انجمن علمی دانشجویی سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا

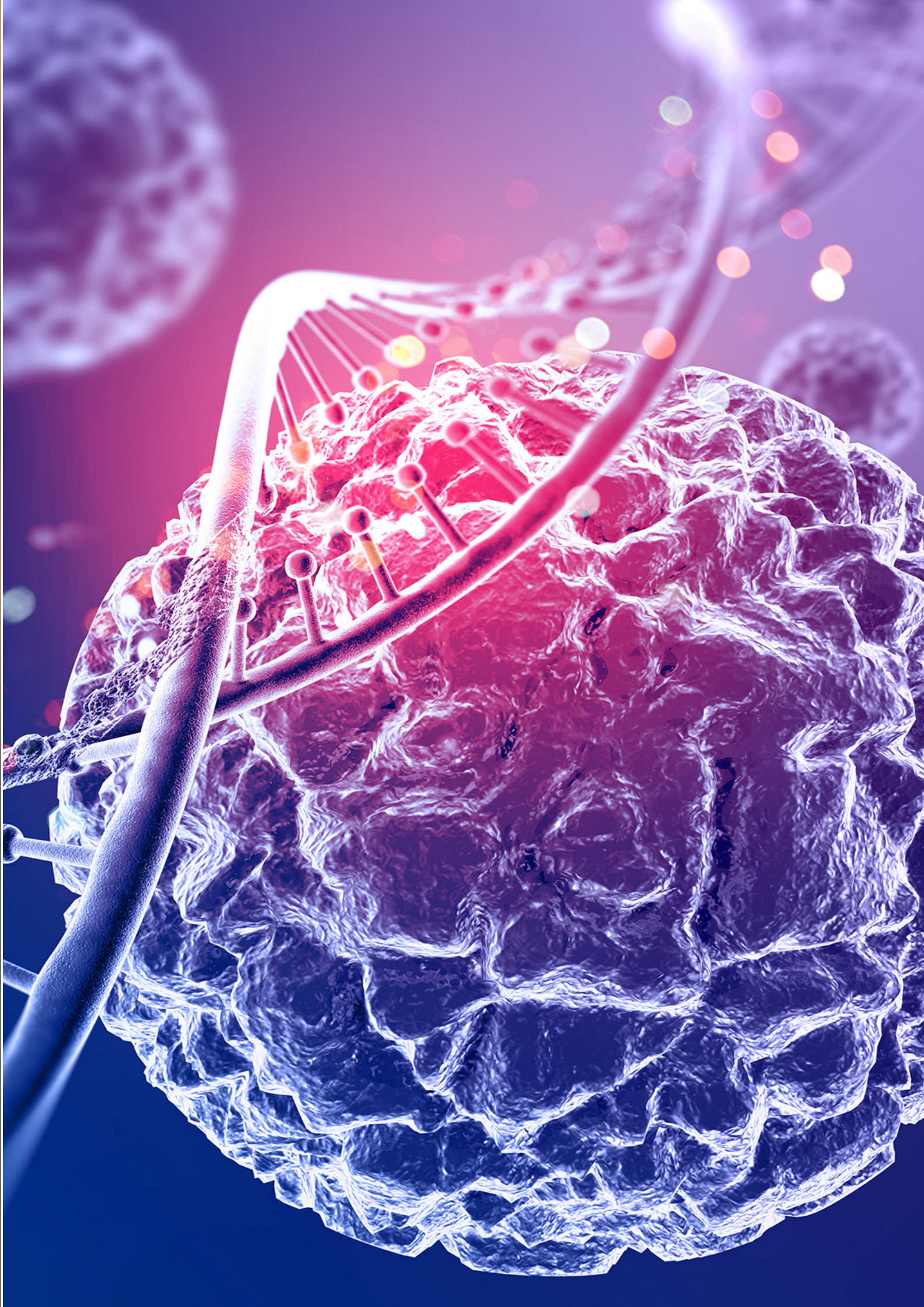
نشریه علمی دانشجویی

به توان سلول

شماره پنجم - آذر ماه ۱۴۰۰

آنچه در این شماره می خوانید :

- اگزوزوم‌ها
- کاشفان ایدز
- هوش مصنوعی به جنگ کرونا می‌رود
- سلول بنیادی، پایانی بر کابوس بیماری پروانه ای
- ذخیره سازی اطلاعات روی DNA
- دارورسانی هدفمند
- پروتئین شوک حرارتی
- زیست نگار



بسم الله الرحمن الرحیم

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

سال دوم، شماره پنجم، پاییز ۱۴۰۰

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

مدیر مسئول: شایسته مقدم‌راد

سردبیر: شایسته مقدم‌راد

هیئت تحریریه این شماره: بهار مانی، مریم رحیمی، الهام ریاضی، آیلی حسنعلیزاد مظهر، اعظم نخعی، نیلوفر ترکزاده، مینا شومالی، شایسته مقدم‌راد

ویراستار: شایسته مقدم‌راد

استاد مشاور: دکتر نسیم قربانمهر

صفحه آرا، گرافیست و طراح جلد: پوریا حسین‌آبادی

کارشناس نشریات: زهرا وزیری

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

رایانامه: btavancell۲۰۲۰@gmail.com

بهاء: رایگان

سخن سردبیر نشریه

نشریه «به توان سلول» وارد دومین سال از حیات خود شد. در این مدت، هدف ما معرفی گوشه‌هایی از پیشرفت‌های علوم زیستی و نشان دادن ظرافت‌ها و زیبایی‌های آن بوده است. زیرا هرآنچه که امروز داریم، مدیون علم و دانش هستیم. به مدد علم است که از غار خارج شدیم، به مدد علم است که جهان اطرافمان را شناختیم و به مدد علم است که مرهمی برای بسیاری از بیماری‌ها یافته‌ایم.

هر یک از ما نیز به عنوان دوستدار دانش و دانش‌پژوه، وظیفه داریم برای نمایاندن روشنایی دانش و آگاهی و رهایی از تاریکی‌های جهل و خرافات بکوشیم.

دوران همه‌گیری کرونا تلخی‌های زیادی داشت اما یک مزیت بزرگ آن، رشد علم زیست‌شناسی و به خصوص بیوتکنولوژی بود که نگاه‌ها را به خود جلب کرد. این تکاپوی ایجاد شده در محافل علمی گوناگون، نویدبخش پیشرفت‌های بزرگ‌تری است و امیدواریم محققان سخت‌کوش در سراسر دنیا بتوانند به یاری علم، آینده‌ی زیباتری بسازند.

صمیمانه از دوستانی که در آماده‌سازی این شماره تلاش کردند، سپاسگزارم؛ و تشکر ویژه از پرستو اکبرآبادی عزیز که بدون راهنمایی‌ها و همراهی او، انتشار این نشریه ممکن نبود.

شماره‌ی پنجم «به توان سلول»، تقدیم به نگاه ارزشمند شما.

با آرزوی بهترین‌ها...

شایسته مقدم‌راد

آذرماه ۱۴۰۰

فهرست مطالب

سخن سردبیر نشریه ..... صفحه ۴

اگزوزوم ها ..... صفحه ۶

کاشفان ایدز ..... صفحه ۹

هوش مصنوعی به جنگ کرونا می‌رود ..... صفحه ۱۳

سلول بنیادی، پایانی برکابوس بیماری پروانه ای ..... صفحه ۱۶

ذخیره سازی اطلاعات روی DNA ..... صفحه ۲۴

دارو رسانی هدفمند ..... صفحه ۲۸

پروتئین شوک حرارتی ..... صفحه ۳۲

زیست نگار ..... صفحه ۳۶

به نوآب سلول

اگزوزوم ها و نقش موثر آن ها در پزشکی بازساختی

مریم رحیمی
دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس

معرفی اگزوزوم ها

اگزوزوم ها وزیکول های خارج سلولی در مقیاس نانو هستند که توسط سلول ها به فضای خارج سلولی آزاد می شوند. در سال های اخیر، مطالعات و تحقیقات بسیاری پیرامون وزیکول های خارج سلولی انجام شده است. همچنین، می توان گفت که این تحقیقات روز به روز در حال افزایش اند. وزیکول های خارج سلولی یا EVs، ساختارهای کوچک و نانومقیاسی هستند که سلول ها آنها را به فضای خارج سلولی آزاد می کنند. سلول های مختلف با ترشح انواع مختلفی از این وزیکول ها با یکدیگر ارتباط برقرار می کنند. به بیان دیگر، این وزیکول ها مانند زبانی هستند که سلول ها از آن طریق با یکدیگر صحبت می کنند تا یکدیگر را از شرایط خود با خبر سازند. این وزیکول ها حاوی انواع مختلفی از مولکول های زیستی مانند: پروتئین ها، DNA، RNA و انواعی از لیپیدها می باشند. اگزوزوم ها به لحاظ ساختاری نیز از لیپید و پروتئین ساخته شده اند. این نانووزیکول ها نه تنها در انسان، بلکه در سایر پستانداران، آرکی ها و باکتری ها (گرم مثبت و گرم منفی) و حتی در گیاهان نیز یافت می شوند. نکته قابل توجه دیگر آن است که محتویات این وزیکول ها در شرایط مختلف فیزیولوژیکی و محیطی متفاوت است و بسته به اینکه سلول ها در چه شرایطی قرار دارند، متفاوت خواهد بود. منظور از شرایط نیز همان تحریک، تنش، تمایز و غیره است.

در ابتدا محققان، اگزوزوم ها را تنها ابزاری برای ارتباطات سلولی می دانستند. همچنین آن ها بر این تصور بودند که اگزوزوم ها درواقع سیستم های دفع زباله های سلولی هستند، اما اهمیت این نانوساختارها در دهه اخیر

مشخص شده است. کشف این نانوساختارها به ما کمک کرده است تا نحوه برقراری ارتباطات سلولی را در شرایط بیماری و سلامت را بسنجیم و متوجه شویم که سلول های مختلف چگونه با ترشح و تبادل اگزوزوم ها یک شبکه پویا و پیچیده ارتباطی را تشکیل می دهند.

به طور کلی وزیکول های خارج سلولی(EVs) را بر اساس اندازه و عملکرد در ۳ دسته مختلف طبقه بندی می کنند: اجسام آپوپتوزی، میکرووزیکول ها و اگزوزوم ها. اگزوزوم ها اندازه ای حدود ۱۵۰-۳۰ نانومتر دارند و کوچک‌ترین اندازه را میان این نانووزیکول ها دارا می باشند.

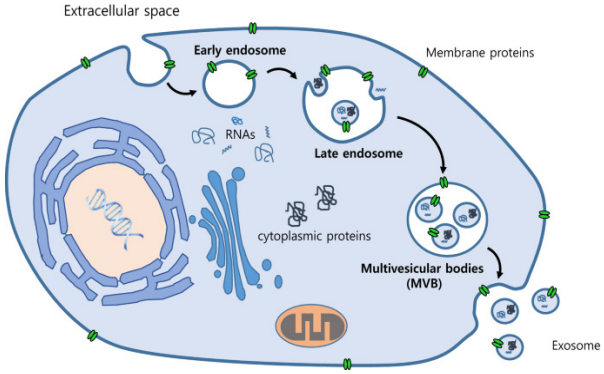
اگزوزوم ها در کجا یافت می شوند؟

همانطور که پیش تر اشاره شد، اگزوزوم ها ساختارهایی کروی شکل غشا مانندی هستند که از سلول های مختلف آزاد می شوند. سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول های اپیتلیال، سلول‌های دندریتی، سلول های سرطانی، پلاکت ها، نورون ها از جمله سلول هایی هستند که نانووزیکول ها را از خود ترشح می کنند.

در پستانداران به خصوص انسان، اگزوزوم ها را می توان در مایعات بدن مانند: خون، ادرار، مایع آمنیوتیک، شیر پستان، مایع مفصلی، بزاق، مایع منی، سرم، مایع مغزی نخاعی، صفرا و غیره پیدا کرد.

منشأ و نحوه تشکیل اگزوزوم ها

اگزوزوم ها منشا اندوزومی داشته و در داخل اجسام چندگانه وزیکولی (MVBs) تشکیل می شوند. اجسام چندگانه وزیکولی ساختارهایی تقریبا کروی شکل هستند که در داخل سلول و از اندوزوم ایجاد می شوند و تعداد زیادی وزیکول های کوچک تحت عنوان ILVs درون آن‌ها جای گرفته است. اما این وزیکول های کوچک (ILVs) چگونه در داخل اجسام چندگانه وزیکولی جای گرفته اند و منشأ آن ها چیست؟ ILVs از طریق جوانه زدن غشای داخلی اندوزوم به فضای لومن آن ایجاد شده اند. ILVs با ادغام اجسام چندگانه وزیکولی با غشای پلاسمایی سلول به فضای خارج سلولی آزاد می شوند. اگزوزوم ها درواقع همان ILVs آزاد شده به فضای خارج سلولی می باشند.



شکل ۱: نحوه تشکیل و آزادشدن اگزوزوم ها
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/۳۱۲۰۵۸۵۱/

کاربردهای درمانی اگزوزوم ها

اگزوزوم ها حاوی انواع متنوعی از RNAها می باشند که همین امر آن‌ها را به یک بیومارکر مناسب جهت تشخیص انواع بیماری ها تبدیل کرده است. از اگزوزوم ها در سیستم های انتقال دارو استفاده می شود. همچنین می توان پروتئین های نوترکیب را توسط این نانوحامل ها به بدن انتقال داد. همچنین، از اگزوزوم ها می توان برای انتقال microRNAها، siRNA و mRNAها استفاده کرد. بررسی های صورت گرفته بر روی آنتی ژن های سطحی اگزوزوم هایی که از سلول های سیستم ایمنی ترشح می شوند، نشان داده اند که این نانو وزیکول ها نقش مهمی را در فعال کردن سلول های T ایفا می کنند. همچنین از اگزوزوم های حاوی آنتی‌ژن می توان به عنوان ابزاری سودمند در واکسیناسیون استفاده نمود.

علت محبوبیت اگزوزوم ها برای استفاده در تحقیقات به‌ویژه به عنوان نانوحامل چیست؟

همان‌طور که ذکر شد، از اگزوزوم ها می توان برای انتقال انواع بیومولکول ها استفاده کرد. اما چه ویژگی هایی در اگزوزوم ها دیده شده تا آن‌ها به عنوان نانوحامل هایی مناسب در نظر گرفته شوند؟

- ☑ اگزوزوم ها ساختارهایی مشابه غشای پلاسمایی هستند و به همین جهت، سبب تحریک سیستم ایمنی نمی شوند.
- ☑ از آنجایی که تعداد زیادی از سلول ها در داخل بدن این نانووزیکول ها را ترشح می کنند، پس به تعداد زیاد و به آسانی تولید می شوند.
- ☑ اگزوزوم ها در سطح خود دارای یک سری گیرنده های سطحی ویژه می باشند که به آن‌ها این امکان را می دهد که به صورت اختصاصی به هدف خود متصل شوند.
- ☑ اگزوزوم ها در مایعات بدن از پایداری بالایی برخوردارند.
- ☑ اگزوزوم ها به علت کوچکی به راحتی می توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و خود را به سلول هدف برسانند.
- ☑ فاقد سمیت هستند (برای مثال، گروهی از نانوساختارهای سنتزی نظیر لیپوزوم ها ممکن است برای سلول ها دارای سمیت باشند).
- ☑ اگزوزوم ها به این دلیل که دارای ساختار دولایه لیپیدی اند از محتویات درون خود به خوبی محافظت می کنند.

