

فناوری‌ها به کجا رهنمون می‌شوند؟/

RNA آینده‌ای روشن برای درمان

- دکتر مریم اسلامی
پزشک و دکترای تخصصی ژنتیک



همه‌گیری کووید ۱۹ جامعه ما و فناوری را که به آن قدرت می‌دهد، در یک لحظه تغییر داد. ناگهان کار از راه دور، بهداشت از راه دور و یادگیری آنلاین رونق گرفت. پیشرفت‌های زیست‌شناسی RNA از زمان همه‌گیری می‌تواند تأثیر پایداری نیز داشته باشد. آن‌ها وعده درمان‌های سریع، شخصی و انعطاف‌پذیر در برابر بیماری‌های متعدد را می‌دهند. اما این تغییرات تنها در صورتی تحقق خواهند یافت که فناوری بتواند بر موانع جدید غلبه کند. در این مقاله، بررسی خواهیم کرد که آیا درمان‌های RNA می‌توانند پتانسیل کامل خود را تحقق بخشند یا خیر.

درمان RNA یک فناوری امیدوارکننده

درمان‌های RNA از موقعیت اسید نوکلئیک به عنوان یک واسطه در جزم اصلی زیست‌شناسی استفاده می‌کنند. RNA برای تبدیل دستورالعمل‌های ژنتیکی DNA به پروتئین‌های عملکردی مورد نیاز است. با معرفی دستورالعمل‌های RNA سفارشی، می‌توان نقشه‌های نادرست DNA را بازنویسی کرد و محصولات پروتئینی جدیدی تولید کرد. تکنیک‌های کلاسیک تولید دارو که درمان‌هایی با مولکول‌های کوچک تولید می‌کنند، فرآیندهای زمان‌بر هستند. ساختار سطحی مولکول‌ها باید با گیرنده‌های هدف مورد نظر آن‌ها به دقت مطابقت پیدا کند. علاوه بر این، تنها بخشی کوچک از ژنوم انسان برای اهداف دارویی با مولکول‌های کوچک کد می‌کند. چیزی که به درمان‌های RNA برتری می‌دهد این است که ترکیبات پایه آن‌ها به خوبی شناخته شده است.

برایان براون، مدیر مؤسسه ژنومیک Icahn می‌گوید: «ما دقیقاً می‌دانیم که چگونه یک قطعه DNA یا RNA بسازیم تا هر چیزی را که می‌خواهیم رمزگذاری کنیم. RNA می‌تواند ژن‌ها و رونوشت‌های غیر کد کننده را هدف قرار دهد، به این معنی که فضای قابل دارو برای این ترکیبات وسیع است. جعبه ابزاری گسترده برای ساخت RNA به این معنی است که می‌توان درمان‌های جدید را به سرعت طراحی کرد. این‌ها ابزارهایی قدرتمند هستند، اما زمانی یک بن‌بست علمی به نظر می‌رسیدند. در آزمایش‌های اولیه، سلول‌هایی که در معرض سازه‌های RNA خارجی بودند، با یک پاسخ ایمنی قوی و بالقوه کشنده واکنش نشان دادند. این مسائل غیرقابل حل به نظر می‌رسیدند تا جایی که محقق mRNA، کاتالین کاریکو، به دلیل پیگیری تحقیقاتش در این منطقه، توسط دانشگاه پنسیلوانیا به طور آکادمیک در معرض سیاه‌نمایی قرار گرفت. او با تعویض یک نوکلئوتید از ساختار mRNA با یک آنالوگ اصلاح شده که هیچ التهابی ایجاد نمی‌کند، مولکولی ایجاد کرد که آلارم ایمنی ایجاد نمی‌کرد. کاریکو به خاطر کارش جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی ۲۰۲۳ را به اشتراک گذاشت. جان کوک، مدیر پزشکی مرکز درمان RNA در هوستون متدیست، می‌گوید: علاوه بر داستانی در مورد ارزش چسبیدن به تفنگ‌های تان، کشف کاریکو همچنین پیشرفتی بود که به زیست‌شناسی RNA کمک کرد وارد عصر طلایی شود. از آن زمان انواعی مختلف از درمان‌های RNA طراحی شده است. این‌ها شامل مولکول‌های تداخل RNA (RNAi) است که می‌تواند رونویسی ژن‌های هدف را مسدود کند. الیگونوکئوتیدهای آنتی سنس که با تولید mRNA تداخل دارند؛ و آپتامرهای RNA، که با میل ترکیبی و ویژگی مطابق با آنتی‌بادی‌ها به اهداف داخل و خارج سلولی متصل می‌شوند. در کنار درمان‌های mRNA، این فناوری‌ها طی ۲۰ سال از زمانی که Karikó کد درمان ایمن RNA را شکست، به طور مکرر بهبود یافته است. اما این پیشرفت‌ها تا زمان همه‌گیری کووید ۱۹ توسط عموم مردم اعلام نشد. زمانی که زمان توسعه سریع واکسن جدید فرا رسید، درمان‌گران RNA به این وظیفه گام برداشتند. اکنون، این فناوری به طور جدی در کانون توجه عموم قرار دارد. این مشخصات بالاتر باعث پیشرفت

توربوشارژ در این زمینه شده است. کوک می گوید: از ۱۷ داروی RNA درمانی تایید شده توسط FDA، در ۵ سال گذشته به ۹ مورد آن چراغ سبز داده شده است. چالش جدید به حداکثر رساندن پتانسیل درمانی RNA است.

