انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا(س)

نشریه
به توان سلول

رابطه شگفت انگیز میکروبیوم روده و اوتیسم

آینده درخشان نانوتکنولوژی

زندگی نامه دکتر نسرین معظمی

نقش اپی ژنتیک در بیماری MS

CAR-T Cell Therapy راه حل احتمالی درمان سرطان

ساخت زخم پوش هایی بر پایه چاپگر های زیستی سه بعدی

شماره ۳

بسم الله الرحمن الرحیم

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

شماره ۳

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

مدیر مسئول: پرستو اکبرآبادی

سردبیر: پرستو اکبرآبادی

هیئت تحریریه این شماره : شیوا خوشخو، ثنا میرزایی، مائده چورلی، شایسته مقدم راد، مریم رحیمی، شیدا طهرانی، صبا همایون نژاد، حسین رحیمی، نرجس رخشانی، فاطمه فضل اللهی، نیلوفر ترکزاده، پرستواکبرآبادی

ویراستار: پرستو اکبرآبادی

استاد مشاور: دکتر نسیم قربانمهر

صفحه آرا، گرافیست، طراح جلد : مائده چورلی، هانیه امانی

کارشناس نشریات: زهرا وزیری

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

رایانامه :btavancell2020@gmail.com

بهاء: رایگان

سخن سردبیر

به نام خداوند جان و خرد

خرسندیم که بار دیگر میهمان نگاه‌های زیبایتان شدیم و با شماره‌ای دیگر از نشریه به توان سلول در خدمتتان هستیم. زندگی هیچگاه قابل پیش بینی نبوده و نیست. زمانیکه اولین موارد ابتلا به بیماری کرونا در جهان دیده شد تا امروز که برخی محدودیت‌های کرونایی در بعضی کشورها پایان یافته، هرگز قابل پیش بینی نبوده و نخواهد بود. زمانیکه مردمان دنیا چشم انتظار درمان و دارویی بر این بیماری جان سخت بودند، محققان در آزمایشگاه‌ها و با پروتکل‌های سختگیرانه، سخت کوشیدند تا امروز مردمان بتوانند رویای بازگشت به زندگی عاری از ماسک را زندگی کنند. می اندیشم به سخن دانشمند بلند مرتبه لویی پاستور و توصیه او به محققان جوان؛ "در آرامش حاکم بر آزمایشگاه‌ها وکتابخانه‌هایتان زندگی کنید." هر چه بیشتر می‌اندیشم بیشتر متوجه میشوم چقدر این سخن میتواند معنا در خود بگنجاند. گاهی در این سکوت‌های دلپذیر حاکم بر آزمایشگاه‌ها و کتابخانه‌ها اکتشافاتی اتفاق می‌افتد که لبخند بزرگی را بر پهنای صورت محققان می‌آورد و در نهایت به غریو شادی مردم می‌انجامد که بهترین پاداش برای محقق است. امید آنکه بزودی بتوانیم به آغوش کتابخانه ها و آزمایشگاهایمان بازگردیم و لحظات بهتری را برای خود و مردمانمان رقم بزنیم. شماره بهار فصلنامه "به توان سلول" که حاصل همکاری دوستان عزیز وسختکوشم و بنده هست، پیشکش به نگاه زیبایتان.

با آرزوی سلامتی و شادکامی

پرستو اکبرآبادی

خرداد ۱۴۰۰

فهرست

رابطه اسرار آمیز میکروبیوم روده و بیماری اوتیسم	۱
زندگینامه دکتر نسرین معظمی	۶
نقش اپی ژنتیک در بیماری MS	۹
درمان سرطان با CART CELL THERAPY	۱۶
تشخیص کرونا به وسیله سیستم کریسپر	۲۶
آینده درخشان نانوبیوتکنولوژی	۳۰
توانایی سلول های بنیادی مزانشیمی در بهبود فیبروز کبدی	۳۵
استرس اکسیداتیو و بیماری های نورودژانراتیو	۴۱
ساخت زخم پوش های سوختگی مبتنی بر چاپگر زیستی سه بعدی	۴۴
زیست نگار شماره	۴۸

رابطه اسرار آمیز میکروبیوم روده و اوتیسم

شیوا خوشخو
دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه الزهرا تهران

ثنا میرزایی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س) تهران

قبل از اینکه ایتان لویولای کوچک بخواهد اولین سالگرد تولد خود را جشن بگیرد، به نظر می رسید مشکلی در روده اش و یا هضم غذا ندارد. او به عنوان یک کودک، فقط چندین دوره آنتی بیوتیک برای درمان عفونت‌های شدید گوش‌اش دریافت کرده بود. اما پس از آن، اسهال اسیدی شدیدی را تجربه کرد و در نهایت باعث شد که دچار تشنج شود. در حدود یک‌سالگی، ایتان توانایی اش را در بیان کلماتی که تازه شروع به گفتن کرده بود، از دست داد و ارتباط چشمی‌اش ضعیف و متوقف شد. اتان لویولای کوچک پس از این اتفاقات، یک تشخیص پزشکی دریافت کرد؛ اختلال طیف اوتیسم (Autism spectrum disorder). هرچه ایتان بزرگتر می‌شد، علاوه بر مشکلات گوارشی که برایش ایجاد شده بود، تلاش و تقلا می‌کرد تا در اطراف افراد دیگر و موقعیت‌های غیرمعمول قرار نگیرد. مادر ایتان می‌گفت هنگامی که در جمعی قرار می‌گرفت، دستان خود را بر روی گوش‌هایش می‌گذاشت و تمایلی به بودن در آن جمع نداشت. یک روز وقتی پدر ایتان در حال مطالعه ی یک بروشور بود، متوجه شد که دانشمندانی، در دانشگاه ایالتی آریزونا به دنبال آن هستند که کودکان مبتلا به اوتیسم را برای یک آزمایش درمانی تجربی مورد مطالعه قرار دهند و پدرو مادر ایتان، او را در این آزمایش ثبت نام کردند.

شاید بدانید که بیماری اوتیسم می‌تواند مشکلات اجتماعی و گفتاری بسیاری به دنبال داشته باشد. از هر ۱۶۰ کودک، یک نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر خود قرار می‌دهد و متاسفانه پیشروی راه‌های درمانی به طور نا امید کننده‌ای آهسته است. بعضی از والدین ادعا می‌کردند که با تغییر در رژیم غذایی کودکان خود یا با دادن مواد حاوی پروبیوتیک به آنها، هضم غذا و مشکلات اساسی مربوط به علائم رفتاری فرزندانشان بهبود پیدا کرده است.

محققان موسسه کالیفرنیا در پاسادنا، طبق یافته‌های خود، میکروب‌های روده ای را از موش هایی با علائم اوتیسم به موش‌هایی بدون علائم انتقال دادند و با مقایسه فرزندان این موش‌ها با گروه کنترل که میکروبی از اهداکنندگان اوتیسم دریافت نکرده بودند، دریافتند این موش‌ها، کمتر اجتماعی هستند، صوت کمتری تولید می‌کنند و رفتار های تکراری بیشتری دارند.

اختلافات بین این دو گروه در سطح بیولوژیکی هم قابل توجه بود و تفاوت هایی در متابولیت های مدفوع و سرمی دیده شد.

درواقع دانشمندان پیشنهاد وجود یک محور روده- مغز را دادند، که در آن میکروب‌های روده، یک ترکیب فعال زیستی را که بر عملکرد مغز تاثیر می‌گذارد، تولید می‌کنند. مطالعات دیگر نیز این نظریه را تقویت کرده و نشان می‌دهد که وقتی باکتری‌های روده به هضم مواد غذایی کمک می‌کنند، یکسری محصولات جانبی تولید می‌شوند که می‌توانند بر تفکر و رفتار تاثیر بگذارند.

به طور مثال؛ پاتوژن‌های باکتریایی کلستریدیا در روده، پروپیونیک اسید -یک اسید چرب با زنجیره کوتاه است- تولید می‌کنند. این اسید چرب به عنوان یک ترکیب مخل در تولید انتقال دهنده های عصبی شناخته شده است و باعث ایجاد علایم شبه اوتیسم، مانند علایق، حرکات و تعاملات اجتماعی غیر معمول می‌شود. کمبود باکتری‌های مفید روده نیز، بر عملکرد مغز تاثیرگذار هستند.

موش هایی که میکروبیوم شان را از موش های مبتلا به ASD، دریافت کردند، سطح کم‌تری از ترکیبات تولید شده توسط باکتری های روده ای را داشتند. در واقع به طور خاصی اسید آمینه های ۵-آمینووالریک و تورین حذف شدند، که هر دوی این‌ها فعالیت گیرنده های مغزی (GABA-۲-aminobutyric acid) را افزایش می‌دهند. این گیرنده یک انتقال دهنده عصبی است، که در پردازش های حسی و کنترل حرکات نقش دارد که ناهنجاری سیستم GABA در کودکان مبتلا به ASD مشاهده شده است.

همچنین ممکن است برخی افراد مبتلا به اوتیسم، دارای سد خونی مغزی غیر متخلخل باشند،که به برخی از باکتری های سمی، امکان ورود ترکیبات جانبی شان را به خون و سپس به مغز می‌دهند.

نقش میکروب‌های روده بر عملکرد اجتماعی مغز، تیم تحقیقاتی دانشگاه ایالتی آریزونا را بر آن داشت، آزمایش‌های بیشتری را بر روی کودکان مبتلا به اوتیسم انجام دهند که یکی از آن‌ها ایتان لویولا بود. مانند ایتان، همه کودکان سابقه مشکلات دستگاه گوارش از جمله اسهال مزمن، درد و یبوست را داشتند. این رویدادها جرقه ای بود که نشان‌داد، میکروبیوم در بسیاری از جنبه‌های رفتاری دخیل است و به نظر می‌رسد با عاملی مربوط به مغز اجتماعی در ارتباط می‌باشد، که باعث ایجاد حساسیت به سیگنال‌هایی از جانب میکروبیوم می‌شود.

تحقیقات جدیدی نیز در دانشگاه ویرجینیا انجام شده است که نشان می‌دهد، میکروبیوم مادر در طول دوران بارداری، نقش مهمی در ابتلا به اختلالات طیف اوتیسم دارد. میکروبیوم‌های ناسالم می‌توانند باعث ایجاد اختلالات رشد عصبی در جنین شوند. با تغییر رژیم غذایی مادر در دوران بارداری و مصرف پروبیوتیک‌ها می‌توانیم از احتمال ایجاد اوتیسم جلوگیری کنیم.

محققان می‌گویند، که ممکن است رفتارهای مشابه ASD، به دلیل یک پاسخ ایمنی به مولکولی به نام اینترلوکین(IL-۱۷a)، توسط سیستم ایمنی ایجاد شود؛ محققان برای روشن ساختن این امر، به طور مصنوعی مولکول IL-۱۷a را مسدود کردند، تا از پاسخ التهابی جلوگیری کنند. با مسدود کردن IL-۱۷a، نوزادان بعد از تولد رفتارهای مشابه ASD را نشان ندادند. بنابراین می‌توان گفت، که مسدود کردن پاسخ سیستم ایمنی، میکروبیوم مادر، نوزادان، مستعد ابتلاء به ASD نیستند.

به گفته محققان، اگر این مولکول موسوم به interleukin-۱۷a را هدف قرار دهیم، می تواند راهکاری احتمالی برای پیشگیری از اوتیسم در افراد بوده و همچنین ریسک ابتلا به چنین اختلالاتی را به نصف کاهش دهد. اما در عین حال این روش به دلیل عوارض جانبی اش می‌تواند بسیار پیچیده باشد. دکتر لوکنز، که سرپرست این تیم تحقیقاتی می‌باشد، اضافه می‌کند:« ما برای درمان اختلالات طیف اوتیسم، می‌توانیم هم میکروبیوم مادر و هم این مولکول التهابی را هدف درمان قرار دهیم.»

او همچنین می‌گوید: «برای بررسی میکروبیوم های مادر و ایجاد تعادل بین میکروارگانیسم های روده او، باید ویژگی‌های میکروبیوم مادران باردار تعیین شود و ریسک بروز اتیسم در کودکان بررسی شود و باید مواد موثر و ایمنی که برای تنظیم میکروبیوم مادر قابل استفاده هستند، شناسایی شوند.»

برای بررسی میکروبیوم های مادر و ایجاد تعادل بین میکروارگانیسم های روده او، باید ویژگی های میکروبیوم مادران باردار تعیین شود و ریسک بروز اتیسم در کودکان بررسی شود و باید مواد موثر و ایمنی که برای تنظیم میکروبیوم مادر قابل استفاده هستند، شناسایی شوند.

همانطور که پیشتر اشاره شد، راه دیگر جلوگیری از اختلالات طیف اوتیسم بلوک کردن است، که ریسک آن بسیار بالا است؛ به این دلیل که بدن و سیستم ایمنی مادر در دوران بارداری با تغییرات زیادی همراه است، بنابراین دستکاری سیستم ایمنی مادر در این دوران کار پر ریسکی می‌باشد.

طبق نتایج محققان، یکی دیگر از علایم اصلی اوتیسم، اختلال در عملکرد میتوکندری است. میکروبیوم روده، نقش بسیار مهمی در سم‌زدایی ارگانیک، ایفا می‌کند. هنگامی که سم‌زدایی میکروارگانیسم های روده دچار اختلال شدید شود، سموم بیشتری می‌توانند وارد جریان خون شوند و به میتوکندری که از اهداف اصلی سموم حساب می‌شود، آسیب برسانند.

طی آزمایش تیم تحقیقاتی آریزونا، کودکان اوتیسم، برای از بین رفتن باکتری‌هایی که در روده خود داشتند، به مدت ۲ هفته آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و سپس هر یک از آن‌ها دوز های بالایی از میکروب های روده ی افراد سالم، دریافت کردند. این روند به صورت روزانه به مدت ۸ هفته ادامه پیدا کرد.

در پایان مطالعات، علایم گوارشی کودکان ۸۰ درصد کاهش یافته بود و در بهترین حالت، این تاثیر تا ۲ سال باقی ماند. در طی این مطالعه، کودکان، به میزان قابل قبولی افزایش در تنوع و تعداد باکتری های روده خود مثل Bifidobacteria و prevotella داشتند، که در کمتر مواردی در کودکان مبتلا به اوتسیم دیده میشود. این امر نشان می‌دهد که درمان موفقیت آمیز بوده و این تغییرات در میکروبیوم در طولانی مدت می‌تواند به خوبی جواب دهد. این نتایج اگر چه امیدوار کننده به نظر می‌رسد، اما زمانی قابل استناد تر است که یک آزمایش بزرگتری طراحی شود، که شامل یک گروه کنترل شفاف و قابل قبول تری باشد. فاز ۲ تحقیقاتی درمان این بیماری با انتقال میکروبیوم، با تعداد ۸۴ بزرگسال مبتلا به اوتیسم که برخی از آنها دارونما دریافت کرده اند، در حال انجام است. انجام تحقیقات بیشتری بر روی کودکان نیز در دستور کار قرار دارد تا در صورت موفقیت آمیز بودن آزمایشات فاز سوم که بسیار بزرگتر است، انجام بپذیرد.

در حال حاضر، هیچ داروی تایید شده‌ای به ویژه برای علائم اصلی اوتیسم که شامل چالش های رفتاری و اجتماعی تکراری است، وجود ندارد. اگرچه مطالعات نشان میدهند که افراد مبتلا به ASD به صورت کلی محتویات روده و باکتریایی متمایزی از افراد سالم دارند، اما نمی‌توان گفت قطعا میکروب های روده باعث ایجاد اوتیسم در افراد می‌شود.

یکی از فرضیه های اصلی این است که برخی از میکروب ها، می‌توانند علائم اوتیسم در افرادی که مستعد ابتلا به این بیماری هستند را، بدتر کنند، که این نیز هنوز به اثبات نرسیده است. اگر چه تیم تحقیقاتی امیدوار اند که بتوانند، مکانیسم های زیستی مختلفی را در بهبود بیماری و علائم آن ایجاد کنند و به نتایج موفقیت آمیزی برسند. مطالعه تیم تحقیقاتی ایالت آریزونا بر روی ایتان، منجر به یک تغییر چشمگیر شد. پس از انتقال میکروبیوم، اسهال و گرفتگی او طی ماه ها از بین رفت. اما چشمگیرترین مورد، علاقه جدید او به مردم بود. او با لبخند بیدار میشد و با صدای بلند میگفت: "صبح بخیر!" او سوالاتی می‌پرسید"چرا آسمان آبی و ابرها سفید است؟" کاری که قبلاً هرگز انجام نداده بود!

آیا ایتان به این دلیل که درد معده اش برطرف شد، شاهد این پیشرفت ها بود؟ یا آیا میکروب های جدید واقعا روش و عملکرد مغز او را تغییر داده اند؟ هیچکس به طور قطع نمی‌داند. اما خانواده ایتان از این تحقیق استقبال می‌کنند. مادر ایتان می گوید: "این مطالعه نقطه اوج بود." "این رویداد کاملاً زندگی مارا تغییر داد."

نگاه به جلو، برای دانشمندان بسیار مهم است، که رمزگشایی مسیرهای بیولوژیکی، که روده را به مغز متصل می‌کند، ادامه دهند. "ما خوش بین هستیم که روده سالم به معنای مغز سالم است، اما به داده های بیشتری نیاز داریم." این داده‌ها باید تعیین کند که چه چیزی باعث پیشرفت ایتان شده است؟ و آیا هزاران کودک دیگر می‌توانند دوره مشابهی را طی کنند یا خیر؟

منبع:

زندگینامه دکتر نسرین معظمی

نرجس رخشانی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

دکتر نسرین معظمی متولد سال ۱۳۲۴ است. او در مقطع کارشناسی در رشته زیست شناسی دانشگاه تهران و در مقطع کارشناسی ارشد در رشته ی پاتوبیولوژی همین دانشگاه تحصیل کرد و با بورسیه تحصیلی به کانادا رفت تا دکترای میکروبیولوژی پزشکی بگیرد. دکتر معظمی به دانشکده پزشکی دانشگاه لاوال کانادا رفت و در آنجا مشغول به تحصیل گردید. مبلغی که از طریق بورسیه دانشجویی برای گذران امور زندگی به ایشان تعلق می‌گرفت ۲۴۰ دلار در ماه بود و با این بودجه نمی‌توانست هزینه‌های زندگی در کانادا را پرداخت کند، بنابراین مجبور بود کار کند. در آن زمان بیوتکنولوژی در ایران بسیار غریب بود اما در اروپا، آمریکا و کانادا مسیرش را طی کرده بود و زمینه پژوهش بسیار فراهم بود. ایشان با توجه به این شرایط و همچنین علاقه‌ای که به این حوزه پیدا کرده بود با یک مجموعه از پروژه‌های بیوتکنولوژی آشنا شدند. ایشان روی چندین پروژه از جمله کنترل بیولوژیک آفات جنگل‌های کانادا کار کردند. دکتر معظمی توانست طرح کنترل بیولوژیک مالاریا را اجرا کند و بعد از آن دوره‌های تخصصی جداگانه‌ای در زمینه استفاده از میکروسکوپ الکترونی گذراندند و در طرح‌هایی که به استفاده از میکروسکوپ الکترونی در حوزه بیوشیمی اختصاص داشتند، همکاری کرد. همچنین برای تولید آنتی‌بیوتیک با شرکت های دارویی همکاری داشتند و به این ترتیب در شاخه‌های مختلف بیوتکنولوژی متخصص شدند. ایشان در سال ۱۳۵۶ از دانشگاه لاوال کانادا فارغ‌التحصیل شدند.

وقتی به ایران بازگشت به عنوان استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تهران فعالیت حرفه‌ای خود را شروع کرد، اما دوره این فعالیت بسیار کوتاه بود. به علت بسته شدن دانشگاه‌ها به دعوت سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران که در زمان جنگ روی تولید آنتی‌بیوتیک کار می‌کردند، با هدف تولید آنتی‌بیوتیک برای کشور به این تیم پژوهشی پیوستند. سه سال در زمینه تولید آن کار کردند، اما به دلایلی این پروژه در همان مرحله‌ی پایلوت متوقف گردید. به دلیل جنگ، کشور دوباره با مشکل مالاریا مواجه شده بود، به همین دلیل سازمان ملل پروژه‌ای را برای این بیماری تعریف کرد. مالاریا بیماری خطرناکی است که از طریق نیش پشه های آنوفل، به انسان‌ها منتقل می‌شود. دکتر معظمی که قبلاً روی این بیماری کار کرده بود، به همراه همکارانش پیشنهاد تولید حشره‌کش های بیولوژیک را برای مقابله با آن ارائه کردند. این پیشنهاد از طرف سازمان ملل تأیید شد و بودجه‌ی مورد نیاز را دریافت کرد. او مدیر اجرایی این پروژه شد که به صورت آزمایشی در جزیره‌ی قشم شروع به کار کرد.