اگزوزوم ها و پزشکی بازساختی

استفاده از سلول های بنیادی به عنوان روشی امیدوارکننده جهت ترمیم بافت رایج بوده است اما مدتی است که اگزوزوم ها به عنوان وزیکول های خارج شده از سلول های بنیادی بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته اند. در چند دهه اخیر، پزشکی بازساختی به دنبال آن بوده است تا با استفاده از سلول های بنیادی انسان، بافت های انسانی را ترمیم و احیا نماید. استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول های بنیادی پرتوان القایی (ipsc) و سلول های بنیادی جنینی (ESCs) روش هایی امیدوارکننده برای ترمیم بافت های انسانی محسوب می شده و می شوند. سلول های بنیادی محصولات متنوع و متعددی را به صورت پاراکراین از خود ترشح می کنند که هر یک از این محصولات می توانند به نوبه خود و به صورت جانبی بر روی سلول یا بافت هدف خود اثر بگذارند. این محصولات شامل: فاکتورهای رشد، سایتوکاین ها و وزیکول های خارج سلولی می باشند. محتویات داخلی وزیکول های خارجی سلول ها بویژه اگزوزوم ها، آن ها را به ابزاری خاص و قدرتمند در حوزه پزشکی بازساختی تبدیل نموده است. اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی دارای مزایای فراوانی برای استفاده در درمان می باشند. اگر اگزوزوم ها را بتوان با به‌کارگیری روش های درست و مناسب از سلول های بنیادی استخراج نمود، می توان از آن ها برای درمان بیماری هایی چون: رماتیسم مفصلی، آرتروز، شکستگی استخوان، قلب و غیره استفاده نمود. هرچند که استفاده از اگزوزوم ها برای رسیدن به این هدف نیازمند پیشرفت های گسترده تری است.

منابع :

کاشفان ویروس کشنده‌ی ایدز: دو دانشمند افسانه‌ای

به مناسبت ۱ دسامبر، روز جهانی ایدز

الهام ریاضی فرادنبه،
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

یکی از ویژگی‌های بارز قرن بیستم، کشف ویروس HIV (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) بود. در آن زمان ایدز به عنوان بیماری ضعف سیستم ایمنی بدن، بر محققان روشن بود؛ اما مسئله‌ی مهمی که وجود داشت این بود که چه عامل یا عواملی سبب بروز این بیماری می‌شود.

سی سال پیش دو محقق به صورت جداگانه، به یک کشف مشترک رسیدند. هر دو محقق ویروس HIV را عامل این بیماری شناختند و به این ترتیب تحولی عظیم را در علم پزشکی پدید آوردند. از آن زمان تاکنون تحقیقات درباره ایدز همچنان ادامه دارد. (HIV مخفف Human Immunodeficiency Virus است).

در بیستم ماه مه ۱۹۸۳ دو مقاله‌ی علمی درباره‌ی این ویروس در نشریه آمریکایی ساینس (Science) منتشر شد. نخستین مقاله را محقق فرانسوی، پروفسور لوک مونتانیه و دومین مقاله را پروفسوری آمریکایی به نام رابرت چارلز گالو به چاپ رساندند و تئوری‌های مشابهی درباره علل ظهور بیماری ایدز ارائه داده بودند.

اتفاقاتی که به کشف ویروس HIV انجامید؛ از آنجا شروع شد که در سال ۱۹۸۲ ویلی روزنباوم (Willy Rozenbaum)، پزشک پاریسی برای بررسی بیماری جدیدی (ایدز) به مونتانیه، متخصص برجسته‌ی ویروس‌شناسی، مراجعه کرد. روزنباوم و همکارش که یک ویروس‌شناس بود، مظنون بودند که این بیماری ممکن است ناشی از یک رتروویروس (retrovirus) باشد و پس از آن، تیم مونتانیه طی چند هفته شواهدی از وجود یک رتروویروس فعال را در بافت گره‌های لنفی بیمار پیدا کردند. رتروویروس یک ویروس RNA است که خود را با استفاده از آنزیم‌های رونویسی‌کننده‌ی سلول میزبان بازتولید می‌کند تا DNA خود را از روی ژنوم RNA بسازد. DNA ساخته شده در ژنوم سلول میزبان یکپارچه می‌شود.

در ابتدا تصور می‌شد که عامل اولیه‌ی بیماری، ویروس لنفوتروپیک انسانی (HTLV) باشد که توسط تیم رابرت گالو در ایالات متحده کشف شد. با این حال، آزمایشات بیشتر نشان داد که عامل بیماری یک لنتی‌ویروس (lentivirus) است و مونتانیه آن را ویروس مرتبط با لنفادنوپاتی (LAV) نامید. معادل آن در حیوانات نیز وجود دارد اما به نظر می‌رسید که فقط باعث نقص ایمنی در انسان می‌شود.

مونتانیه درباره‌ی مراحل آغازین فرایند کشف ویروس HIV چنین می‌گوید: «همکاری من در تحقیقات راجع به ایدز در سال ۱۹۸۲ آغاز شد، یعنی زمانی که اطلاعاتی مبنی بر این منتشر شد که یک عامل قابل انتقال، احتمالاً یک ویروس، می‌تواند منشأ این بیماری اسرارآمیز جدید باشد. در آن زمان فقط تعداد کمی از موارد ابتلا در فرانسه وجود داشت، اما همین تعداد هم مورد توجه گروهی از پزشکان جوان و ایمونولوژیست‌ها قرار گرفت. فرض پزشکان و ویروس‌شناسان، این بود که HTLV، تنها رتروویروس انسانی که تاکنون شناخته شده و اخیراً توسط رابرت گالو توصیف شده است،

می‌توانـد در ایـن بیمـاری نقشـی داشـته باشـد. رتروویـروس باعـث سـرطان خـون در جونـدگان می‌شـود همچنیـن اغلـب باعـث سـندرم هدررفتـن (wasting syndrome) می‌شـود کـه می‌توانـد نتیجـه تضعیـف ثانویـه‌ی سیسـتم ایمنـی باشـد. ایـن موضـوع در مـورد بیمـاران مبتـلا بـه سـرطان خـون ناشـی از HTLV نیـز صـادق می‌باشـد...»

معرفی لوک مونتانیه، برنده نوبل پزشکی ۲۰۰۸

شکل ۱: لوک مونتانیه

https://www.britannica.com/biography/Luc-Montagnier

لـوک آنتـوان مونتانیـه (Luc Antoine Montagnier) در سـال ۱۹۳۲ در Chabris فرانسـه متولـد شـد. او علاقـه‌ی خـود بـه علـم را در آزمایشـگاه پـدرش و علاقـه‌اش بـه پزشـکی را پـس از آن کـه پدربزرگـش در سـال ۱۹۴۷ بـر اثـر سـرطان روده بـزرگ فـوت کـرد، پیـدا کـرد. مونتانیـه قبـل از دریافـت مجـوز علـوم خـود در دانشـگاه پاریـس در سـال ۱۹۵۵، در دانشـگاه پوآتیـه تحصیـل کـرد. وی در سـوربن فیزیولـوژی تدریـس کـرده و در سـال ۱۹۶۰ دکتـرای خـود را پیـش از پیوسـتن بـه شـورای تحقیقـات پزشـکی در انگلسـتان دریافـت کـرد.

در سـال ۱۹۶۳ مونتانیـه بـرای بهبـود دانـش خـود در مـورد سـرطان‌ها بـه گلاسـکو رفـت و در آن‌جـا بـه همـراه ایـان مک‌فرسـون اسـتفاده از ژل آگار را بـرای رشـد سـلول‌های سـرطانی انتخابـی توسـعه دادنـد. پـس از بازگشـت به فرانسـه در سـال ۱۹۶۵، بـه عنـوان رئیـس آزمایشـگاه در انسـتیتو دورادیوم، از اکتشـافات خـود بـرای بررسـی انکوویروس‌هـا اسـتفاده کـرد. در سـال ۱۹۷۲، او واحـد انکولـوژی ویروسـی موسسـه پاسـتور را تأسـیس کـرد. او هم‌چنیـن بنیـاد جهانـی تحقیقـات و پیشـگیری از ایـدز را تأسـیس کـرد کـه چندیـن مرکـز تحقیقاتی در آفریقـا را هدایـت می‌کنـد و جوایـز متعـددی از جملـه لژیـون دونـور را دریافـت کـرده اسـت.

مونتانیـه پـروژه‌ای کـه منجـر بـه کشـف ویـروس نقـص ایمنـی انسـان (HIV) شـد را هدایـت کـرده و توانسـت بـه همـراه همـکارش، فرانسـوا بـاره سینوسـی (Françoise Barré-Sinoussi) نیمـی از جایـزه نوبـل پزشـکی ۲۰۰۸ را بـه دسـت آورد.

شـکل ۲: از چـپ بـه راسـت، بـاره سینوسـی، ژان کلـود چرمـن و مونتانیـه در موسسـه پاسـتور

https://time.com/۵۷۹۳۶۷۴/franoise-barre-sinoussi-۲۰۰۸-women-of-the-year/

لـوک مونتانیه اکنون اسـتاد برجسـته‌ای در انسـتیتو پاسـتور می‌باشـد، جایـی کـه وی از سـال ۱۹۷۲ تـا

۲۰۰۰ مدیر واحد سرطان‌شناسی ویروسی بود. او هم‌چنین مدیر تحقیقات برجسته در مرکز ملی تحقیقات علمی فرانسه (CNRS) و عضو آکادمی‌های علوم و پزشکی در فرانسه است و در ایجاد بسیاری از شرکت‌های بیوتکنولوژی در ایالات متحده و فرانسه مشارکت داشته است. پروفسور مونتانیه رئیس بنیاد جهانی تحقیقات و پیشگیری از ایدز است که در سال ۱۹۸۳ به همراه فدریکو مایور(Federico Mayor)، مدیر کل سابق سازمان آموزشی، علمی و فرهنگی ملل متحد (یونسکو) تأسیس شده است.

شکل۳: دریافت نشان جایزه انجمن آسیب‌شناسی آمریکا از دست هوارد تمین در سال ۱۹۸۵.

https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/۲۰۰۸/montagnier/biographical/

معرفی رابرت گالو: شش دهه در علم

شکل۴: رابرت گالو

https://www.verywellhealth.com/robert-gallo-at-the-center-of-the-history-of-hiv-۴۸۰۱۹

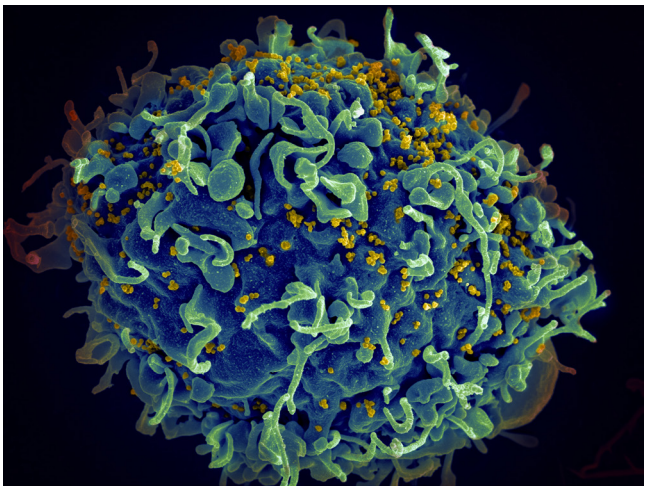
دکتر رابرت گالو (Robert C. Gallo)، استاد برجسته‌ی پزشکی؛ بنیان‌گذار و مدیر موسسه ویروس‌شناسی انسان در دانشکده پزشکی دانشگاه مریلند؛ بنیان‌گذار و مشاور علمی بین‌المللی شبکه جهانی ویروس است.

موسسه ویروس‌شناسی انسانی (IHV)، توسط دکتر رابرت گالو که در سال ۱۹۸۴ ویروس HIV را به عنوان عامل بیماری ایدز کشف کرد، شهرت جهانی پیدا کرد. از آن زمان، دکتر گالو بیشتر دوران حرفه‌ای خود را صرف تلاش برای پایان بخشیدن به این بیماری همه‌گیر و دیگر بیماری‌های مزمن ویروسی کرده است.

دکتر گالو و تیمش اگرچه بیشتر به خاطر کشف مشترک HIV شناخته می‌شوند، اما در ایجاد آزمایش خون HIV نیز پیشگام بودند. تحقیقات او همچنین به پزشکان در توسعه‌ی درمان HIV کمک کرد. در سال ۱۹۹۶، کشف او مبنی بر این‌که یک ترکیب طبیعی معروف به کموکاین می‌تواند HIV را مسدود کرده و پیشرفت ایدز را متوقف کند، توسط مجله Science به عنوان یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌های علمی آن سال مورد استقبال قرار گرفت.

در سال ۱۹۷۶، گالو و همکارانش اینترلوکین-۲ را کشف کردند، یک ماده تنظیم کننده‌ی رشد که اکنون به عنوان درمان در برخی از سرطان‌ها و گاهی اوقات ایدز مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال ۱۹۸۶، آن‌ها اولین ویروس تبخال انسانی جدید (HHV-۶) را کشف کردند، که بعداً معلوم شد باعث بیماری معروف به روزولا در نوزادان می‌شود و در حال حاضر به عنوان یک مظنون قوی در منشا بیماری آلزایمر می‌باشد.

دستاوردهای دکتر گالو شامل کشف‌هایی است که به پیشرفت‌های تشخیصی و درمانی در سرطان، ایدز و سایر اختلالات ویروسی منجر شده است.



کاشف اصلی ویروس ایدز چه کسی است؟

پرفسور لوک مونتانیه و پروفسور رابرت گالو نویسندگان مقالات نشریه آمریکایی ساینس، هر دو خود را کاشفان اولیه‌ی این بیماری می‌دانستند.

این اختلاف به دادگاه کشیده شد و سرانجام فرانسوا میتران و رونالد ریگان، روسای جمهور دو کشور وارد عمل شدند و سرانجام دو طرف موافقت کردند که این کشف به نام هر دوی آن‌ها ثبت شود.

اما در نهایت رابرت گالو، در سال ۲۰۰۸ در این موضوع شکست خورد و جایزه نوبل پزشکی برای کشف ویروس HIV فقط به لوک مونتانیه فرانسوی اهدا شد.

WORLD AIDS DAY 1ST DECEMBER

منابع:

هوش مصنوعی به جنگ کرونا می رود

مینا شومالی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شهید بهشتی

به تو ان لول

با شیوع کرونا ابزار مختلفی با اهداف متفاوت تشخیصی و درمانی به سرعت گسترش یافته‌اند تا بتوانند جان افراد را نجات دهند. در بین ابزار محاسباتی، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین زمینه‌هایی هیجان‌انگیز و قدرتمند هستند. این ابزار می‌توانند تحول زیادی در علم ایجاد کرده و در نهایت باعث کم شدن موارد ابتلا و یا مرگ بر اثر کرونا شوند. در این دو حوزه، کلمه‌ی «پیش بینی» یا «Prediction» به طور معمول استفاده می‌شود. گاهی پیش‌بینی با فرضیه‌سازی اشتباه گرفته می‌شود. به همین دلیل باید بین دو مفهوم فرضیه و پیش‌بینی تمایز قائل شویم.

