است که پلیمر ترکیبی شامل پلیمرهای کندروئیتین سولفات، هیالورونات و ژلاتین که دارای قابلیت تقلید از ماتریکس خارج سلولی می‌باشند، توانایی افزایش فرآیندهای سلولی همچون اتصال سلولی، تمایز به رده غضروفی و سنتز گلیکوزآمینوگلیکان را ایجاد می‌نمایند. علاوه بر این، کندروئیتین سولفات، می‌تواند به عنوان یک عامل چسبندگی زیستی جدید که قابلیت اتصال به پروتئین‌های بافتی را دارد، مورد استفاده قرار گیرد.

داربست‌های مصنوعی (سنتتیک)

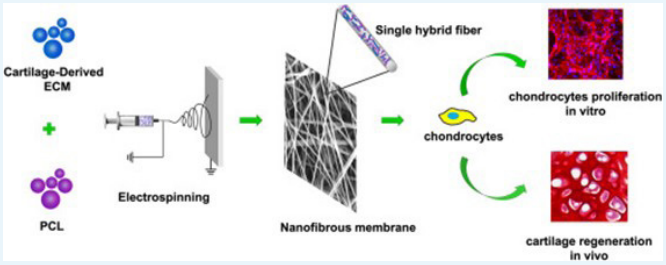
داربست‌های زیستی (Bio scaffolds) که از مواد طبیعی مشتق شده، در مقایسه با داربست‌های مصنوعی، به‌طور بالقوه، امکان تنظیم چسبندگی بهتر سلول و تولید ماتریکس سلول‌های کشت شده را ایجاد می‌نمایند. با این حال، این داربست‌های زیستی، خطر افزایش ایجاد آلودگی و تولید واکنش‌های ضد ایمنی بدن را نسبت به داربست‌های سنتتیک، دارا می‌باشند. علاوه بر این، تولید این مواد بیولوژیکی در مقادیر زیاد و با ثبات قابل قبول، بسیار دشوار بوده و این داربست‌ها، غالبا دارای خصوصیات مکانیکی ضعیفی هستند. جهت حل این مشکلات، می‌توان از مواد سنتتیک استفاده نمود که عموما، از بروز این مشکلات جلوگیری به‌عمل می‌آورند. بیش‌ترین پلیمرهای سنتزی مورد استفاده، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌اتیلن اکسید (PEO)، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و مشتقات مختلف ترکیبی آن‌ها، می‌باشند.

داربست‌های نانوساختار

فناوری نانو، به عنوان یک ابزار قدرتمند برای تقلید بهتر از ماتریکس خارج سلولی، به کمک مهندسی بافت غضروف آمده است. بافت و اندام‌های طبیعی و سلول‌ها، به طور مستقیم با ماتریکس نانوساختار ارتباط دارند. بنابراین خواص biomimetic نانو مواد، در رشد سلول و همچنین بازسازی بافت، مهم است. نانولوله‌ها، نانوالیاف‌های الکتروریسی شده و نانوذرات امولسیونی، بستر بالقوه‌ای را در مقیاس نانو در زمینه‌ی مهندسی غضروف ایجاد کرده است که ارتباط نزدیکی با ماتریکس خارج سلولی سه‌بعدی دارد که منجر به افزایش طول عمر، رشد و تکثیر سلول‌ها، چسبندگی بهتر، افزایش تعاملات سلولی و مسیرهای پیام‌رسان سلولی، شده است.

افزودن نانوذرات به هیدروژل‌ها، باعث شده است که خواص مکانیکی طبیعی برای داربست‌ها ایجاد شود. تخلخل کنترل‌شده به‌وسیله‌ی نانو مواد، می‌تواند نفوذ سلولی، مهاجرت و همچنین جریان مواد مغذی را در داخل داربست، تسهیل کند. مهاجرت سلولی، یکپارچگی بافت را ارتقا می‌بخشد و افزایش چسبندگی سلولی، منجر به افزایش تکثیر و تمایز سلولی و درنتیجه تولید بافت طبیعی می‌شود. بنابراین، نانومواد و نانوکامپوزیت‌ها، بافت‌های مهندسی‌شده‌ای را ارائه می‌دهند که بیش‌ترین تقلید را از بافت طبیعی کرده و به دنبال آن، قابلیت ترمیم بیشتری را دارند. نانوکامپوزیت، به‌ماده‌ای اطلاق می‌شود که از دو یا چند جزء در مقیاس نانومتری (۱۰۰-۱نانومتر) تشکیل شده‌اند. داربست‌های نانوکامپوزیت، مشابه خواص غضروف طبیعی است و تعاملات بین سلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. یکی دیگر از مزیت‌های نانو داربست‌ها، استفاده‌ی همزمان از فاکتورهای رشد در داربست، می‌باشد. فاکتورهای رشد، نیمه‌عمر کوتاه دارند، به‌صورت موضعی عمل می‌کنند و در مدت زمان کوتاه، از طریق ECM، از بین می‌روند. معمولا، فاکتورهای رشد، به صورت آنزیمی یا شیمیایی تخریب می‌شوند و یا در شرایط فیزیولوژیکی در یک دوره زمانی بسیار محدود عمل می‌کنند. از این رو، یکی از روش‌های مهم برای غلبه بر مشکل عملکرد فاکتورهای رشد، پیوستن سیستم انتقال میکروذرات یا نانوذرات، به‌کمک

هیدروژل‌ها است.
نانوالیاف‌ها، قادر به تحریک الیاف کلاژن طبیعی بوده و به‌عنوان مناسب‌ترین داربست، مطرح شده‌اند. نانوالیاف‌های الکتروریسی، با تخلخل بالا و متغیر بودن اندازه منافذ و افزایش نسبت سطح به حجم، جهت استفاده در انتقال دارو و مهندسی بافت، ابزاری نویددهنده می‌باشند.



شکل۲: استفاده از نانوالیاف الکتروریسی شده در مهندسی بافت غضروف
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264127520303075

امروزه، هدف اصلی استفاده از داربست‌های مهندسی بافت، بازسازی مجدد بافت‌های بدن است که به دلیل بیماری‌های ناهنجاری مادرزادی، تروما یا کهولت سن، آسیب دیده‌اند. هر بافت، ویژگی‌های زیستی، فیزیکی و مکانیکی خاص خود را دارد و بدین منظور، هر داربست، بر اساس خواص بافت هدف وکاربرد نهایی، طراحی می‌شود. علم نانو مواد، روش‌های جدیدی برای بهبود و تقویت مهندسی بافت در راستای ترمیم و بازسازی بافت غضروف ارائه کرده است. مهندسی بافت، روش‌های مختلفی را با استفاده از ترکیب سلول، داربست و عوامل تحریک کننده‌ی رشد، برای ایجاد بافت غضروف جدید فراهم می‌آورد. سلول‌ها، باید بتوانند فنوتیپ کندروسیت مفصلی را حفظ نمایند و ماتریکس غضروف هیالین را تولید کنند. داربست، تشکیل ماتریکس را تسهیل نموده و محرک‌های رشد (به‌شکل بیولوژیکی، شیمیایی و یا مکانیکی)، رشد سلولی و سنتز ماتریکس و تمایز را به‌طور مناسبی تحریک می‌کنند.