ایشان و همکارانش ماده‌ای را ساختند که در آب آشامیدنی ریخته می‌شد و بدون ضرر رساندن به انسان، تنها با تأثیرگذاری روی پشه‌های ناقل مالاریا، بیماری را از بین می‌برد سازمان بهداشت جهانی هم این محصول را آزمایش و تأیید کرد و تولید آن شروع شد. به همین دلیل است که امروز در ایران شیوع بیماری مالاریا بسیار کم است. دکتر معظمی و گروهش برای این محصول اولین گواهی ثبت اختراع ایران را در رشته‌ی بیوتکنولوژی از اتحادیه اروپا دریافت کردند. دکتر معظمی با این پروژه به نوعی بیوتکنولوژی را در ایران بنیان‌گذاری کرد.

سپس دکتر معظمی برای این که جامعه علمی کشور با بیوتکنولوژی آشنا کند، در سال ۱۳۶۴ کنگره ملی بیوتکنولوژی را با حضور صدها مهمان خارجی در کشور برگزار کرد. پروفسور معظمی دو سال بعد در سال ۱۳۶۶ مجهزترین آزمایشگاه بیوتکنولوژی را بنیانگذاری کرد که هنوز هم مرجع تحقیقات علمی بسیاری است.

سپس دکتر معظمی شروع به تحقیقات بر روی موجوداتی به نام ریزجلبک‌ها کرد و مرکز بیوتکنولوژی خلیج فارس را در بندر قشم راه اندازی کرد که نخستین مرکز تحقیقات کاربردی بیوتکنولوژی دریایی در ایران است. ما انسان‌ها تقریباً ۶۰۰ میلیون سال است که روی زمین زندگی می‌کنیم، اما ریزجلبک‌ها سه میلیارد سال قبل از ما به وجود آمده‌اند. این موجودات کاربردهای زیادی در صنایع مختلف دارند. ایشان به مدت ۱۵ سال با پنج تیم مهندسی روی ریزجلبک‌ها تحقیق می‌کرد و راهی برای تولید سوخت از آن کشف کرد. اکنون ایشان به عنوان پیشگام فناوری سوخت های زیستی به شمار می‌آیند.

همچنین در این مرکز با استفاده از کشت بافت موز، ارکیده و خرما تولید می‌کند و برای افزایش محصولات کشاورزی، گیاهان را توسعه می‌دهد.

از دیگر کارهایی که در این مرکز صورت می‌گیرد، بررسی کیفیت مرجان ها برای کاربردهای بهداشتی است. مرجان کاملاً شبیه استخوان است و دارای ۹۸ درصد درجه سازگاری است. این امر باعث می شود که مرجان جایگزین بالقوه پیوند استخوان در بیماران شود ، زیرا خطر رد شدن توسط بدن انسان بسیار کاهش می‌یابد.

ایشان در زمینه انسانی نیز از تحقیقات علمی خود غافل نبودند و در بهبود زندگی جامعه ای که در آن کار خود را انجام می‌داد، فعال شدند. دکتر معظمی پیشنهاد راه اندازی مدرسه آموزش کارمندان بهداشت زنان را ارائه دادند که با این کار هم به مراقبت های بهداشتی پرداخته می شد هم فرصت های شغلی برای زنان مجرد جوان در قشم که در آن زمان بسیار کم بود، فراهم می شد. طی دو سال، به لطف همکاری وزارت بهداشت و حمایت مالی از(UNDPبرنامه توسعه سازمان ملل)، ۲۵ دختر در مدرسه آموزش مراقبت های بهداشتی ثبت نام شدند و کلینیک های کمک های اولیه در روستاها جوانه زدند.

از دیگر فعالیت های ایشان بازگشایی مرکز بیوتکنولوژی و مرکز کلکسیون قارچها و باکتری‌های صنعتی و عفونی است. طرح ایجاد مرکز کلکسیون قارچها و باکتری‌های صنعتی و عفونی نخستین بار توسط دکتر بزرگمهر وزیری میکروب شناس برجسته ایرانی به سازمان پژوهش های علمی و صنعتی ایران پیشنهاد شده بود.

دکتر نسرین معظمی تحقیقات و تلاش‌های بسیار زیادی را در زمینه بیوتکنولوژی در کشور انجام داده‌اند. ایشان دارای ۷۰ مقاله منتشر شده در نشریات معتبر بین المللی و ۳ پتنت بین المللی و ۱۹ پروژه ی تحقیقاتی موفق می باشند و جوایز زیادی را برای دستاوردهایشان دریافت کرده اند که از جمله آن‌ها نشان نخل آکادمیک فرانسه که بالاترین نشان علمی این کشور است را در سال ۱۳۷۴ به پاس خدمات علمی خود دریافت کرده اند، جایزه رتبه اول تحقیق جشنواره بین‌المللی خوارزمی و همچنین جایزه بهترین دانشمند ایران از دیگر جایزه هایی که به پاس زحمات ان بانو در زمینه بیوتکنولوژی به ایشان تعلق گرفت و همچنین در سال ۹۴ به عنوان عضو شورای راهبری برنامه‌ی بین‌المللی علوم پایه‌ی یونسکو (شاخه علمی - فرهنگی سازمان ملل) برگزیده شدند.

با آرزوی طول عمر و سلامتی برای این استاد گرانقدر

منابع:

نقش اپی ژنتیک
در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مریم رحیمی- فاطمه فضل اللهی

دانشجویان کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا-شهید بهشتی

اپی‌ژنتیک[1] به تغییرات بیان ژن که منجر به تغییر فنوتیپ در سلول می‌شود، اشاره دارد. این تغییر طی تقسیم سلولی به نسل‌های بعد نیز منتقل میشود و تغییری در خود توالی DNA ایجاد نمی‌کند. متیله شدن DNA، تغییرات پس از ترجمه هیستون، تغییرات کمپلکس‌های بزرگ هسته‌ای و ژن‌های رونویسی شده مرتبط با RNAهای غیر کدکننده مکانسیم‌های اپی‌ژنتیک اصلی سلول هستند. دیده شده است که ژن‌های کدکننده آنزیم‌های مسئول تغییرات اپی‌ژنتیک مانند (SIRT۱ ۱ sirtuin ، TET۳ ،۲ TET* در بیماران ام اس در مقایسه با گروه کنترل از تنظیم خارج شده اند و عمکرد طبیعی ندارند. همچنین تغییراتی در متیلاسیون DNA و تغییرات پس از ترجمه هیستون در بیماران ام اس دیده شده که در ادامه با جزئیات بیشتر به آن‌ها می‌پردازیم.

نقش متیلاسیون DNA در بیماری MS

متیلاسیون DNA، یک نشانگر زیستی مهم برای شناسایی بیماریMS است ، زیرا بر فعالیت لنفوسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) آنزیم هایی هستند که معمولاً در بافت‌های مغز وجود دارند و برای متیلاسیون DNA لازم و ضروری هستند. DNMT گروه‌های متیل دیگری را به بازهای سیتوزین در DNA متصل می‌کند.

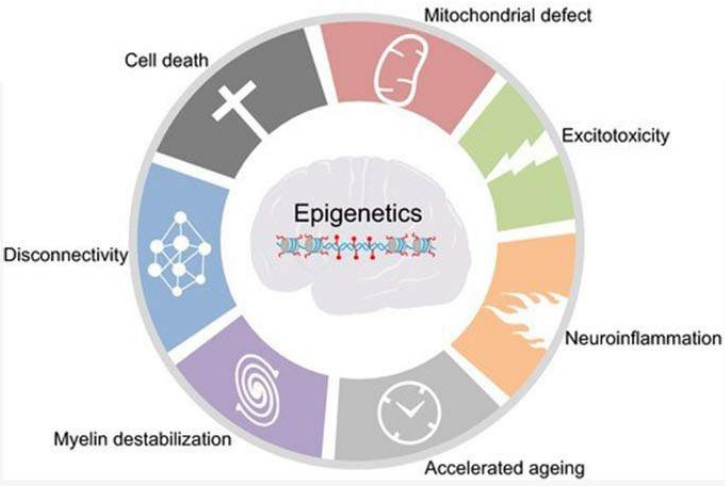
متیلاسیون DNA با تعدیل ساختار کروماتین، بیان ژن را تغییر می‌دهد و دسترسی آنزیم های رونویسی را به DNA محدود می‌سازد.

تغییرات اپی ژنتیکی باعث متیلاسیون DNA می‌شوند و به این ترتیب، منجر به پیشرفت بیماری MS می گردند. ۲۰٪ تا ۳۰٪ از دوقلوهای مونوزیگوت(یک تخمکی) از بیماری MS رنج می‌برند، این در حالی است که ۵٪ دوقلوهای دی‌زیگوت(دو تخمکی) که جنسیت یکسانی دارند؛ از این بیماری رنج می‌برند.

هنگام ارزیابی وضعیت متیلاسیون DNA، مشخص شده است که نواحی ژنتیکی ۲۲۰ و ۳۱۹ از NAWM به ترتیب، هیپو متیله و هایپر متیله می‌شوند.

نقش تغییرات پس از ترجمه هیستون ها در بیماری MS

تاکنون، مطالعات تحقیقاتی متعددی برای شناسایی تغییرات اپی ژنتیکی در بیماری MS انجام شده است. پروموتر آنزیم پپتیدیل آرژنین دیمیناز[۲] دارای جزایر CpG هیپومتیله در مغز است که باعث افزایش سطح پروتئین‌ها با پایه میلین سیترولین شده و سبب افزایش استیلاسیون هیستون می‌گردد. پروتئین با پایه میلین سیترولین بسیار ناپایدار و مستعد تخریب بیشتر، نسبت به پروتئین با پایه میلین طبیعی است. ماده سفید طبیعی(NAWM) موجود در بافت‌های مغزی بیماران مبتلا به MS، سبب افزایش سطح پروتئین با پایه میلین سیترولین می‌شود. افزایش سطح استیلاسیون هیستون H3 در NAWM، منجر به توقف میلین‌سازی اعصاب در بیماران مبتلا به MS مزمن می‌گردد. علاوه بر این، افزایش استیلاسیون هیستون H3، موجب افزایش بیان بازدارنده های رونویسی تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌شود. ۵-هیدروکسی متیل سیتوزین (5hmC) به عنوان یک محرک متیلاسیون DNA عمل می‌کند و کاهش قابل توجه 5hmC در سلولهای تک هسته ای، باعث بروز بیماری MS می‌شود.



شکل ۱. فاکتورهای اپی‌ژنتیک موثر بر سلول‌های عصبی

1.Epigenetic

2. peptidyl arginine deiminase

چالش های مطالعات اپی ژنتیک در بیماری MS

در ادامه به مهم ترین فاکتورهایی که بر روی قابل تکرار بودن و تفسیر داده های اپی ژنتیک اثر گذار هستند، می‌پردازیم. نتایج متناقض در داده های اپی ژنتیک در بیماران ام اس احتمال دارد ناشی از تنوع در گروه های بیماران باشد. سن ، زمینه ژنتیکی، عوامل محیطی و همچنین علائم کلینیکال متفاوت بیماری (مدت زمان بیماری، نوع MS، تاریخچه درمان) که در مطالعات مختلف متفاوت می‌باشند ممکن است عامل تفاوت در الگوهای متیلاسیون DNA باشند. ثابت شده که پروفایل های متیلاسیونDNA در جمعیت های مختلف انسانی متفاوت بوده. حتی میان افراد یک نژاد، ژنتیک های گوناگون ممکن است مسئول تفاوت های اپی ژنتیک باشند. فرایند aging و افزایش سن نیز باعث القای تغییراتی در متیلاسیون DNA می‌شوند. جنسیت عامل مهم دیگری در تغییرات متیلاسیون DNA میباشد. هم چنین سبک زندگی مانند سیگار کشیدن میتواند نتایج اپی ژنتیک افراد بیمار را متفاوت کند. هم چنین افرادی که داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی مصرف می‌کنند اجازه نمی‌دهد پژوهشگران متوجه شوند تغییر اپی ژنتیکی مشاهده شده ناشی از مصرف داروست یا در حین بیماری زایی ایجاد شده.

بیماری ام اس فرم‌های مختلفی دارد(PPMS, RRMS, SPMS) و مشاهده شده افراد مبتلا به فرم های گوناگون الگوهای متفاوتی از متیلاسیون را نشان می‌دهند که باید در طراحی مطالعه و پژوهش این مورد مهم در نظر گرفته شود. بنابراین خیلی مهم است که در بررسی‌های تغییرات اپی ژنتیک در بیماری MS، تا جایی که می‌توان از گروه‌های شبیه به هم استفاده کرد (از نظر جنسیت، فرم بیماری و تمام عواملی که بالاتر ذکر شد). تا بتوان نتایج قابل اعتمادی از رابطه بین تغییرات اپی ژنتیک با بیماری زایی بیماری MS بدست آورد.

چالش ها در سطح بافت :

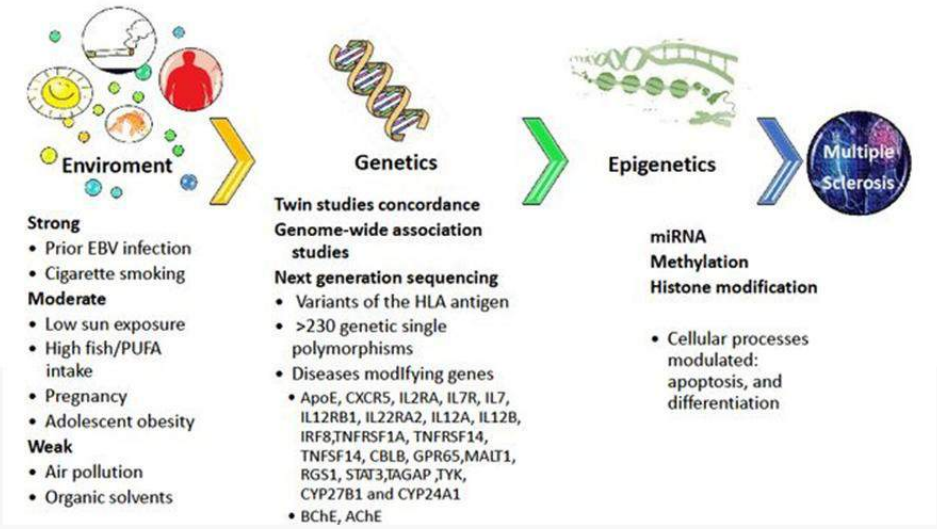
نشان های اپی ژنتیکی از عوامل کلیدی تمایز و فنوتیپ سلول هستند و الگوهای اپی ژنوم تا حد زیادی به نوع سلول و به نوع بافت بستگی دارد. به همین علت تفاوت در سیگنال های اپی‌ژنتیک بیماران ام اس و گروه کنترل ممکن است به علت تفاوت در ترکیب سلولی بافت مورد بررسی باشد. بنابراین بسیار مهم است که گوناگونی سلولها در شناسایی تغییرات اپی ژنتیک در مطالعات MS بررسی شوند. برای رفع این مشکل در مطالعاتی که ترکیبی از سلولهای متفاوت وجود دارد دو استراتژی وجود دارد: جداسازی تنها یک گونه خاص سلولی و یا تصحیح آنالیز و مقایسه با الگوهای اپی ژنتیکی منبع مخصوص هر گونه سلول.

دسترسی کم به نمونه بافت‌های مغزی بیماران ام اس چالش دیگری در بررسی تغییرات اپی ژنتیک بافتهای مغزی ست؛ و مطالعات، تنها به بررسی بافت‌های مغزی افراد پس از مرگ محدود شده ست. هم چنین ماده سفید و خاکستری در مغز، الگوهای اپی ژنتیکی متفاوتی نشان می‌دهند که مطالعات را پیچیده‌تر می‌کند. همچنین بسته به اینکه نورون مهاری (GABAergic) باشد یا تحریک کننده (glutamatergic) نیز الگوها متفاوت می‌شود. علاوه بر این، در مقایسه با دانشی که از اپی ژنوم انواع سلول های ایمنی موجود در خون وجود دارد، هنوز دانش کافی در رابطه با الگوهای اپی ژنومی نورون‌ها وجود ندارد.

با پیشرفت بیماری MS الگوهای متیلاسیون نیز ممکن است تغییر کند. برای رفع مشکل ذات پویای اپی ژنومیک، می‌توان پلاک های با میزان فعالیت متفاوت را بررسی و الگوهای اپی ژنوم هر کدام را آنالیز کرد ؛ مثلا مقایسه‌ی پلاک با فعالیت بیشتر با پلاک با فعالیت کمتر. در این صورت می‌توان آبشارهای پیچیده بیماریزایی را در حین شکل گیری پلاک‌ها ضبط و بررسی کرد.

مطالعات تغییرات ژنتیکی توانسته فاکتورهای ریسک زیادی را در بیماری MS شناسایی کند. هرچند مکانیسم‌هایی که یک ریسک مشخص را ایجاد می‌کند هنوز به خوبی مطالعه نشده ست . اما مطالعات اپی ژنوم[3] (EWAS) در نمونه‌های گروه‌های مشابه بیماران MS توانسته تا حدی مکانیسم‌هایی را که باعث ایجاد فاکتورهای ریسک میشود ضبط و شناسایی کند.

مطالعات نشان داده بخش گسترده‌ای از اپی‌ژنوم توسط توالی DNA کنترل می‌شود؛ که می‌تواند نتیجه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) باشد که باعث تداخل در نواحی CpG می‌شود. مشاهده شده یکسری از متیله شدن های DNA در نواحی خاص که در بیماری ایجاد شده ، نتیجه ی یک توالی خاص ژنوم می‌باشد. در نتیجه اینگونه توالی‌ها می‌توانند ریسک افراد برای ابتلا به بیماری های خاص را تعیین کنند. با این حال میزان مشارکت اپی ژنتیک در ریسک های محیطی که بیماری MS را ایجاد می‌کنند هنوز به خوبی شناخته نشده. در نتیجه یک چالش اساسی در اپی ژنتیک بیماری MS، مشخص کردن تغییرات اپی ژنتیک القا شده در اثر عوامل محیطی و همچنین در اثر زمینه‌های ژنتیکی افراد است.



شکل ۲. فاکتورهای ریسک در بیماری MS

3.Epigenome-wide association study

بایومارکرها

یکی از چالش‌ها در مدیریت بیماری MS عدم توانایی در پیش بینی پیشرفت بیماری حین تشخیص است. هم اکنون تکنیک‌های تشخیصی اکثرا بر پایه ی MRI می‌باشند که این تکنیک نیز توانایی تصویر برداری از تحلیل مغزی و پلاک‌ها را دارد که با ناتوانایی های طولانی مدت[4] مرتبط است. در واقع این روش‌ها تنها مبتنی بر تصویر برداری از بافتهای مغز و نخاعی هستند که دچار آسیب های غیرقابل بازگشت شده‌اند. ازطرف دیگر بایومارکرهای مولکولی این توانایی را دارند که مرحله به مرحله آسیب را به ما نشان دهند و در نتیجه فرصت تشخیص زودتر را می‌دهند. روشی وجود دارد که با استفاده از نشان های اپی ژنتیک خاص هر سلول میتواند DNA های چرخان«cell-free circulating DNA(cfDNA» که از اندام هدف به مایع های بدن آزاد می‌شوند را شناسایی کند. این تکینک این پتانسیل را دارد که بیماری های خودایمنی را شناسایی کند. برای مثال باقی مانده های الیگودندروسیت‌ها با استفاده از متیلاسیون DNA اختصاصی سلول شناسایی شدند تا حمله ها را در بیماران ام اس نشان دهند. ؛ حساسیت تکنیکهای مبتنی بر cfDNA بالاست و از انجا که می‌توانند باقی‌مانده‌های سلولی در بافت هدف را از باقی‌مانده های سلولی بافت‌های دیگر تمایز دهند. مطالعات بیشتر نشان داده ست که سطح cfDNA در بیماران ام اس بسیار بالاتر از گروه کنترل بوده. مطالعات دیگر که از نشانگرهای مخصوص الیگودندروسیت‌ها استفاده می‌کنند استفاده از تکنیکهای cfDNA را برای تشخیص تحلیل میلین در بیماران MS تایید کرده اند. هم چنین این روش میتواند سلول های دیگری را که در بیماری MS درگیر هستند هدف قرار دهد، مانند نورون های ماده خاکستری یا سفید؛ تا اطلاعات ما را از نحوه پیشرفت بیماری بالا ببرد.