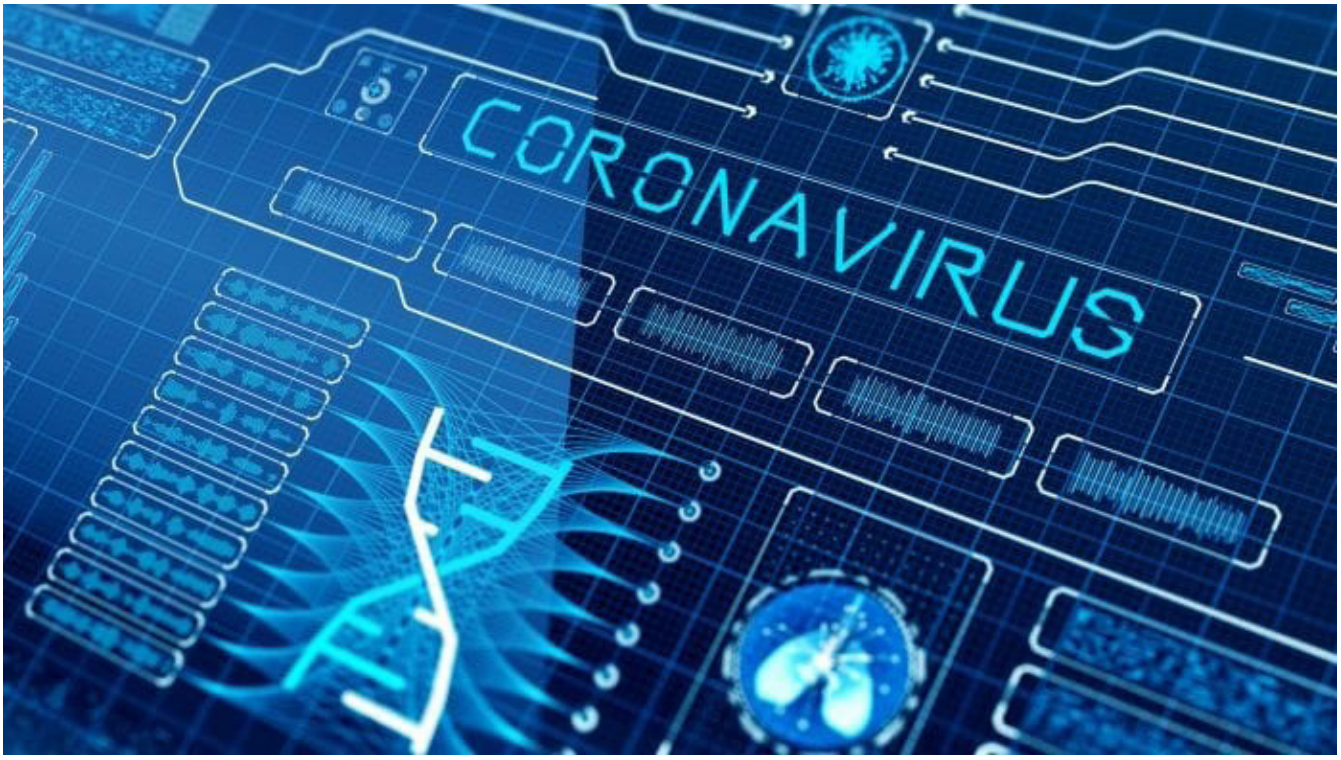
معمولا این دو مفهوم به جای یکدیگر استفاده می‌شوند اما یکسان نیستند؛ هر دوی این‌ها نوعی حدس هستند اما با هم تفاوت دارند.

تفاوت فرضیه و پیش‌بینی:

دانشمندان قبل از انجام آزمایشات، برای جهت‌دهی به تحقیقات خود فرضیه می‌سازند تا بتوانند پدیده‌های غیرقابل توضیح را بررسی کنند. به همین دلیل، فرضیه یک توضیح برای چرایی اتفاق افتادن یک رویداد است. همانند فرضیه، پیش‌بینی یک حدس است اما پیش‌بینی تخمینی است که بر اساس مشاهدات انجام می‌شود.

کاربردهای یادگیری ماشین در زیست شناسی:

الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌توانند به ما در پیش بینی یک سری از داده‌های زیستی، به عنوان مثال برای پیش‌بینی ساختارهای زیستی کمک کنند. تعیین ساختار سه‌بعدی مولکول‌های زیستی یکی از سخت‌ترین چالش‌ها در زیست‌شناسی مدرن است که با استفاده از تکنیک‌های یادگیری ماشین می‌توان این چالش را با داشتن پیش‌بینی‌های دقیق برطرف کرد. به عنوان مثال، تحقیقی که در دانشگاه استنفورد انجام شده، از الگوریتم یادگیری ماشین برای کشف ویژگی‌های مولکولی استفاده می‌شود. این روش جنبه‌های مختلف را بررسی می‌کند و ویژگی‌ها و جنبه‌های کلیدی



شکل ۱: استفاده از هوش مصنوعی در تعیین شدت کووید۱۹

https://www.healtheuropa.eu/using-artificial-intelligence-to-determine-covid-۱۹-severity/۱۰۰۵۰۱/

برای تشکیل یک ساختار مولکولی را پیدا کند. این الگوریتم می‌تواند مواردی را کشف کند که دانشمندان از آن آگاهی ندارند. این تحقیق در رابطه با پروتئین‌ها موفق بوده و از روش‌های مشابه می‌توان برای مولکول‌های زیستی دیگر همچون RNA استفاده کرد. با استفاده از مدل‌های مشابه می‌توان طراحی مولکول‌هایی که خواص دارویی دارند مثل واکسن‌ها را انجام داد.

این صرفا یک مثال از روش‌های محاسباتی در زیست شناسی است. با توجه به شیوع کرونا می‌توان از زیست‌شناسی محاسباتی، استفاده‌های زیادی در جهت تسریع روند تشخیصی و درمانی کرد.

نقش موثر هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در دوران کرونا

به دلیل شیوع سریع و خطراتی که این ویروس می‌تواند ایجاد کند، نیاز به روش‌های درمانی و تشخیصی برای کنترل هرچه سریع‌تر این بیماری داریم که می‌توانند از طریق روش‌های محاسباتی محقق شوند.

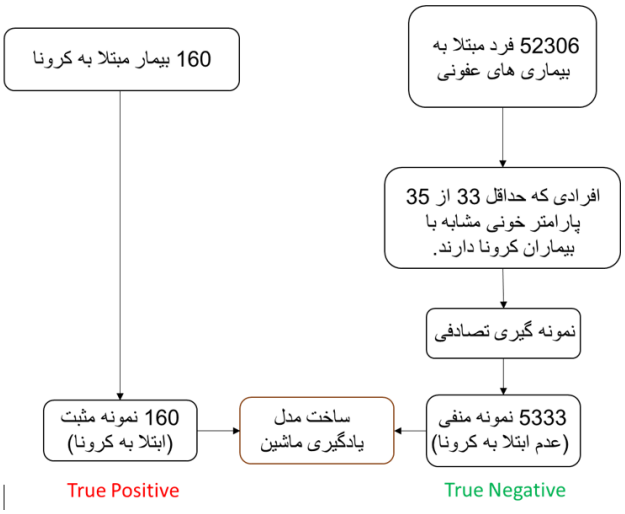
در این دوران کرونا، نیاز است که جامعه‌ی خطر بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی و فیزیولوژیکی ارزیابی شود. هوش مصنوعی می‌تواند به خوبی سرعت تشخیص را افزایش دهد. در حال حاضر هوش مصنوعی و یادگیری ماشین، پتانسیل بالایی را در زمینه‌های مختلف مثل تصویربرداری پزشکی، استخراج داده‌های دقیق، توسعه‌ی رویکردهای جدید درمانی و درک بهتر الگوی گسترش، نشان داده‌اند.

علاوه بر همه‌ی این موارد، هوش مصنوعی از طریق کاهش تماس کادر درمان با بیماران، می‌تواند از شیوع بیشتر این بیماری جلوگیری کرده و از ادامه‌دار شدن این زنجیره پیشگیری کند. همچنین بیماران زمینه‌ای می‌توانند با روش‌های یادگیری ماشین تجزیه و تحلیل شوند تا امکان انجام یک طبقه‌بندی و پیش‌بینی خطر برای آماده‌سازی در برابر بیماری‌های همه‌گیر در آینده فراهم شود.

در حال حاضر ما شاهد نقش موثر هوش مصنوعی در ساخت واکسن، جهت شبیه‌سازی

ویروس برای انجام آزمایشات هستیم. در واقع هوش مصنوعی از طریق شبیه‌سازی محیط و متغیرها، روند تست را سرعت می‌بخشد.

در یک مقاله‌ای که به تازگی در نیچر چاپ شده است، آورده شده که پزشکانی که از بیماران کووید ۱۹ مراقبت می‌کردند تغییراتی را در پارامترهای معمول خون گزارش دادند. در این مقاله سعی شده که یک مدل یادگیری ماشین برای شناسایی کووید ۱۹ براساس آزمایشات خونی معمول گسترش پیدا کند که در این مطالعه از ۵۳۳۳ بیمار با عفونت‌های مختلف باکتریایی و ویروسی و ۱۶۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ استفاده شده است. افرادی که علائم مختلفی مانند تب، سرفه و علائم دیگری که ممکن است مربوط به بیماری کرونا باشد را نشان می‌دهند، می‌توانند ابتدا تست ساده خون را انجام دهند و با استفاده از مدل توسعه‌یافته در این مقاله احتمال وجود ویروس کرونا پیش‌بینی شود؛ سپس اگر پیش‌بینی مثبت بود می‌توانند تست‌های استاندارد RT-PCR را انجام دهند تا تشخیص نهایی تایید شود.



شکل ۱: فلوچارت روند تحقیقاتی مقاله

منابع :

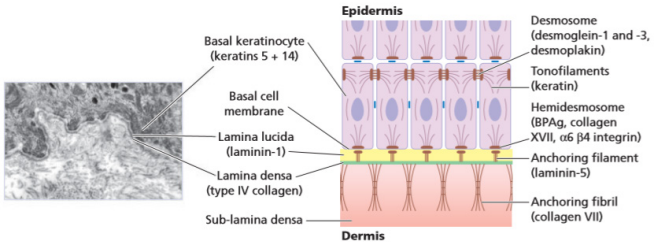
سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی: پایانی بر کابوس اپیدرمولیزیس بولوسا

بهار مانی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

اپیدرمولیزیس بولوسا یا به اختصار EB که بیماری پروانه‌ای نیز نامیده می‌شود، یک بیماری هتروژنوس ژنتیکی مربوط به پوست است. این بیماری سبب نازکی شدید و شکنندگی پوست و در نتیجه، تشکیل آسان تاول می‌شود. تشکیل تاول در واکنش به آسیب یا سایش پوست تسریع می‌شود. این بیماری اغلب موروثی است.

علائم و نشانه‌های بیماری بسیار متنوع است. شایع‌ترین علائم بیماری شامل تاول، ضایعه‌های رنگ‌دانه‌ای، نقایص اپیدرمی و زخم است. معمولاً تاول‌ها بدون بر جا گذاشتن زخم ترمیم می‌شوند؛ اما در موارد شدید بیماری، تاول‌های گسترده‌ای ایجاد می‌شود که مشکلات متعددی ایجاد می کند. بعضی از نوزادان با تاول‌های بزرگ در زمان تولد و برخی دیگر مدتی کوتاه بعد از تولد دچار تاول می‌شوند. در موارد خفیف ممکن است شناسایی بیماری در دوران بزرگسالی انجام شود و یا حتی به‌ندرت در مواردی ناشناخته بماند. به دلیل زخم‌های مزمن و اختلال در عملکرد محافظتی اپیدرم، بیماران EB ممکن است در سی یا چهل‌سالگی به سرطان پوست (سلول سنگفرشی) مبتلا شوند. علائم بروز یافته در اشکال شدید EB شامل ناهنجاری‌ها در حفره دهان، مری، نای، ریه‌ها و... است. انواع بسیار شدید حتی می‌تواند باعث مرگ زودرس شود. اپیدرمولیزیس بولوسا به‌سادگی می‌تواند با یک بیماری تاول زننده عفونی اشتباه شود. برخلاف اپیدرمولیزیس بولوسا، بیماری تاولی عفونی با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شود، افتراق بین این دودسته بیماری مهم است و برای تشخیص و طبقه‌بندی اپیدرمولیزیس بولوسا انجام بیوپسی پوستی موردنیاز است. البته مطالعات مختلف حاکی از آن است که این بیماری به‌شدت نادر می‌باشد.

اپیدرمولیزیس بولوسا نتیجه ارتباط غیرطبیعی بین اپیدرم و درم است. در شرایط عادی، اپیدرم و درم از طریق مولکول‌های پروتئینی محکم به هم متصل هستند.



شکل ۱: ساختار و ترکیب مولکولی محل اتصال اپیدرم و درم.
Weller, R.B., et al., John Wiley and Sons. ۲۰۱۴

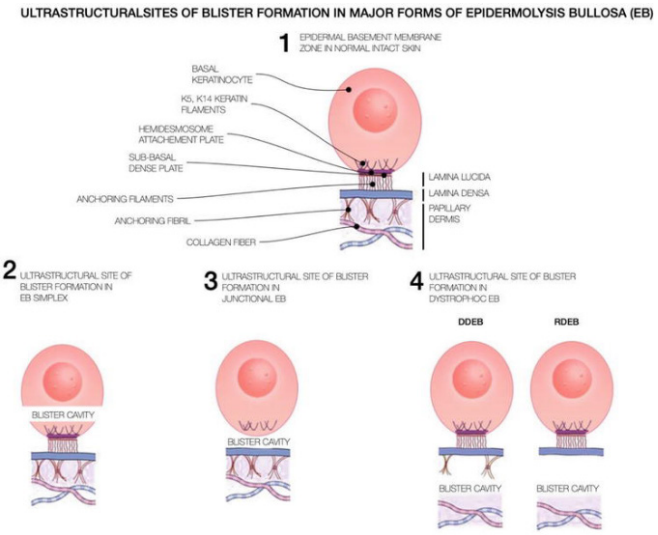
EB نتیجه جهش در تقریباً ۲۰ ژن است که پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که مسئول حفظ ارتباط بین اپیدرم و درم هستند. شایع‌ترین جهش‌ها در یکی از سه ژن KRT5، KRT14 یا TGM5 رخ می‌دهد. این بیماری بر اساس ناهنجاری مولکول‌های مختلف پروتئین به سه نوع اصلی دسته‌بندی می‌شود:

Simple Epidermolysis Bullosa (SEB)؛ شامل ناهنجاری‌های اپیدرمی است.

Junctional Epidermolysis Bullosa (JEB) شامل ناهنجاری‌های غشاء پایه است.

Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) شامل ناهنجاری‌های درم است.

نوع سیمپلکس اپیدرمولیزیس بولوسا معمولاً بدون درگیری خارج پوستی بوده یا درگیری محدودی را به همراه دارد، درحالی‌که در انواع جانکشنال و دیستروفیک درگیری قابل‌توجهی در ارگان‌های متعدد ایجاد می‌شود.



شکل ۲: محل‌های تشکیل تاول در اشکال اصلی اپیدرمولیزیس بولوسا.

Nita, M., et al Dermatology and Therapy ۲۰۲۱.

درمان اولیه اپیدرمولیزیس بولوسا پیشگیری از تروما، مراقبت از زخم، رژیم غذایی مناسب و کنترل عفونت می‌باشد. از روش‌های مختلف جراحی برای غلبه بر اثرات بیماری استفاده می‌شود و عمدتا شامل پیوند پوست است. تحقیقاتی نیز در رابطه با استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مثل سیکلوسپورین و گلوکوکورتیکوئیدها ازجمله تریامسینولون صورت گرفته است که تا حدی نتیجه‌بخش بوده است. در دهه گذشته چندین پیشرفت مهم در روش‌های درمانی مشاهده‌شده که ازجمله آن‌ها می‌توان به ژن‌درمانی، درمان جایگزینی پروتئین، سلول درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان، مهندسی بافت و کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اشاره کرد.

امروزه سلول‌های بنیادی امید اول ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده به شمار می‌آید. سلول‌های بنیادی آن دسته از سلول‌های بدن هستند که غیراختصاصی بوده و توانایی تبدیل و تمایز به انواع سلول‌های دیگر با کارکرد ویژه را دارند و از آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و بافت‌های مختلف استفاده کرد. سلول بنیادی دارای خاصیت خود نوسازی [۱] بوده و قابلیت تمایز [۲] به انواع دیگر سلول‌های بدن را دارند. سلول‌های بنیادی با توجه به منشأ آن‌ها به پنج دسته تقسیم‌بندی می‌شوند؛

سلول‌های بنیادی رویانی [۳]: سلول‌هایی از توده داخلی بلاستوسیست که از سلول‌های بنیادی پرتوان اند و قدرت تکثیر و تمایز بالایی دارند.

سلول‌های بنیادی جنینی [۴]: در بافت‌های جنین یافت می‌شوند و قدرت تکثیر بالایی

۱. self-renewal
۲. Differentiation
۳. Embryonic Stem Cells
٤. Fetal Stem Cells

دارند.

سلول‌های بنیادی نوزادی [۵]: شامل سلول‌های بنیادی موجود در بند ناف، جفت و مایع آمنیوتیک می‌باشد.

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی [۶]: این سلول‌ها از سلول‌های بنیادین پرتوان‌اند که مشابه سلول‌های بنیادی جنینی هستند، اما به‌صورت مصنوعی از یک سلول غیر پرتوان به دست می‌آیند. این سلول‌ها از طریق فرایندهایی که آن‌ها را وادار به بیان ژن‌ها و عوامل رونویسی مشخصی می‌کنند پرتوان می‌شوند.