منابع:

ژن‌درمانی، نوید بخش درمان کم‌خونی داسی‌شکل

راضیه شفقی | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

کم‌خونی داسی‌شکل، یک نوع بیماری سلولی داسی شکل (SCD [۱]) و یک بیماری ژنتیکی است که بر گلبول‌های قرمز خون اثر می‌گذارد. این بیماری حدود صد هزار آمریکایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در افراد آفریقایی، اسپانیایی‌تبار و آسیای جنوبی رایج است.

SCD یک هموگلوبینوپاتی [۲] است که توسط یک جهش رایج در زنجیره β-گلوبین هموگلوبین در همه افراد مبتلا ایجاد می‌شود و منجر به پروتئین غیرطبیعی هموگلوبین می‌شود. جهش کلاسیک عامل SCD که به عنوان بیماری هموگلوبین SS نیز شناخته می‌شود، یک جهش نقطه‌ای هموزیگوت (A-T) در کدون ششم ژن β-گلوبین در کروموزوم ۱۱ است. این جهش منجر به جایگزینی اسید آمینه منفرد از اسید گلوتامیک با والین در کدون ششم در زنجیره β-گلوبین می‌شود. افراد مبتلا به بیماری هموگلوبین SS هموگلوبین A (HbA) را سنتز نمی‌کنند و در عوض HbS بیش از ۷۵ درصد دارند. اکسیژن زدایی از HbS منجر به پلیمریزاسیون هموگلوبین می‌شود و به دنبال آن شبکه‌ای ژلاتینی از پلیمرهای فیبری تشکیل می‌شود و گلبول‌های قرمز خون به سلول‌های داسی‌شکل تبدیل می‌شوند.

گلبول‌های قرمز انعطاف‌پذیر هستند و می‌توانند به راحتی در کوچک‌ترین رگ‌های خونی حرکت کنند. با این حال، در کم‌خونی داسی شکل یا سایر انواع SCD، هموگلوبین تغییر یافته و باعث می‌شود گلبول‌های قرمز سفت و شبیه حرف C یا داسی‌شکل شوند. این گلبول‌های قرمز داسی‌شکل، مستعد گیرکردن در رگ‌های کوچک هستند و رسیدن خون به بسیاری از قسمت‌های بدن را دشوار می‌کنند. بنابراین می‌توانند باعث درد، عفونت و آسیب بافتی شوند.

تا همین اواخر، پیوند مغز استخوان تنها راه درمان SCD بود اما پیدا کردن یک اهداکننده‌ی مناسب، یک مانع بزرگ بود. همچنین خطرات قابل توجهی در ارتباط با این درمان وجود داشت. به این دلایل، گزینه‌های درمانی فعلی اغلب برای افراد مبتلا به SCD امکان‌پذیر نبوده یا توصیه نمی‌شود اما پژوهش‌های اخیر نشان داده است که ژن‌درمانی می‌تواند تاثیرگذار باشد.

هر یک از سلول‌ها حاوی DNA است که ژن‌ها را می‌سازد. در واقع مجموعه‌ای از دستورالعمل‌ها در مورد چگونگی ساخت و حمایت از هر سلول در بدن وجود دارد. گاهی ممکن است این دستورالعمل‌ها دارای اشتباهات یا جهش باشند. جهش‌ها می‌توانند به بخش‌های مهمی از ژن‌ها و در نتیجه به توانایی سلول‌ها برای انجام درست وظایف محول شده، آسیب برساند. دقیقا همان چیزی که در SCD اتفاق می‌افتد. ژن‌درمانی از CRISPR-Cas9 برای رفع ژن‌های معیوب و بازیابی عملکرد طبیعی سلول‌ها استفاده می‌کند. سیستم CRISPR-Cas9، سیستم ایمنی باکتری‌ها در برابر ویروس‌ها است که در آن نوکلئاز Cas9 توسط یک RNAی راهنمای تک رشته‌ای به توالی‌های مکمل هدف متصل شده و تغییراتی را اعمال می‌کند. از آن جایی که این ابزار قدرتمند، قادر به اصلاح مستقیم جهش‌های عامل بیماری است، توانایی آن در درمان اختلالات ژنتیکی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. ژن‌درمانی از طریق دو راه می‌تواند با منشا SCD مقابله کند. هر دوی این مکانیسم‌ها ژن‌های هموگلوبین را هدف قرار می‌دهند:

۱. **ویرایش ژن:** در این رویکرد، دانشمندان از CRISPR-Cas9 برای برش DNA در محل جهش‌ها و جایگزینی آن‌ها با کد «صحیح» استفاده می‌کنند. این مکانیسم را ویرایش ژن می‌نامند. هنگامی که از ویرایش ژن در SCD استفاده می‌شود، CRISPR-Cas9 جهش در ژن‌های هموگلوبین را ویرایش می‌کند. بنابراین توانایی هموگلوبین را برای جذب اکسیژن بازیابی می‌کند و به گلبول‌های قرمز، شکل سالم‌شان را باز می‌گرداند.

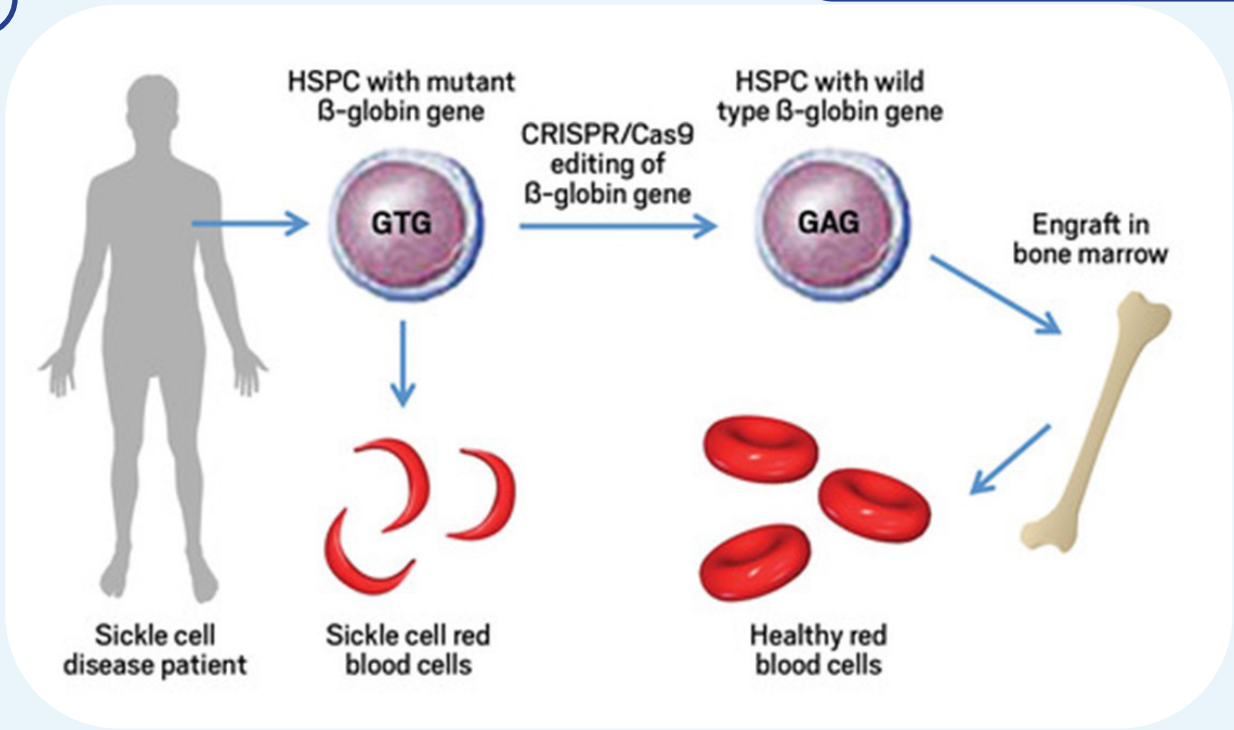
۲. **روشن کردن ژن‌های استفاده نشده:** در رویکردی دیگر، CRISPR-Cas9 برای روشن کردن ژنی استفاده می‌شود که نوع دیگری از هموگلوبین به نام هموگلوبین جنینی را کد می‌کند. این هموگلوبین به طور معمول فقط در طی رشد جنین کار می‌کند. مدت کوتاهی پس از تولد نوزاد، گلبول‌های قرمز آن‌ها هموگلوبین جنینی را متوقف کرده و هموگلوبین بزرگسالان را جایگزین آن می‌کنند. اگر هموگلوبین بالغ حاوی جهش‌های SCD باشد، روشن کردن هموگلوبین جنینی می‌تواند به تغییر وضعیت به نفع گلبول‌های قرمز سالم کمک کند.

