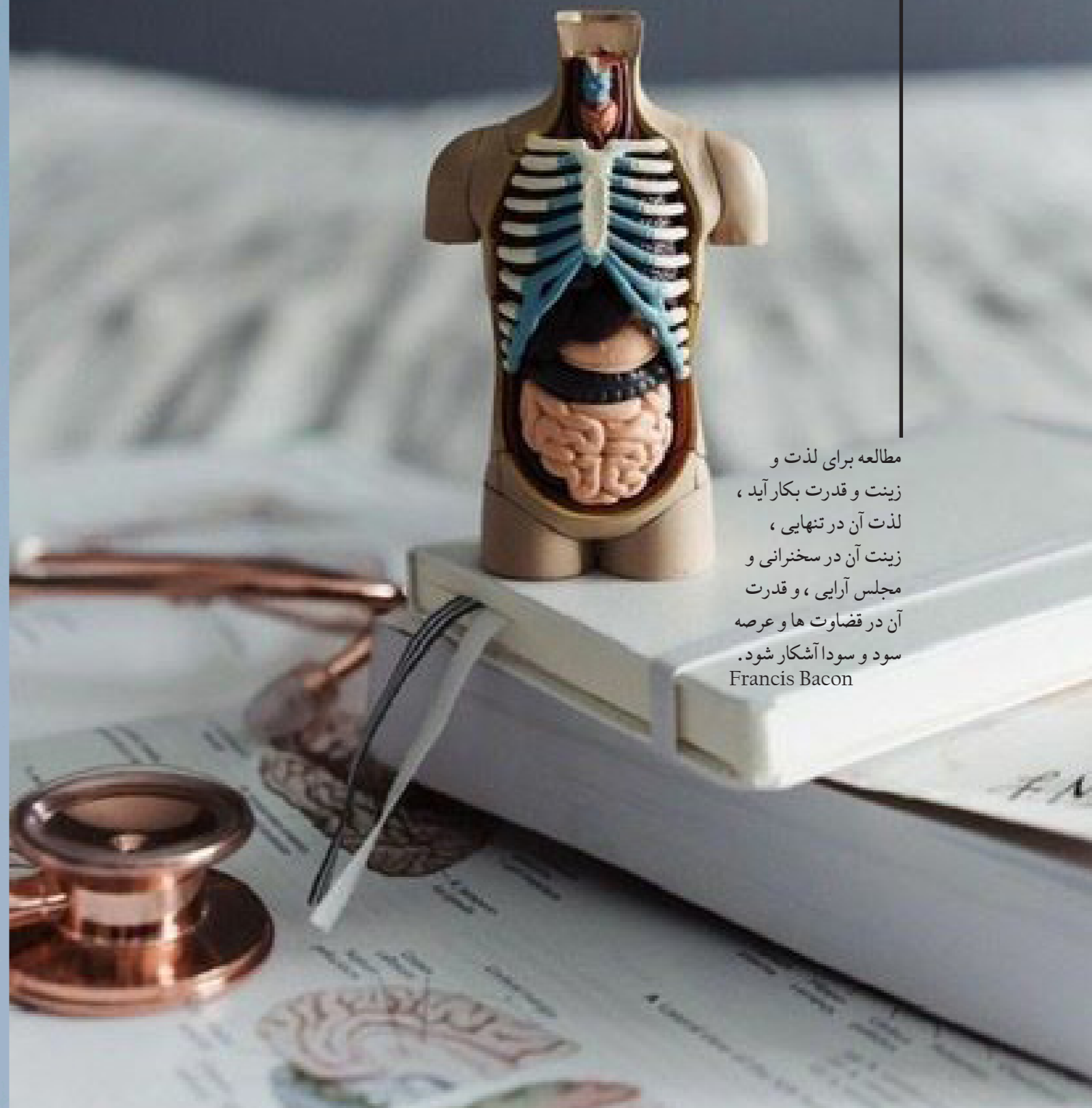




گاهنامه دانشجویی توسعه
آموزش داروسازی
شماره چهارم - پاییز ۱۴۰۱



- سلول ها در درمان بیماری ها
- مدل های زبانی در خدمت داروسازی



مطالعه برای لذت و
زینت و قدرت بکار آید،
لذت آن در تنهایی،
زینت آن در سخنرانی و
مجلس آرای، و قدرت
آن در قضاوت ها و عرصه
سود و سودا آشکار شود.
Francis Bacon



World
Pharmacists Day
25 SEPTEMBER

شناسنامه

صاحب امتیاز:

کمیته دانشجویی توسعه آموزش داروسازی

مدیرمسئول:

طاہر صادقیان

سر دبیر:

فرزانه عارفی نیا

گرافیک و صفحه آرا:

مژگان حاضری

گروه ویراستاری:

مریم خشمان - حنان سلیمانی - رکسانا فارابی

هیئت تحریریه:

محمدامین برداران - رامین رفیعی - طاهر

صادقیان - فرزانه عارفی نیا - رکسانا فارابی

- غزاله فرهادی - امیرحسین قلی زاده - علی

کرباسی - رضا محمدزاده ماکوئی - سما هاشمی

فراخوان همکاری

مجله کمیته توسعه آموزش داروسازی از تمام علاقه مندان به نوشتن مطلب، مقاله، گزارش و تحلیل در حوزه توسعه آموزش داروسازی دعوت می نماید برای همکاری در شماره پنجم، مطالب خود را با شرایط زیر به پست الکترونیکی edopharums@yahoo.com ارسال نمایند؛

۱. انتخاب موضوع آزاد است اما موضوع باید تازه و با رسالت مجله همخوانی داشته و پیرامون توسعه آموزش داروسازی باشد.