سلول‌های بنیادی بالغین [۷]: این سلول‌های بنیادی چند توان بوده و عملکرد این سلول‌ها تقسیم و جایگزینی با سلول‌های آسیب‌دیده و یا مرده است.

در ادامه به بررسی چند مورد از روش‌های درمانی آزمایش شده برای درمان EB در حوزه سلول‌های بنیادی می‌پردازیم.

جایگزین پوست مهندسی بافت شده با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

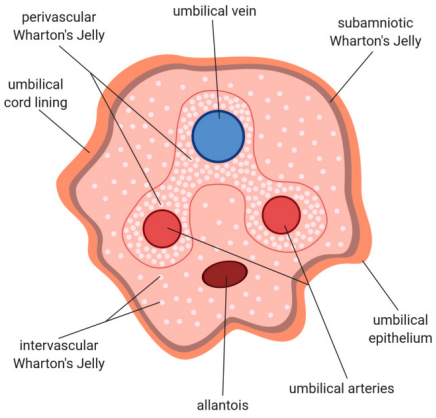
رویکرد اصلی در مهندسی جایگزین‌های پوست، کشت سلول‌های اولیه پوست مانند سلول‌های بنیادی، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها و سلول‌های لانگرهانس در یک داربست طبیعی یا بیوسنتزی است که از ساختار سه‌بعدی سلول‌های طبیعی تقلید می‌کند.

نشان داده‌شده است سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) که از دسته سلول‌های بنیادی بالغین هستند، کلاژن VII را بازسازی می‌کنند و با توجه به اثرات ایمنی و ضدالتهابی تأثیر مفیدی بر بهبود زخم‌ها دارند و ثبات پوست را بهبود می‌بخشند. سلول‌های مزانشیمی با دارا بودن رسپتور CXCR 4 توانایی مهاجرت و لانه گزینی در محل ضایعه بافتی را دارند و به‌این‌ترتیب خود را به محل‌های آسیب‌دیده می‌رسانند و باعث‌ترمیم بافت‌ها می‌گردند. اگرچه پتانسیل تمایز بالای سلول‌های بنیادی رویانی به‌وضوح فراتر از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد، ولی به دلیل نداشتن خاصیت تومورزایی و تحریک سیستم ایمنی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی موردتوجه ویژه متخصصان پیوند واقع‌شده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان را می‌توان از بافت چربی، کبد جنین، خون بند ناف، به‌طور رایج مغز استخوان و دیگر بافت‌ها جداسازی نمود. اکثر مطالعات بر MSCهای مشتق از مغز استخوان (BM-MSC) متمرکزشده‌اند. بااین‌حال، برداشت آن‌ها از مغز استخوان یک روش نسبتاً تهاجمی بوده و پتانسیل تمایز چندگانه BM-MSC ها با افزایش سن کاهش می‌یابد؛ بنابراین سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حال حاضر از منابع جایگزین مانند بند ناف، به‌صورت غیرتهاجمی به دست آورده می‌شوند. بند ناف توسط یک بافت همبند احاطه شده که به آن ژله وارتون (WJ) می‌گویند. ژله وارتون یک بافت همبند ژلاتینی متشکل از ماتریکس خارج سلولی فراوان در دیواره بند ناف که احاطه‌کننده رگ‌های خونی است، حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از WJ که از دسته سلول‌های بنیادی نوزادی است، دارای پتانسیل تکثیر بالاتری هستند و نسبت به آن‌هایی که از مغز استخوان گرفته می‌شوند هموژن و یکنواخت‌تر هستند. WJ-MSCها یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان زخم در بیماران EB هستند.

۵. Infant Stem Cells

۶. Induced Pluripotent Stem Cells

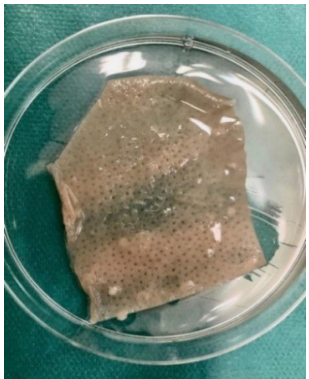
۷. Adult Stem Cells



شکل۳ : مقطع شماتیک بند ناف انسان.

stefanska, K, et al. journal of clinical medicine. ۲۰۲۰

BIOOPA یک محصول امیدوارکننده برای درمان زخم‌های مزمن در EB و سایر ژنودرماتوزها و همچنین در سوختگی می‌باشد. در حقیقت این محصول، ماتریس پوست غیرسلولی است که آن را از لایه‌های سطحی پوست بدن انسان ایجاد می‌کنند. ماتریس غیرسلولی پوست، یک آلوگرافت شیمیایی-آنزیمی است که برای تولید آن، با حفظ ساختار مولکولی و فیزیولوژیکی الیاف کلاژن، تمام سلول‌های اپیدرم و پوستی را حذف می‌کنند. داربست از طریق تابش اشعه استریل می‌شود. پس‌ازاینکه زخم، با پیوند آماده‌شده پوشانده می‌شود، با بذرپاشی ۳۰ میلیون WJ-MSC پانسمان BIOOPA تکمیل می‌شود. این محصول دارویی پیشرفته پزشکی [۸] پوست در مراحل کارازمایی بالینی می‌باشد.



شکل ۴:BIOOPA - پوست آلوژنیک [۹] غیر سلولی انسان، استریل شده با تابش اشعه فرابنفش.

Nita, M, et al□ Dermatology and therapy. ۲۰۲۰

سلول‌درمانی و ژن‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی ترانس‌ژنیک

JEB یک بیماری اتوزومال مغلوب است که ناشی از جهش در چند ژن ازجمله ژن‌های لامینین ۳۳۲ و اینتگرین آلفا۶بتا۴ یا کلاژن XVII می‌باشد. برهمکنش لامینین ۳۳۲ با اینتگرین آلفا ۶ بتا ۴ در همیدسموزوم‌ها از طریق فعال‌سازی یک مسیر خاص، سلول‌های بنیادی را حفظ می‌کند؛ بنابراین در این بیماری با توجه به کمبود لامینین ۳۳۲ از بین رفتن سلول‌های بنیادی اتفاق می‌افتد. JEB به ترتیب افزایش شدت بیماری به سه دسته Generalized Atrophic Benign Epidermolysis Bullosa، Mitis و Herlitz تقسیم‌بندی می‌شود. در این بیماری تاول‌ها درون لامینا لوسیدای غشاء پایه ایجاد می‌شوند. در حال حاضر درمانی مؤثر برای JEB وجود ندارد و حدود ۴۰ درصد از افراد مبتلا این نوع از EB قبل از بزرگسالی جان خود را از دست می‌دهند. کسانی که زنده می‌مانند با زخم‌های مزمن روبرو می‌شوند و اغلب به سرطان پوست مبتلا می‌شوند.

در سال ۲۰۱۵ یک پسر هفت‌ساله که به دلیل این بیماری تقریبا دوسوم پوست سطح بدن خود را ازدست‌داده بود، با اثرات شدید بیماری در بیمارستان کودکان دانشگاه Ruhr در بوخوم آلمان بستری شد. پزشکان سعی کردند از آنتی‌بیوتیک‌های قوی برای درمان او استفاده کنند اما مؤثر نبود، در ادامه پوست را از پدرش به او پیوند زدند که رد پیوند صورت گرفت. ازآنجایی‌که درمان‌ها مؤثر نبودند، پس از رضایت آگاهانه والدین، پزشکان روش جدیدی را برای این بیماری آزمایش کردند.

۸. محصولات پیشرفته پزشکی (Advanced Therapy Medicinal Products) که به اختصار ATMPs تعریف می‌شوند، محصولات درمانی و دارویی بر اساس ژن، بافت و سلول هستند.

۹. اصطلاح آلوژنیک به معنای این است که بافت پوستی از فردی دیگر دریافت می شود.

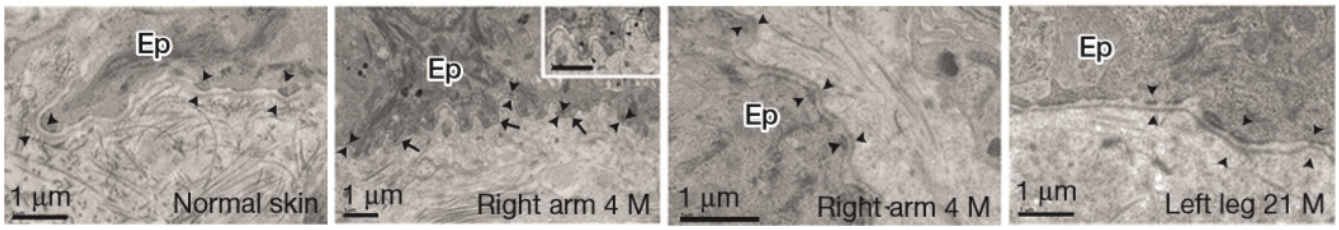
به‌طورمعمول جراحی پیوند پوست برای ترمیم پوست آسیب‌دیده است؛ اما با جایگزینی ژن معیوب با نسخه صحیح در سلول‌های بنیادی و سپس تبدیل سلول‌های بنیادی اصلاح‌شده به کراتینوسیت‌ها، امکان دستیابی به یک اصلاح دائمی و پایدار را به وجود می‌آورد. به‌این‌ترتیب Michele de Luca، متخصص پزشکی احیاکننده، به همراه گروه خود فعالیتی مشابه انجام داد. آن‌ها یک اینچ مربع از پوست کشاله ران که هنوز پوست سالم داشتند، برداشت که برای ایجاد کشت‌های اولیه کراتینوسیت مورداستفاده قرار دهند. اپیدرم حاوی کراتینوسیت‌های کلونوژنیک است که با تکثیر آن‌ها اپیدرم تشکیل و حفظ می‌شود. در انسان کراتینوسیت‌های کلونوژنیک می‌توانند حداقل سه نوع کلون را ایجاد کنند؛ هولوکلون، مروکلون و پاراکلون که همه آن‌ها تکثیر می‌شوند. هولوکلون که قادر به خودنوسازی است به‌طور مداوم مجموعه‌ای از مروکلون‌ها و پاراکلون‌ها را ایجاد می‌کنند. شناسایی هولوکلون‌ها به‌عنوان سلول‌های بنیادی اپیتلیال انسان و مروکلون‌ها و پاراکلون‌ها به‌عنوان مولد سلول‌های تقویت‌کننده گذرا (جمعیتی از سلول‌های تمایز نیافته در گذار بین سلول‌های بنیادی و تمایزیافته) و نقش آن‌ها در بازسازی طولانی‌مدت اپیتلیال ثابت‌شده است؛ بنابراین کل اپیدرم را می‌توان با کشت اپیدرمی ترنس‌ژنیک اتولوگ [10] که دارای تعداد مناسبی از سلول‌های بنیادی هستند جایگزین کرد.

ازآنجایی‌که ژن‌درمانی با LAMB3 در بازگرداندن توانایی کلونوژنیک و ظرفیت تکثیر سلول‌های اپیدرمی مؤثر است، کراتینوسیت‌ها با بیان وکتور رتروویروسی LAMB3 ترنس‌ژنیک شدند. در ژن‌درمانی DNA موردنظر به داخل سلول هدف انتقال می‌یابد. این کار با ناقلین ویروسی یا غیر ویروسی انجام می‌شود. در این مطالعه از رتروویروس که ماده ژنتیکی آن RNA است استفاده‌شده است؛ پس باید قبل از ادغام با ژنوم میزبان باید به DNA تبدیل شود که با آنزیم‌های ویروسی همانند ترانس‌کریپتاز معکوس انجام می‌گیرد و cDNA را سنتز می‌کند. ماده ژنتیکی ویروس در سلول میزبان قرارگرفته است و با انجام تقسیم سلولی تمام سلول‌های حاصل، حاوی ژن‌های جدید خواهند شد. به‌این‌ترتیب این سلول‌های بنیادی جدا و با ژن‌درمانی غیرمستقیم اصلاح ژنتیکی شدند. سپس از سلول‌های اصلاح‌شده برای رشد پوست در کشت استفاده شد. اپیتلیال کشت‌شده حاوی انواع کراتینوسیت‌های ترنس‌ژنیک کلونوژنیک است که برای پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد. دکتر de Luca قبلاً این کار را در سال ۲۰۰۶، در مقیاس کوچک‌تر امتحان کرده بود و با موفقیت یک زن ۴۹ ساله را که زخم بزرگی ناشی از EB در پای راست او بود درمان کرد.

پس از کسب مجوزها درمان آزمایشی انجام گرفت و بافت پیوندی اپیدرمی ترانس‌ژنیک در دو عمل در اکتبر و نوامبر ۲۰۱۵ روی بدن پسر پیوند زده شد. در کل حدود ۸۰ درصد پوست او تعویض شد. بیمار در فوریه ۲۰۱۶ پس از نزدیک به ۸ ماه مراقبت‌های ویژه از بیمارستان مرخص شد. طی ۲۱ ماه پیگیری و مراقبت، اپیدرم بازسازی‌شده به درم زیرین متصل می‌شود. پوست بدن او نیازی به پماد یا مواد مشابه ندارد، کاملاً صاف و پایدار است، تاول نمی‌زند و برای همیشه باقی می‌ماند. اگر دچار آسیب شود، مانند پوست معمولی بهبود می‌یابد. بنابراین کشت کراتینوسیت‌های ترنس‌ژنیک اتولوگ توانست

۱۰. در پیوند اتولوگ، سلول های بنیادی از خود بیمار دریافت می شوند.

برای بازسازی کامل اپیدرم درمان مؤثری برای بیمار ایجاد کند.



شکل۵ : تصویر میکروسکوپ الکترونی از مقطع ۷۰ نانومتری پوست نرمال و پوست ترنس‌ژنیک در ماه‌های چهارم و بیست و یکم پس از مراقبت (غشاء پایه با فلش و همی دسموزوم‌ها با پیکان مشخص شده‌اند).

Hirsch, T., et al, Nature. ۲۰۱۷

تحت نظر داشتن طولانی‌مدت این کودک و سایر بیماران برای اطمینان از عدم وجود عوارض جانبی مانند سرطان پوست موردنیاز است؛ زیرا مشخص‌شده است که در صورت انجام نادرست فرایند اصلاح ژنتیکی، مانند قرار دادن ژن سالم در مکان اشتباه، می‌تواند جهش ایجاد کرده و منجر به سرطان شود.

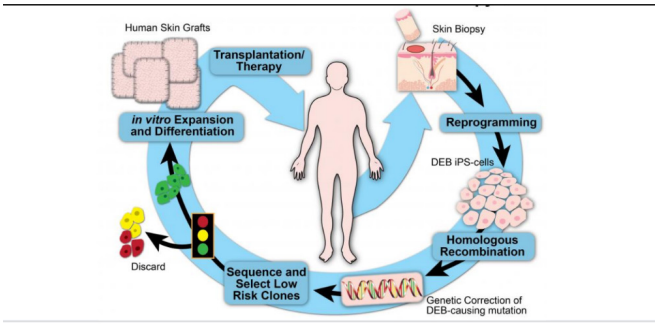
سلول درمانی و ژن درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اصلاح‌شده

DEB به شکل غالب و مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری به علت جهش در ژن کلاژن نوع VII می‌باشد و با شکاف در سطوح لامینا لوسیدا همراه است. در این نوع از بیماری EB باوجود فیبریل‌های نگهدارنده که غیرطبیعی، کاهش‌یافته یا حتی وجود ندارند، اتصال اپیدرمال از بین رفته است. شدت تاول‌هایی که در این بیماری ایجاد می‌شود متنوع است اما دقیقاً در زیر لامینا دنسا و به‌طورمعمول دست‌ها و پاها را درگیر می‌کند. یکی از اشکال شدید از این نوع بیماری، EB دیستروفی مغلوب (RDEB) می‌باشد. این بیماری با شکنندگی گسترده پوست و غشاهای مخاطی مشخص می‌شود.

محققان دانشکده پزشکی دانشگاه استنفورد در مطالعات انجام‌شده سال ۲۰۱۴ دریافتند که سلول‌های بنیادی پرتوان القایی می‌توانند اصلاح ژنتیکی شده و برای رشد سلول‌های سالم پوست در ظروف آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرند. آن‌ها این تکنیک جدید را باز برنامه ریزی درمانی[۱۱] نامیده‌اند. البته مطالعات دیگری نیز برای درمان این بیماری با رویکردهای متفاوت ازجمله ژن درمانی مبتنی بر ترنسپوزون، پروتئین درمانی و ... نیز انجام گرفته است.