مراحل ژن‌درمانی:

- اولین مرحله‌ی ژن‌درمانی ساخت ناقلی است که تمام ابزارهای لازم را در داخل سلول‌های بیمار قرار می‌دهد. دانشمندان از یک ناقل برای رساندن CRISPR-Cas9 به مقصد استفاده می‌کنند. برخی از ناقل‌ها بر اساس ویروس‌های غیرفعالی هستند که باعث بیماری نمی‌شوند.
- در مرحله بعدی، پزشکان سلول‌های بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان را جمع‌آوری کرده و در آزمایشگاه، ناقل را به آن‌ها تزریق می‌کنند. در این مرحله، CRISPR-Cas9 کار خود را برای ویرایش ژن هموگلوبین آسیب‌دیده آغاز می‌کند. این مرحله ممکن است چند ماه طول بکشد.
- در مرحله آخر، پزشکان سلول‌های اصلاح شده‌ی مغز استخوان را از طریق تزریق داخل‌وریدی به بدن فرد مبتلا وارد می‌کنند. قبل از این مرحله، اغلب از شیمی‌درمانی برای از بین بردن سلول‌های غیر طبیعی باقی‌مانده از مغز استخوان

۱. sickle cell disease

۲. Hemoglobinopathy:
انواع مختلفی از بیماری‌ها که در آن‌ها هموگلوبین بیمار ساختمان طبیعی خود را ندارد



شکل۱: مراحل ژن درمانی در بیماری کم‌خونی داسی‌شکل
https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cen-09441-notw1

استفاده می‌شود.

ژن‌درمانی از تنها درمان موجود یعنی پیوند مغز استخوان بسیار ایمن‌تر است. پیوند مغز استخوان به سلول‌هایی از یک اهداکننده‌ی نزدیک نیاز دارد، اما ژن‌درمانی، سلول‌ها را درمان می‌کند. با وجود ژن‌درمانی، به داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی که بیمار باید تا آخر عمر مصرف کند؛ نیاز نیست. در کنار این نکات مثبت، می‌توان گفت ژن‌درمانی ممکن است خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهد. اگرچه محققان هنوز این موضوع را در آزمایشات بالینی برای SCD مشاهده نکرده‌اند و آن‌ها به زمان بیشتری نیاز دارند تا تعیین کنند که آیا ژن‌درمانی می‌تواند باعث سرطان و سایر مشکلات شود یا خیر. شناسایی بهترین رویکرد برای ژن‌درمانی بیماری SCD در این مرحله ممکن نیست زیرا خطرات ناشی از رویکردهای مختلف ویرایش ژن، به طور کامل شناخته نشده است. ویرایش خارج از هدف ممکن است باعث سمیت ژنی شود و CRISPR-Cas9 ممکن است خطرات ناشی از جابجایی یا از دست دادن بازوهای کروموزومی را داشته باشد.

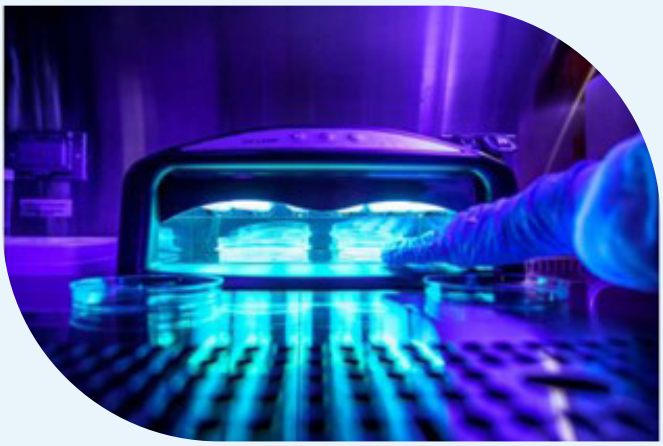
به طور کلی می‌توان گفت یکی از روش‌های نوین درمان کم‌خونی داسی‌شکل، ژن درمانی است که اخیرا نگاه محققان را به خود جلب کرده است. درکنار تمام مزیت‌هایی که این روش دارد، باید به چالش‌ها و خطراتی که دارد توجه شود؛ بنابراین به مطالعات بیشتری نیاز است تا بتوان از آن، به عنوان یک درمان رایج استفاده کرد.

منابع:

خراشیدن DNA با ناخن‌های زیبا

الهام ریاضی فرادنبه | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

مطالعات نشان می‌دهد که خشک‌کن‌های لاک ناخن که ساطع‌کننده اشعه ماوراء بنفش هستند، به DNA آسیب می‌رسانند و منجر به جهش در سلول‌ها می‌شوند.
دستگاه‌های خشک‌کننده لاک ناخن که برای مانیکور استفاده می‌شوند، ممکن است بیش از آن‌چه قبلاً تصور می‌شد عامل نگرانی برای سلامت عمومی باشند. محققان این دستگاه‌های ساطع‌کننده اشعه ماوراء بنفش (UV) را مطالعه کرده و دریافتند که استفاده از آن‌ها منجر به مرگ سلولی و جهش‌های سرطان‌زا در سلول‌های انسانی می‌شود.
این دستگاه‌ها یکی از وسایل رایج در سالن‌های ناخن هستند و به طور کلی از طیف خاصی از نور UV (۳۴۰-۳۹۵ نانومتر) استفاده می‌کنند. محققان با استفاده از سه رده سلولی مختلف -کراتینوسیت‌های پوست انسان بالغ، فیبروبلاست‌های پوست انسان و فیبروبلاست‌های جنینی موش- دریافتند که استفاده از این دستگاه‌های ساطع‌کننده UV تنها برای یک جلسه ۲۰ دقیقه‌ای با احتمال بین ۲۰ تا ۳۰ درصد، منجر به مرگ سلولی می‌شود؛ درحالی‌که سه مواجهه ۲۰ دقیقه‌ای متوالی، باعث مرگ بین ۶۵ تا ۷۰ درصد از سلول‌های در معرض اشعه خواهد شد.