درمان برپایه‌ی اپی ژنتیک

نشان‌های اپی ژنتیک قابل برگشت هستند که درنتیجه هدف خوبی برای درمان‌های دارویی هستند. داروهایی زیادی هستند که متیلاسیون DNA و تغییرات پس از ترجمه هیستون را تحت تاثیر قرار می‌دهند. معروف ترین آنها مهار کننده های DNA متیل ترنسفراز (DNMTi) می‌باشند مانند 5-aza-deoxycitydine و مهارکننده های هیستون داستیلاز(HDACi) مانند والپروییک اسید یا تریکوستاتین A. تمامی داروهای ذکر شده اثر بخشی خوبی را در مطالعات حیوانی بیماری MS نشان داده اند. برای مثال دیده شده انسفالومیلیت خود ایمن (EAE) در موشهای تحت درمان با DNMTi بهبود یافته است. مطالعات نشان داده استفاده از والپیرووییک اسید به همراه هورمون تیروئید توانسته پاسخ های سلولهای T متهاجم را در بیماری MS محدود کند. چالش‌هایی که در استفاده از این نوع داروها وجود دارد اختصاصیت کم آنهاست که میتواند منجر به عوارض جانبی شود. بنابراین یکی از اهداف محققان باید توسعه HDACi با اختصاصیت های بالاتر باشد؛ برای مثال تغییردهنده های اپی ژنتیک با فعالیت HDACs باید بتوانند فقط بیان ژن BDNF را کنترل کنند، ژن کدکننده فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز، که فاکتوری ضروری برای بقا سلول، حفاظت نورونی، و موثر در فرایندهای ایجاد دوباره میلین است. سطح پایین BDNF در خون و مایع مغزی نخاعی بیماران ام اس دیده شده. پس از فاز حمله‌ای[5] سطح این فاکتور افزایش یافته و می‌تواند با استفاده از داروی گلاتیرامر استات تا حدی به مقدار طبیعی برگردد.

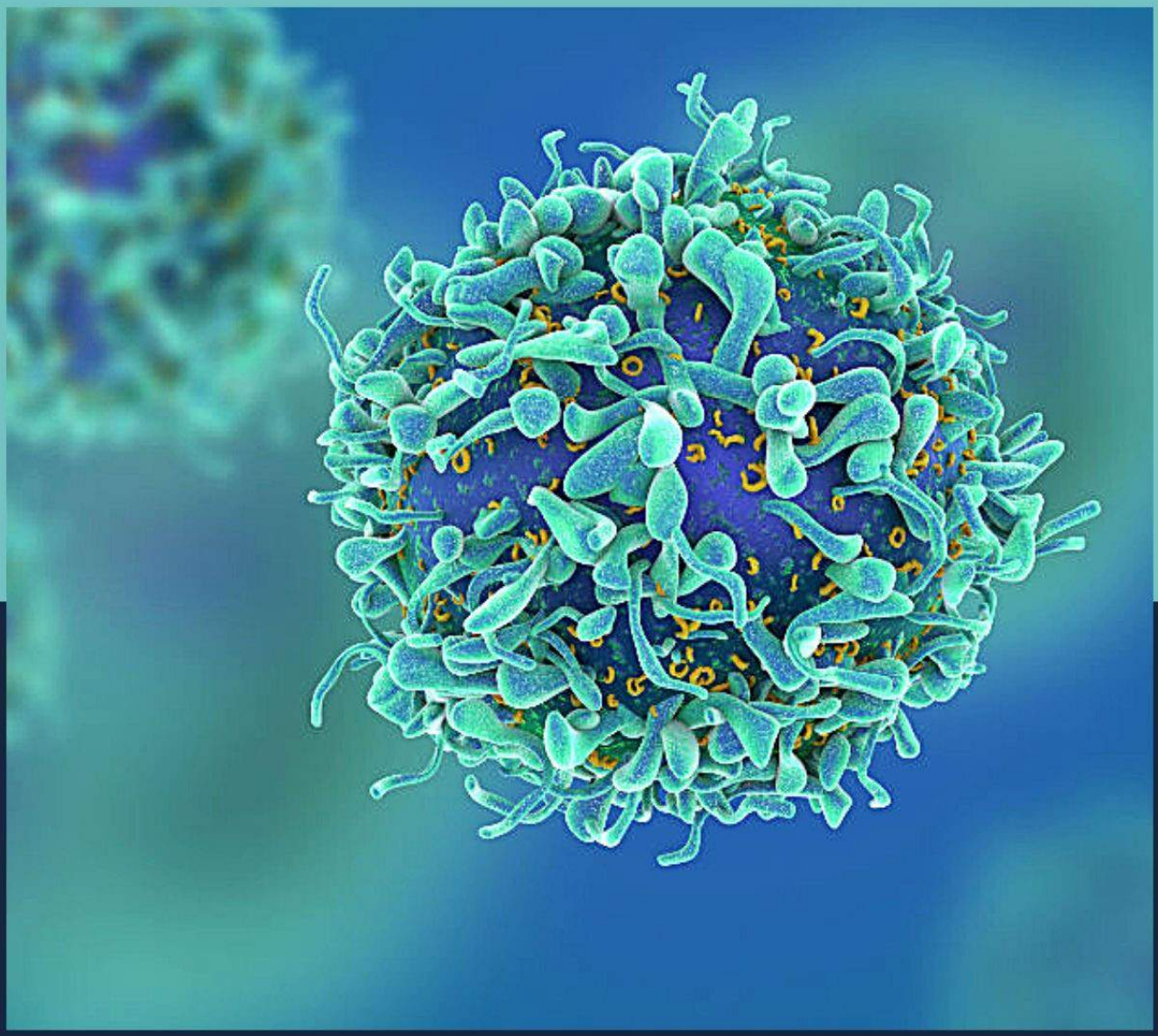
4.long-term disability
5. postrelapse ph ase

درمان‌های اختصاصی اپی ژنتیک می‌توانند لوکوس‌های پاتوژن خاصی را هدف قراردهند، در واقع بدون تحت تاثیر قرار دادن نواحی دیگر ، عوارض جانبی داروهای مهار کننده HDACs و DNMTs را نخواهد داشت. برای مثال پروتئین های zinc finger یا سیستم CRISPR-dCas9 epimodifier ابزار های بسیارمفیدی در این راستا هستند. در این سیستم کریسپر از sgRNA به همراه پروتئین cas9 غیرفعال که به یک تغییر دهنده کروماتین برای القای نشانهای اپی ژنتیک اختصاصی وصل شده استفاده می‌شود. مطالعات اخیر استفاده از این سیستم را برای هدف قرار دادن تغییرات پس از ترجمه هیستون و متیلاسیون DNAو در نتیجه ایجاد تغییراتی در فعال سازی یا مهار رونویسی تضمین کرده است. از آنجا که این روش اثر گذاری طولانی مدت بر روی ژن‌ها دارد آن‌را از نظر کلینیکالی نیز مطلوب میسازد از آنجا که بیمار نیازبه تزریق‌های پیوسته ندارد. هرچند تکنولوژی استفاده از کریسپر هنوز در مرحله تحقیقات قرار دارد و مطالعات و کارهای بیشتری نیاز است تا امنیت و در دسترس بودن آن‌را برای اهداف کلینیکی امکان پذیر کند.

چالش دیگر در داشتن یک درمان اپی‌ژنتیکی موثر، رسیدن آن دارو به مغز و بافت هدف است که با وجود سد مغزی خونی این دسترسی محدود شده. همچنین اگر بتوان سیستمی را توسعه داد که درمان شخصی شده را انکان پذیر کند می‌تواند عوارض جانبی را بر بیماران مختلف کاهش دهد و هم چنین در دسترسی داروی اپی ژنتیک را افزایش می دهد.در واقع به این صورت می‌توان

تغییر دهنده اپی ژنتیک[6] را بصورت کاملا هدفمند و اختصاصی به بافت و سلول هدف رساند. امید است تلفیق رشته های مختلف نانوتکنولوژی، ایمونولوژی، نوروساینس و همچنین علوم دیگر بتواند تکنولوژی‌های جدیدی را در این راستا برای داشتن درمان‌های موثر تر در بیماری MS توسعه دهد.

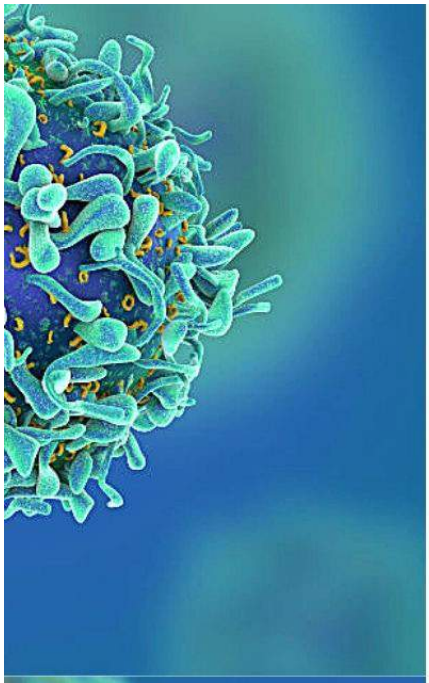
6.Epimodifier

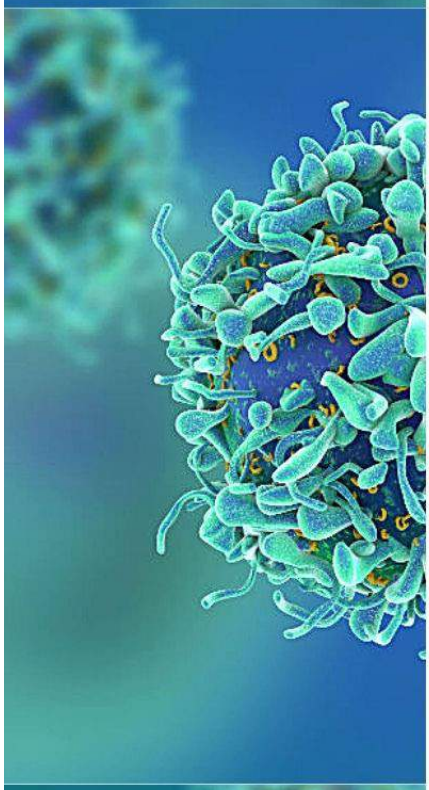


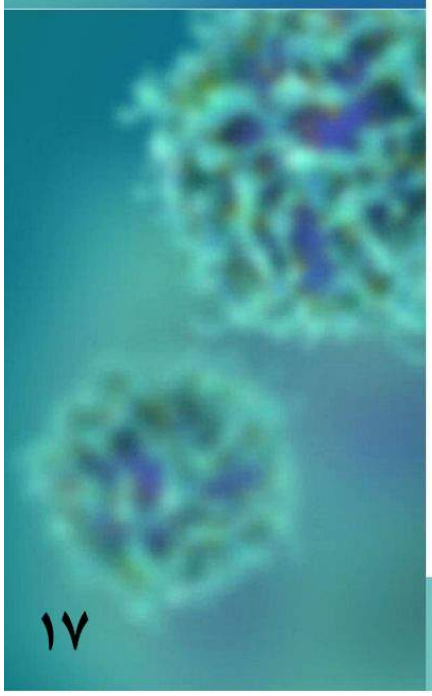
CAR T-Cell Therapy راه حل نویدبخش درمان سرطان

شیدا طهرانی - صبا همایون نژاد

دانشجویان کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران







مقدمه:

شیمی درمانی و پرتودرمانی به مدت طولانی به عنوان روش‌های غیرتهاجمی برای درمان سرطان به‌شمار آمده‌اند. از طرفی بسیاری از سرطان‌ها در طول زمان مقاومت خود را نسبت به انواع روش‌های درمانی گسترش می‌دهند. با وجود پیشرفت‌های درمانی اخیر، مانند معرفی آنتی بادی‌های مونوکلونال و مهارکننده های مولکولی کوچک، پاسخ‌های درمانی به طور قابل توجهی در بیماران متفاوت است و عدم امکان پیش‌بینی زمان عود بیماری، همچنان یک چالش اساسی است. امروزه تعداد کمی از استراتژی‌های درمانی قادر به از بین بردن سلول‌های بدخیم در بیماری‌های مزمن باقی‌مانده‌اند و نیاز به درمان‌هایی با اثربخشی بیش‌تر است. شواهد زیادی حاکی از نقش حیاتی سیستم ایمنی بدن، به ویژه لنفوسیت‌ها در کنترل و ریشه‌کن کردن سرطان است. ایمنی درمانی تومورها، از قدیمی‌ترین کاربردهای بالینی به شمار می‌آید که به‌تدریج توسعه یافته و کارآمدتر شده است. اصلی‌ترین هدف در این روش، گسترش سازوکارهایی است که تنها بر روی سلول های تومور تاثیر بگذارند و بر سلول‌های طبیعی بدن فرد تاثیری نداشته باشند.

اخیراً رویکردهای مهندسی سلولی برای پذیرش انتقال سلول T (ACT)، روشی با دوام در درمان سرطان به دست آمده است که قدرت و پتانسیل ACT را نشان می‌دهد. سه فرم ACT در حال توسعه است.

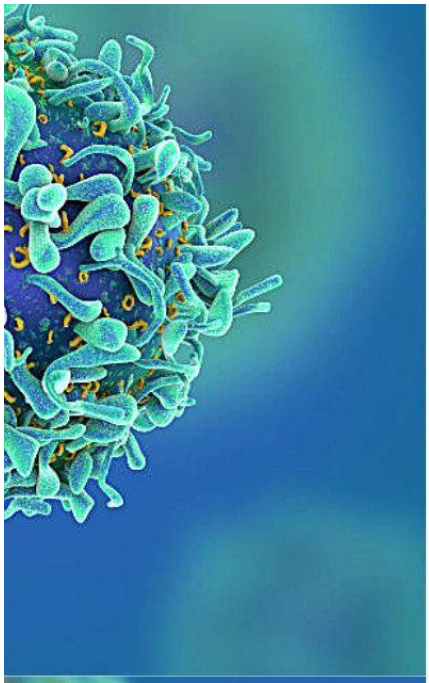
۱. نفوذ به تومور از طریق لنفوسیت‌ها (TILs)

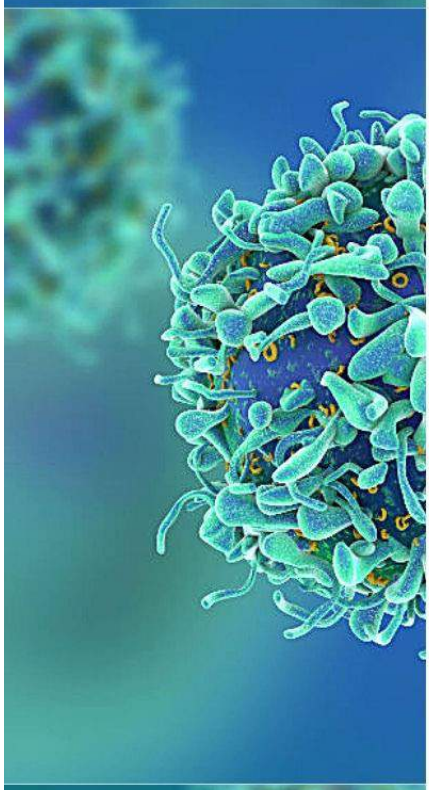
۲. گیرنده‌های سلول T (TCR)

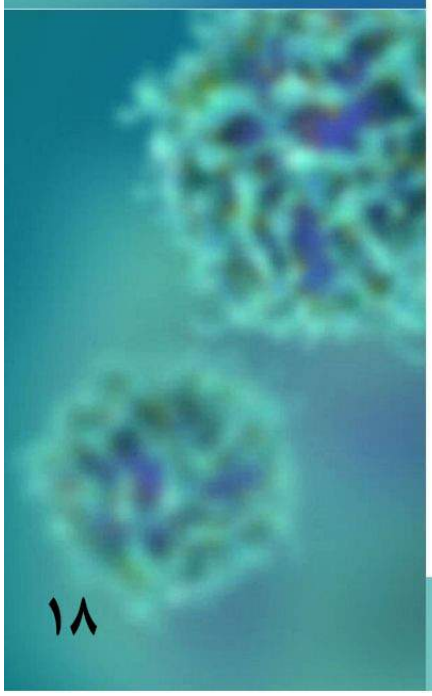
۳. سلول‌های CAR T

این روش‌ها در بیماران مبتلا به ملانومای متاستاتیک در آزمایشات مختلف بالینی ایجاد پاسخ‌های کامل و با دوام کرده است.

البته مواد ریزمحیطی اطراف تومور، مانع کاربرد موفقیت آمیز ACT، بخصوص درمورد تومورهای جامد، می‌شوند.







مسیرهای کارامد توصیف شده که از ایمنی سلول T در تومورها جلوگیری می‌کند:

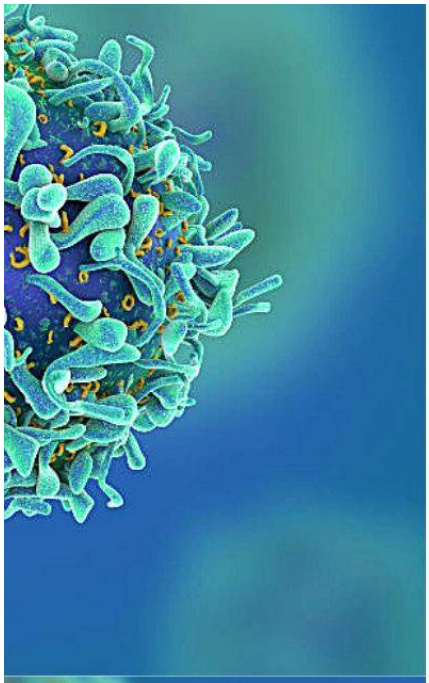
- هدایت سلول به سمت مسیر مرگ برنامه ریزی شده‌ی (به عنوان مثال بیان PD- L1 a ، (لیگاند گیرنده برنامه ریزی شده مرگ)
- تغییرات در محیط متابولیک تومور

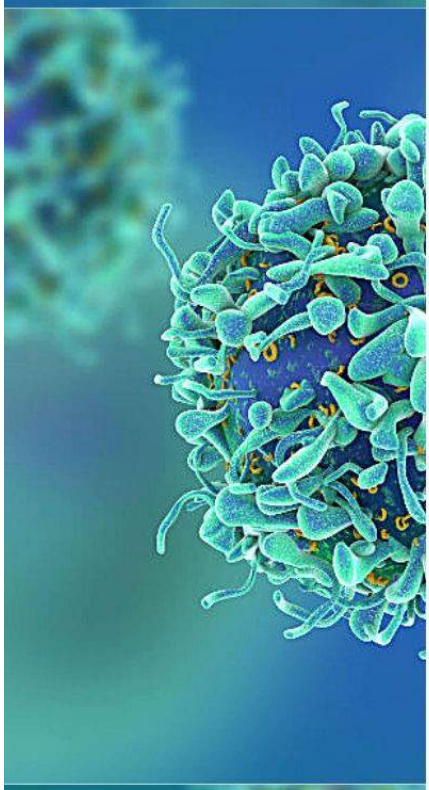
(به عنوان مثال هیپوکسی یا بیان ایندولامین 1 اکسیداز و آرژیناز)

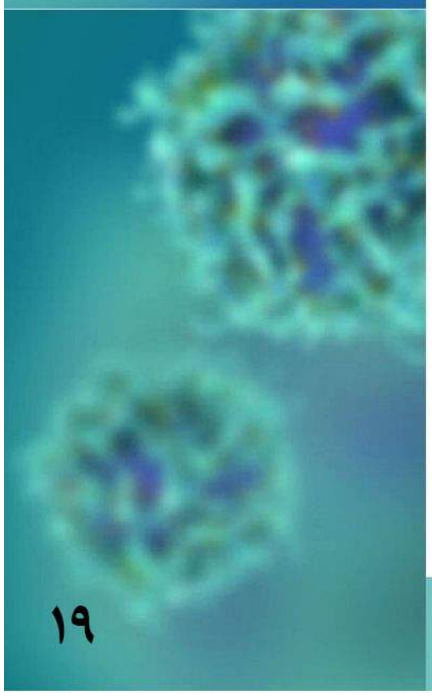
- سلول‌های T نظارتی و سرکوب‌گر
- سلول‌های میلوئیدی

CAR T-cells

درمان‌های بر پایهٔ گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمری (CAR) سلول‌های T، به‌عنوان یکی از روش های نوین ایمنی درمانی، تحول شگرفی را در درمان سرطان پدید آورده‌اند. ازآن‌جا که CAR ها از یک آنتی بادی ایجاد می‌شوند، سلول حاصل دارای ویژگی هدف‌گیری مطلوب یک آنتی‌بادی مانند عدم نیاز به شناسا ی توسط آنتی‌ژن های سازگار نسجی (MHC) و توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی است. این روش بعضی اوقات به عنوان «ژن درمانی برپایه سلول» هم عنوان می‌شود. زیرا ژن های درون لنفوسیتT تغییر داده می‌شوند تا جهت حمله به سلول‌های سرطانی، به آن‌ها کمک شود. این نوع از درمان می‌تواند در مقابله با بعضی از انواع سرطان ها «حتی در صورت عدم پاسخگویی دیگر روش‌های درمانی»، بسیار موثر باشد. از این روش در درمان برخی از انواع سرطان خون و بیضه استفاده بیش‌تری شده است.