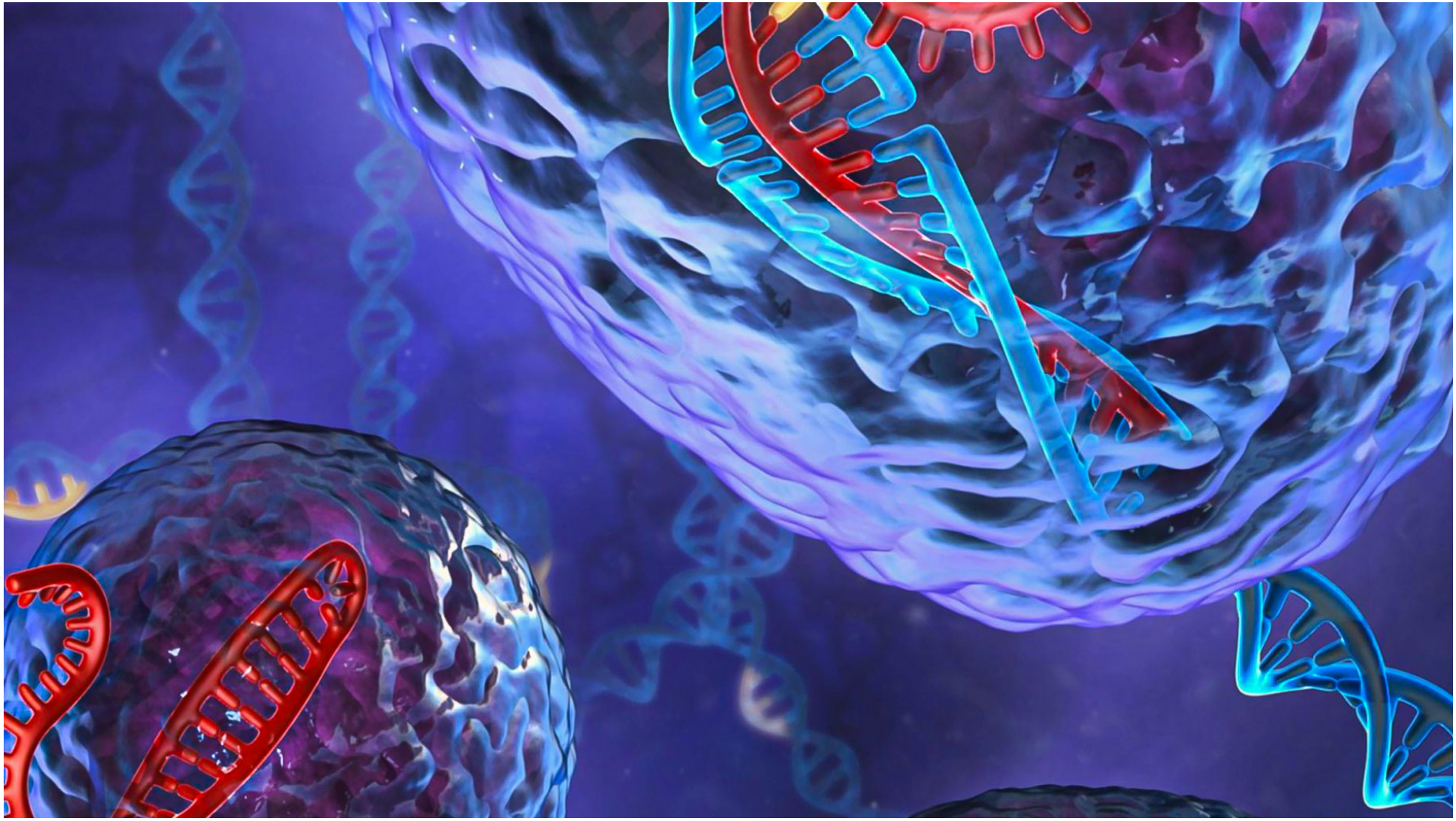
رویکرد استنفورد به این‌گونه است که پس از بیوپسی از پوست فرد مبتلا به این بیماری، سلول‌های غیر پرتوان از طریق فرایندهایی پرتوان می‌شوند. سپس مستقیماً ژن کلاژن VII معیوب با نسخه جدید جایگزین می‌شود. سلول‌های حاصل در ظروف آزمایشگاهی کشت داده می‌شوند. کلون‌های با خطر کم برای سرطان پوست، برای گسترش و تمایز در شرایط آزمایشگاهی انتخاب و سلول‌ها را برای تولید پوست انسان به کراتینوسیت‌ها تبدیل می‌کنند؛ نهایتا برای پیوندهای متعدد پوست انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. البته محققان استنفورد آزمایش‌های خود را روی انسان‌ها آغاز نکرده‌اند و در تلاش هستند تا اطمینان حاصل شود که گام‌هایی که در مطالعات موش برداشته‌اند تا حد امکان همانند مراحل موردنیاز برای ایجاد سلول‌های اصلاح‌شده برای استفاده در انسان است.

۱۱. therapeutic reprogramming



شکل ۶. سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اصلاح شده برای بیماران RDEB.
https://medicalxpress.com/news/۲۰۱۴-۱۱-blistering-skin-disease-treatable-therapeutic.html

امروزه امید زیادی در درمان اپیدرمولیزیس بولوسا با استفاده از سلول‌های بنیادی با منشأ مختلف وجود دارد. مطالعات و پژوهش‌های زیادی در این زمینه صورت گرفته اما با وجود پیشرفت‌های چشمگیری که حاصل‌شده است، درمان‌های فعلی یک درمان کاربردی و عملی برای بیماران نیستند. البته لازم به ذکر است که طبق موفقیت‌های به‌دست‌آمده از مطالعات پیشین و نزدیک شدن درمان‌ها به کاربردهای بالینی، قابل پیش‌بینی است که استفاده از پتانسیل بالای سلول‌های بنیادی برای درمان این بیماری ناتوان‌کننده در آینده امکان‌پذیر باشد و انقلابی در درمان این بیماری ایجاد کند.

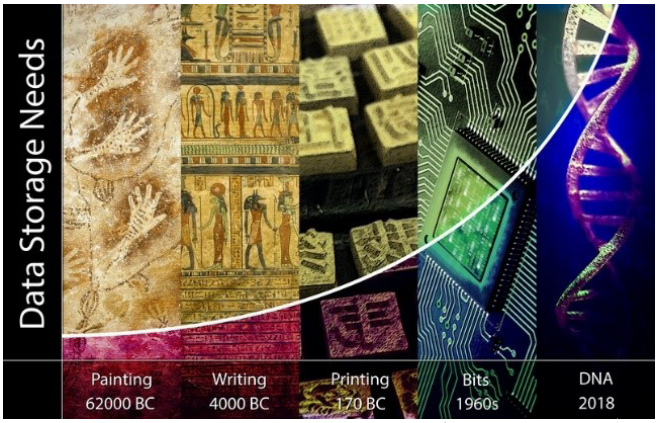


ذخیره‌سازی اطلاعات روی DNA

اعظم نخعی- شایسته مقدم‌راد
دانشجویان کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

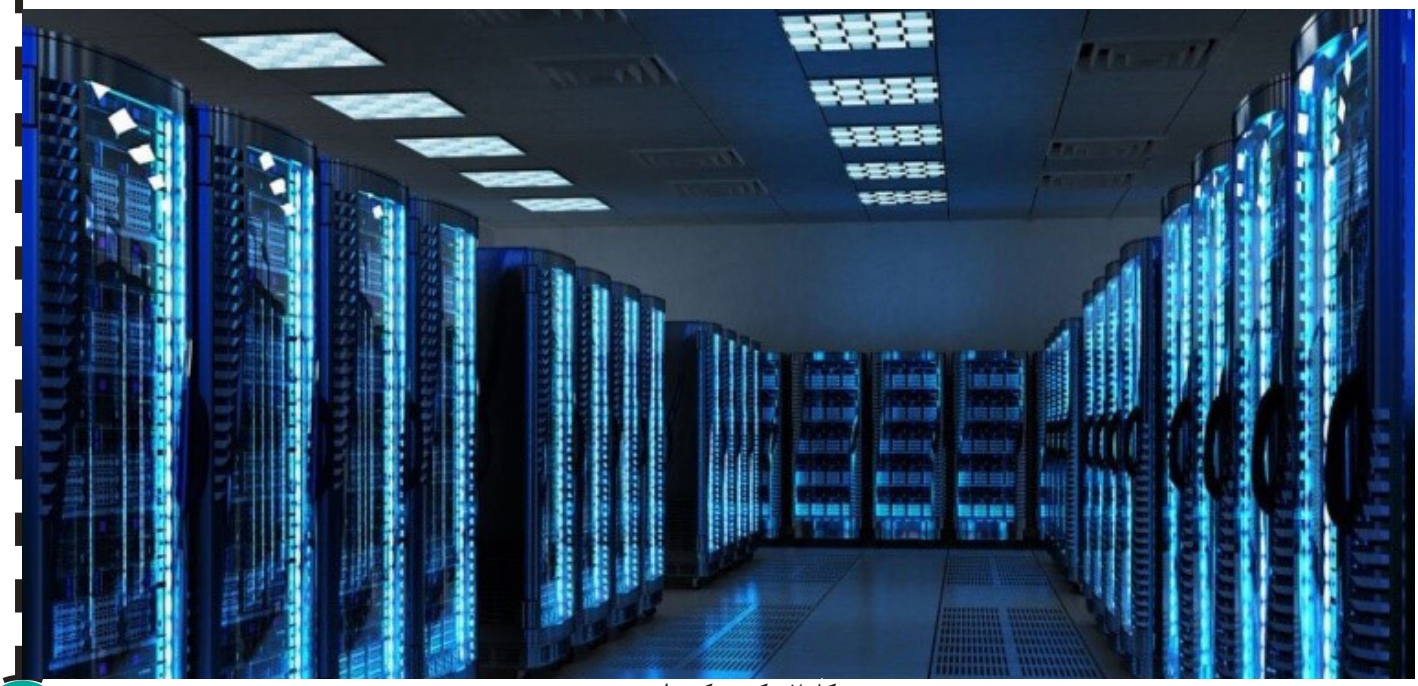
بشر همواره به دنبال ثبت اطلاعات و خاطرات خود بوده است. انسان‌های غارنشین برای ثبت اتفاقات و تفکراتشان، روی دیوارهای غار نقاشی می‌کشیدند. پس از اختراع زبان و خط، ثبت وقایع بر روی کتیبه و کاغذ انجام می‌شد. امروزه ما می‌توانیم داده‌های خود را با شکل‌ها و فرم‌های مختلف روی انواع حافظه‌ها ذخیره کنیم. اطلاعات روی این دیسک‌ها با زبان صفر و یک ماشین نوشته می‌شوند و برای نوشتن و خواندن اطلاعات به کامپیوتر نیاز داریم.

از زمان غارنشینی تا امروز، اطلاعات موجود به طور قابل توجهی افزایش یافته است. به گفته شرکت Domo، در هر دقیقه از سال ۲۰۱۸، مردم ۳,۸ میلیون جستجو در گوگل انجام دادند، ۴,۳ میلیون ویدیو در YouTube مشاهده کردند، تقریبا ۱۵۹میلیون ایمیل ارسال کردند، ۴۷۳ هزار بار توییت کردند و ۴۹ هزار عکس در اینستاگرام ارسال کردند. هم‌اکنون در سال ۲۰۲۱ حدود ۱۰هزار میلیارد گیگابایت داده دیجیتالی وجود دارد و هر روز ۲,۵ میلیون گیگابایت دیگر داده اضافه می‌شود.



شکل ۱: افزایش چشمگیر مقدار اطلاعات ذخیره شده در طول تاریخ
https://wyss.harvard.edu/technology/dna-data-storage/

از معایب حافظه‌های دیجیتالی می‌توان به گم شدن و پاک شدن اطلاعات مهم اشاره کرد. با قرار گرفتن در معرض رطوبت و دمای بالا، ممکن است دچار پوسیدگی شوند. همچنین به عنوان مواد تجزیه‌ناپذیر، محیط را آلوده می‌کنند. از طرفی شرکت‌های بزرگ که حجم بسیار زیادی داده دارند برای نگهداری این اطلاعات به فضای زیادی نیاز دارند و این امر باعث ایجاد مراکز بزرگ داده شده است. مراکز داده می‌توانند به اندازه چندین زمین فوتبال باشند و هزینه ساخت و نگهداری آن بالغ بر یک میلیارد دلار است.



شکل ۲: یک مرکز داده

https://www.eescorporation.com/data-center-security-best-practices

با وجود معایبی که حافظه‌های دیجیتالی دارند، دانشمندان به دنبال یک راه‌حل جایگزین هستند؛ اما این حجم از داده‌های تولید شده در جهان را در چه چیزی می‌توان ذخیره کرد؟ پاسخ در مولکول حاوی اطلاعات ژنتیکی ما نهفته است: DNA

مدتی است که ذخیره کردن اطلاعات روی مولکول دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. امروزه با داشتن تکنولوژی‌های پیشرفته‌تر برای دستکاری و سنتز DNA امکان این کار به طور محدود فراهم شده است.

مولکول دورشته‌ای DNA یکی از چهار مولکول اصلی در سلول است که مهم‌ترین وظیفه‌ی آن، نگهداری اطلاعات ژنتیکی است. بیشتر مردم وقتی اسم DNA را می‌شنوند به یاد کامپیوتر نمی‌افتند، اما می‌توان گفت این مولکول خود یک کد ژنتیکی است که به وسیله چهار باز آدنین، تیمین، سیتوزین و گوانین رمزگذاری شده است. در واقع زبان DNA از چهار حرف A,T,C,G تشکیل شده است.

این مولکول یک ظرفیت غیرقابل باور برای ذخیره‌سازی دارد. با اینکه بسیار کوچک است، اما چگالی بالایی دارد. به این دلیل، اطلاعات بسیار زیادی را در حجم بسیار کوچکی جا می‌دهد. گفته می‌شود اگر تمام اطلاعات موجود، از تاریخ و سیاست و علم گرفته تا عکس‌ها و توییت‌های شما را روی DNA بنویسیم، حجمی برابر یک متر مکعب اشغال می‌کند. به عبارتی دیگر، کل اطلاعات تولید شده در جهان در طول یک سال را می‌توان تنها در ۴ گرم DNA ذخیره کرد!

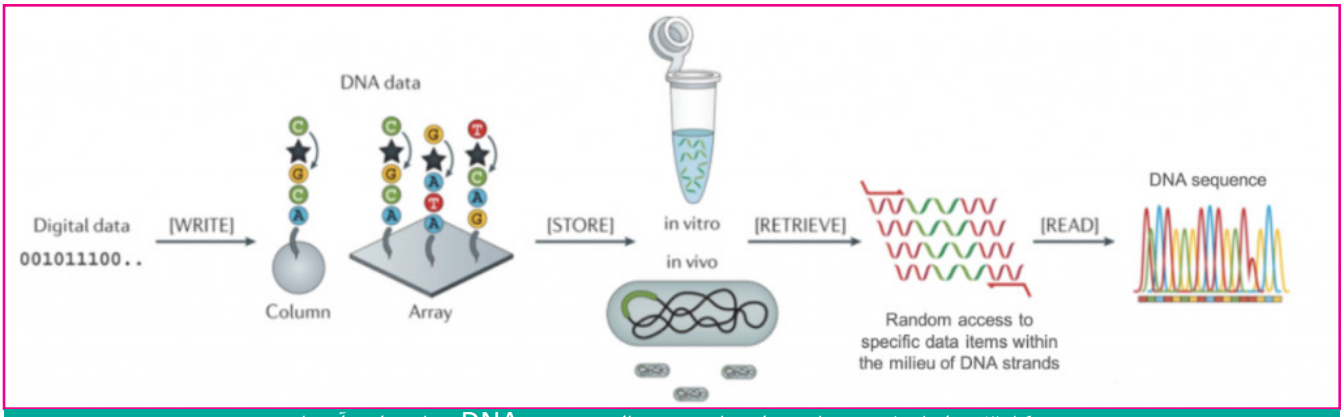
امروزه با پیشرفت علم زیست فناوری و کشف روش‌های ویرایش ژن می‌توان DNA را به طور دلخواه دستکاری کرد. مهم‌ترین این روش‌ها کریسپر است. در این روش با استفاده از آنزیم CAS_9 می‌توان DNA را برش زد و بخش دلخواه را به آن اضافه و یا حذف کرد. به این ترتیب می‌توانیم DNA را آنطور که می‌خواهیم بسازیم.