شکل۱: مطالعه‌ی تاثیرات دستگاه ساطع‌کننده اشعه UV بر برخی رده‌های سلولی
https://scitechdaily.com/scientists-warn-that-uv-emitting-nail-polish-dryers-damage-human-dna-and-cause-mutations/

محققان همچنین دریافتند که قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش، باعث آسیب میتوکندری و DNA در سلول‌های باقی‌مانده شده و منجر به جهش با الگوهایی می‌شود که می‌توان در سرطان پوست در انسان مشاهده کرد.
در طی این پژوهش، ابتدا آسیب DNA دیده شد. همچنین مشاهده کردند که برخی از آسیب‌های DNA به مرور زمان ترمیم نمی‌شود و پس از هر بار قرار گرفتن در معرض خشک‌کن UV، در آن‌ها جهش اتفاق می‌افتد. در نهایت به این موضوع پی بردند که قرار گرفتن در معرض آن ممکن است باعث اختلال در عملکرد میتوکندری شود. به گفته‌ی محققان، اگرچه نتایج حاصل شده نشان‌دهنده‌ی اثرات مضر استفاده‌ی مکرر از این دستگاه‌ها بر سلول‌های انسانی است، اما به یک مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک لازم است تا بتوان به طور قطعی، تاثیر این دستگاه‌ها بر سلامت جامعه را بیان کرد.

مطالعه تاثیر این دستگاه‌ها بر سلول‌های انسانی

ایده‌ی مطالعه این دستگاه‌های خاص از یک مقاله آغاز شد. این مقاله درباره‌ی یک شرکت‌کننده‌ی جوان در مسابقه زیبایی خبر داده بود که به نوع نادری از سرطان پوست روی انگشتش، مبتلا شده بود.
برای انجام این مطالعه، سه نوع سلول در دو شرایط مختلف، در معرض نور UV قرار گرفتند: قرار گرفتن در معرض اشعه در مدت کوتاه و قرار گرفتن در معرض اشعه در زمان زیاد. در حالت اول، پتری‌دیش‌های حاوی یکی از انواع سلولی، به مدت ۲۰ دقیقه در یکی از دستگاه‌های UV قرار داده شدند. سپس آن‌ها را به مدت یک ساعت بیرون آوردند تا ترمیم به حالت ثابت خود بازگردند و سپس یک بار دیگر ۲۰ دقیقه در معرض اشعه قرار گرفتند. در حالت دوم، سلول‌ها به مدت ۳ روز و روزی ۲۰ دقیقه، زیر دستگاه قرار گرفتند.
تحت هر دو شرایط، با افزایش مولکول‌های ROS که باعث آسیب و جهش DNA می‌شوند، مرگ سلولی و جهش در DNA، و همچنین اختلالاتی در عملکرد میتوکندری مشاهده شد. پروفایل ژنومی، سطوح بالاتری از جهش‌های سوماتیک را در سلول‌های تحت تابش نشان داد.

آیا این کار ارزش ریسک کردن را دارد؟

این داده‌ها در سلول‌های انسانی، همراه با تعدادی از گزارش‌های قبلی درمورد سرطان در افرادی که اغلب مانیکور ژل می‌کنند، تصویری از یک عمل زیبایی صرفاً پرخطر، ترسیم می‌کند. اما آیا انجام مانیکور ژلی یک بار در سال واقعا جای نگرانی دارد یا فقط کسانی که این کار را به طور منظم انجام می‌دهند باید نگران باشند؟
مطالعات بیشتری برای پاسخ به این سوال لازم است. به علاوه، مطالعات اپیدمیولوژیک در مقیاس بزرگ‌تری در آینده برای تعیین دقیق خطر ابتلا به سرطان پوست دست در افرادی که به طور منظم از خشک‌کن‌های لاک ناخن با اشعه ماوراء بنفش استفاده می‌کنند ضروری است.

منابع:

نقش مدل‌سازی ارگانوئید ریه‌ی جنین در درمان بیماری‌های تنفسی

نسیم کاردان | دانشجوی رشته دامپزشکی دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات

شیوع بیماری‌های ریوی در سراسر جهان به ویژه در جمعیت سالخورده افزایش یافته است. توسعه مدل‌های بیماری جدید، که نسبت به مدل‌های سنتی برتر هستند، ضروری است. ارگانوئیدهای ریه ابزار نوینی برای مطالعه بیماری‌های ریوی است و می‌تواند درمان‌های جدیدی ارائه دهد.

اندام‌زایی و تکوین ریه

معماری منحصر به فرد ریه‌ی پستانداران برای سازگاری با تنفس هوا هنگام تولد و بعد از آن مورد نیاز است. شناسایی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی کنترل مورفوژنز طبیعی ریه، چهارچوبی را برای درک پاتوژنز بیماری‌های حاد یا مزمن ریه فراهم می‌کند. دستگاه تنفسی، دستگاه بسیار پیچیده‌ای است که از لوله‌های راه هوایی نیمه‌سخت تشکیل شده است که دو شاخه شده و به نای، برونش‌ها و برونشیول‌ها منشعب می‌شوند و سبب تشکیل ساکول‌ها یا آلوئول‌های عروقی شده که در آن گازهای تنفسی مبادله می‌شوند. دستگاه تنفسی شامل سلول‌های متعددی است که از نورواکتودرم جنینی، مزودرم و آندودرم مشتق شده‌اند. به طور خلاصه تکوین ریه دارای سه مرحله‌ی اصلی است:

۱- جنینی[۱] : ارگانوژنز و مشخص شدن دو ریه و تشکیل مسیرهای هوایی اصلی و پلورا.

۲- رویانی[۲] که شامل مراحل زیر است:

۱) سودوگلندولار[۳]: تشکیل درخت برونش و بخش‌های بزرگی از پارانشیم تنفسی، تولد آسینوس

۲) کانالیکولار[۴] : تشکیل دیستال ترین راه های هوایی و تکمیل مورفوژنز شاخه‌ای، تشکیل اولین سد خونی هوایی، ظهور سورفکتانت و قابل تشخیص بودن آسین به دلیل تمایز اپیتلیال

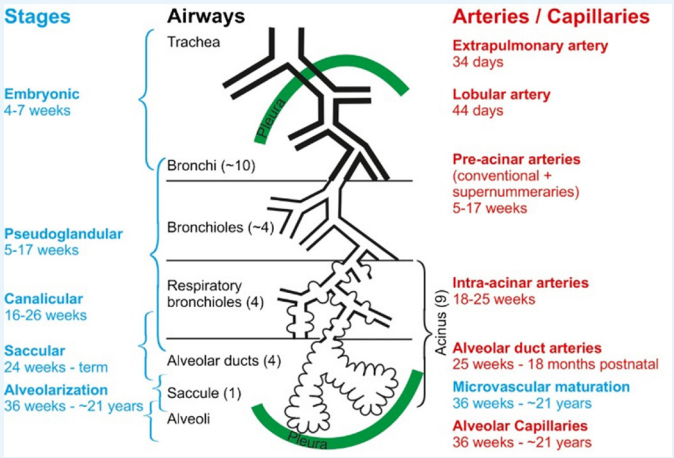
۳) ساکولار[۵] : گسترش فضاهای هوایی

۳- بعد از تولد[۶] که شامل سه مرحلهٔ زیر است:

۱) آلوئولاریزاسیون، آلوئولاریزاسیون کلاسیک (فاز اول)[۷]: تشکیل سپتاهای ثانویه (سپتاسیون[۸]) که منجر به تشکیل آلوئول می‌شود. بیشتر سپتوم‌های آلوئولی هنوز نابالغ و دارای یک شبکه مویرگی دولایه هستند. بسته به گونه، این مرحله قبل یا بعد از تولد شروع می‌شود.