یک استاد مهندسی زیستی در دانشگاه هاروارد می گوید: تحویل درمان های RNA به اهداف مورد نظرشان اکنون بزرگترین چالش این رشته است. او می افزاید: این مولکول ها فوق العاده پایدار نیستند. آن ها مستعد تخریب اند. آن ها در مقایسه با سایر روش های درمانی بزرگ هستند. هنگامی که تأثیر یک درمان نادرست را در نظر می گیرید، این عوامل اهمیتی بیشتر پیدا می کنند. داروهای مولکولی کوچک، مانند آسپرین، به سرعت از بدن خارج می شوند، بنابراین اثرات آن ها بر بافت های خارج از هدف نیز کوتاه مدت است.

درمان های RNA، با شروع یا توقف رونویسی ژن، می توانند مدت اثرگذاری طولانی تری پیدا کنند. میتراگوتری می گوید: «بار اطمینان از این که به جای درست می رود، واقعاً زیاد است اما قبل از این که آن ها بر روی اهداف خود عمل کنند، درمان RNA باید در وهله اول به آن ها برسد. این ساده نیست. مولکول ها در جریان خون پروتئین هایی به نام نوکلئاز هستند که به راحتی آن ها را تجزیه می کنند. راه حلی برای این مشکل توسط علم نانو آمده است. فناوری نانوذرات لیپیدی (LNP جدید نیست. اولین داروی مورد تایید FDA که از این فناوری استفاده کرد - آمفوتریسین B ضد قارچ - بیش از ۳۰ سال قدمت دارد. اما تنها در سال ۲۰۱۸ بود که ترکیب پاتیسیران مبتنی بر RNAi، اولین دارویی که در LNP ها کپسوله شد، برای درمان بیماری آمیلوئیدوز ارثی مرتبط با ترانستیرتین نورودژنراتیو تایید شد. فناوری RNA LNP درمانی را در پوسته های لیپیدی به دام می اندازد. این از RNA در برابر نوکلئازها محافظت می کند، مولکول را تثبیت می کند و به عبور آن از غشاهای چربی دوست کمک می کند.

این فناوری در واکسن های mRNA کووید فایزر و مدرنا استفاده شد. براون می گوید: «من فکر می کنم قهرمان گمنام، حداقل واکسن های mRNA، واقعاً این سیستم تحویل است. اگرچه فناوری هایی مانند LNP دوام درمان های RNA را بهبود بخشیده اند، اما نمی توانند از چالش های دیگر در انتقال دارو عبور کنند. میتراگوتری می گوید: چالشی که با کمپلکس های RNA-LNP در جریان خون مواجه می شود، مشابه چالشی است که فردی که در رودخانه ای بزرگ با آن روبه رو شده است. هدف مجموعه روی "بانک" رگ خونی است، اما آن ها فاقد لنگری هستند که آن ها را به اندازه کافی نزدیک کند تا به هم متصل شوند. میتراگوتری راهبردی را برجسته می کند که در آن LNP ها روی گلبول های قرمز خون عبور می کنند، گلبول های قرمز خونی که وقتی اکسیژن را در بافت ها پخش می کنند به دیواره های رگ های خونی برخورد می کنند.

«ما راه‌هایی طراحی کرده‌ایم که به نانوذرات اجازه می‌دهیم به گلبول‌های قرمز خون بچسبند و در آن‌ها گردش کنند. خون برای مدتی طولانی‌تر و قادر به هدف قرار دادن بافت است. اگر این فناوری‌ها پایداری و هدف‌گیری درمان‌های RNA را بهبود بخشند، می‌توانند فوایدی سریع برای سیستم سلامت باشند. کوک برنامه‌ای جدید را در هیوستون متودیست با استفاده از واکسن‌های mRNA برای هدف قرار دادن سرطان ارائه می‌کند. این رویکرد می‌تواند واکسن‌های جدید را به سرعت ایجاد کند، و کوک می‌گوید که تیم قصد دارد واکسن‌های سرطان را در همان بیمارستان توسعه، تولید و اجرا کند چیزی که او فکر می‌کند برای اولین بار در جهان است. میتراگوتری نیز به همین ترتیب خوش‌بین است. او اشاره می‌کند که داشتن ابزارهای مختلف RNA اعم از siRNA، mRNA، ساختارهای دایره‌ای یا مولکول‌های اتوتوپي برای مقابله با چالش‌های بزرگ بیماری‌های انسانی ضروری است. او در پایان می‌گوید: ما به سبدي نسبتاً گسترده از فناوری‌ها برای پشتیبانی از این تنوع برنامه‌ها نیاز داریم.

<https://www.technologynetworks.com/immunology/articles/a-bright-future-for-rna-therapeutics->