اگر بتوانیم اطلاعاتمان را به جای زبان باینری صفر و یک، با زبان نوکلئوتیدی DNA بنویسیم دیگر مشکل فضا و ترس پاک شدن

اطلاعـات را نداریـم زیـرا DNA مولکولـی بسـیار کوچـک (در ابعـاد نانومتـری) و بسـیار پایـدار اسـت. همچنیـن طیـف وسـیعی از دمـا را (۸۰۰- تـا ۸۰۰ درجـه سـانتی‌گراد) تحمـل می‌کنـد. ابتـدا داده‌هـای دیجیتالـی توسـط یـک الگوریتـم پـردازش می‌شـوند تـا زبـان صفـر و یـک، بـه زبـان نوکلئوتیـدی A,T,C,G ترجمـه شـود. مولکـول رشـته‌ای DNA بـا توالی‌هـای مشـخص، سـاخته شـده و در سـلول زنـده (in vivo) یـا لوله آزمایـش (in vitro) ذخیـره می‌شـود. سـپس بـا اسـتفاده از تکنیک‌هایـی ماننـد PCR می‌تـوان اطلاعـات را بازیابـی کـرد.

چالش‌های پیش رو:

اولیـن مانـع بـر سـر راه ایـن روش، زمـان اسـت. اضافـه کـردن هـر یـک بـاز بـه DNA یـک ثانیـه وقـت می‌گیـرد. سـاختن آرشـیوی از اطلاعـات بـا ایـن سـرعت می‌توانـد سـال‌ها بـه طـول انجامـد. امـا محققـان در حـال گسـترش روش‌هـای سـریع‌تر و بهتـر بـرای نوشـتن DNA هسـتند. از طرفـی متاسـفانه ایـن روش در مقایسـه بـا روش‌هـای دیجیتالـی فعلـی، نـرخ خطـای بالاتـری دارد و ویرایـش آن نیـز سـخت‌تر اسـت. همچنیـن سـنتز DNA هزینـه بالایـی دارد و بازخوانـی داده‌هـا بـا سـرعت کمتـری انجـام می‌شـود.



شکل۳: مراحل ذخیره‌سازی داده‌های دیجیتالی بر روی DNA و بازخوانی آن‌ها.
https://fas.org/blogs/sciencepolicy/dna-for-data-storage-and-retrieval/

امـروزه نـه تنهـا محققـان دانشـگاه‌های بزرگـی چـون هـاروارد روی ذخیره‌سـازی اطلاعـات بـر روی DNA کار می‌کننـد، بلکـه شـرکت‌هایی چـون مایکروسـافت نیـز در حـال تحقیق و توسـعه ایـن روش جدیـد ذخیره‌سـازی اطلاعـات هسـتند. مایکروسـافت بـا همـکاری دانشـگاه واشـنگتن سیسـتمی را رمزگـذاری کـرده اسـت کـه بتـوان داده‌هـا را ذخیـره کـرد. ایـن سیسـتم در محلـول مایـع ذخیـره می‌شـود و سـپس می‌تـوان آن را بازخوانـی کـرده و در پـردازش داده‌هـا اسـتفاده کـرد.

بـا وجـود تمـام چالش‌هـا، بـه طـور کلـی می‌تـوان گفـت کـه بـه دلیـل افزایـش چشـمگیر داده‌هـای دیجیتالـی در سراسـر جهـان، مولکـول DNA نویدبخـش بزرگـی بـرای پاسـخ بـه اشـتهای سـنگین انسـان جهـت ثبـت اطلاعـات اسـت.

منابع :

دارورسانی هدفمند در بیماران سرطانی با کمک میسل‌های پلیمری

آیلی حسنعلیزاد مظهر
دانشجوی دکتری عمومی داروسازی دانشگاه تبریز

دارورسانی (Drug delivery) فرآیندی برای مدیریت ترکیبات دارویی جهت دست‌یابی به اثرات درمانی در بدن انسان یا حیوان می‌باشد. دارورسانی به شیوه‌های کلاسیک به صورت خوراکی، استنشاقی و یا به صورت تزریق وریدی در بدن است. این فرآیند با ورود دارو به سیستم گوارش و گردش خون عوارض جانبی مختلفی برای بدن در پی دارد.

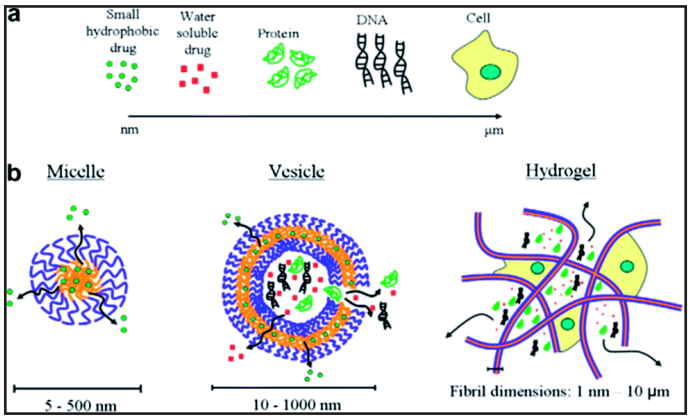
سرطان شامل طیف وسیعی از بیماری‌هایی است که در نتیجه رشد بی‌رویه سلول‌های بدخیم ایجاد می‌شوند و می‌توانند به سایر قسمت‌های بدن حمله کرده یا گسترش یابند. شیمی‌درمانی متداول در درجه اول با دخالت در سنتز DNA و میتوز، منجر به مرگ سریع سلول‌های سرطانی و تقسیم آن‌ها می‌شود. این مواد غیر گزینشی هستند و همچنین می‌توانند به بافت‌های طبیعی سالم آسیب برسانند و باعث عوارض جانبی ناخواسته مانند از دست دادن اشتها و حالت تهوع شوند. در واقع، عوارض جانبی شدید ناشی از داروهای شیمی‌درمانی بر بافت‌ها و اندام‌های سالم، دلیل اصلی مرگ و میر بالای بیماران سرطانی است.

علاوه بر این، از آنجا که دسترسی زیستی (Bio availability) این داروها به بافت‌های توموری نسبتا ضعیف است، دوزهای بالاتری مورد نیاز است که منجر به افزایش سمیت در سلول‌های طبیعی و افزایش بروز مقاومت دارویی (drug resistance) متعدد می‌شود. بنابراین، توسعه‌ی شیمی‌درمانی در حالتی مطلوب است که فقط بتوان سلول‌های سرطانی را هدف قرارداد. در نتیجه عوارض جانبی کاهش می‌یابد و در عین حال اثر درمانی بهبود پیدا می‌کند. اخیرا سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو راهکارهایی نوین برای حل این مشکلات ارائه کرده است. سیستم دارورسانی هدفمند به روش نانو، شامل رساندن دارو در یک زمان معین و با دوز کنترل شده جهت دست‌یابی به اهداف دارویی خاصی است که این کار به نحو چشمگیری ایمن‌تر و بسیار مؤثرتر از شیوه‌های کلاسیک دارورسانی می‌باشد. یکی از مهم‌ترین راه حل‌هایی که فناوری نانو برای درمان سرطان ارائه کرده است، استفاده از نانوحامل‌هایی برای هدایت هدفمند دارو به بافت سرطانی می‌باشد.

ویژگی‌های نانوذرات

نانوذرات ویژگی‌های نقل و انتقال، زیستی، نوری، مغناطیسی، الکترونیکی و حرارتی منحصربفردی دارند که در مقیاس مولکولی و ماکرو قابل مشاهده نیست، اما می‌توان برای اهداف درمانی از این ویژگی‌ها بهره برد. این مشخصات ناشی از آن است که اندازه‌ی نانوذرات در حدود اندازه‌ی طول موج نور است و نسبت سطح به حجم بالایی دارند. به دلیل اندازه‌ی بزرگ نانوذرات

در مقایسه با عامل‌های شیمی‌درمانی کلاسیک یا داروهای ماکرومولکول بیولوژیکی، ترکیب آن با چندین جزء پشتیبان و همچنین ترکیبات فعال دارویی ممکن است. این اجزاء انحلال، محافظت در برابر تخریب، تصویربرداری، هدف‌گیری و فعال‌سازی مبتنی بر محرک را تسهیل می‌کنند. همچنین نانوذرات در مقایسه با داروهای سنتی به طور متفاوتی در بدن پردازش می‌شوند. نانوذرات ویژگی‌های هیدرودینامیکی و پروفایل توزیع زیستی منحصربفردی از خود نشان می‌دهند.



شکل ۱: درمان‌های متداول با اندازه نانومتر تا میکرومتر(a) و حامل‌های درمانی(b).

https://doi.org/۱۰,۱۰۳۹/C۳RA۴۷۳۷۰H

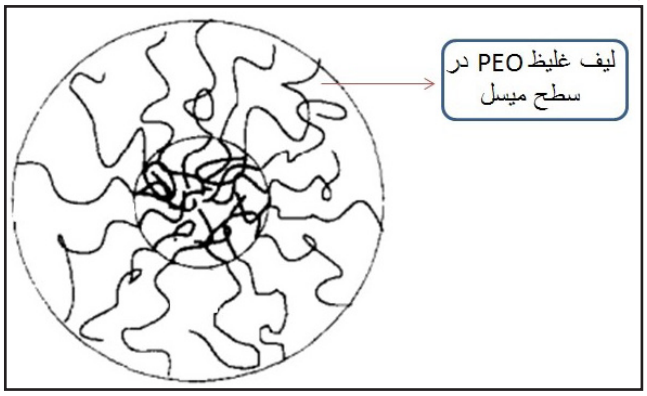
چندین روش نوآورانه تحویل دارو در درمان سرطان استفاده می‌شود. طیف وسیعی از ترکیبات در مقیاس نانو بر اساس پلیمرهای مصنوعی، پروتئین‌ها، لیپیدها و ذرات آلی و معدنی برای توسعه درمان‌های سرطان استفاده شده است.

میسل‌ها نمونه‌ای از سیستم‌های دارورسانی

میسل‌ها تراکم مولکول‌های سورفکتانت انتشار یافته در یک مایع کلوئیدی هستند که در سال‌های اخیر، به طور گسترده‌ای در مطالعات کلینیکال برای درمان هدفمند داروهای کم محلول در سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. آن‌ها به گروهی از کلوئیدهای آمفی‌فیلیک (دوگانه دوست) تعلق دارند که می‌توانند خود به خود تحت غلظت‌های مشخص (غلظت بحرانی میسل؛ CMC) و دما ایجاد شوند. یکی از انواع میسل‌ها که بر انواع دیگر برتری دارد میسل پلیمری می باشد. کاربردهای میسل‌های پلیمری را می‌توان به ساختار هسته و پوسته‌ی منحصر به فرد آن‌ها پیوند داد. در یک میسل معمولی در حلال آبی، سر آب‌دوست در تماس با حلال اطراف و دم‌های منفرد آبگریز در مرکز میسل تشکیل توده می‌دهند. هسته‌ی آبگریز به عنوان مخزنی برای داروهای آبگریز عمل می‌کند، در حالی که پوسته‌ی آب‌دوست، هسته‌ی آبگریز را تثبیت می‌کند و هر دو داروهای پلیمری و آبگریز را در آب حل می‌کند. علاوه بر این، پوسته آب‌دوست جذب پروتئین بر روی میسل را به حداقل می‌رساند. میسل‌های پلیمری دارای حداکثر ظرفیت بارگیری دارو و توانایی حمل بسیاری از داروها با گردش طولانی مدت هستند. این داروها از طریق برهم‌کنش‌های فیزیکی، شیمیایی یا الکترواستاتیک در میسل پلیمری گنجانده می‌شوند. در میان حامل‌های دارویی، میسل‌های پلیمری به دلیل قدرت انحلال پذیری زیاد، ظرفیت بارگذاری و ثبات بیشتر در جریان خون، پتانسیل درمانی و طول عمر، بیشتر استفاده می‌شوند که در آن قسمت آبگریز، فضایی را برای محصورکردن داروهای آبگریز، پروتئین یا DNA از طریق روش‌های اتصال فیزیکی یا شیمیایی فراهم می‌کند. محرک‌های خارجی برای جداسازی میسل‌ها از دارو شامل نور، امواج فراصوت و دما هستند.

دو نوع دارورسانی به روش میسل وجود دارد: فعال و غیرفعال. در روش غیرفعال باید حامل

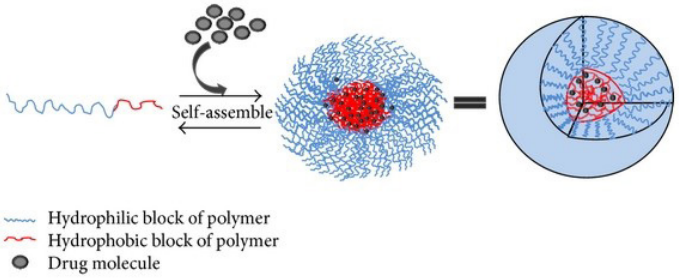
دارویی نانویی از شناسایی به وسیله‌ی سیستم اندوتلیال خون فرارکند. میسل‌های پلیمری زمان گردش خون بالایی دارند که برای روش غیرفعال مناسب است. لیف غلیظ پلی اتیلن اکساید (PEO= poly ethylene oxide) باعث جلوگیری از جذب پروتئین‌ها و اتصال سلول‌هایی می‌شود که شناسایی میسل‌ها و برداشته شدن به‌وسیله سیستم اندوتلیال خون را افزایش می‌دهند. منظور از لیف یعنی اینکه سطح میسل‌ها پر از PEO باشد. میسل‌های PEO-β-Poly(aspartate)-DOX کونژوگه (جفت شده) به‌طور غیرفعال در تومورهای جامد موش در سطح‌های بالاتر از داروهای آزاد تجمع پیدا کرده‌اند که نتیجه برداشته شدن کم توسط سیستم اندوتلیال خون، زمان گردش خون بالا و نشت مویرگ‌ها در نزدیکی تومورهای جامد می‌باشد. در دارورسانی فعال، میسل‌ها می‌توانند به وسیله لیگاند برای دارورسانی فعال اصلاح شده تا انتخاب‌پذیری برای سلول‌های تومور و دارورسانی درون سلولی را افزایش دهند. علاوه بر دارورسانی غیر فعال، میسل‌ها می‌توانند به‌وسیله لیگاند برای دارورسانی فعال اصلاح شوند تا انتخاب‌پذیری برای سلول‌های تومور و همچنین دارورسانی درون سلولی را افزایش دهند و از طرف دیگر سمیت سیستمیک و اثرات جانبی مضر را در قیاس با میسل‌های بی هدف (دارورسانی غیرفعال) و شیمی‌درمانی سیستمیک، کاهش دهند. مدارکی دال بر دارورسانی هدفمند فعال (داروی هالوپریدول) به سلول‌های مغز موش به‌وسیله میسل‌های پلیمری وجود دارد.



شکل۲: لیف غلیظ میسل موجب عدم جذب پروتئین‌ها و اتصال سلول‌هایی که موجب ارتقا شناسایی و برداشته شدن میسل به‌وسیله سیستم اندوتلیال از خون می‌شود.

www.iran-eng.ir

اولین فرمول میسلی پلیمری مربوط به داروی پاکلیتاکسل است که کارآیی بالایی دارد و اندازه تومور را به میزان قابل توجهی در مقایسه با داروی خالص (کورکومین) کاهش می‌دهد.
مثال بعدی میسل‌های موجود در اگزالی پلاتین (یک داروی ضد سرطان) است که از طریق برهم‌کنش‌های خاص توانایی هدف‌گیری تومور را افزایش می‌دهد.
گیلبرت و همکارانش استفاده از میسل‌های مبتنی بر کمپلکس‌های چربی را برای تولید سریع آگونیست‌های (ماده فعال‌کننده یک گیرنده‌ی خاص) چند ظرفیتی که گیرنده‌های فاکتور نکروز تومور را هدف قرار می‌دهند، مورد بررسی قرار دادند و میسل‌ها اثر درمانی امیدوارکننده‌ای را نشان دادند.