۲) آلوئولریزاسیون، ادامه آلوئولریزاسیون (فاز دوم)[۹]: تشکیل سپتوم‌های ثانویه که آلوئولار و بالغ هستند و دارای شبکهٔ مویرگی تک‌لایه می‌باشند.

۳) بلوغ میکروواسکولار[۱۰]: سپتوم‌های بین آلوئولی و بستر مویرگی (شبکه مویرگی دولایه به یک شبکه تک لایه تبدیل می‌شود) بازسازی و بالغ می‌شوند. این مرحله، به موازات آلوئولاریزاسیون اتفاق می‌افتد.



شکل۱: توسعه راه‌های هوایی و شریان‌ها. مراحل رشد ریه (آبی) با توسعه راه‌های هوایی (سیاه) و شریان‌ها (قرمز) مرتبط است.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144783/

تکوین ریه با تعادل بین ژن‌های تحریک‌کننده و مهارکننده که به نظر می‌رسد عملکرد سلول‌های بنیادی ریه را تنظیم می‌کنند، هماهنگ می‌شود. به عنوان مثال FOX و SOX در شروع فرایند تشکیل ریه و BMP4 و FGF در تحریک مورفوژنز ریه نقش دارند.

ارگانوئید ریه و روش آن

ارگانوئیدها ساختارهای سه بعدی[۱۱] (3D) وin vitro هستند که از سلول‌های بنیادی، از جمله سلول‌های بنیادی پرتوان[۱۲] (PSCs) یا سلول‌های بنیادی بالغ[۱۳](ASCs) تولید می‌شوند. آن‌ها می‌توانند ناهمگونی سلولی، ویژگی‌های ژنتیکی، ساختار و عملکرد بافت‌های اصلی را در داخل بدن تکرارکنند. پاسخ دارویی ارگانوئیدهای مشتق شده از بیمار[۱۴](PDOs) با پاسخ بیماران سازگار است. بنابراین، ارگانوئیدها در مطالعات زیست‌شناسی بیماری، آزمایشات پیش‌بالینی دارو و توسعه‌ی درمان‌های جدید ارزشمند هستند. در سال‌های اخیر، ارگانوئیدها با موفقیت در مطالعات انواع بیماری‌های ریوی، مانند سرطان ریه، آنفولانزا، فیبروز کیستیک، فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، و همه‌گیری کروناویروس-۲ ، مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۱. Embryonic
۲. fetal
۳. Pseudoglandular
٤. Canalicular
٥. Saccular or terminal sac
٦. postnatal
٧.Alveolarization, classical alveolarization (first phase)
٨. septation
٩. Alveolarization, continued alveolarization (second phase)
١٠. Microvascular maturation

١١. three-dimensional
١٢. pluripotent stem cells
١٣. adult stem cells
١٤. patient-derived organoids

مدل‌های سنتی بیماری ریه، از جمله رده‌های سلولی دو بعدی[۱۵](2D)، مدل‌های موش مهندسی ژنتیکی شده[۱۶](GEMM) و زنوگرافت‌های مشتق شده از بیمار[۱۷](PDXs)، در آشکار کردن پاتوژنز و ارزیابی درمان کمک کرده‌اند. با این حال، بسترهای کشت دوبعدی نمی‌توانند انواع برهمکنش‌های سلول-سلول، سلول-ماتریکس را که توسط سلول‌های انسانی تجربه می‌شوند، خلاصه کنند و محیط پیچیده خارج سلولی لازم، برای مدل‌سازی اندام را در داخل بدن فراهم کنند. فناوری‌های ارگانوئیدی که اخیراً توسعه یافته‌اند منجر به توسعه مدل‌های جدید و معتبرتر برای مطالعه بیماری‌های انسانی شده است. ارگانوئیدها مدل‌های سه بعدی کشت in vitro هستند که از سلول‌های بنیادی مشتق شده‌اند و می‌توانند اجزای سلولی in vivo، عملکرد و ویژگی‌های ژنتیکی بافت‌های اصلی را تکرار کنند. در مقایسه با کشت‌های دوبعدی، ارگانوئیدها اطلاعات بنیادی‌تری را در مورد پاتوژنز ارائه می‌کنند و رویکردهای جدیدی را برای تشخیص و درمان بیماری‌ها ارائه می‌دهند.

روش‌های ارگانوئید ریه بر پایه‌ی گسترش اطلاعات زیست‌شناسی تکاملی کلاسیک و آزمایش‌های سلولی ساخته شده‌اند. اولین کشت سلولی سه‌بعدی ریه که ارگانوئیدها یا کشت‌های انبوه نامیده می‌شوند، با استفاده از ترکیب سلولی خام حاصل از بافت ریه‌ی جنین هضم شده، تولید شدند. این سوسپانسیون سلولی شامل سلول‌های اپیتلیال، اندوتلیال، مزانشیمی و خونساز بود. با کشت سوسپانسیون سلولی در سطح مشترک هوا-مایع (ALI[۱۸]) روی یک فیلتر غشایی شناور، تمایز به سلول‌های بالغ ATII و همچنین تشکیل بافت همبند حاصل شد. زیست‌شناسی تکاملی نشان داده است که سلول‌های پایه در مراحل اولیه رشد ریه انسان ظاهر می‌شوند و به عنوان یک دودمان مهم سلول‌های بنیادی عمل می‌کنند. در سال ۲۰۰۹، محققان یک سیستم کشت ارگانوئید سه بعدی in vitro را معرفی کردند. برخلاف کشت قبلی رابط هوا-مایع (ALI)، سیستم سه‌بعدی از یک ماتریکس خارج‌سلولی حمایتی (Matrigel) استفاده کرد که در آن سلول‌های پایه تجدید می‌شوند و به ارگانوئید تمایز می‌یابند و شامل سلول‌های مجرای KRT14 + پایه و KRT8 + بودند. به طور مشابه، محققان یک رده سلولی اپیتلیال برونش انسان را توسعه دادند که فنوتیپ سلول پایه را حفظ کرد. کشت مشترک این رده سلولی و سلول‌های اندوتلیال ساختارهای شبه برونشی آلوئولی منشعب را در کشت ماتریژل سه‌بعدی ایجاد کرد.

اخیراً، چندین مطالعه با موفقیت ارگانوئیدهای ریه مشتق شده از سلول‌های بنیادی بالغ (ASCs)[۱۹] و سلول‌های بنیادی پرتوان[۲۰](PSCs) را ایجاد کردند. PSC ها شامل سلول‌های بنیادی جنینی[۲۱](ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[۲۲](iPSCs) هستند. این ارگانوئیدهای ریه قادر به خود نوسازی و خودسازماندهی هستند و از انواع سلولی متعددی تشکیل شده‌اند. با استفاده از یک استراتژی تمایز گام به گام، کره‌های سلولی پیش‌ساز اپیتلیال مجاری هوایی پروگزیمال ازPSCهای انسانی تولید شدند. به طور مشابه،PSC های انسانی به ارگانوئیدهای ریه متشکل از سلول‌های پایه و سلول‌های مژکدار نابالغ احاطه شده توسط عضله صاف و میوفیبروبلاست، و همچنین یک دامنه آلوئولی مانند با انواع سلولی مناسب تمایز می‌یابند. همچنین، ارگانوئیدهای ریه انسانی مشتق شده از ASC، حاوی سلول‌های پایه، ترشحی و چندشاخه‌ای هستند. پس از پیوند به ریه‌های آسیب‌دیده‌ی موش، ارگانوئیدهای طبیعی ریه عملکرد سلول‌های پیش‌ساز را نشان دادند، که نشان می‌دهد ممکن است در پزشکی بازساختی استفاده شود. درنهایت، این سیستم‌ها متعاقباً برای تولید ارگانوئیدهای طبیعی ریه انسان و موش و ارگانوئیدهای مشتق شده از بیماران مبتلا به بیماری ریوی سازگار شدند.