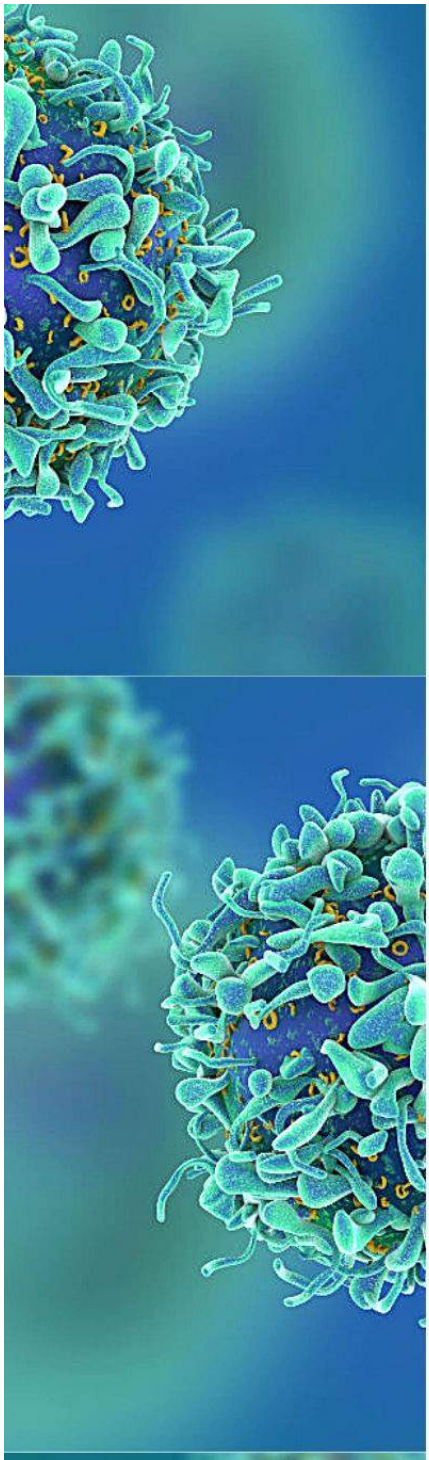
مراحل روش درمانی برپایه‌ی گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمری یا CAR T-cell therapy:

۱. لنفوسیت های T از بدن فرد بیمار جدا می‌شوند: لنفوسیت های T از طریق آفرزیس جدا می‌شوند (ابتدا از فرد خون می‌گیرند و لنفوسیت‌های T که نوعی از گلبول سفید به شمار می آید را از آن جدا می‌کنند؛ سپس بقیه خون را به بدن فرد بازمی‌گردانند).

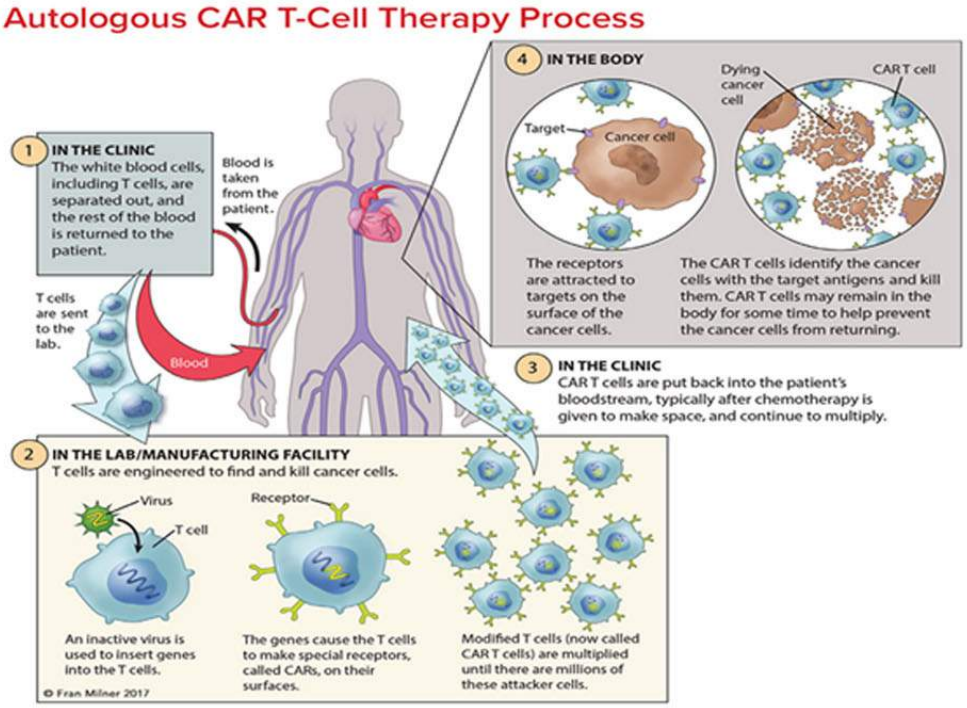
۲. لنفوسیت‌های T در آزمایشگاه تغییر ژنتیکی می‌یابند: در آزمایشگاه، ژنوم لنفوسیت های T تغییر پیدا می‌کند. سلول T اکنون یک سلول CAR T است. CAR مخفف گیرنده آنتی ژن کایمریک (Chimeric Antigen Receptor) است. سلول‌های CAR برای شناسایی و هدف قرار دادن پروتئین خاصی بر روی سلول‌های سرطانی طراحی شده‌اند.

۳. این سلول‌های CAR T مهندسی شده تکثیر می‌یابند: سلول‌های T اصلاح ژنتیکی شده بیمار در آزمایشگاه رشد و گسترش می‌یابند. وقتی تعداد آن‌ها کافی باشد، این سلول‌های CAR، منجمد شده و به بیمارستان یا مرکزی که بیمار در آن تحت معالجه است، ارسال می شوند.

۴. لنفوسیت‌های تغییر یافته ابتدا آماده‌ی ورود به بدن بیمار می‌شوند و سپس به بدن فرد تزریق می‌شوند: قبل از تزریق سلول‌های CAR T، بسیاری از بیماران دوره کوتاهی از یک یا چند شیمی درمانی را می‌گذرانند که شیمی‌درمانی تخریب لنفاوی (Lymphodepletion) نامیده می‌شود. تعداد سلول‌های CAR، پس از ورود به جریان خون بیمار، چند برابر می‌شود. این‌ها سلول‌های «مهاجمی» هستند که سلول‌هایی دارای آنتی‌ژن مورد نظر که در سطح خود دارند را شناسایی کرده و سپس به آن‌ها حمله می‌کنند.



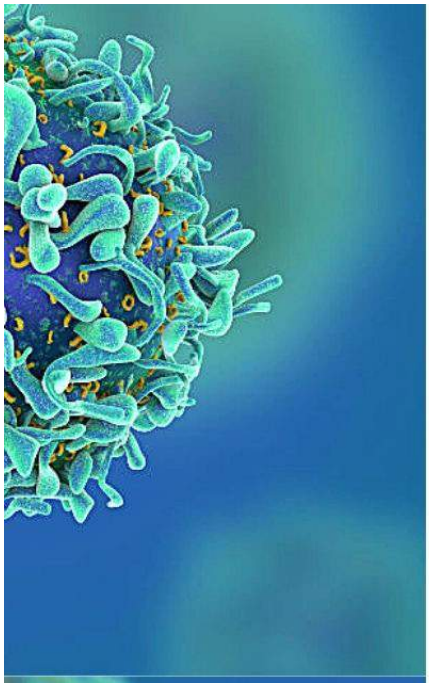
۵. سلول‌های CAR ممکن است در جلوگیری از عود بیماری کمک کنند: سلول‌های CAR ممکن است تمام سلول‌های سرطانی را ریشه‌کن کرده و ماه‌ها پس از اتمام تزریق در بدن باقی بمانند. این درمان منجر به بهبودی طولانی مدت برای برخی از انواع سرطان خون شده است.

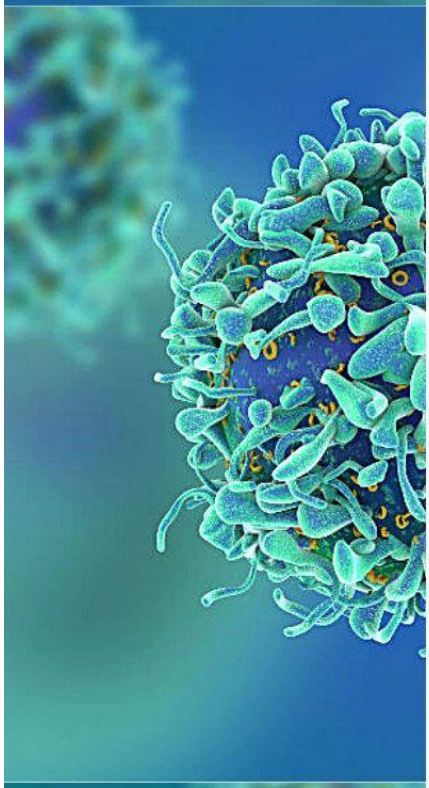


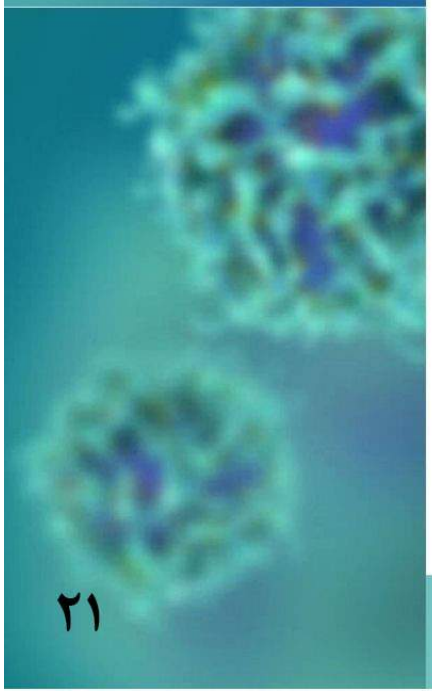
شکل ۱. مراحل **CAR T-cell therapy** را نشان می‌دهد.

عوارض جانبی روش درمانی برپایه‌ی گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمری

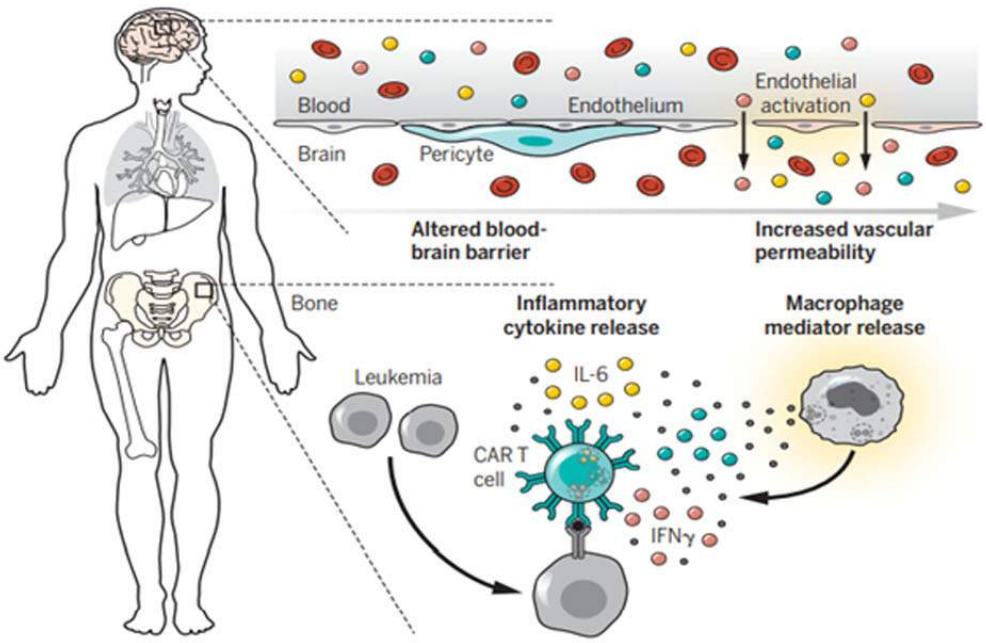
- متداول ترین عوارض جانبی این روش درمانی، انتشار سیتوکاین است. سیتوکاین‌ها پیام رسان‌های شیمیایی هستند که در بدن منتشر می‌شوند و به سلول‌های سرطانی CAR کمک می‌کنند تا کارایی خود را افزایش دهند. انتشار سایتوکاین می‌تواند منجر به تب در دماهای بالا، سرگیجه (به دلیل افت فشار خون) و تنگی نفس شود که از پاسخ‌های ایمنی محسوب می‌شوند.
- از دیگر عوارض جانبی این روش درمانی، سمیت عصبی «Neurologic Toxicities» می باشد.







مسمومیت عصبی در بیش‌تر موارد برگشت پذیر بوده و علائم در طی چندین روز بدون مداخله یا اثرات طولانی مدت آشکار برطرف شده‌اند. با این حال می‌تواند رویدادهای نامطلوب عصبی پایدار داشته باشد که بعضا می‌توانند منجر به مرگ نیز بشوند. فراوانی، شدت و ماهیت اثرات عصبی بین محصولات CAR T متفاوت است. علائم شایع شامل اختلال زبان (آفازی)، گیجی، هذیان گویی، کشیده شدن عضلات غیرارادی، توهم یا عدم پاسخگویی می‌باشد.

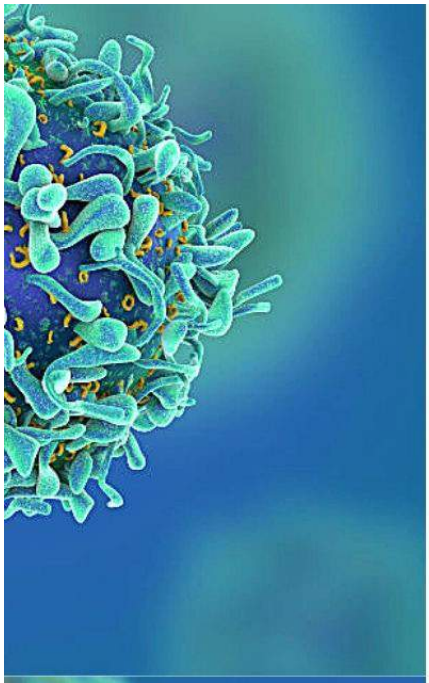


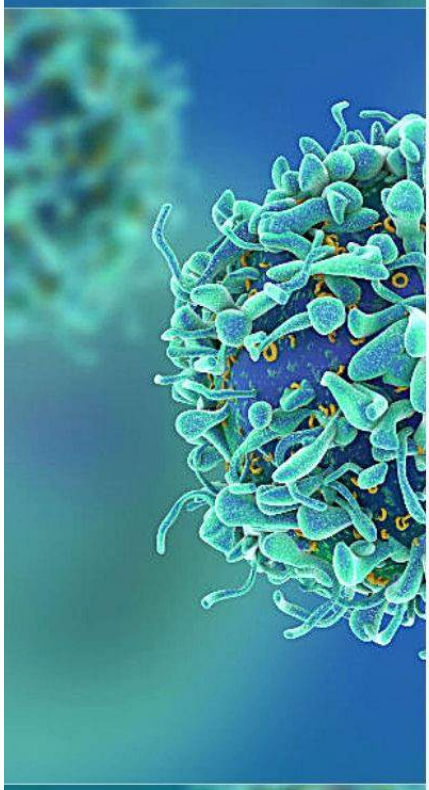
شکل ۲. سلول درمانی CAR T مرتبط با سیتوکاین

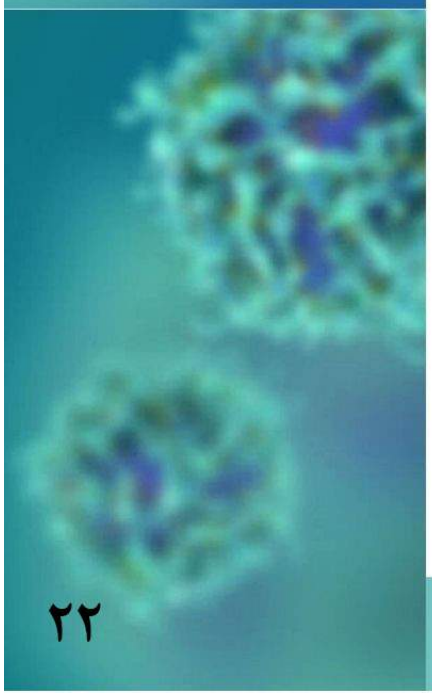
در این سندرم، انتشار سیتوکاین با CAR رخ داده است و سلول‌های T CD19 یا BCMA را هدف قرار می‌دهند.

هنگامی که سلول CAR T با آنتی ژن‌های جانشین درگیر می‌شود، انواعی از سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را آزاد می‌کند. ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی دیگر نیز فعال شده و با انتشار محلول های واسطه به آن‌ها کمک می‌کنند.

سلول‌های CAR به طور معمول در ستون فقرات مغزی مشاهده می‌شوند و سیتوکاین‌ها ممکن است نفوذ پذیری به محلول واسطه، تبادلات سلول‌های CAR و دیگر لنفوسیت‌های مربوط به پارانشیم سیستم عصبی مرکزی، اینترفرون AST ، IFN، آسپارتات آمینوترانسفراز ALT، آلانین آمینوترانسفراز را افزایش دهند.







• یکی دیگر از عوارض جانبی بالقوهٔ درمان برپایه گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمری، مرگ بسیاری از سلول‌های B است که به نام « آپلازی لنفوسیت-B یا Aplasia B-cell » شناخته می شود.

در درمان برخی از سرطان خون، سلول‌های CAR به منظور شناسایی پروتئینی به نام CD19 طراحی شده اند.CD19 بر روی سلول‌های B طبیعی (مسئول تولید آنتی‌بادی‌هایی هستند که پاتوژن‌ها را از بین می‌برند)، نیز بیان می‌شود. این اثر باعث می‌شود تا آنتی بادی‌هایی که از عفونت جلوگیری می‌کنند، کم تر ساخته شوند. برای جبران این اثر، بسیاری از بیماران باید درمان ایمونوگلوبولین را دریافت کنند که آنتی بادی لازم برای مبارزه با عفونت را فراهم می‌کند.

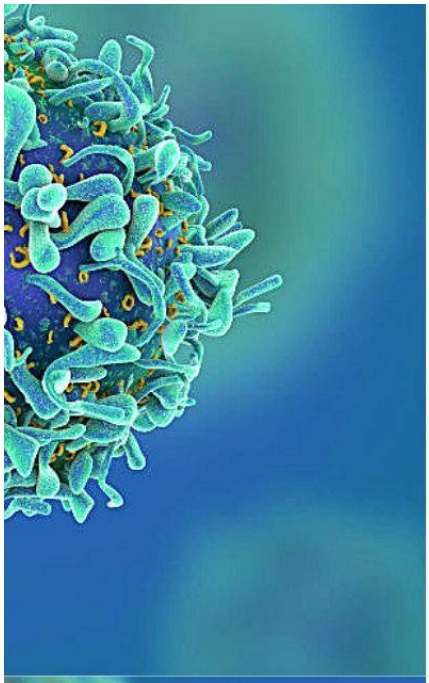
• یک سمیت پیش بینی نشده از سلول درمانی CAR T، اِدِم مغزی بوده است. علت اِدِم مغزی در بیماران تحت درمان با JCAR015، نشت مویرگی به علت آسیب اندوتلیال رخ داده است که به سیستم عصبی مرکزی محدود شد. به طور کلی اِدِم در نتیجه برخی از اشکال فعال سازی ایمنی فیزیولوژیک و تورم توده‌های توموری رخ می‌دهد. با این حال، تورم تومورها در بیماران تحت درمان با سلول‌های CAR گزارش نشده است. علت اصلی اِدِم مغز بعد از درمان CAR T-cell ناشناخته باقی مانده است و فقدان یک مدل حیوانی مناسب برای مطالعه سمیت، مانع تحقیقات در این زمینه می‌شود.