شکل۳: تشکیل میسل‌های پلیمری

https://www.hindawi.com/journals/jdd/۳۴۰۳۱۵/۲۰۱۳/

برخی از پلیمرهای آبگریز که به طور گسترده در تهیه‌ی میسل‌ها استفاده می‌شوند، عبارتند از: پلی (لاکتید) (PLA)، پلی (کاپرولاکتون) (PCL)، پلی (لاکتید-کو گلیکولید) (PLGA)، پلی استرها، لیپیدها. پلیمرهای آب‌دوست برای تشکیل هسته آبگریز: پلی (اتیلن گلیکول)، پلی (اگزازولین)، کیتوزان، دکستران و اسید هیالورونیک.

با اینکه اصلی‌ترین روش درمان سرطان، دارورسانی به روش کلاسیک است، اما به دلیل عوارض زیاد آن، محققان به دنبال روش جدیدی هستند. میسل‌ها یکی از کارآمدترین شیوه‌های دارورسانی نوین می‌باشند که به دلیل انحلال‌پذیری داروهای کم‌محلول آب‌دوست و یا آب‌گریز مورد توجه قرار گرفته‌اند. تا به امروز تعدادی داروی ضدسرطان به این شیوه ساخته شده است اما بدون شک با گذشت زمان و دست‌یابی به دانش کافی، تعداد بیشتری تولید خواهد شد.

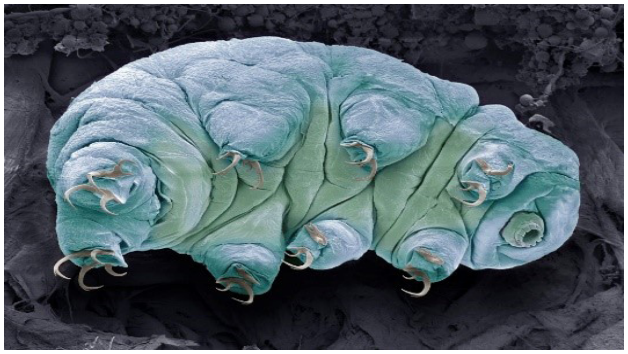
منابع :

نقش پروتئین شوک حرارتی HSP70 در حفاظت از تاردیگریدها

نیلوفر ترکزاده
دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشگاه آزاد واحد فلاورجان

تاردیگریدها یا خرس آبی که نوعی میکرویوکاریوت هستند می‌توانند محیط‌های شدید را تحمل کنند. آنها می‌توانند در دمای غیر معمول (نزدیک به ۲۷۳- درجه سانتی گراد تا بیش از ۱۰۰ درجه سانتی گراد)، فشارهای زیاد (7/Gpa5)، تغییرات گرانش، کم آب شدن بدن، قرار گرفتن در معرض دوزهای زیاد تابش، غوطه‌ور در حلال‌های آلی و همچنین قرار گرفتن در معرض تابش UV، را تحمل کنند. مکانیسم‌های اساسی بقای تاردیگریدها به طور کامل درک نشده است. یکی از مهم‌ترین دیدگاه‌های مولکولی در مورد عملکرد عالی آن‌ها می‌تواند مربوط به پروتئین‌های شوک حرارتی HSP باشد که زیر گروه مهمی از چاپرون‌ها هستند. HSPها در محافظت از پروتئین‌ها شرکت می‌کنند و نقش قابل توجهی در تجمع و تخریب برگشت‌ناپذیر آن‌ها دارند. HSP90 یکی از رایج‌ترین اشکال HSP است. در این مطالعه، ۱۳توالی پروتئینی HSP90 مربوط به تاردیگرید و کلاس‌های اصلی حیوانات از وب‌سایت Uniprot استخراج و سپس با نرم‌افزار GeneInfinity و Minitab ۷,۱۶ یک توالی از RamazzottiusVarieornatus که در بین سخت‌ترین انواع تاردیگریدها و ۱۲ دنباله از گونه‌های انتخابی دیگر کلاس‌ها می‌باشد، بررسی شد. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که کمترین شباهت استفاده از کدون بین گونه‌های مورد نظر به تاردیگرید تعلق دارد(صفر درصد). در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که تاردیگریدها دارای ویژگی‌های ژنتیکی خاص به عنوان استفاده از کدون منحصر به فرد خود است که این طبقه را از سایر طبقات جانوری متمایز می‌کند. ژنوم تاردیگرید تقریبا منحصر به فرد است و چندین توالی ژنوم که به آن‌ها اجازه می‌دهد تا در شرایط سخت زنده بمانند، ممکن است منشا خارجی داشته باشند که برخی از این ژن‌های خارجی، ممکن است نتیجه انتقال افقی ژن باشد.

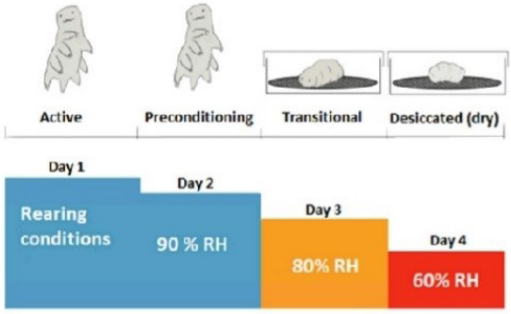
تاردیگریدها، میکرومتازان بی‌مهرگان هستند که در زیستگاه‌های دریایی، آب شیرین زمینی، در سراسر جهان زندگی می‌کنند و در زیستگاه‌های زمینی مانند خزه و گلسنگ رایج هستند. در سال‌های اخیر تاردیگریدها، به دلیل تحمل بالا در برابر عوامل استرس‌زای شدید محیطی مانند: تابش اشعه ماورای بنفش، تابش گاما، یون‌های سنگین، دمای زیر صفر، شوری زیاد، تابش کیهان و گرانش مورد توجه زیادی هستند.



شکل ۱: نمایی از تاردیگریدها

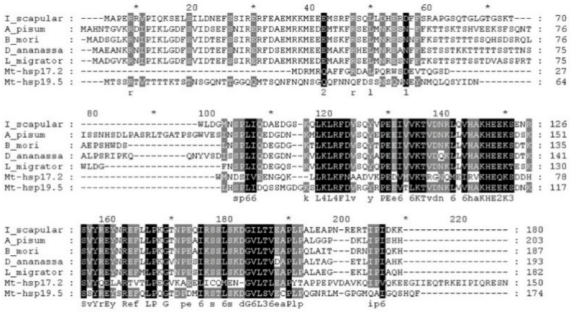
عملکرد تاردیگریدها در شرایط آنهیدروبیوز

آنهیدروبیوز نشان‌دهنده استراتژی بقا در دوره‌های کم آبی شدید است. هنگام ورود به آنهیدروبیوز تاردیگریدها شکلی به نام Tun انقباض قدامی و خلفی اندام‌ها را نشان می‌دهد. در این حالت، تاردیگریدها قادرند در شرایط نامساعد زنده بمانند و هنگامی که آب دوباره در دسترس باشد، به حالت فعال خود بازمی‌گردند. در این مطالعه، ژن‌هایی پیشنهاد شده است که در تحمل استرس محیط تاردیگرید نقش دارند. هدف این است که یک نقطه شروع و مبنای محکم‌تری برای پاسخ مولکولی دخیل در کریپتوبیوز ارائه شده و رونویسی ژنوم موجود در TardigradsRamazzottion مقایسه شود. با توجه به داده‌های توالی که از تحقیقات بیوانفورماتیک به دست آمد، این نتیجه به دست آمد که Varieornatus و Hypsibiusexemplaris از طبقه یوکاریوت‌ها هستند.



شکل ۲: تاردیگرید و فرآیند آنهیدروبیوز

expression patterns during anhydrobiosis in Hypsibiusexemplaris, gene http://urn.fi/URN:NBN:fi:jyu۲۰۱۸۱۰۱۰۴۳۹۶-



شکل ۳: توالی ژن RamazzottiusVarieornatus

Stress response in tardigrades: differential gene expression of molecular chaperones. Cell Stress and Chaperones, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/۱۹۹۴۳۱۹۷/

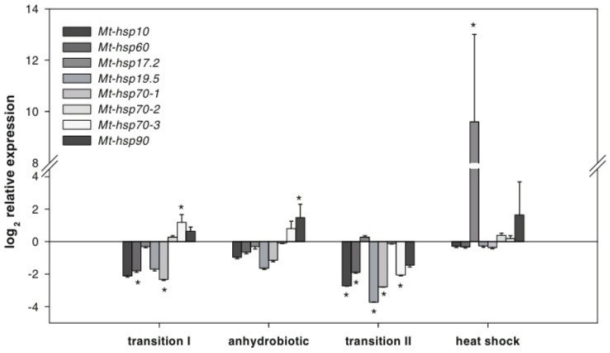
آکواپورین‌ها AQPs:

آکواپورین‌ها، پروتئین‌های غشایی آبگریز و جدایی ناپذیر هستند، که عمدتا در غشای سلولی می‌باشند. این پروتئین‌ها کانال آبی هستند که در بین گیاهان و حیوانات رایج است. بسته به اینکه آیا فقط آب را منتقل می‌کنند یا آب و مولکول‌های کوچک بدون بار را حمل می‌کنند، به دو نوع تقسیم می‌شوند. علاوه براین، تصور می‌شود که AQPها مهاجرت سلولی را نیز تسهیل می‌کنند. اگرچه مکانیسم این امر هنوز مشخص نیست. رونویسی آکواپورین در چندین تاردیگرید یافت شده است.

پروتئین شوک حرارتی:

پروتئین‌های شوک حرارتی(HSP) چاپرون مولکولی هستند که به چین خوردن پروتئین‌های تازه سنتز شده، محافظت در برابر تغییر رنگ ناشی از استرس، شرکت در واکنش‌های استرس درونی سلولی کمک می‌کنند. ژن‌های کدکننده این پروتئین‌ها در همه موجودات زنده یافت شده است، از جمله تاردیگریدها. اعتقاد بر این است که HSPها به دلیل عملکردشان در سلول، تحمل را در کریپتوبیوز افزایش می‌دهد. شیل و همکارانش در سال ۲۰۰۴، سطوح مختلف بیان ژن‌های

HSP۷۰ را در حالت‌های متوالی کریپتوبیوز در MinesiumTardigradum مشاهده کردند و از این سه ایزوفرم HSP۷۰ شناخته شده، HSP۷۰п مربوط به آنهیدروبیوز بود. القای HSP۷۰ در آب رسانی مجدد تاردیگرید، الگوی بیان ژنی مشابهی را که در M.Tardigradum مشاهده شده است نشان می‌دهد. تفاوت در بیان HSP در تاردیگریدها می‌تواند به دلیل تنظیمات ویژه گونه‌های آن‌ها باشد، که اهمیت مطالعه الگوی تنظیم ژن‌های اختصاصی پروتئین‌های شوک حرارتی را افزایش می‌دهد.



شکل ۴: سطح بیان رونویسی در M.Tardigrad در مراحل مختلف انهیدروبیوز

Stress response in tardigrades: differential gene expression of molecular chaperones. Cell Stress and Chaperones, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/۱۹۹۴۳۱۹۷/

HSP۷۰: تعداد زیادی از توالی‌های کدکننده پروتئین‌های شوک حرارتی HSP در چهار گونه تاردیگرید مورد بررسی قرار گرفت، تعداد توالی‌های بازیابی شده در خانواده‌های ژن HSP مطابق با سه گونه تاردیگرید جدا از هم بود. به‌طور خاص برای E.cf.sigismundi تعداد رونوشت‌های بازیابی شده برای همه دسته‌های به استثنای HSP۹۰ کمتر است. می‌توان گفت E.cf.sigismundi بیش از ۲ برابر ژن‌های فرضی در مقایسه با تاردیگریدها را دارد.

ترمیم آسیب DNA: آسیب DNA که نتیجه متابولیت‌های فعال درون‌زا یا عوامل بیرونی مختلف ایجاد می‌شود، می‌تواند به طور بالقوه یک مانع جدید برای بقای پس از رمزنگاری ایجاد کند. شکستگی‌های دو رشته‌ای DNA(DSBs) خطرناک‌ترین شکل آسیب DNA است که در صورت عدم ترمیم یا ترمیم نادرست ممکن است منجر به از دست دادن گسترده اطلاعات ژنتیکی، بازآرایی ژنومی و مرگ سلولی شود.

تجزیه و تحلیل‌ها نشان می‌دهد که تاردیگریدها ظاهرا اکثر اجزای سیستم تعمیر ناسازگاری و همه اجزای مسیر ترمیم برش نوکلیوتید NER را که در سلول‌های مهره دار کشف شده است کدگذاری می‌کند. فقدان P۵۳ در تاردیگرید Ecf.sigismundi به نظر می‌رسد که این گونه فاقد DNA پلیمراز (POLB) است که در ترمیم برش BER نقش دارد.

بررسی پاسخ‌های ژن استرس در سطح رونویسی، به وضوح نشان می‌دهد که در M.Tardigrad اکثر mRNAها در طول آنهیدروبیوز کمتر از حیوانات فعال هستند که ممکن است منجر به کاهش سطح پروتئین شود. با تمرکز بر بیان ژن‌های استرس، این مطالعه نقش جزئی را در تثبیت و بازپرداخت پروتئین‌های استرس نشان می‌دهد و منجر به این فرض می‌شود که تغییر رنگ پروتئین‌ها به دلیل تغییرات شدید در طول خشک شدن، برای M.Tardigrad مشکل مهمی نیست. در این مطالعه، پاسخ استرس M.Tardigrad در طول انهیدروبیوز با بررسی تغییرات بیان توالی‌های کدکننده ژن استرس برای کلاس‌های مختلف پروتئین‌های شوک حرارتی، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

توالی‌هایی با هومولوژی قابل توجه به چندین پروتئین پاسخ استرس در کتابخانه‌های EST برای M.Tardigrad پیدا شد. در میان آن‌ها توالی برنامه نویسی کافی برای چپرون HSP۱۰ و α-کریستالین وجود دارد. HSPs کوچک از تجمع پروتئین جلوگیری می‌کند و در طول انواع استرس به عنوان چاپرون‌های مولکولی عمل می‌کند. با این حال، اهمیت پروتئین‌های حرارتی کوچک به وضوح در ArtemiaFranciscana نشان داده شده است. تجمع از HSP P۲۶ در جنین‌های Dipausing میگوی شور آبی رخ می‌دهد.