ارگانوئید ریه و درمان بیماری‌های مرتبط با ریه

مدل سرطان ریه

مطالعات نشان داده است که تقریباً یک چهارم مرگ‌های مرتبط با سرطان ناشی از سرطان ریه است. فناوری‌های ارگانوئیدی یک پلتفرم قدرتمند برای بررسی فرآیندهای مکانیکی و توسعه استراتژی‌های درمانی جدید ارائه می‌کنند. سرطان ریه یک بیماری پیچیده است که از انواع مختلف مولکولی و بافتی تشکیل شده است، از جمله سرطان ریه سلول غیر کوچک[۲۳]و سرطان ریه سلول کوچک[۲۴]:

✓ **مدلسازی** NSCLC:

تقریباً ۸۵درصد از سرطان‌های ریه را NSCLC تشکیل می‌دهد. طبق مطالعات، شرایط کشت سلولی را شناسایی کرده‌اند که به نفع گسترش ارگانوئیدهای NSCLC مشتق شده از بافت‌های بیمار وPDX ها است. محققان یک پروتکل کشت را معرفی کردند که تولید ارگانوئیدهای NSCLC کوتاه مدت (۱-۳ ماه، ۱-۹ پاساژ) و بلند مدت (بیش از ۳ ماه، ۱۰ <پاساژ) را امکان‌پذیر می‌کند. ارگانوئیدهای کوتاه مدت و بلندمدت در کشت نگهداری شدند و هر دو نوع، ویژگی های بافتی بیمار و تومور PDX را تکرار می‌کنند. ارگانوئیدها بر اساس تغییرات ژنومی به داروها پاسخ می‌دهند و آن‌ها را می‌توان برای پیش بینی پاسخ‌های دارویی خاص بیمار در شرایط آزمایشگاهی، بر اساس تغییرات ژنتیکی استفاده کرد. ارگانوئیدهای NSCLC ویژگی‌های بافت شناسی معمولی را که در بافت تومور اصلی بیمار مشاهده می‌شود، نشان می‌دهند. ارگانوئیدهایی که با سلول‌های ایمنی کشت می‌شوند ممکن است برای مطالعه برهم‌کنش‌های ایمنی تومور استفاده شوند.

۱۵. two-dimensional
۱۶. genetically engineered mouse models
۱۷. patient-derived xenografts
۱۸. air-liquid-interface
۱۹. adult stem cells
۲۰. pluripotent stem cells
۲۱. embryonic stem cells
۲۲. induced pluripotent stem cells
۲۳. NSCLC: non-small cell lung cancer
۲۴. SCLC: small cell lung cancer

✓ مدلسازی SCLC :

یک زیرگروه سرطان ریه‌ی بسیار کشنده که ۱۰ تا ۱۵ درصد از تمام سرطان‌های ریه را تشکیل می‌دهد. محققان ارگانوئیدهای سرطان ریه را از بافت‌های بیمار به عنوان مدل‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده بیماران ایجاد کردند. این ارگانوئیدهای SCLC بیان نشانگرهای تشخیصی CD56، سیناپتوفیزین و TTF-1 را حفظ می‌کنند. پژوهشگران ارگانوئیدهای توموری مشتق از بیمار SCLC تولید کردند و این ارگانوئیدهای تومور معماری معمولی بافت های تومور اصلی را نشان می‌دادند. علاوه بر این، ارگانوئیدهای SCLC در معرض گسترش طولانی مدت قرار گرفتند و افزودن WNT3A یا R-spondin1 به محیط کشت، بقای طولانی‌مدت ارگانوئیدهای SCLC را ارتقا داد. این نتایج نشان می‌دهد که فعال‌سازی مسیر Wnt/β-catenin برای گسترش طولانی‌مدت ارگانوئیدهای SCLC ضروری است. پس از گسترش طولانی‌مدت، ارگانوئیدهای SCLC ویژگی‌های مولکولی، پروفایل‌های ژنتیکی و معماری‌های مورفولوژیکی مشابه بافت‌های تومور اصلی را حفظ کردند. استفاده از این ارگانوئیدها در غربالگری دارو برای اثرات درمانی و سمی ممکن است به توسعه استراتژی‌های درمانی جدید کمک کند. همچنین ترکیب فناوری CRISPR/Cas9با ارگانوئیدهای ریه را می‌توان برای مدل‌سازی تومورزایی و متاستاز SCLC در داخل بدن استفاده کرد.

✓ مدل‌سازی آنفلوانزا

آنفولانزا یک عفونت تنفسی ویروسی است که باعث عوارض و مرگ و میر قابل توجهی در سراسر جهان می‌شود. هیچ مدل آزمایشگاهی قوی برای پیش‌بینی عفونت‌پذیری ویروس‌های آنفلوانزا در انسان وجود ندارد و تحقیقات در مورد آنفولانزا را محدود می‌کند. سیستم سه‌بعدی می‌توانند از نظر مورفولوژیکی و عملکردی اپیتلیوم راه هوایی انسان را شبیه‌سازی کرده و توسط ویروس‌های آنفولانزای A آلوده شوند. ارگانوئیدهای راه هوایی را می‌توان برای ارزیابی عفونی بودن ویروس‌های تنفسی در حال ظهور در انسان استفاده کرد. بر اساس مطالعات، بازده تکثیر در ارگانوئیدهای راه هوایی مشابه با ریزنمونه‌های برونش انسان است. ارگانوئیدهای راه هوایی می‌توانند خود تجدید شوند و معماری بافت را در طول گسترش طولانی‌مدت در شرایط آزمایشگاهی حفظ کنند. بافت‌شناسی نشان داده است که ارگانوئیدهای راه هوایی از ترکیب، تنوع سلولی و سازماندهی در راه‌های هوایی انسان تقلید می‌کنند. ایجاد موفقیت‌آمیز این پلتفرم‌ها، پایه‌ای برای پیش‌بینی عفونت ویروس‌های آنفولانزا و مطالعه برهمکنش بین میزبان و پاتوژن فراهم می‌کند.