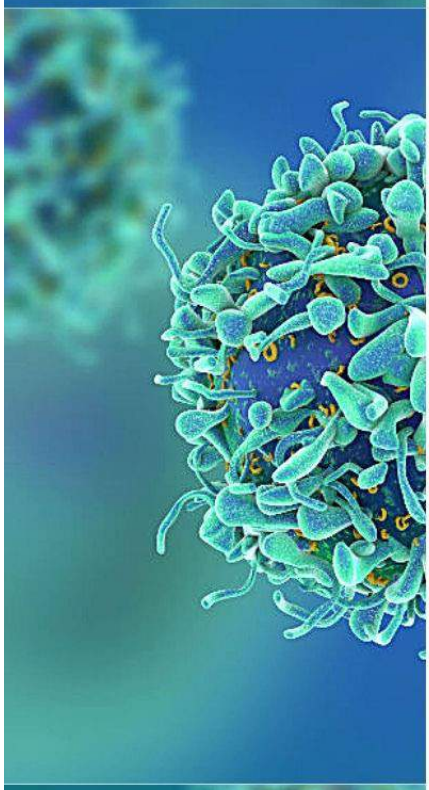
مزایای استفاده از CAR T-cell ها:

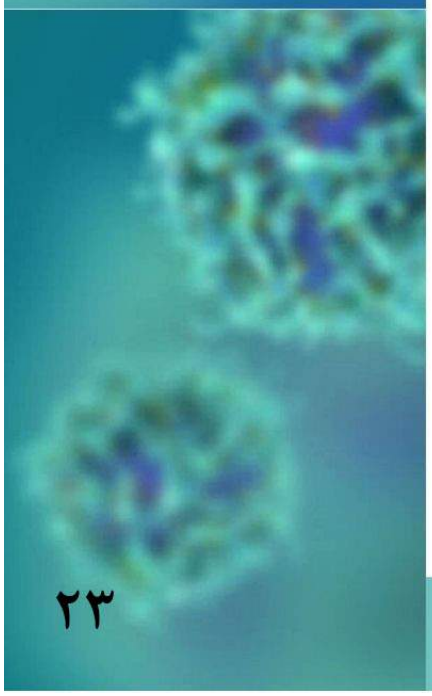
۱. عدم وابستگی CAR T-cell ها به مولکول‌های HLA و مناسب بودن یک نوع CAR برای تمام بیماران با بیان یک نوع آنتی ژن خاص

۲. توانایی CAR T-cell ها به ادامه شناسایی سلول‌های توموری بدون توجه به توانایی سلول های بدخیم در ایجاد اختلال در بیان آنتی ژن‌ها در سطح سلول‌های خود و گریز از پاسخ سیستم ایمنی

۳. امکان هدف گیری طیف وسیعی از ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و گلیکولیپیدها توسط CAR T-cell ها







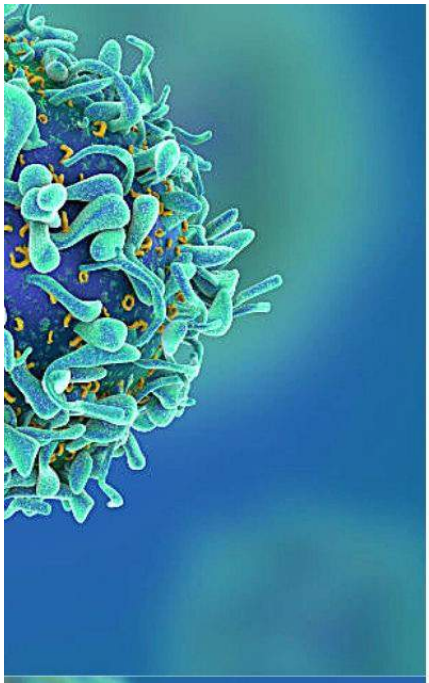
ویرایش ژنوم و CAR های چند منظوره

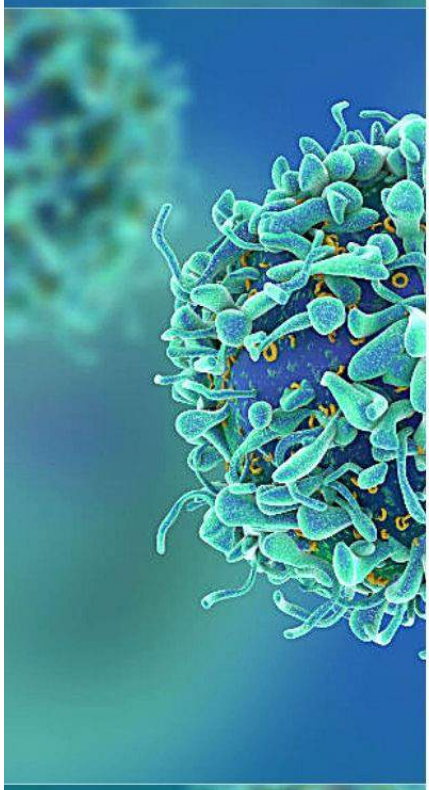
جهت دستیابی به کارایی بیشتر در روش درمانی به وسیله CAR T می‌توان از فناوری هایی که وقفه هایی را در DNA دو رشته ای ایجاد می‌کنند، بهره برد. این فناوری‌ها با ایجاد جهش و یا حذف، ژن موردنظر را غیر فعال می‌کنند.

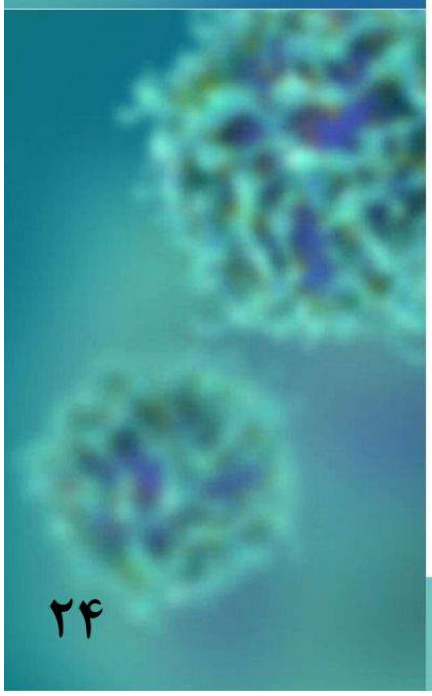
بسیاری از ابزارهای ویرایش ژنوم از جمله مگانوکلئازها، Talen ها، Zinc finger و فناوری CRISPER/CAS9 در ناحیه ی ژنومی موردنظر استفاده می‌شوند.

اگر بخواهیم به این ایده‌ها جامه عمل بپوشانیم، می توانیم به یکی از درمان‌های صورت گرفته به صورت مستقیم اشاره کنیم:

نوزادی مبتلا به mixed lineage leukemia (MLL)-rearranged B-ALL بود و جهت درمان با CAR T یک دوز واحد از UCART19 را دریافت کرد. با کمال شگفتی بعد از یک ماه به کلی بیماری بهبود پیدا کرد. این درمان برای نخستین بار در جهان بدون اینکه نیاز باشد تا لنفوسیت T اولیه برای ساخت CART19 به صورت اتولوگ از خود بیمار دریافت شده باشند، انجام پذیرفت. این موضوع نشان می‌دهد که استفاده از این نوع جدید از CAR T ها می تواند با سختی و محدودیت کم‌تر در بیماران مبتلا به بیماری‌های شدیدتر استفاده شود.





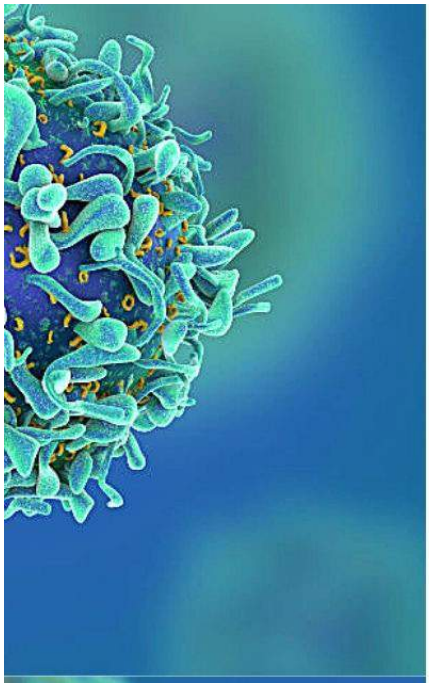


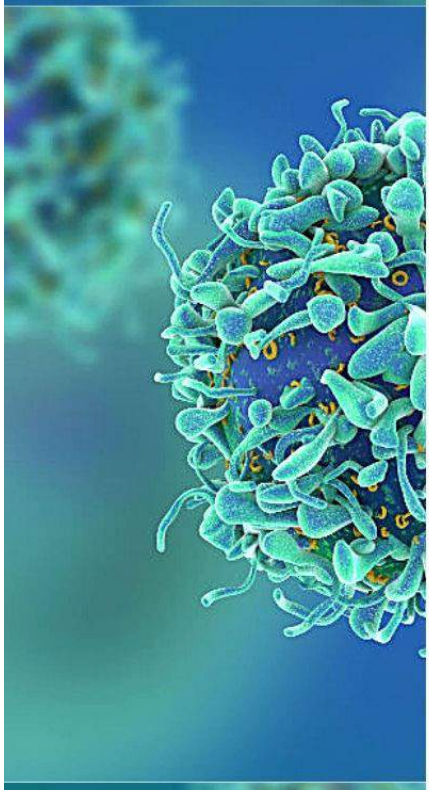
CAR -T و سلولهای Crisper-Cas9 استفاده‌ی هم‌زمان روشهای کریسپر

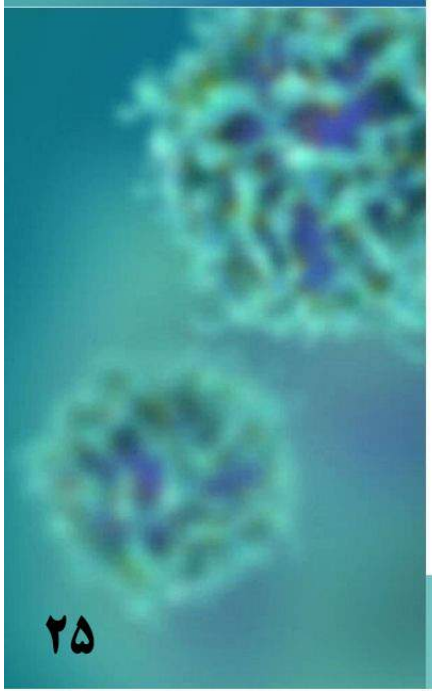
روش درمانی به وسیله ی سلولهای CAR یک رویکرد نویدبخش برای درمان سرطان می‌باشد. اگرچه روش های کنونی معمول نیازمند سولهای اتولوگ انتخابی هستند، که گران قیمت و زمان بر می‌باشند. برای نوزادان و بیماران کهنسال معمولا انتخاب لنفوسیت های T با کمیت و کیفیت بالا، برای تولید سلولهای CAR مخصوص بیمار، دشوار است. برای دستیابی بیشتر به درمان CAR T ، ایجاد یک استراتژی انتقال آلوژنیک بسیار مطلوب است، که در آن سلولهای CAR عمومی از سلولهای T اهدا کنندگان سالم مشتق شده‌اند و این روش برای درمان بیماران متعدد، قابل استفاده می‌باشد.برای کارایی این استراتژی، باید گیرنده‌ی$\alpha\beta$، بر روی سلول های CAR T آلوژنیک ازبین برود تا از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) جلوگیری شود و آنتی ژن های لکوسیت انسانی کلاس I (HLA-Is) بر روی سلولهای CAR T باید از بین بروند تا پاسخ ایمنی علیه این سلولها کم شود. بنابراین برای تولید سلولهای CAR T عمومی و موثرتر، لازم است چندین ژن به طور همزمان ویرایش شوند. محققین راه های خاموش کردن یا مختل کردن هردو مولکول HLA و TCR (گیرنده ی آنتی ژنی لنفوسیت T) را شناسایی کرده‌اند و CRISPER-CAS9 (کریسپر) تکنولوژیی است که به دلیل ویرایش هم زمان ژن های چندتایی با کارآمد بالا و استفاده‌ی آسان، انعطاف پذیری بالایی درخاموش سازی این دو مولکول دارد. در چندین آزمایش، CRISPR / Cas9 به‌واسطه سرکوب هم‌زمان زنجیره بتای گیرنده ی لنفوسیت T (TCR) و بتا ۲-میکروگلوبولین (β2M)، که یک زیر واحد ضروری از مولکول HLA-I است، برای تولید سلولهای CAR T عمومی مورد استفاده قرار گرفته‌است.این سلولهای عمومی که بوسیله‌ی تکنولوژی کریسپر مجهز شده‌اند، عملکرد خود را به خوبی درهردو محیط in vitro و in vivo بدون ایجاد بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) حفظ می‌کنند.

CAR: Chimeric Antigen Receptor گیرنده آنتی‌ژنی کایمری

GVHD: Graft Versus Host Disease بیماری پیوند علیه میزبان







علیه این سلولها کم شود.بنابراین برای تولید سلولهای CAR-T عمومی و موثرتر، لازم است چندین ژن به طور همزمان ویرایش شوند. محققین راه های خاموش کردن یا مختل کردن هردو مولکول HLA وTCR(گیرنده ی آنتی ژنی لنفوسیتT) را شناسایی کرده اند و CRISPER-CAS۹(کریسپر) تکنولوژیی است که به دلیل ویرایش هم زمان ژن های چندتایی با کارآمد بالا و استفاده¬ی آسان، انعطاف پذیری بالایی درخاموش سازی این دو مولکول دارد. در چندین آزمایش، CRISPR / Cas۹ به¬واسطه سرکوب هم زمان زنجیره بتای گیرنده ی لنفوسیتT(TCR) و بتا -۲میکروگلوبولین (B۲M)، که یک زیر واحد ضروری از مولکولHLA-I است، برای تولید سلولهای CART عمومی مورد استفاده قرار گرفته است.این سلول‌های عمومی که بوسیله¬ی تکنولوژی کریسپر مجهز شده اند، عملکرد خود رابه خوبی درهردو محیطin vitro و in vivo بدون ایجاد بیماری پیوند علیه میزبان(GVHD) حفظ می کنند.

منبع:

تشخیص SARS-CoV-۲ با استفاده از سیستم CRISPR

حسین رحیمی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

ظهور بیماری کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ (COVID-۱۹) که توسط کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ [۱](SARS-CoV-۲) ایجاد می‌شود به سرعت در سرتاسر جهان گسترش یافته و تبدیل به یک پاندمیک جهانی شده است. بیماری COVID-۱۹ تاکنون میلیون‌ها نفر را درگیر کرده و باعث مرگ و میر بسیاری از افراد شده است که نگرانی و چالش جدی را در جهان به وجود آورده است. تشخیص سریع و زود هنگام بیماری ویروسی بدون شک امکان مداخله سریع، مدیریت بیماری و کنترل قابل توجه شیوع بیماری را فراهم می‌کند. کروناویروس‌ها دارای ژنوم RNA تک رشته‌ای مثبت با اندازه ۲۶-۳۲ کیلوباز بوده و دارای تعداد متغیری از ۶ تا ۱۱ قالب‌های خوانش باز [۲](ORF) هستند. اولین ORF که ۱۶ پروتئین غیرساختاری را کد می‌کند شامل ۶۷ درصد ژنوم ویروس می‌باشد در حالی که پروتئین‌های ساختاری و جانبی توسط ORF های دیگر کد می‌شوند. پروتئین‌های ساختاری که توسط ژنوم این ویروس‌ها کد می‌شود شامل پروتئین‌های اسپایک [۳](S) ، نوکلئوکپسید (N)، غشایی (M) و پروتئین پوششی کوچک [۴](E) می‌باشد.

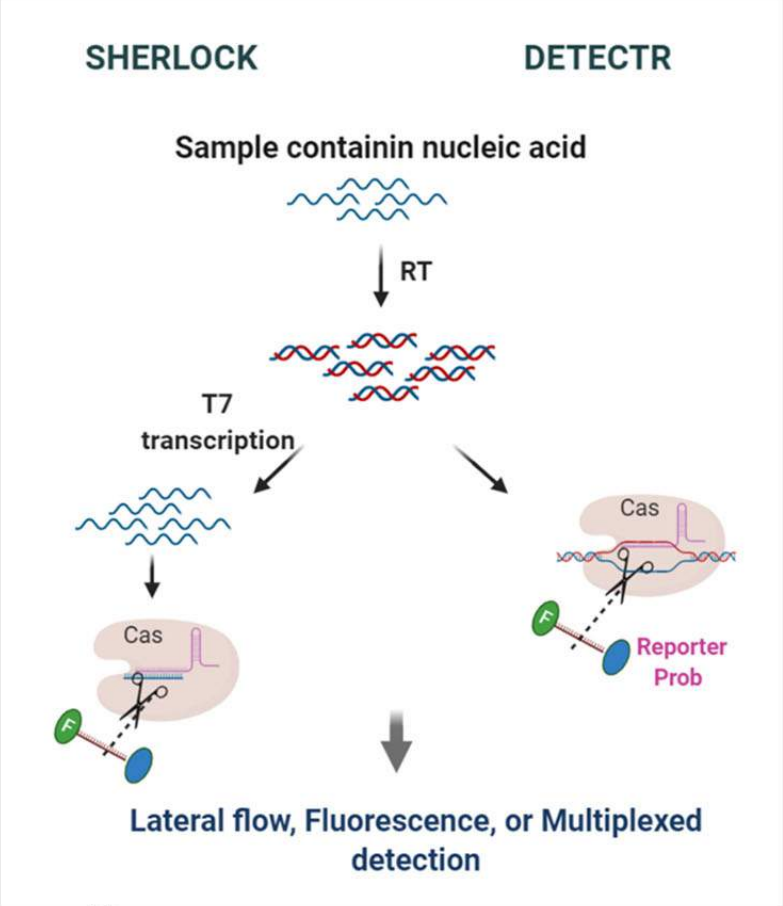
یکی از راه‌های اصلی برای تشخیص بیماری COVID-۱۹ شناسایی ژنوم SARS-CoV-۲ در نمونه بیمار می‌باشد. در حالی که انواعی از روش‌های تشخیص مولکولی به طور گسترده‌ای ایجاد شده و امکان تشخیص با دقت و حساسیت بالا و همچنین تشخیص کمی نوکلئیک اسید SARS-CoV-۲ را فراهم می‌کنند، با این حال با مسائلی همانند هزینه بالا، سختی و نیاز به اپراتورهای ماهر و مراکز آزمایشگاهی مجهز مواجه هستند.

به عنوان مثال، کیت تست RT-PCR دارای قیمتی بالاتر از ۱۰۰ دلار می‌باشد و همچنین رسیدن از نمونه خام به نتیجه نهایی آزمایش ممکن است بیش از ۲۴ ساعت زمان نیاز داشته باشد. انواعی از روش‌های مولکولی شامل RT-PCR، FISH و NGS برای شناسایی مورد استفاده قرار می‌گیرد با این وجود سیستم CRISPR[۵] با توجه به ویژگی های منحصربفردی که دارد توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است.
CRISPRR یک سیستم ساده، کارآمد و قابل اعتماد است که پژوهشگران را قادر به ایجاد تغییرات دلخواه در توالی های ژنومی می‌کند که ممکن است عملکرد ژن را تغییر دهند. این سیستم که همانند یک قیچی مولکولی عمل می‌کند و می‌تواند رشته‌های نوکلئیک اسید را برش می‌دهد خانواده‌ای از توالی‌های DNA می‌باشد که در پروکاریوت‌ها همانند باکتری‌ها و آرکئاها یافت می‌شود. به طور کلی سیستم CRISPR به دو کلاس اصلی و شش نوع تقسیم می‌شود (جدول ۱).