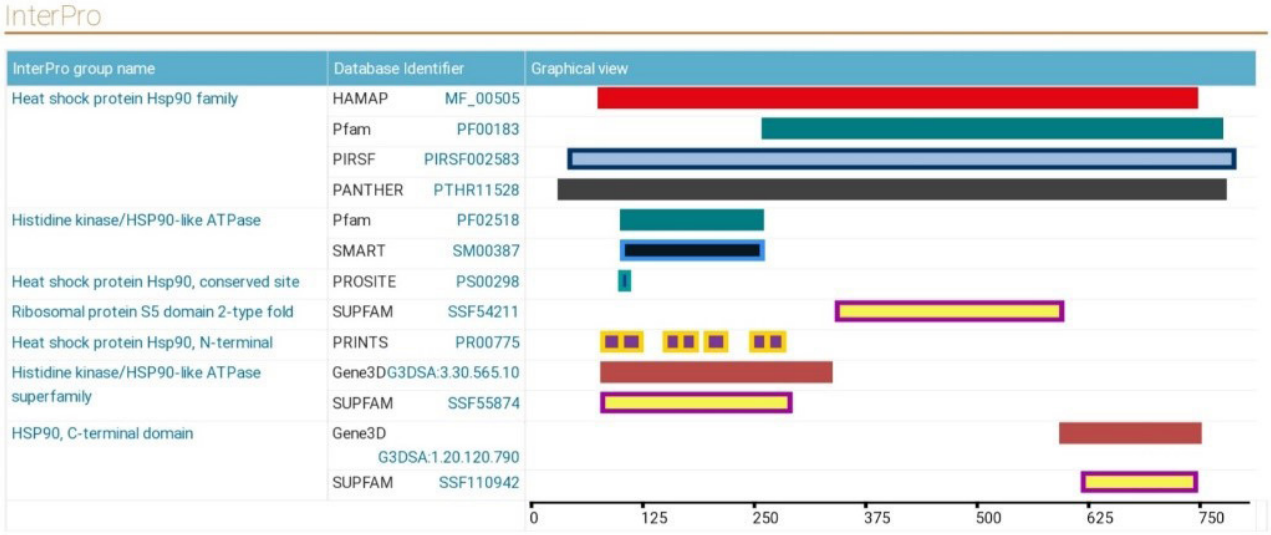
تحقیقات بر روی HSP۹۰ بسیاری از عملکردهای مختلف را در سلول‌های نشان داد، مثلا به عنوان کنترل‌کننده مراکز مهم در انتقال سیگنال، هموستاتیک، به عنوان تنظیم‌کننده ساختار کروماتین، بیان ژن، توسعه و تکامل مورفولوژیکی عمل می‌کند و همچنین در مسیر ترشحی نقش دارد. با تمرکز بر نقش HSP۹۰ به عنوان چاپرون مولکولی، تغییرات بیان یک دنباله MT-HSP۹۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. MT-HSP۹۰ تنها دنباله‌ای بود که مورد بررسی قرار گرفت و در حالت انیدروبیوتیک بیشتر بود. با این حال، افزایش بیان آن در انتقال ژن افقی تشخیص داده شد.

در مرحله انهیدروبیوتیک، به دلیل کاهش فعالیت متابولیک، ترجمه‌ای صورت نگرفت، اما سطح mRNA بسیار بالاتر مشاهده شد، که متعاقبا پس از آبگیری مجدد کاهش می‌یابد.

اینکه چه حدی MT-HSP۹۰ و mRNA برای ترجمه به پروتئین در طی و پس از آبگیری مجدد ذخیره شده است و همچنین سطح مورد نیاز برای موثر بودن آن، مشخص نیست. در طول کل فرآیند انهیدروبیوز، هیچ بیان افزایش یافته‌ای برای رونویسی با هومولوژی بالا به دنباله‌های HSP۱۰ و HSP۶۰ مشاهده نشد.

به طور کلی فرض بر این است که E.cf. sigismundi از راه‌های جایگزین برای ترمیم پارگی‌های دو رشته ای مخرب استفاده می‌کند و تاردیگریدها مکانیسم‌های ترمیم DNA را دارند که سطح پایین تقسیم سلولی در تاردیگریدهای بالغ را نشان می‌دهند.

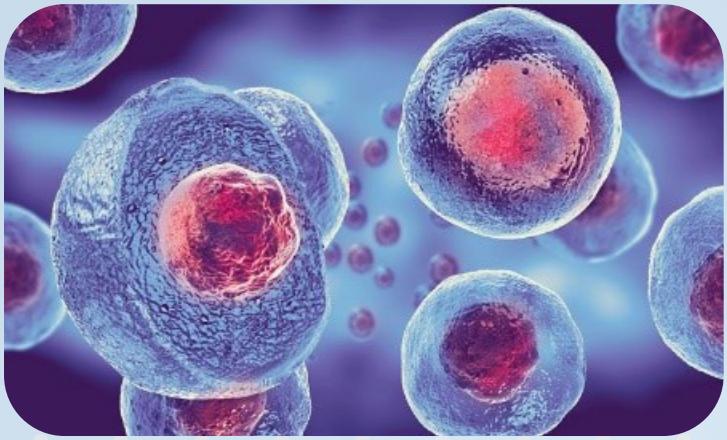
منابع :



شکل ۶: توالی ژن تاردیگریدRamazzottiusVarieornatus در وب سایت uniprot

الهام ریاضی فرادنبه
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

سلول‌های بنیادی و محافظت در برابر ویروس‌ها

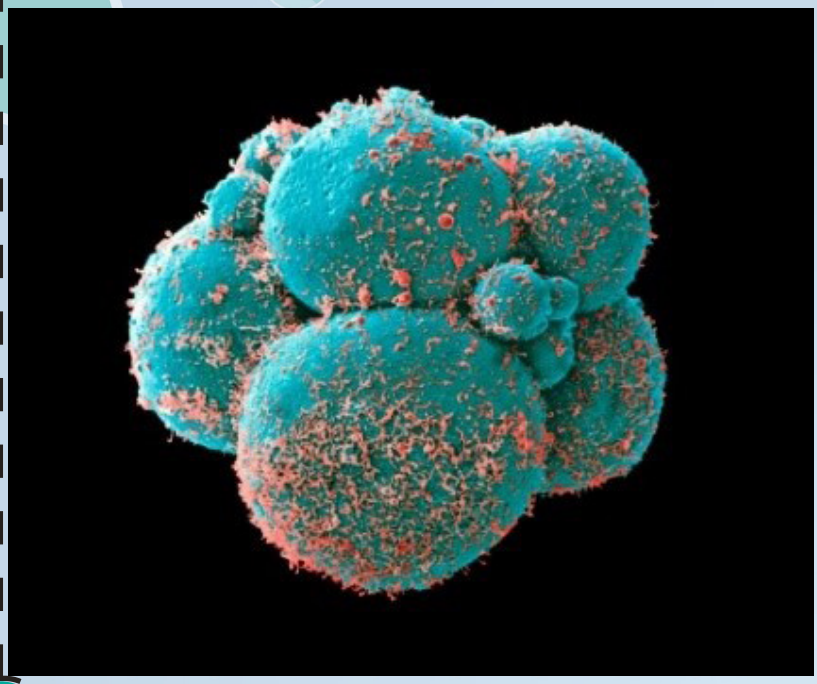


سلول‌های بنیادی می‌توانند مشابه گیاهان و حشرات از روشی استفاده کنند تا در برابر ویروس‌ها محافظت شوند. محققان در موسسه فرانسیس‌کریک یک مکانیسم حیاتی پیدا کرده‌اند که قبلاً تصور می‌شد با تکامل پستانداران ناپدید شده است؛ اما یافته‌های جدید حاکی از آن است که این مکانیسم به محافظت از سلول‌های بنیادی پستانداران در برابر ویروس‌های RNA مانند SARS-CoV-2 و ویروس زیکا کمک می‌کند. دانشمندان می‌گویند این موضوع می‌تواند روزی در توسعه درمان‌های ضدویروسی جدید مورد استفاده قرار گیرد. ویروس هنگام آلوده‌کردن میزبان، برای تکثیرشدن باید وارد سلول‌ها شوند. برای اکثر سلول‌های پستانداران، اولین خط حفاظتی، پروتئین‌هایی به نام اینترفرون هستند. با این حال، سلول‌های بنیادی فاقد توانایی ایجاد پاسخ اینترفرونی هستند و در مورد نحوه‌ی محافظت آن‌ها از خود، ابهاماتی وجود دارد.

دانشمندان در مطالعه‌ای که ۸ جولای ۲۰۲۱ در Science منتشر شد، محتوای ژنتیکی سلول‌های بنیادی موش را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. آن‌ها دریافتند که ژن حاوی دستورالعمل‌هایی برای ساخت پروتئینی ضدویروسی به نام(Dicer (avid است که RNA ویروس را قطع کرده و از تکثیر ویروس‌های RNA جلوگیری می‌کند. این نوع حفاظت که تداخل RNA نامیده می‌شود، روشی است که سلول‌ها در گیاهان و بی‌مهرگان نیز از آن استفاده می‌کنند.

انزو پویریر (Enzo Poirier)، نویسنده و فوق‌تخصص آزمایشگاه ایمونوبیولوژی در کریک می‌گوید: «دلیل اینکه سلول‌های بنیادی از این مکانیسم دفاعی متفاوت استفاده می‌کنند، یک راز باقی‌مانده است. ممکن است مکانیسم عمل اینترفرون به سلول‌های بنیادی آسیب زیادی برساند، بنابراین بدن پستانداران از جمله انسان، برای محافظت از این سلول‌های گران‌بها در برابر آسیب، تکامل یافته‌است. هنوز بسیاری از ابهامات در مورد نحوه محافظت از این سلول‌ها در برابر ویروس‌ها وجود دارد، ما مشتاق هستیم که بیشتر در این زمینه تحقیق کنیم.»

منابع :



ایجاد ساختاری شبیه به جنین از سلول‌های بنیادی انسان

مطالعه درمورد جنین انسان برای درک مراحل اولیه رشد انسان حیاتی است. این تحقیق روی جنین اهدا شده توسط افرادی که تحت باروری آزمایشگاهی قرار گرفته‌اند، انجام شده است.

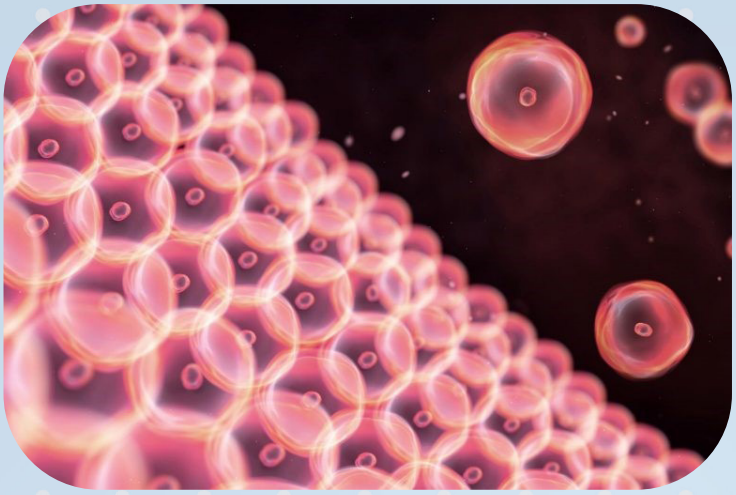
در حال حاضر، محققان موسسه‌ی فناوری کالیفرنیا (Caltech) ساختارهای شبیه به جنین را از سلول‌های بنیادی انسان ایجاد کرده‌اند. برخلاف جنین‌های طبیعی که از ترکیب اسپرم و تخمک تشکیل می‌شوند، این ساختارها با ترکیب سلول‌های بنیادی پرتوان شکل می‌گیرند که توانایی تبدیل به انواع خاصی از سلول‌ها را دارند. اگرچه این ساختارهای جنینی دارای تفاوت‌های کلیدی با جنین‌های واقعی هستند، اما فناوری ایجاد آن‌ها در پاسخ به سوالات بی‌جوابی که در مورد رشد انسان بدون نیاز به جنین اهدایی وجود دارد، بسیار مهم خواهد بود.

بر اساس این پژوهش که ۲۱ سپتامبر در مقاله‌ای در مجله Nature Communications منتشر شد، سلول‌های بنیادی پرتوان در ابتدا توسط محققان از جنین واقعی انسان جدا شده و از آن پس در محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند. نکته قابل توجه این است که سلول‌ها هنگامی که تحت شرایط محیطی مناسب قرار بگیرند، می‌توانند نحوه‌ی تشکیل شدن و گرد هم آمدن در جنین را به یاد بیاورند!

توانایی ایجاد ساختارهای شبیه به جنین از سلول‌های بنیادی به این معنی است که به جنین‌های اهدایی نیازی نخواهد بود. به علاوه این ساختارها را می‌توان در مقادیر زیادی تولید کرد. بنابراین، این سیستم ممکن است منجر به پیشرفت‌هایی در درک رشد جنین اولیه شود. از این سیستم می‌توان برای درک چگونگی هماهنگی اجزای سلولی در مراحل اولیه جنینی استفاده کرد.

منابع :

مبارزه با پیری!



محققان دانشگاه مونترال و دانشگاه مک‌گیل، یک کمپلکس جدید آنزیمی را کشف کرده‌اند که می‌تواند متابولیسم را از نو برنامه‌ریزی کند، هنگامی که تقسیم سلول‌ها متوقف می‌شود، بر فرایند «پیری سلولی» غلبه کرده و راه را برای درمان‌های احتمالی سرطان باز کند.

در مطالعه‌ای که ۱۶ سپتامبر ۲۰۲۱ در ژورنال Molecular Cell منتشر شد، محققان نشان دادند که یک کمپلکس آنزیمی به نام hydride transfer complex (HTC) می‌تواند از پیری سلول‌ها جلوگیری کند. محققان این پروژه می‌گویند: « HTC سلول‌ها را از هیپوکسی یا همان کمبود اکسیژن که به طور معمول منجر به مرگ آن‌ها می‌شود، محافظت می‌کند، نکته‌ی مهم این است که HTC می‌تواند توسط سلول‌های سرطانی خاص جذب شود تا متابولیسم آن‌ها را بهبود ببخشد، در برابر محیطی با هیپوکسی پایین مقاومت کنند و تکثیر شوند. جالب‌تر این است که مهار این آنزیم‌ها رشد سلول‌های سرطانی پروستات را متوقف کرد. طبق تحقیقات انجام‌شده، HTC می‌تواند یک هدف کلیدی برای توسعه‌ی درمان‌های جدید انواع سرطان‌ها، از جمله سرطان پروستات باشد.»

این کمپلکس از ۳ آنزیم تشکیل شده است: پیروات کربوکسیلاز، مالات دهیدروژناز ۱ و آنزیم مالیک ۱. گام بعدی محققان این است که از این کمپلکس آنزیمی، یک ساختار دقیق با وضوح بالا به‌دست آورند تا از آن به منظور طراحی داروهایی استفاده شود که می‌توانند عملکرد کمپلکس را تعدیل کنند.

منابع :

مبارزه با تومور مغزی در ریشه‌ی آن

محققان دانشگاه مک‌گیل پروتئین‌هایی را که باعث ایجاد سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شوند شناسایی کردند. هدف قرار دادن و سرکوب پروتئین خاصی به نام گالکتین۱ می‌تواند درمان موثرتری نسبت به پرتودرمانی برای گلیوبلاستوما باشد.

گلیوبلاستوما به دلیل مقاومت در برابر درمان، شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع تومور سرطانی مغز در بزرگسالان است که سریع رشد می‌کند و به سرعت گسترش می‌یابد. در حالی که درمان‌هایی مانند جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی می‌توانند به کاهش علائم برای چند ماه کمک کنند، در بیشتر موارد، سلول‌های توموری پس از درمان، دوباره رشد کرده و سرطان عود می‌کند.

به قول معروف، هر چقدر هم علف‌های هرز بریده شوند، تا زمانی ریشه بیرون کشیده نشوند، گیاه دوباره رشد می‌کند. در میان همه سلول‌های سرطانی، برخی از آن‌ها همانند سلول‌های بنیادی عمل می‌کنند؛ خود را تکثیر کرده و سرطان را حفظ می‌کنند، درست مانند سلول‌های بنیادی معمولی که به طور معمول اندام‌ها و بافت‌های ما را تجدید و حفظ می‌کنند.

محققان با هدف قراردادن نحوه‌ی عملکرد این سلول‌ها، راهی تازه برای ایجاد اختلال در تولید تومورهای جدید کشف کردند. آرزو جهانی‌اصل، استادیار پزشکی در دانشگاه مک‌گیل می‌گوید: «آنچه ما دریافت کردیم واقعاً برایمان شگفت‌آور بود. بعد از مهار پروتئین گالکتین ۱، تومورهای مغزی به مدت چند ماه به سادگی رشد نکردند.»

این کشف، مکانیسم‌های تنظیم‌کننده سلول‌های بنیادی سرطانی را روشن می‌کند. یافته‌ها شواهدی را ارائه می‌دهد که هدف قرار دادن پروتئین گالکتین ۱، همراه با پرتودرمانی، می‌تواند راه را برای آزمایشات بالینی آینده، برای درمان تومورهای گلیوبلاستوما هموار کند.

منابع :

انجمن علمی دانشجویی سلول های بنیادی
و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا

به توان سلول

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

ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا (س)

رایانامه: btavancell۲۰۲۰@gmail.com

شماره پنجم - آذر ماه ۱۴۰۰