✓ مدل‌سازی کووید ۱۹

با گسترش همه‌گیری COVID19، مدل‌های تنفسی به سرعت برای مطالعه بیولوژی و پاتوژنز عفونت SARS-CoV 2ایجاد شده‌اند. مدل‌های ارگانوئیدی نه تنها در ساختارهای سه‌بعدی بلکه در سیستم‌های کشت ALI دو بعدی نیز استفاده شده‌اند. محققان یک کشت ارگانوئیدی طولانی‌مدت از ریه دیستال انسان، ایجاد کرده و از این سیستم برای اعتبارسنجی سلول‌های پیش‌ساز عملکردی و مدل‌سازی عفونت SARS- 2 CoV استفاده شد. پژوهشگران گزارش دادند که کشت‌های تمایزیافته ALI مشتق از ارگانوئید راه هوایی دوبعدی امکان تکثیر کارآمدSARS-CoV-2را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها بررسی کردند که آیا می‌توان از جهش درSARS-CoV-2 spike در این مدل جلوگیری کرد. نتایج نشان داد که ارگانوئیدهای راه هوایی دوبعدی ALI از سازگاری کشت سلولیSARS-CoV-2 جلوگیری می‌کنند. بنابراین، در صورت ظهور انواع جدیدی که از نظر ژنتیکی در رده‌های سلولی پایدار نیستند، می توان از این مدل استفاده کرد. ارگانوئیدهای راه هوایی مشتق شده از hPSCها همچنین می‌توانند برای مدل‌سازی عفونت‌های SARS-CoV-2 استفاده شوند.

ریه اندام بسیار پیچیده‌ای است که انواع مختلفی از وظایف فیزیولوژیک را انجام می‌دهد. بیماری‌های ریوی امروزه سبب عوارض، مرگ و میر و بار اقتصادی بسیار می‌شوند. با توجه به اهمیت این اندام، یافتن روش‌های درمانی نوین برای بیماری‌های شایع ریوی مانند سرطان ریه، بیماری‌های ویروسی و فیبروزها بسیار حائز اهمیت است. ارگانوئیدهای ریه ابزار جدیدی برای مطالعه توسعه بیماری‌های ریوی و درمان‌های نوین ارائه می‌دهند.

منابع:

زیست نگار

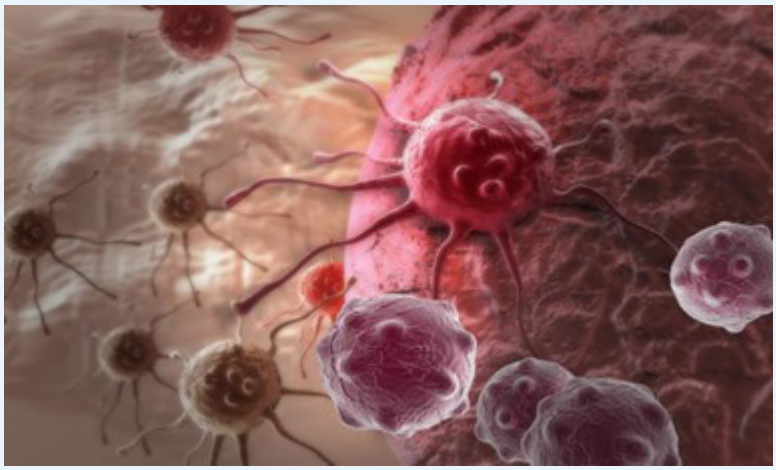
۱۵ ✓ آیا پیشگیری از سرطان توسط واکسن ممکن است؟

۱۶ ✓ تسریع پیری سلولی با الکل

۱۷ ✓ کنترل انسان‌ها با قارچ‌های جهش‌یافته

آیا پیشگیری از سرطان توسط واکسن ممکن است؟

سارا فریدونی | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران



دانشمندان در حال استفاده از روش جدیدی برای تبدیل سلول‌های سرطانی به عوامل ضد سرطانی موثر هستند. واکسیناسیون تومور یک روش امیدوارکننده برای ایمونوتراپی تومور است؛ زیرا اثرگذاری بالا و عوارض جانبی کمی دارد. محققان با استفاده از سلول‌درمانی یک روش جدید برای از بین بردن تومورها ایجاد کردند که با به کارگیری سیستم ایمنی باعث جلوگیری از بازگشت سرطان و ایجاد ایمنی طولانی مدت می‌شود.

با توجه به یافته‌های منتشر شده در Science Translational Medicine ، محققان ایده‌ی ساده‌ای را پیشنهاد دادند: استفاده از سلول‌های سرطانی و تبدیل آن‌ها به واکسن از بین برنده سرطان.

این تیم با استفاده از مهندسی ژنتیک به ایجاد درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی و تحریک سیستم ایمنی برای از بین بردن تومور اولیه و پیشگیری از سرطان پرداختند.

مطالعه بر روی واکسن‌های سرطان در بسیاری از آزمایشگاه‌ها در حال انجام است، اما روشی که Khalid Shah و همکاران پیشنهاد داده‌اند متفاوت است. این تیم به جای سلول‌های سرطانی غیرفعال، از سلول‌های سرطانی فعال استفاده کرده‌اند. سلول‌های سرطانی فعال دارای یک ویژگی خاص هستند. سلول‌های سرطانی زنده مسافت‌های طولانی را در سراسر مغز برای بازگشت به محل سلول‌های سرطانی همانند خود طی خواهندکرد. با بهره‌گیری از این ویژگی منحصر به فرد، این تیم سلول‌های سرطانی زنده را با استفاده از ابزار ویرایش ژن، CRISPR-Cas9، مهندسی کردند و آن‌ها را به عوامل کشنده سلول‌های سرطانی تغییر دادند. علاوه بر این، سلول‌های سرطانی مهندسی‌شده به گونه‌ای طراحی شدند که توسط سیستم ایمنی به سادگی شناسایی شده و برای پاسخ ضد توموری طولانی‌مدت آماده شوند. این تیم سلول‌های سرطانی اصلاح شده با CRISPR را روی سویه‌های مختلفی از موش‌ها آزمایش کردند.

این سلول‌درمانی، ایمن، قابل اجرا و مؤثر است. محققان معتقدند که این استراتژی درمانی برای طیف وسیع‌تری از تومورها قابل استفاده است و تحقیقات بیشتر در این باره، در حال انجام است.

منابع:

تسریع پیری سلولی با الکل

مهدیه کیان ارثی | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

نتایج یک پژوهش جدید نشان می‌دهد که الکل به طور مستقیم با کوتاه کردن تلومرهای محافظ، به DNA آسیب می‌زند. تلومرها توالی‌های DNA تکراری هستند که انتهای کروموزوم‌ها را می‌پوشانند و از آن‌ها محافظت می‌کنند. طول تلومر به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی بالقوه برای پیری سلولی در نظر گرفته می‌شود، زیرا هر بار که یک سلول تکثیر می‌شود ۵۰-۱۰۰ جفت باز از بین می‌رود. تلومرهای کوتاه از تقسیم سلولی جلوگیری می‌کنند و حتی می‌توانند باعث مرگ سلولی شوند. بر اساس مطالعات، طول تلومر کوتاه‌تر با چندین بیماری که با افزایش سن ایجاد می‌شوند، از جمله بیماری آلزایمر، سرطان و بیماری عروق کرونر مرتبط است. طول تلومر یک صفت تا حدی ارثی است، اما مشخص شده است که می‌تواند تحت تأثیر عوامل محیطی و سبک زندگی، از جمله ورزش و سیگار کشیدن قرار گیرد.

برای ارائه یک ارزیابی دقیق‌تر، محققان اولین مطالعه ژنتیکی را در مورد ارتباط بین مصرف الکل و طول تلومر بر اساس بیش از ۲۴۵۰۰۰ شرکت‌کننده در Biobank انگلستان انجام دادند. این نتایج در Molecular Psychiatry منتشر شده است.