کلاس CRISPR	نوع سیستم	نوع Cas	مولکول هدف
کلاس یک	I	Cas3	DNA
	III	Cas10	DNA/RNA
	IV	-	-
کلاس دو	II	Cas9	DNA
	V	Cas12	DNA
	VI	Cas13	RNA

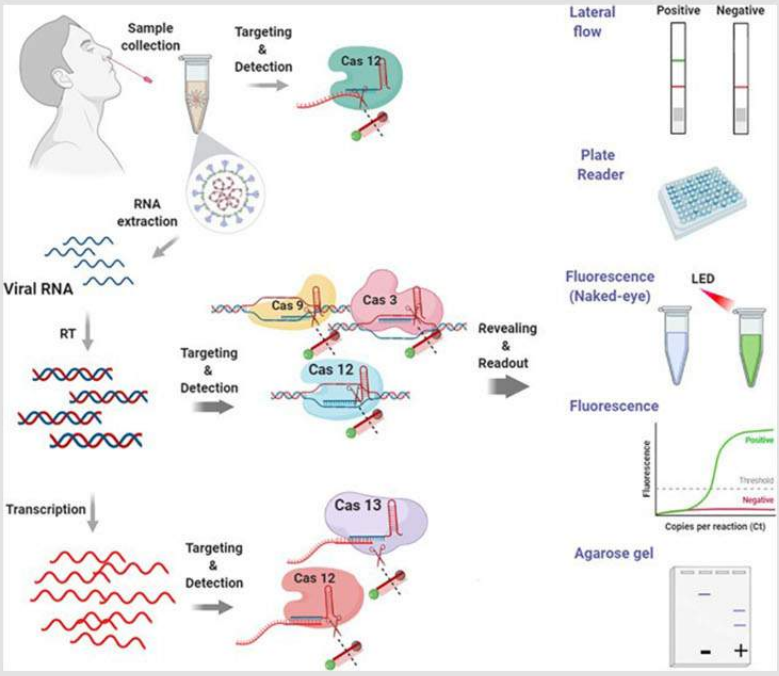
جدول ۱. طبقه بندی ساده کلاسهای سیستم CRISPR/Cas

سیستم CRISPR به عنوان سیستم ایمنی اکتسابی باکتریها و آرکئاها در مقابل عوامل بیگانه همانند ویروس‌ها یا پلاسمیدها عمل میکند. کلاس II سیستم CRISPR به طور گسترده‌ای برای دستکاری‌های ژنومی و تشخیص مولکولی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عنوان مثال، در سال‌های اخیر سیستم‌های CRISPR/Cas۱۲a، CRISPR/Cas۱۳a و CRISPR/Cas۱۳b برای ایجاد روش‌های تشخیصی سریع و حساس برای شناسایی و تشخیص پاتوژن‌های انسانی (ویروس‌ها و باکتری‌ها) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اخیرا کلنر[۶] و همکاران یک سیستم تشخیصی مالتی پلکس[۷] که حاصل ادغام تکثیر نوکلئیک اسید با CRISPR/Cas برای تشخیص دقیق توالی‌های ژنومی هدف می‌باشد را توسعه دادند. این سیستم که SHERLOCK[۸] نامیده می‌شود می‌تواند توالی‌های نوکلئیک اسید را در نمونه‌های کلینیکی در یک حالت portable و بسیار حساس تشخیص دهد.
DETECTR دیگر سیستم تشخیصی مبتنی بر (CRISPR, CRISPR/Cas۱۲) می‌باشد که قادر به تشخیص سریع (تقریبا ۳۰ دقیقه)، دقیق و ارزان عفونت‌های ویروسی می‌باشد. دو سیستم SHERLOCK و DETECTR[۹] که دارای اختصاصیت و حساسیت بالایی بوه و قابل مقایسه با روش‌های تشخیصی متدوال همانند PCR هستند با این وجود نیازی به تجهیزات پیشرفته و گران قیمت ندارند. تا جایی که می‌دانیم کیت‌های تشخیصی SHERLOCK و DETECTR برای تشخیص ژنوم SARS-CoV-۲ به صورت تجاری در دسترس هستند.



شکل ۱. شمای کلی از روش کار دو سیستم SHERLOCK و DETECTR. شکل بر گرفته از منبع [۱] با مجوز انتشارات ACS.

تاکنون در مطالعات مختلفی که در زمینه تشخیص COVID-۱۹ با ابزارهای مبتنی بر CRISPR انجام گرفته است از سیستم‌های CRISPR/Cas۳، CRISPR/Cas۱۲، CRISPR/Cas۱۳ و FnCas۹ استفاده شده است (شکل۲). به عنوان مثال، وانگ و همکاران یک سیستم با سرعت و دقت بالا مبتنی بر CRISPR/Cas۱۲a ایجاد کردند که امکان خوانش با چشم غیر مسلح (CRISPR/Cas۱۲a-NER) را برای تسریع در تشخیص SARS-CoV-۲ فراهم می‌کند. سیستم CRISPR/Cas۱۲a-NER می‌تواند با سرعت و حساسیت بالا حداقل ۱۰ نسخه از ژن ویروسی را در ۴۰ دقیقه بدون نیاز به تجهیزات تخصصی تشخیص دهد. این سیستم متشکل از پروتئین Cas۱۲، crRNAهای اختصاصی SARS-CoV-۲ و یک مولکول DNA تک رشته‌ای به عنوان گزارشگر(برچسب دار شده با فلورسنت سبز) می‌باشد. اگر ژنوم SARS-CoV-۲ در نمونه بیمار وجود داشته باشد و توسط سیستم طراحی شده شناسایی شود مولکول گزارشگر توسط پروتئین Cas۱۲ شکسته شده و در نتیجه نور فلورسنت سبز در طول موج ۴۵۸ نانومتر با چشم غیرقابل مسلح قابل مشاهده است.



شکل ۲. سیستم‌های CRISPR (Cas۹، Cas۳، Cas۱۲، Cas۱۳) مورد استفاده برای تشخیص SARS-CoV-۲. برگرفته از منبع [۱] با مجوز انتشارات ACS.

1.Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

2.Open reading frame

3.Splike

4.Small envelope protein

5. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

6.Kellner

7.Multiplex

8.Specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking

9.DNA endonuclease-targeted CRISPR trans reporter

منبع:

آینده درخشان نانوبیوتکنولوژی

شایسته مقدم راد

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س) تهران

بدون شک بیوتکنولوژی و فناوری نانو، دو فناوری امیدوار کننده قرن بیست و یکم هستند. نانوبیوتکنولوژی تلفیقی از این دو بوده که دانشی میان رشته ای است و پتانسیل بسیار زیادی برای پیشرفت در علوم پزشکی و در نتیجه بهبود اقدامات بهداشتی در سراسر جهان دارد.

نانوبیوتکنولوژی که در حوزه های مختلفی کاربرد دارد؛ مرزهای بین علوم زیست شناسی، فیزیک و شیمی را حذف کرده و این توانایی را دارد که بسیاری از چالش های موجود را برطرف کند.

در این شماره از نشریه، به طور کلی برخی از کاربردها را بیان می کنیم:

• سرطان: نانوبیوتکنولوژی بسیاری از مراحل تشخیص، درمان و حتی پیشگیری از سرطان‌ها را برای پزشکان و محققان ساده کرده است و کاربرد چشم‌گیری دارد، از جمله یافتن سلول‌های سرطانی در مراحل ابتدایی، مشخص کردن محل دقیق آن‌ها و دارورسانی به سلول‌های بدخیم.
روش جدیدی توسط محققان ارائه شده است که آزمایشات لازم برروی حیوانات با موفقیت پشت سر گذاشته شد. در این روش که سلول‌های سالم آسیب نمی‌بینند، از ترکیبی از طول موج مادون قرمز و نانوپوسته‌ها جهت از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده شد. این نانوپوسته‌ها قادرند در پاسخ به تابش نور لیزر مادون قرمز، گرما ایجاد کنند و سلول‌های سرطانی مجاور خود را ازبین ببرند. هم چنین امروزه با ساخت نانوذرات مغناطیسی حاوی مواد ضدسرطان و گرم نمودن آن‌ها در یک میدان مغناطیسی، امکان از بین بردن سلول‌های تومورال با حرارت بالا وجود دارد.

• درمان کلسترول بالا: محققان نانوحامل‌هایی را طراحی کرده اند که می‌توانند در قالب مواد مغذی وارد خون شده و مولکول‌هایی مثل کلسترول را از خون دور کنند. این نانوحامل‌ها فیتوسترول را که نوعی چربی گیاهی است؛ به جای کلسترول به خون انتقال می‌دهند.

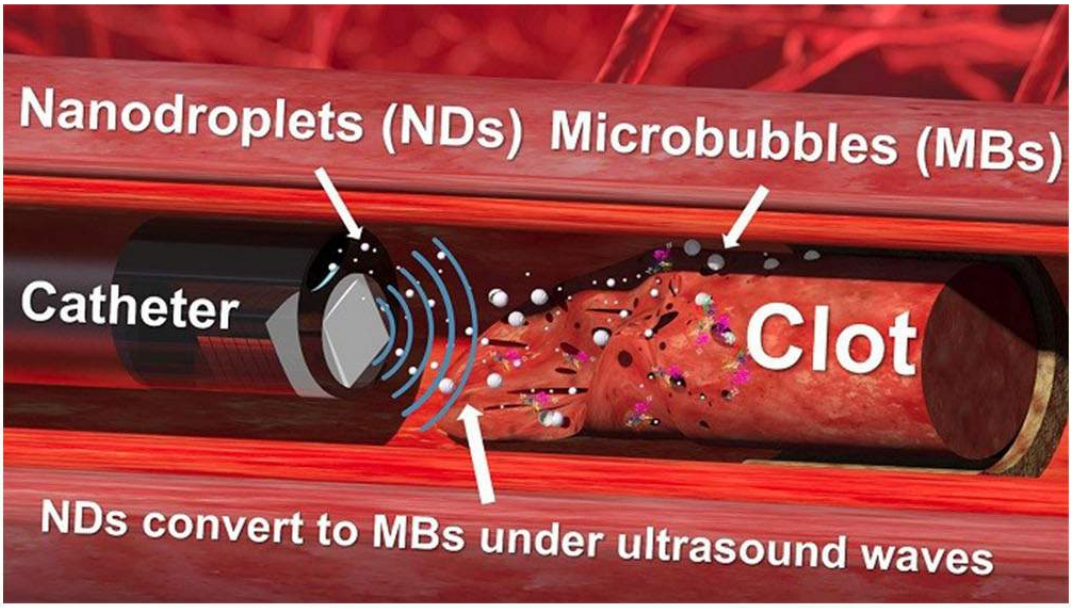
• دارورسانی: سیستم‌های تحویل دارو یک روش کارآمد است که بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. اگر تحویل دارو بتواند به روشی طراحی شود که دارو را به یک روش کنترل شده و به میزان مورد نظر آزاد کند، مزایای زیادی خواهد داشت. موادی از قبیل نانوفلزات، نانوپلیمرها، نانوکامپوزیت‌ها، لیپوزوم، نانوسرامیک‌ها و... مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اولین نسل درمان مبتنی بر نانوذرات، شامل سیستم‌های لیپیدی مانند لیپوزوم‌ها و میسل‌ها بود که مورد تایید FDA هستند. این لیپوزوم‌ها و میسل‌ها می-توانند دارای نانوذرات معدنی مانند طلا یا نانوذرات مغناطیسی باشند. نانوالیاف کامپوزیتی به علت نسبت بالای سطح به حجم، شرایط مناسبی برای بارگیری داروها یا کپسوله سازی و آزاد کردن آن‌ها فراهم می‌کند. اخیرا یک نانوالیاف کامپوزیتی مبنی بر تیتانیوم به نام تیتانوسن که با داروهای ضدسرطان بارگیری شده است، به عنوان یک سیستم تحویل دارو برای شیمی‌درمانی به کار برده شده است.

• پانسمان زخم: یک پانسمان ایده آل پانسمانی است که بتواند محیطی در سطح زخم فراهم کند که در آن التیام یافتن با بیشترین سرعت و با یک ظاهر زیبای قابل قبول اتفاق بیفتد. از نانوالیاف پلیمری می‌توان برای بهبود زخم‌ها یا سوختگی های پوست انسان و نیز برای طراحی ابزار بندآورنده خون‌ریزی استفاده کرد. پانسمان‌های مبتنی بر نانوالیاف به دلیل متخلخل بودن، ترشحات التهابی زخم را جذب کرده و با کنترل سطح رطوبت از خشک شدن زخم جلوگیری می‌کند.

پزشکی: در دهه های اخیر، نانوفناوری روش های درمانی زیادی ارائه داده است که به برخی از آن ها اشاره می کنیم.

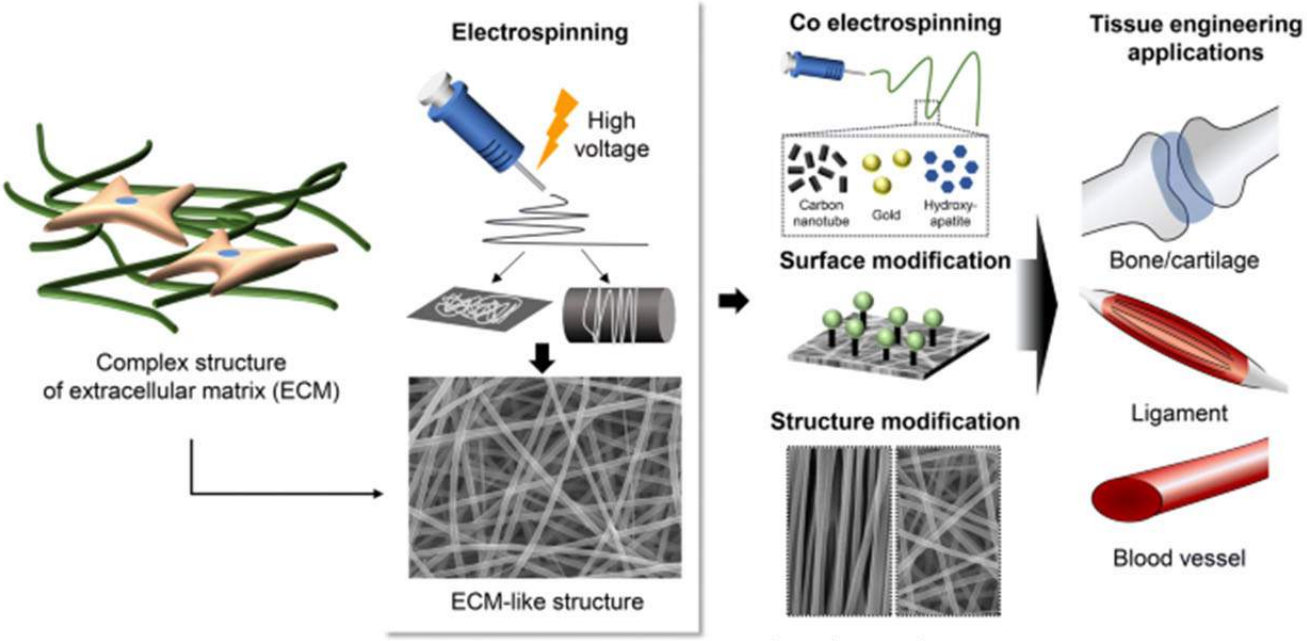
• **ارتوپدی**: نانو پلیمرها، نانو الیاف کربن، نانولوله ها و نانوکامپوزیت های سرامیکی ممکن است به رسوب کارآمدتر مواد معدنی حاوی کلسیم در ایمپلنت ها کمک کنند. همچنین تحقیقات دانشگاه تگزاس آمریکا نشان داده است که نانوسیم های سیلیکونی نه تنها به سلول آسیبی نمی رسانند، بلکه باعث رشد استخوان می شوند. این نانوسیم های سیلیکونی توسط هیدروکسی آپاتیت پوشانده شده بودند.

• **گردش خون و عروق خونی**: پژوهشگران موفق شدند با استفاده از نانوقطرات و به کمک امواج فراصوت لخته‌های خونی را تجزیه و از بین ببرند. نانوقطره ها از چربی های ریز و کروی تشکیل شده اند و با پرفلوئوروکربن های مایع (PFC) پر شده که نقطه جوش کمی دارند. به این خاطر، با مقدار کمی از انرژی فراصوت، می توان آن را از مایع به گاز تبدیل کرد. با تبدیل شدن آنها به گاز، PFC ها به سرعت منبسط شده و نانوقطرات را بخار می کنند که باعث تشکیل حباب های میکروسکوپی می شود. پس از اینکه میکروحباب ها در میان لخته ها تشکیل شدند، امواج فراصوت باعث نوسان حباب های میکروسکوپی می شوند. ارتعاش سریع میکروحباب ها، سوراخ های بزرگ تری در لخته ایجاد می کند که به داروهای ضدلخته کمک می کند تا به عمق آن نفوذ کرده و باعث تجزیه بیشتر لخته خون شوند.



شکل۱. کاربرد نانو در از بین بردن لخته‌های خونی مسیر رگ‌ها و نقش آن‌ها در جلوگیری از انواع سکته
٪E۲٪۸۰٪https://statnano.com/news/۶۸۵۲۵/Nanodroplets-and-Ultrasound-٪E۲٪۸۰٪۹۸D
۹۹-Prove-Effective-at-Tackling-Tough-Blood-Clots٪E۲٪۸۰٪rills

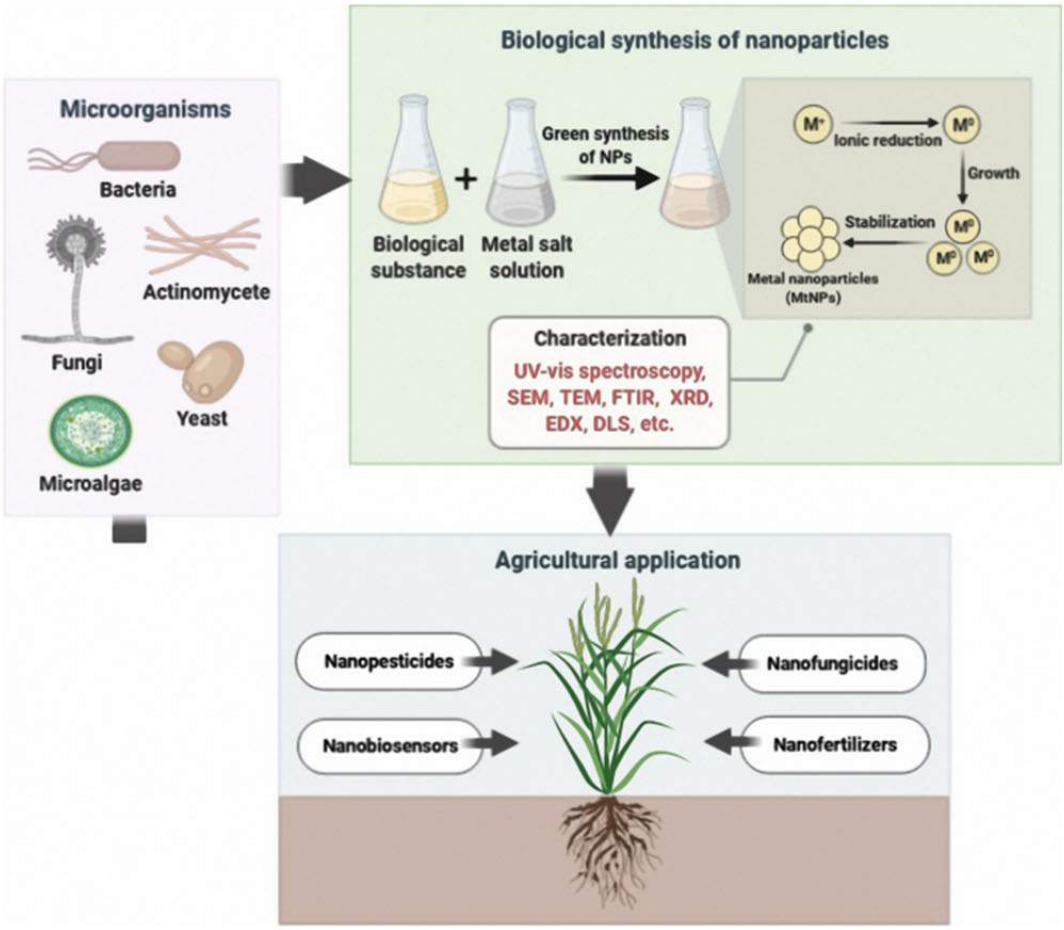
پزشکی بازساختی و مهندسی بافت: پیشرفت های اخیر در حوزه نانو، موجب افزایش استفاده از نانوبیومواد در مهندسی بافت شده است. نانوالیاف نقش مهمی را در مهندسی بافت ایفا می کنند زیرا به خوبی می توانند از ماتریکس خارج سلولی(ECM) تقلید کرده و منجر به تکثیر سلول ها شوند. نانوالیاف، به خصوص نانوالیاف الکتروریسی شده در مهندسی بافت پوست، استخوان، غضروف، تاندون و... نقش تاثیرگذاری دارند.



شکل ۲. استفاده از نانوالیاف در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت

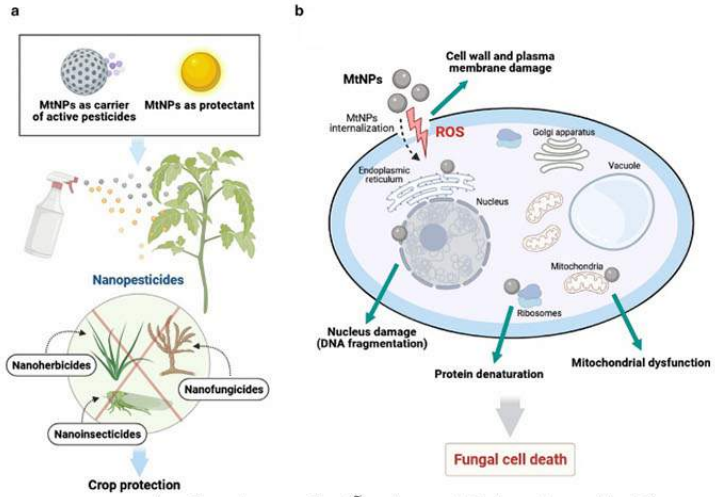
https://nanoconvergencejournal.springeropen.com/articles/۱۰.۱۱۸۶/s۴۰۵۸۰-۰۱۹-۰۲۰۹-y

کشاورزی: بخش کشاورزی در حال حاضر با چالش های زیادی مانند تغییرات آب و هوا و مشکلات زیست محیطی مانند رهاسازی سموم و دفع آفات روبه رو است که در صورت افزایش جمعیت و کمبود مواد غذایی تشدید خواهد شد. بنابراین، تغییر روش های سنتی کشاورزی و جایگزینی آن ها با فناوری های جدید ضروری است و استفاده از نانوبیوتکنولوژی، نوید حل این مشکلات را می دهد. اخیرا، سنتز سبز نانوذرات فلزی (MtNP) با استفاده از میکروارگانیسم ها جایگاه ویژه ای پیدا کرده است. میکروارگانیسم های مختلف، مانند باکتری ها، قارچ ها، مخمرها و ریز جلبک ها نشان داده اند که می توانند MtNP ها را به صورت داخل یا خارج سلولی تولید کنند. از این MtNP ها به عنوان کود استفاده می شود که برای گیاهان و محصولات کشاورزی بسیار مناسب هستند.



شکل۳. نمونه‌ای از کاربرد نانوتکنولوژی در کشاورزی https://doi.org/۱۰.۱۱۸۶/s۱۲۹۵۱-۰۲۱-۰۰۸۳۴-۳

از MtNP ها علاوه بر کود، در نانو آفت کش ها نیز استفاده می شود. آن ها حامل سموم دفع آفات برای محافظت از محصولات هستند و طیف وسیعی از آفات را هدف قرار می‌دهند. علاوه بر این موارد، MtNP ها به عنوان سموم ضد قارچ هم کاربرد دارند. آن ها بر روی دیواره سلولی قارچ اثر گذاشته و به آن آسیب می زند. اختلال در غشا و دیواره توسط MtNP باعث تشکیل منافذ می‌شود. با ورودMtNP ها، اندام های اصلی سلولی مانند هسته، ریبوزوم ها و میتوکندری را هدف قرار داده و نهایتا منجر به مرگ سلول می‌شوند.



شکل۳. شمایی از کاربرد نانو آفت‌کش ها در کشاورزی
https://doi.org/۱۰.۱۱۸۶/s۱۲۹۵۱-۰۲۱-۰۰۸۳۴-۳

تشخیص و شناسایی:

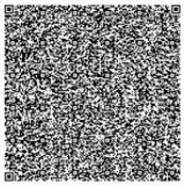
• **دستگاه MRI**: پژوهشگران موفق شدند با کمک نانوذرات کنتراست تصاویر سه بعدی MRI را افزایش داده و به این صورت توانستند کیفیت و وضوح تصاویر را بهبود ببخشند.

• **اندازه گیری قند خون**: محققین دانشگاه لوئیزیانا با ساخت یک دستگاه کوچک مبتنی بر نانوذرات موفق به اندازه گیری قند خون بیماران دیابتی شدند. در این روش ابتدا مقداری نانوذره به پوست تزریق می¬شود. یک طیف‌سنج با استفاده از نور، نانوذرات را فعال کرده و طبق رنگی که نور خواهد داشت، میزان قند خون مشخص می‌شود.

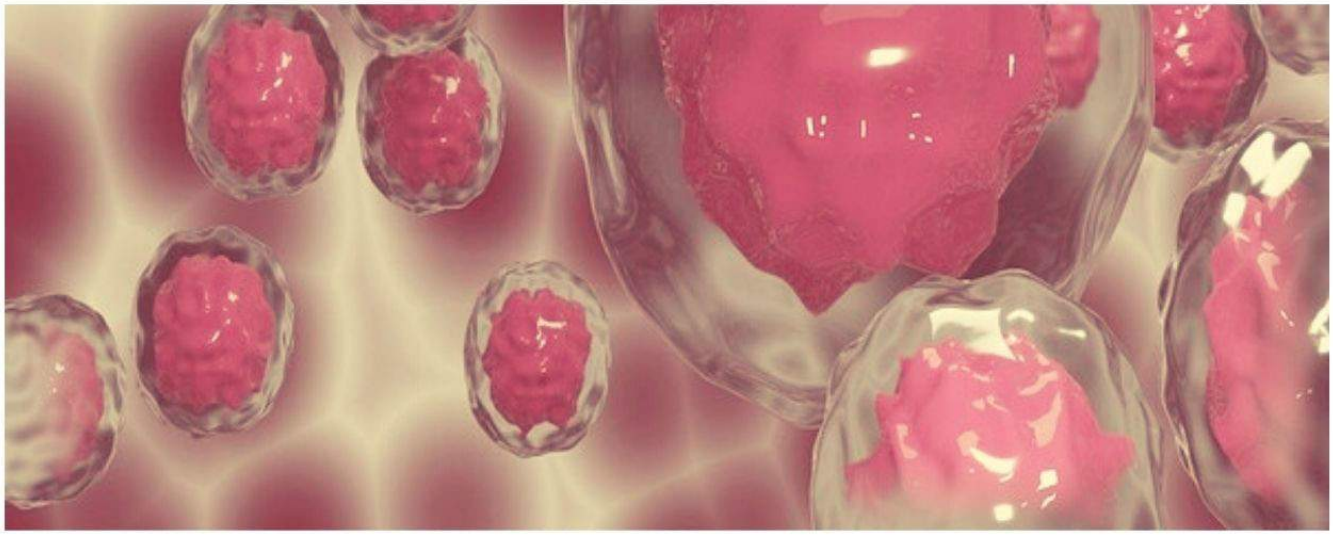
• **شناسایی ویروس ها**: بر اساس تحقیقات انجام شده در دانشگاه هاروارد، تزریق نانوذرات مغناطیسی به بدن منجر به شناسایی ویروس ها و محل تجمع آن ها می شود. درحال حاضر شناسایی ویروس مبتنی بر PCR است که کمی زمان بر می باشد. در روش جدید، آنتی بادی ها به سطح نانوذرات اتصال می یابند و درصورتی که ویروس در محیط وجود داشته باشد، ویروس به آنتی بادی متصل شده که توده بزرگی از ذرات را تشکیل می دهند. این توده ها به وسیله MRI و NMR قابل تشخیص هستند.

به طور خلاصه می توان گفت که درحال حاضر، تاثیرات نانوبیوتکنولوژی چنان گسترده است که در تمام حوزه های علمی و فناوری های روز دنیا، رد پای آن دیده می شود. بدون شک این دانش نسبتا نوپا، تاثیری شگرف بر زندگی بشر خواهد گذاشت و بسیاری از علوم را دگرگون خواهد کرد. در این شماره، به صورت کلی کاربردهای مهم نانوبیوتکنولوژی در حوزه های مختلف بیان شد و در شماره های بعدی به بررسی بیشتر هر حوزه خواهیم پرداخت.

منبع:



توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان موش در بهبود فیبروز کبدی ناشی از تتراکلرید کربن



نیلوفر ترکزاده

دانشجو کارشناسی ارشد بیوشیمی
دانشگاه ازاد واحد فلاورجان اصفهان

چکیده:

بررسی تاثیر پیوند آلوژن سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان بر فیبروز کبدی ناشی از تتراکلرید کربن در موش. تعداد ۵۵ سر موش ماده نژاد NMRI به ۵گروه۱۱ تایی تقسیم شدند.

و برای ایجاد فیبروز کبدی به مدت ۸ هفته، هفته‌ای دو بار به میزان ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تتراکلرید کربن دریافت نمودند. علاوه بر آن به موش‌های گروه سلول درمانی در پایان هفته ۴، یک میلیون سلول مزانشیمی مغز استخوان آلوژن از طریق ورید دمی پیوند شد. در گروه سلول درمانی میزان فیبروز و همچنین میزان مرگ و میر موش‌ها به طور معنی داری کاهش یافته بود. به نظر می‌رسد که نقش اصلی سلول‌های مزانشیمی در بهبود فیبروز کبدی ناشی از تتراکلرید کربن نه از طریق تمایز آن ها به سلول‌های هپاتوسیتی، بلکه به طور عمده از طریق سایر مسیرهای برهم کنش متقابل با بافت آسیب دیده اعمال می‌شود.

شاید بتوان از بین انواع سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان (MSC) بهترین گزینه برای سلول درمانی بیماران مبتلا به آسیب کبدی دانست، زیرا از یک سو قابلیت تمایز این سلول‌ها به هپاتوسیت در مطالعات متعدد تایید شده و از سوی دیگر، با توجه به آن که می‌توان از پیوندهای اتولوگ این سلول‌ها برای بیماران استفاده نمود، بسیاری از مشکلات مربوط به استفاده از سلول‌های بنیادی مرتفع می‌شود.

عبدالعزیز و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که تزریق سلول‌های مزانشیمی به موش‌های صحرایی که دچار فیبروز کبدی ناشی از تتراکلرید کربن شده بودند موجب کاهش بیان ژن کلاژن نوع۱ و همچنین میزان هیدروکسی پرولین بافت کبدی می‌شود. از طرفی کاروالهو و همکارانش در سال ۲۰۰۸ عدم موفقیت سلول‌های مزانشیمی در بهبود پارامترهای کبدی و از جمله فیبروز در موش‌های صحرایی تیمار شده با تتراکلرید کربن را گزارش نمودند.

مواد و روش ها:

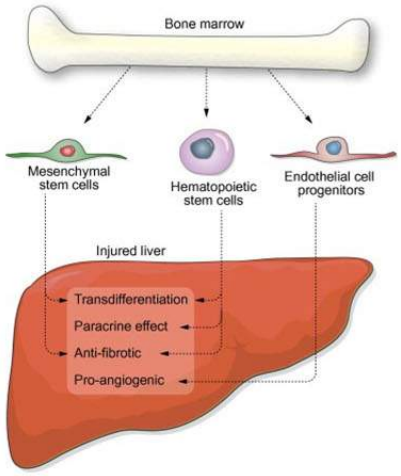
تعداد ۱۰ سر موش نر و ۵۵ سر موش ماده نژاد NMRI حدود ۸-۶ هفته‌ای با وزن ۲۵-۲۰ گرم در دمای ۲۱ درجه، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در لانه حیوانات نگهداری می‌شود. از حیوانات نر برای تهیه سلول‌های بنیادی مزانشیمی و از حیوانات ماده برای گروه‌های آزمایش استفاده شد. برای جداسازی و تخلیص سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ابتدا با جا به جایی مهره‌های گردنی موش‌های نر کشته و بلافاصله استخوان‌های ران و درشت نی آن ها تحت شرایط استریل جدا شد. پس از جدا نمودن عضلات و بریدن اپی‌فیزها مغز استخوان‌ها، در محیط کشت DMEM بدون سرم تخلیه شد و بعد از یک بار شستشوی سلول‌ها با همان محیط کشت آن ها را در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰٪ سرم FBS۱۰۰ واحد میلی لیتر پنی سیلین و ۱۰۰ میلی گرم در میلی لیتر استرپتومایسین در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و در غلظت ۵٪ دی اکسید کربن کشت داده شد. پس از یک روز با تعویض محیط کشت سلول‌های غیر چسبنده(سلول‌های خون ساز) حذف شد و همچنین با انجام ۴ بار پاساژ سلولی، سلول های بنیادی مزانشیمی چسبنده تخلیص و تکثیر شد.

تمایز به رده‌های مزانشیمی(چربی و استخوان):

برای اثبات مزانشیمی بودن سلول‌های حاصل از مرحله فوق علاوه بر تایید مورفولوژی، نمونه هایی از آن ها در معرض محیط های تمایزی آدیپوژنیک(شامل DMEM حاوی ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر آسکوربیک۲-فسفات، ۱۰۰ نانومولار دگزامتازون و ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر ایندومتاسین) به مدت ۲ هفته و استئوژنیک (DMEM) حاوی ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر آسکوربیک۲-فسفات، ۱۰ نانومولار دگزامتازون و ۱۰ میلی مولار بتا گلیرول فسفات، به مدت ۳ هفته قرار داده شد و پس از ۳۱ روز به ترتیب با رنگ آمیزی اویل رد و آلزارین رد بررسی شد.

گروه‌های حیوانی برای ایجاد مدل فیبروز کبدی و پیوند سلول:

۵۵سر موش ماده نژاد NMRI با سن ۸ هفته و وزن حدود ۳۰ گرم به طور تصادفی به ۵ گروه ۱۱ تایی به شرح زیر تقسیم شدند. گروه ۱(دست نخورده) که هیچ آزمایشی روی آن ها انجام نشد. بعد از مطالعه تحت بیهوشی ناشی از دوز بالای کتامین/ زایلازین کشته شده و سرم خون و بافت کبدی آن ها نمونه برداری شد. گروه ۲(شم) که حلال تتراکلرید کربن(یعنی روغن ذرت) و همچنین سیکلوسپورین را به دفعاتی مشابه با گروه فیبروز کبدی(گروه۴) و از طریق تزریق درون صفاقی دریافت کردند. (۱۶ تزریق روغن ذرت و ۳۳ تزریق سیکلوسپورین) و در پایان هفته هشتم نمونه‌برداری شدند. گروه های ۵-۳ (درمان فیبروز کبدی و سلول درمانی) همه این موش ها ابتدا به مدت ۴ هفته، هفته ای دو بار و هر بار به میزان ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن تتراکلرید کربن محلول در روغن ذرت را از طریق تزریق درون صفاقی دریافت کرند. گروه ۵(سلول درمانی) شامل موش‌هایی بود که پس از ۴ هفته تزریق تتراکلرید کربن تعداد یک میلیون سلول بنیادی مزانشیمی آلوژن نشان‌دار شده محلول در ۲۰۰ میکرولیتر PBS را از طریق ورید دمی دریافت کردند و سپس به مدت ۴ هفته دیگر با همان روش تتراکلرید کربن را دریافت نمودند. همچنین برای سرکوب سیستم ایمنی، این موش‌ها از ۵ روز قبل از پیوند سلول تا پایان زمان مطالعه روزانه میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن سیکلوسپورین و در روز پیوند دو برابر این میزان دریافت نمودند.



شکل شماره ۲: شمایی از سلول درمانی

نتایج:

خصوصیات عمومی سلول‌های بنیادی مزانشیمی: در کشت اول سلول‌های مغز استخوان و پس از چند روز از حذف سلول‌های غیرچسبنده، کلونی‌های سلول‌های مزانشیمی مشاهده شد، اما همچنان ناخالصی ها وجود داشت. پس از انجام پاساژهای سلولی در پاساژ ۴و۵ به طور عمده اکثر ناخالصی ها برطرف شده و سلول‌های دوکی شکل و کشیده هنگامی که ۸۰ درصد کف فلاسک را پر می‌کرد نمایی مواج را نشان می‌داد. اما میزان فیبروز بافت کبد: در بافت کبد همه موش‌های گروه‌هایی که تتراکلرید دریافت کرده بودند(گروه‌های ۳، ۴و۵)، بافت فیبروز مشخصی ایجاد شده بود. این بافت فیبروز اغلب در فضاهای پری پورتال و به صورت دسته جات کلاژنی که لبول‌های کلاسیک کبدی را احاطه کرده بودند، مشاهده می‌شد. در همان دید اول نیز مشخص بود که میزان بافت کلاژنی ایجاد شده در کبد موش‌های گروه ۳ نسبتا ظریف تر از گروه ۴ است، همچنین این بافت فیبروز در گروه ۵ نیز ظریف تر از گروه ۴ به نظر می‌رسد.

بحث:

فیبروز و در نتیجه آن سیروز کبدی در اثر تجمع بیش از حد ماتریکس برون سلولی و به ویژه کلاژن و به دنبال اغلب عوارض مزمن کبدی ایجاد می‌شود، منجر به تغییر معماری کبد شده و باعث اختلال در عملکرد هپاتوسیت‌ها و در نتیجه نارسایی‌های کبدی می‌شود. زیرا در این شرایط توانایی تکثیر و بازسازی هپاتوسیت‌های موجود به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. در این مقاله پرداختیم که با تزریق مزمن تتراکلرید کربن، در موش ها فیبروز کبدی ایجاد شد و سپس نشان داده شد که پیوند سلول‌های مزانشیمی مغزاستخوان می‌تواند میزان این فیبروز را کاهش دهد. هرچند این پیوند سلولی شاخص دیگر فعالیت کبدی یعنی میزان ترشح آلبومین را به مقدار غیر محسوسی افزایش داد، اما باعث شد میزان زنده ماندن موش های تحت بررسی به طور چشمگیری افزایش یابد. در مطالعه‌ای که توسط عبدالعزیز و همکارانش در سال ۲۰۰۷ صورت گرفت، مشاهده شد که سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغزاستخوان وقتی به موش صحرایی مدل آسیب کبدی ناشی از تتراکلرید کربن تزریق شوند، قادراند که وارد پارانشیم کبد شده و ساختار و عملکرد کبد را بهبود بخشند، به ویژه که میزان بافت فیبروز ایجاد شده به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یافت. اما آن ها مشخص نکردند که سلول‌های پیوندی به چه میزان توانسته اند وارد بافت کبد شده و در آنجا چه ماهیتی را کسب نموده اند. در این مقاله نشان دادیم که جمعیتی از سلول‌های مزانشیمی پیوندی که در نواحی پری پورتال استقرار یافته اند، توانایی تولید آلبومین را ندارند، در حالی که درصد نسبتا کمی از آن ها که به پارانشیم نفوذ کرده اند، به سلول های هپاتوسیت تولید کننده آلبومین تبدیل شده اند.

به نظر می‌رسد که تمایز این سلول ها نیز به واسطه عوامل مترشحه در بافت کبد روی می‌دهد. قطع تزریق تتراکلرید کربن باعث خواهد شد که کبد موش‌های گروه شم نیز با سرعتی تقریبا معادل گروه کنترل ترمیم شود و به نظر می‌رسد که به همین تفاوت معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشده است. در واقع به همین دلیل در تحقیق حاظر، تزریق تتراکلرید کربن تا انتهای مطالعه ادامه داده شد تا از روند بازسازی طبیعی کبد جلوگیری شود و همان طور که مشاهده شد، میزان آسیب و فیبروز کبدی در گروه ۴ (که ۱۶ تزریق تتراکلریدکربن را دریافت می‌کرد) نسبت به گروه ۳ (که تنها ۸ تزریق تتراکلرید کربن را دریافت می‌نمود) پیشرفت کرده بود. در حالی که پارامترهای کبدی و به ویژه میزان فیبروز در گروه ۵(سلول درمانی) نسبت به گروه ۴ بهبود یافته بود.