پژوهشگران از تصادفی‌سازی مندلی (Mendelian Randomization) استفاده کردند، روشی که ارتباط بین سطوح پیش‌بینی‌شده ژنتیکی و نتیجه‌ی مورد مشاهده را تخمین می‌زند. طول تلومر لکوسیت‌ها اندازه‌گیری شد و برای تکمیل تجزیه و تحلیل MR، محققان یک ارزیابی مشاهده‌ای را بر اساس میزان مصرف الکل هفتگی شرکت‌کنندگان انجام دادند. اکثر شرکت کنندگان در حال حاضر مشروب الکلی مصرف می‌کردند، تنها ۳ درصد آن‌ها هرگز مشروب نمی‌نوشیدند و ۴ درصد آن‌ها در گذشته الکل مصرف می‌کردند.

طبق مشاهدات، ارتباط معنی‌داری بین مصرف زیاد الکل و طول کوتاه‌تر تلومر وجود داشت. این نتایج به طور قطعی ثابت نمی‌کند که الکل مستقیماً بر طول تلومر تأثیر می‌گذارد، اما وجود دو یافته در این مطالعه، تأییدکننده‌ی این موضوع است.

۱) اثرات فقط در مصرف کنندگان فعلی یافت شد، و نه افرادی که قبلا الکل نوشیده یا هرگز ننوشیده بودند.

۲) تأثیرگذارترین واریانت ژنتیکی در تجزیه و تحلیلMR، یک ژن متابولیسم الکل یعنی AD1HB بود.

یک مکانیسم بیولوژیکی بالقوه برای توضیح تأثیر الکل بر طول تلومر، افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب است. متابولیسم اتانول، هم می‌تواند ROS تولید کند که به DNA آسیب می‌زند و هم سطح ترکیبات آنتی‌اکسیدانی را که از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند را کاهش می‌دهد.

به گفته‌ی دکتر Anya Topiwala، یافته‌های پژوهش می‌توانند این موضوع را تأیید کنند که الکل، به‌ویژه در سطوح بالا، مستقیماً بر طول تلومر تأثیر می‌گذارد. تلومرهای کوتاه شده به‌عنوان عوامل خطرناک مطرح شده‌اند که ممکن است باعث تعدادی از بیماری‌های شدید مرتبط با افزایش سن، مانند بیماری آلزایمر شوند.

منابع:

کنترل انسان‌ها با قارچ‌های جهش‌یافته

نعیمه آزادی‌خواه | دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

دنیا پر از موجودات کوچکی است که ما را خوشمزه می‌دانند. باکتری‌ها و ویروس‌ها آشکارترین موجودات ریز مرگبار هستند که محرک بسیاری از پاندمی‌ها و همچنین عفونت های آزاردهنده می‌باشند؛ اما پاتوژن‌هایی که انسان تا به‌حال مجبور نبوده است با آن‌ها روبه‌رو شود قارچ‌ها هستند. ویروس‌ها، باکتری‌ها و دیگر عوامل میکروبی منجر به بیماری‌های مرگبار می‌شوند، درحالی‌که قارچ‌ها از بدن تغذیه می‌کنند و برای گسترش خود کنترل اندام‌ها را به دست گرفته و آن‌ها را زنده نگه می‌دارند.

قارچ‌های بیماری‌زا (کاندیدا، آسپرژیلوس، کریپتوکوک و غیره) افرادی که دچار نقص ایمنی هستند را مورد هدف قرار می‌دهد و در بیشتر موارد، افراد سالم در امان هستند. اکثر قارچ‌های بیماری‌زا، در گرمای بدن عملکرد خوبی ندارند، اما ممکن است تغییر کنند. با توجه به افزایش دمای کره‌ی زمین، انتخاب طبیعی می‌تواند به گسترش قارچ‌های مقاوم به گرما کمک کند. مطالعات جدید نشان می‌دهد که افزایش دما باعث می‌شود یک قارچ بیماری‌زا به نام*Cryptococcus deneoformans*واکنش‌های تطبیقی بیش از حدی از خود نشان دهد. این امر تعداد جهش یا تغییرات ژنتیکی را افزایش می‌دهد، که برخی از آن‌ها ممکن است منجر به مقاومت حرارتی بالاتر شده و احتمالاً به سمت بیماری‌زایی بیشتر روند. به طور خاص، گرمای بالاتر باعث می‌شود که تعداد بیشتری از عناصر انتقال‌پذیر قارچ یا ژن‌های پرش، در داخل DNA قارچ حرکت کنند، که منجر به تغییراتی در تنظیم ژن‌های آن می‌شود.

عناصر متحرک احتمالاً به سازگاری در محیط کمک می‌کنند. این مسئله می‌تواند حتی سریع‌تر اتفاق بیفتد زیرا استرس گرمایی تعداد جهش‌های رخ داده را سرعت می‌بخشد.

بیماری‌های قارچی مانند بیماری‌های عفونی مسری نیستند، اما هاگ‌ها در هوا هستند و انسان همواره هاگ قارچ‌ها را تنفس می‌کند. بنابراین سیستم ایمنی برای مبارزه با آن‌ها مجهز است. هاگ‌های قارچ معمولاً بزرگ‌تر از ویروس‌ها هستند، بنابراین ماسک‌های صورت احتمالاً برای متوقف کردن آنها کافی است.

از بین عناصر قابل انتقال، سه مورد از آن‌ها توانایی بالقوه در ایجاد جهش‌های تاثیرگذار دارند:

- T1: تمایل دارد خود را بین ژن‌های کدکننده قرار دهد که می‌تواند منجر به تغییراتی در نحوه کنترل ژن‌ها شود.
- Tcn12 : اغلب در توالی یک ژن وارد می‌شود، عملکرد آن ژن را مختل می‌کند و احتمالاً منجر به مقاومت دارویی می‌شود.
- Cnl1: تمایل دارد که نزدیک یا در توالی تلومر وارد شود.

دانشمندان تنها ده روز پس از آلوده شدن موش، شواهدی از همکاری هر سه عنصر قابل انتقال در ژنوم قارچ مشاهده کرده‌اند. محققان گمان می‌کنند که سایر عوامل استرس‌زا ممکن است ترانسپوزون‌ها را بیشتر فعال کند..

این مطالعه‌ی جذاب نشان می‌دهد چگونه افزایش دمای کره زمین ممکن است بر تکامل قارچ‌ها در جهت‌های غیرقابل پیش‌بینی تأثیر بگذارد. با گرم شدن جهان، ترانسپوزون‌های موجود در قارچ‌های خاک، مانند کریپتوکوکوس نئوفرمانس می‌توانند تحرک بیشتری داشته باشند و تغییرات ژنومی را به روش‌هایی افزایش دهند که می‌تواند بیماری‌زایی و مقاومت دارویی را افزایش دهد.

زمان آن رسیده است که در مورد قارچ‌های بیماری‌زا تحقیقات بیشتری انجام شده و راه‌حل مناسبی پیدا شود. این نوع تغییرات ناشی از استرس، ممکن است به تکامل صفات بیماری‌زا در قارچ‌ها، هم در محیط و هم در هنگام عفونت کمک کند. آن‌ها ممکن است سریع‌تر از انتظار ما در حال تکامل باشند.

منابع:

به توان سلول

آدرس: تهران، ونک، ده ونک، دانشگاه الزهرا(س)
ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا

رایانامه: btavancell2020@gmail.com

شماره دهم، اسفندماه ۱۴۰۱