نتیجه گیری:

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که روند سلول درمانی فیبروز کبدی با سلول‌های مزانشیمی، تنها درصد کوچکی از سلول‌های پیوندی قادر خواهند بود به هپاتوسیت‌های عملکردی کبد تمایز یافته و از این طریق موجب بهبود شرایط بیماری شوند.

منابع:

مختصری بر استرس اکسیداتیو و بیماری های نورودژنراتیو

پرستو اکبرآبادی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا(س) تهران

بیماری‌های تحلیل برنده عصبی یا نورودژنراتیو در جوامع رو به افزایش است. از انواع بیماری‌های تحلیل برنده عصبی می‌توان به آلزایمر، پارکینسون و مالتیپل اسکلروزیس اشاره کرد. مغز به جهت دلایل فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی حساسیت بالایی به استرس اکسیداتیو دارد. بنابراین حفظ هومئوستاز وضعیت اکسیداسیون -احیاء برای سلول‌های مغز ضروری است و همچنین سطوح آنتی اکسیدانی مغز در مقایسه با سایر بافت‌ها محدود است.

عدم تعادل وضعیت اکسیداسیون -احیاء زمانی رخ می‌دهد که ظرفیت آنتی اکسیدانی بر رادیکال‌های آزاد غلبه نکند که می‌تواند منجر به آسیب بافت، مرگ سلول یا شروع بیماری شود. در ادامه به بررسی انواعی از بیماری‌های نورودژنراتیو و تاثیری که استرس اکسیداتیو می‌تواند بر شدت و شیوع این بیماری‌ها داشته باشد را به اختصار مورد بررسی قرار می‌هیم.

بیماری آلزایمر

مکانیسم های مولکولی که سبب بیماری آلزایمر می‌شود هنوز به صورت کامل شناخته نشده است و تخمین زده می‌شود که تخریبات ناشی از استرس اکسیداتیو در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر، قبل از شروع انباشته شدن آمیلوئید بتا، عدم عملکرد صحیح سیناپسی و التهاب مغز رخ می‌دهد. در این بیماران سطوح آنزیم هایی مانند کمپلکس پیروات دهیدروژناز، کمپلکس کتوگلوتارات دهیدروژناز و سیتوکروم اکسیداز کاهش یافته است. بطور کلی، شواهد بسیاری ارتباط بین بیماری آلزایمر و استرس اکسیداتیو را گزارش نموده اند. در مغز بیماران به آلزایمر، یون‌های فلزاتی از قبیل آهن، آلومینیوم و مس بیشتر است که قادرند تولید رادیکال‌های آزاد را تحریک کنند و یک منبع مهم تولید ROS[1] می‌باشد و در هیپوکامپ و کورتکس مغزی و هسته ی قاعده ای تجمع یافته و لوکالیزه می شود. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که ایجاد پلاک های بتا آمیلوئید موجب القای استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی می‌شود، همچنین مطالعهٔ بیماران دچار آلزایمر نشان می‌دهد که نشانگرهای استرس اکسیداتیو در خون این بیماران نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری دارد.

بیماری پارکینسون

پارکینسون یک بیماری سیستم عصبی است که در اثر از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک[2] در مادهٔ سیاه[3] ایجاد شده و دارای علایمی همچون رعشه و لرزش در زمان استراحت، علایم روانی و اختلالات حرکتی می‌باشد. با ایجاد اختلال در بخش هایی از مغز، اجسام لویی شروع به تجمع در محل از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک می‌کنند. ارتباط بین پارکینسون و اجسام لویی هنوز نامشخص است، به طوری که معلوم نشده که آیا آن‌ها محصولات جانبی پاتولوژی این بیماری هستند یا اینکه نقش اصلی و کلیدی در آن بازی می‌کنند. یکی از ارثی این بیماری از جهش در ژن PARK۲ است که کد کننده پروتئینی به نام پارکین هست. برخی محققان عقیده دارند که عامل تغییرات عملکرد این ژن استرس اکسیداتیو می‌باشد.

متابولیسم دوپامین در مغز به خودی خود منجر به استرس اکسیداتیو شده و از این طریق موجب تغییراتی در ماکروملکول‌های درون سلولی می‌شود که عملکرد طبیعی آن‌ها برای بقای سلول لازم است.

اختلال در عملکرد و افزایش متعاقب گونه‌های واکنشگر اکسیژن نیز سبب به راه افتادن یکسری وقایع شده که در نهایت منجر به مرگ سلول خواهد شد. علاوه بر این، فعال شدن میکروگلیاها با تولید نیتریک اکسید و سوپر اکسید هنگام پاسخ های التهاب نورون‌ها همراه بوده است.

مالتیپل اسکلروزیس:

MS یک بیماری خودایمن التهابی مزمن که درطی آن آنتی بادی‌های خودی به سیستم عصبی مرکزی حمله می‌کنند. در اثر این حملات، نورون‌های در بخش‌هایی میلین خود را از دست داده و دمیلینه می‌شوند. با از بین رفتن میلین، ضایعات و پلاک‌هایی در همان محل ایجاد شده و پیام های نورونی در گره‌های رانویه مختل می‌شود، در نتیجه بیمار دچار علایمی از قبیل کاهش هماهنگی در بخش‌های مختلف بدن و بینایی و سخن گفتن است. با دمیلینه شدن نورون‌ها، به دلیل از بین رفتن پوشش خارجی آن‌ها، نسبت به حملهٔ گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن آسیب پذیر می‌شوند.

منابع:

[1] Reactive oxygen species

[2] سلول‌های عصبی دوپامینرژیک، به عنوان مجموعه سلول‌های مغزی ساکن در سیستم عصبی و مأموریت آنها تولید انتقال دهنده عصبی معروف به دوپامین و همچنین انتقال آن به سلول‌های دیگر سیستم عصبی تعریف می‌شود.

[3] بخشی از میان‌مغز و دارای نورون‌هایی است که در ارتباط با عقده‌های قاعده‌ای در تنظیم حرکات نقش دارند. زوال نورون‌های دوپامینرژیک این عقده عامل اصلی بیماری پارکینسون است.

ساخت زخم پوش های سوختگی مبتنی بر چاپگر زیستی (پزشکی شخصی)

مائده چورلی
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراس تهران

مراحل ساخت یک زخم پوش سوختگی مبتنی بر چاپگر زیستی شامل موارد زیر می باشد:

۱.تصویر برداری از محیط زخم

۲.رسم شمایی سه بعدی از محیط زخم با کامپیوتر

۳.انتخاب جوهر زیستی مناسب (فناوری های پلیمری و سلولی)

۴.انتخاب چاپگر مناسب و سازگار با جوهر زیستی

۵.انتخاب و بارگذاری دارو مناسب

۱. تصویر برداری از محیط زخم:

روش‌های پرتوی یونیزه‌کننده:

این روش شامل پرتونگاری، فلوروسکپی، ماموگرافی، آنژیوگرافی و مقطع نگاری کامپیوتری (CT) است که برای تصویر برداری از محیط زخم بیشتر از روش مقطع نگاری کامپیوتری (CT) استفاده می شود که به تفسیر آن میپردازیم.

مقطع نگاری کامپیوتری (CT)

این روش تلفیق استفاده از توموگرافی معمولی(مقطع نگاری) با پردازش‌های کامپیوتری می‌باشد. در این روش نیز از اشعه X استفاده می‌شود. البته دوز مورد استفاده در این روش بسیار بالاست و تفاوت‌های ساختاری مثل استفاده از حرکت لامپ تولیدکننده اشعه X یا حرکت آشکارساز، همچنین گاهی آشکار سازهای حلقوی دور بیمار و ...، با رادیو گرافی معمولی، دارد.

ولی تصاویری از سطح مقطع‌های مختلف، در عمق دلخواه از اعضای بدن را، می‌دهد. در رادیوگرافی معمولی اطلاعات مربوط به عمق از دست می‌رفت. از طرفی نمی‌توانست بین نسوج نرم تمایز ایجاد کند. طبعاً اطلاعات کمی مربوط به چگالی بافت‌ها را نیز، در اختیارمان نمی‌گذاشت. در مقطع نگاری معمولی مشکل اول، یعنی تصویربرداری از یک مقطع دلخواه حل شد، ولی مقطع نگاری کامپیوتری دو مشکل دیگر رادیوگرافی معمولی را نیز حل کرد. یعنی حساسیت مورد نیاز برای تمایز بین نسوج نرم را دارا می‌باشد، همچنین اطلاعات کمی درباره میزان تضعیف (ناشی از عبور اشعه از نسوج)را نیز می‌دهد. البته در این روش قدرت تفکیک بهبود نیافته و تنها بخش‌های ناخواسته ، تار تر می شوند.

تلفیق دو روش PET و CT که تحت عنوان PET/CT شناخته شده‌است، روش جدیدی ست که در آن اطلاعات مربوط به آناتومی (حاصل از CT) با اطلاعات متابولیکی که مربوط به عملکرد و اجزا می‌باشند (آنچه که PET در اختیارمان می‌گذارد) تلفیق شده و روشی مطلوب بخصوص در مطالعه تومورها می باشد. نکته حائز اهمیت، عدم ضرورت استفاده از دوز بالای CT در این روش است. این روش ٪۸۵ در مطالعه تومورها (تشخیص سلول‌های بدخیم از خوش خیم، مشاهده دقیق روند پیشروی سلول‌های سرطانی و بررسی پاسخ به درمان و رادیوتراپی)، ٪۱۰ در نورولوژی ،٪۵ در مطالعات قلب، استفاده می‌شود.

روش‌های پرتوی غیر یونیزه‌کننده:

در این روش بر خلاف تصویربرداری با اشعه X و تصویربرداری هسته‌ای، از پرتوهای پر انرژی استفاده نمی‌شود مانند MRI ،fMRI، روش‌های نوری، روش OCT و سونوگرافی.

۲. رسم شمایی سه بعدی از محیط زخم با کامپیوتر:

نرم افزار های بسیار زیادی برای طراحی سه بعدی داریم مانند: Sketchup، ۳D Max، AutoCAD، Blender و... وجود دارد در مهندسی بافت با توجه به عدم پیچیدگی طرح‌های سه بعدی برای ساختن داربست و زخم پوش می توانیم از اکثر نرم افزار ها استفاده می شود که از بین همه ۳D Max محیط کاربری ساده و دوستانه‌ای دارد.

۳. انتخاب جوهر زیستی مناسب (فناوری های پلیمری و سلولی)

جوهرزیستی و انتخاب مواد تشکیل دهنده آن از نکات بسیار مهم است. جوهرزیستی ماده‌ای است که از سلول های زنده تهیه شده است و رفتاری کاملاً شبیه به مایع دارد. تاکنون مواد مختلفی به عنوان جوهرزیستی برای چاپ بافت های سه بعدی مورد استفاده قرار گرفته اند.

جوهر زیستی انتخابی باید قابلیت هایی نظیر: ۱.قابلیت چاپ شدن ۲.پیوستگی و پایداری مکانیکی ۳.نامحلول در محیط کشت ۴.زیست نخریب پذیری ۵.غیر سمی و غیر ایمنی‌زا ۶. قابلیت هدایت و چسبندگی سلولی را داشته باشد

انواع جوهر زیستی را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم کرد:

-۱ بر پایه داربست: مثل هیدروژل. به عنوان مثال آلژینات که به وسیله یون های کلسیم کراس لینک می شود و ژلاتین متاکریلات که سریعاً توسط نور یا سرما کراس لینک می شود، امروزه به عنوان جوهرهای زیستی متداول کاربرد بسیاری دارند. ژلاتین متاکریلات به خاطر زیست فعالی قابل کنترل، به تنهایی یا همراه با سیلک فیبروئین برای چاپ سازههای زیستی با خواص بیوفیزیکی بهینه شده مورد استفاده قرار می گیرد.

-۲ بدون نیاز به داربست: (سلول از نازل خاص خود چاپ شود و اگر نیازی به مواد پلیمری بود از نازل دیگر چاپ شود). مثل tissue spheroids, cell pellet, tissue strand.

۳. انتخاب چاپگر مناسب و سازگار با جوهر زیستی

چاپگر های سه بعدی علاوه بر ساخت زخم پوش قابلیت ساخت و چاپ انواع داربست‌ها، انواع بافت‌ها و طراحی قالب‌های مختلف را دارا می‌باشند. برای هیدروژل ها بهتر است از چاپگر های بر پایه اکستروژن استفاده شود.

۴. انتخاب دارو مناسب

داروهای مورد استفاده در یک زخم پوش باید التهاب را کنترل، درد را تسکین و عفونت را برطرف کند. انتخاب نوع دارو برای اطمینان از بهبودی زخم ، عوامل اساسی مانند سابقه بیماری، دارو درمانی، سابقه حساسیت دارویی و از همه مهم تر شرایط زخم از قبیل محل، وسعت، میزان ترشح (برای در نظر گرفتن رطوبت)، عمق و همچنین عوارض جانبی باید قبل از استفاده از زخم پوش شخصی سازی شده، بررسی شود. آنتی بیوتیک ها از مهم ترین فاکتور های درمانی جهت کنترل عفونت هستند که cefotaxime, trimethoprim–sulfamethoxazole, penicillin, polymyxin B, neomycin, erythromycin از جمله آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده بیماران مبتلا به سوختگی است.

منابع:

زیست نگار

مروری بر این شماره

فناوری CRISPRoff

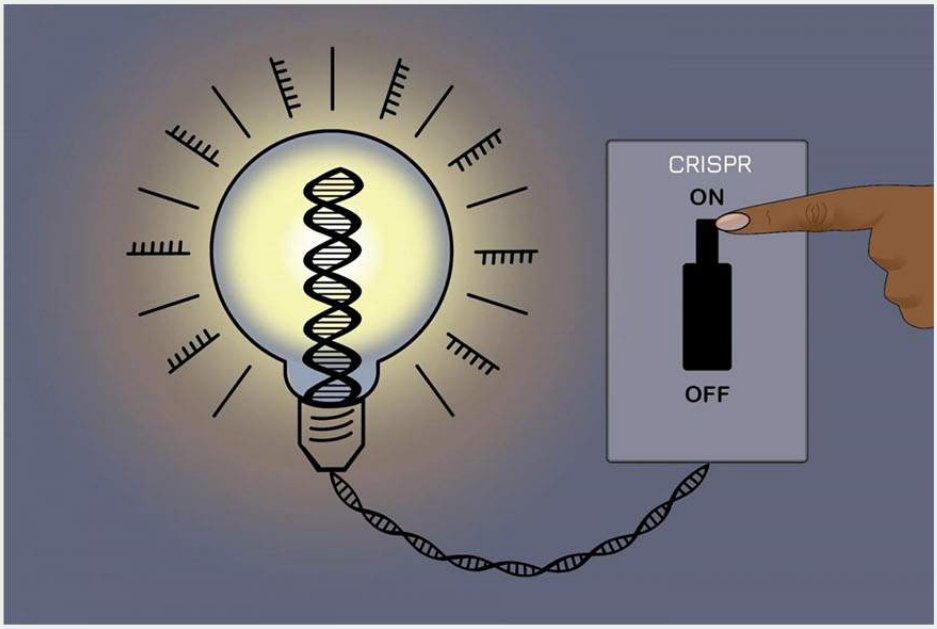
بیان ژن در سلول های بنیادی خون ساز

ترمیم مغز در نقاط Hotspot

فناوری CRISPRoff

شایسته مقدم راد
دانشجوی کارشناسی بیوتکنولویی دانشگاه الزهرا(س) تهران

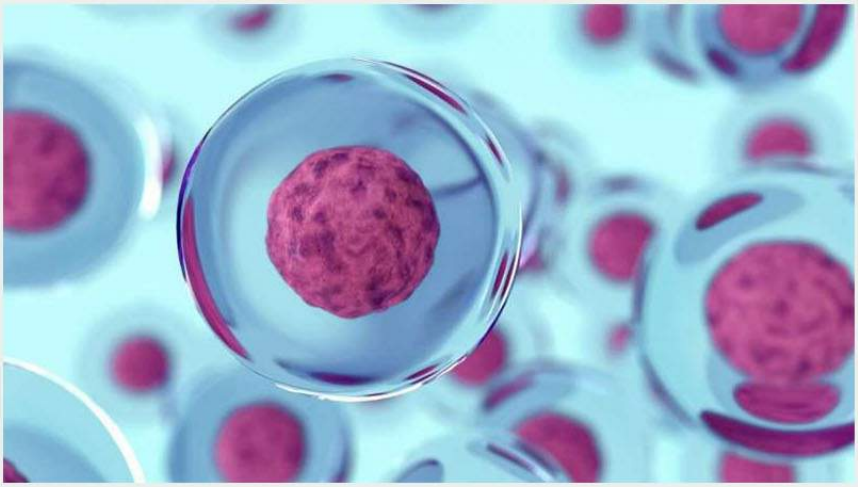
در مقاله ای که در مجله Cell منتشر شده است، محققان دانشگاه کالیفرنیا و موسسه Whitehead ابزاری جدید مبتنی بر CRISPR را به نام "CRISPRoff" معرفی کردند که به دانشمندان اجازه می دهد تقریبا هر ژن موجود در سلول های انسانی را خاموش کنند. پژوهشگران همچنین نشان دادند که به محض خاموش شدن یک ژن، صدها نسل در فرزندان خاموش باقی می ماند، مگر اینکه با یک ابزار مکمل به نام CRISPRon، دوباره روشن شود. به گفته یکی از محققان این پژوهش، CRISPRoff یک ابزار ساده است که می تواند اکثر ژن ها را خاموش کند. این تکنیک را که ابزاری مناسب برای کنترل بیان ژن است؛ می توان برای چندین ژن، به طور همزمان و بدون آسیب به DNA به کار برد.



منابع

بیان ژن در سلول های بنیادی خون ساز

محققان دانشگاه ملی سنگاپور(NUS)، با بررسی سلول های بنیادی خون ساز، به نحوه بیان ژن در آن ها پی بردند.
برای بیان ژن های صحیح و در زمان درست، کروموزوم ها دائما تنظیم می شوند. این کار توسط پروتئینی به نام CTCF انجام می شود که به قسمت هایی از DNA متصل شده و با ایجاد حلقه هایی در DNA، ژن مورد نظر را فعال می کند.
علاوه بر آن، دانشمندان پروتئین دیگری به نام ZNF۱۴۳ را یافتند که سطح فعالیت CTCF را کنترل می کند. پژوهشگران با حذف ژن تولید کننده پروتئین ZNF۱۴۳ آن را غیرفعال کردند. آن ها دریافتند که سلول های بنیادی خون ساز و فاقد پروتئین ZNF۱۴۳، قادر به ساخت سلول¬های خونی جدید نیستند و در این حالت، می توانند باعث بیماری های جدی، مانند کم خونی شوند.
یافته های این پژوهش در مجله Nature منتشر شده است. محققان معتقدند که این یافته ها به درک بیشتر عملکرد سلول های بنیادی خون‌ساز و نحوه بیان ژن در آن ها کمک می کند.



منابع

ترمیم مغز در نقاط Hotspot

برخلاف سلول های دیگر، نورون ها توانایی تکثیر DNA خود را ندارند، بنابراین همواره در تلاشند تا آسیب های ژنوم خود را ترمیم کنند.

محققان در یک پژوهشی که نتایج آن در مجله Science منتشر شد، دریافتند که ترمیم DNA به طور اتفاقی صورت نمی گیرد بلکه بازسازی و ترمیم در بخش های ویژه ای از ژنوم به نام Hot spot، متمرکز شده است. آن ها تقریبا ۶۵۰۰۰ بخش Hot spot را پیدا کردند که حدود ۲ درصد از ژنوم عصبی را تشکیل می دهند. سپس از روش های پروتئومیکس برای شناسایی پروتئین هایی که در این Hot spot ها یافت می شوند، استفاده کردند.

پژوهشگران اظهار کردند پروتئین هایی که در این نقاط قرار می گیرند در بیماری های تخریب عصبی نقش داشته و همچنین با روند پیری سلول طی افزایش سن مرتبط هستند. آن ها امیدوارند که این یافته ها بتواند به درمان برخی از بیماری ها مانند آلزایمر و پارکینسون که با افزایش سن ایجاد می شوند، کمک کند.

منابع

نشریه به توان سلول

انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهرا(س) تهران

آدرس: تهران، ونک، ده ونک، دانشگاه الزهرا(س)
ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهرا
رایانامه :btavancell۲۰۲۰@gmail.com