۲. برای متن ارسالی، عنوان مناسب با موضوع انتخاب شود. در صورتی که نوشته فاقد عنوان باشد، عنوان به سلیقه مجله کمیته EDO خواهد بود و نویسندگان حق اعتراض نخواهد داشت.

۳. متن ارسالی در قالب word فرستاده شود.

۴. اطلاعات نویسنده یا نویسندگان شامل نام و نام خانوادگی، مقطع و رشته تحصیلی، سال ورودی، دانشگاه محل تحصیل و ایمیل (به منظور ایجاد امکان ارتباط مخاطبان با نویسندگان) در فایل ورد ارسالی افزوده شود. ارائه تمامی اطلاعات الزامی است.

۵. اگر متن، نوشته برداشته شده از مقاله یا وبسایت و... دارد، باید منابع معتبری داشته باشد و در فایل ورد منابع پیوست شود.

۶. نوشته باید روشن و به دور از هر گونه ابهام باشد و تا جایی که امکان دارد فاقد ایرادات نگارشی، علمی و ادبی باشد.

۷. اگر مطلبی دارای تصاویر و نمودار است، در انتهای نوشته اضافه شود.

۸. موضوعات پیشنهادی به دیگر موضوعات ارجحیت دارد.

۹. مسئولیت محتوای مطالب بر عهده نویسنده یا نویسندگان خواهد بود.

۱۰. حق مجله کمیته EDO در ویراستاری، پذیرش و یا رد مطالب محفوظ است.

01
Molecular
Docking

02

کاربرد داکینگ در طراحی
تعدیل گره‌های اپی ژنتیکی

03

مدل‌های زبانی در خدمت داروسازی

04

کارآزمایی بالینی چیست؟ و برای چیست؟

05

Aducanumab دارویی امیدبخش
اما جدال برانگیز

06

سلول‌ها در درمان بیماری‌ها



edo_pharmacy



edocommittee



edopharums@yahoo.com

سر مقاله

بنام خالق پیدا و پنهان

میگویند حدود ۱۲ تا ۶۰ هزار فکر در روز به ذهن آدمی خطور میکند که ۸۵ درصد آن، افکار منفی و ۹۵ درصد، افکار تکراری است با خود فکر میکنم که برای اینکه نشریه الان در این جایگاه قرار بگیرد چند نفر و چند بار به این موضوع فکر کرده اند؟ قطعاً افراد زیادی هستند که نه تنها فکر بلکه تلاش کرده‌اند که بر خود وظیفه میدانم از همه ایشان تشکر کنم. امید که این راه پایدار و مداوم باشد و شاهد پیشرفت روزافزون مجله باشیم.

خداوند متعال را شاکرم که در چهارمین شماره نشریه نیز سهمی بودم.

در شماره چهارم که تقدیم شما کرده‌ایم مطالب علمی-آموزشی بصورت تخصصی تر و حرفه‌ای تر آماده شده است.

اول از همه، تشکر می‌کنم از آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی ریاست محترم دانشکده داروسازی اردبیل که حامی و پشتیبان ما بودند.

لازم میدانم از سرکار خانم دکتر سعیده الهیاری، سرپرست محترم کمیته توسعه آموزش داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، تشکر کنم که بدون رهنمودهای ایشان انتشار نشریه میسر نبود.

همچنین سپاسگزار سردبیر محترم و تیم تحریریه با انگیزه و بی نظیر و گروه ویراستاری خستگی ناپذیر و مترجمان زحمت کش هستم که افتخار همکاری با ایشان را داشتم.

در نهایت قدردان شما مخاطبان فرهیخته هستم که وقت گرانبهای خود را صرف نشریه نموده و پذیرای دعوت ما برای مطالعه هستید.

از همه صاحب نظران تقاضا مندم نظرات، پیشنهادات و انتقادات خود را از طریق پست الکترونیک زیر ارسال کنند تا از آنها جهت سازندگی و اعتلای نشریه بکار ببریم.

edopharums@yahoo.com

طاهر صادقیان

سخن سردبیر

بشر از آغاز خلقت به دنبال آشکار نمودن روش هایی بود تا بدان وسیله کارهای دشوار را به روانی تنفس، مبدل کند و قدم در مسیرهای نوآورانه بگذارد. پس از گذشت قرن ها، اکنون دستان این موجود، سرشار از دانشی است که این بار فهمیدن عمق آن مسئله ای حیاتی محسوب می شود که اگر غیر از آن باشد، اندوخته های گذشتگان به بار نخواهد نشست. خرسندم که این بار توفیق و فرصتی شد تا در راستای گردهم آوری گروهی از نویسندگان و افراد با انگیزه فعالیت کنم (که قطعاً نمی توان از تلاش های ایشان، با کلمات قدردانی کرد). در این مجله ما سعی کردیم، در ۴ حیطه ی برجسته ی داروسازی (هوش مصنوعی، دارو درمان، شیمی دارویی و کشت سلولی) تکنیک های کاربردی و مطالب روز را پوشش دهیم، نتیجه ی کاوش های اخیر را جمع بندی کرده و در قالب متن ارائه دهیم.

امیدواریم این شماره از مجله مورد تقبل و بهروری واقع شده و سرآغازی برای گشودن زوایای پنهان علمی باشد.

فرزانه عارفی نیا

Molecular Docking

بخش اول

رویکردهای اتصال مولکولی



رویکرد شبیه سازی



رویکرد مکمل بودن



کاربردهای داک مولکولی



امین برادران، دانشجوی ورودی ۹۸ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

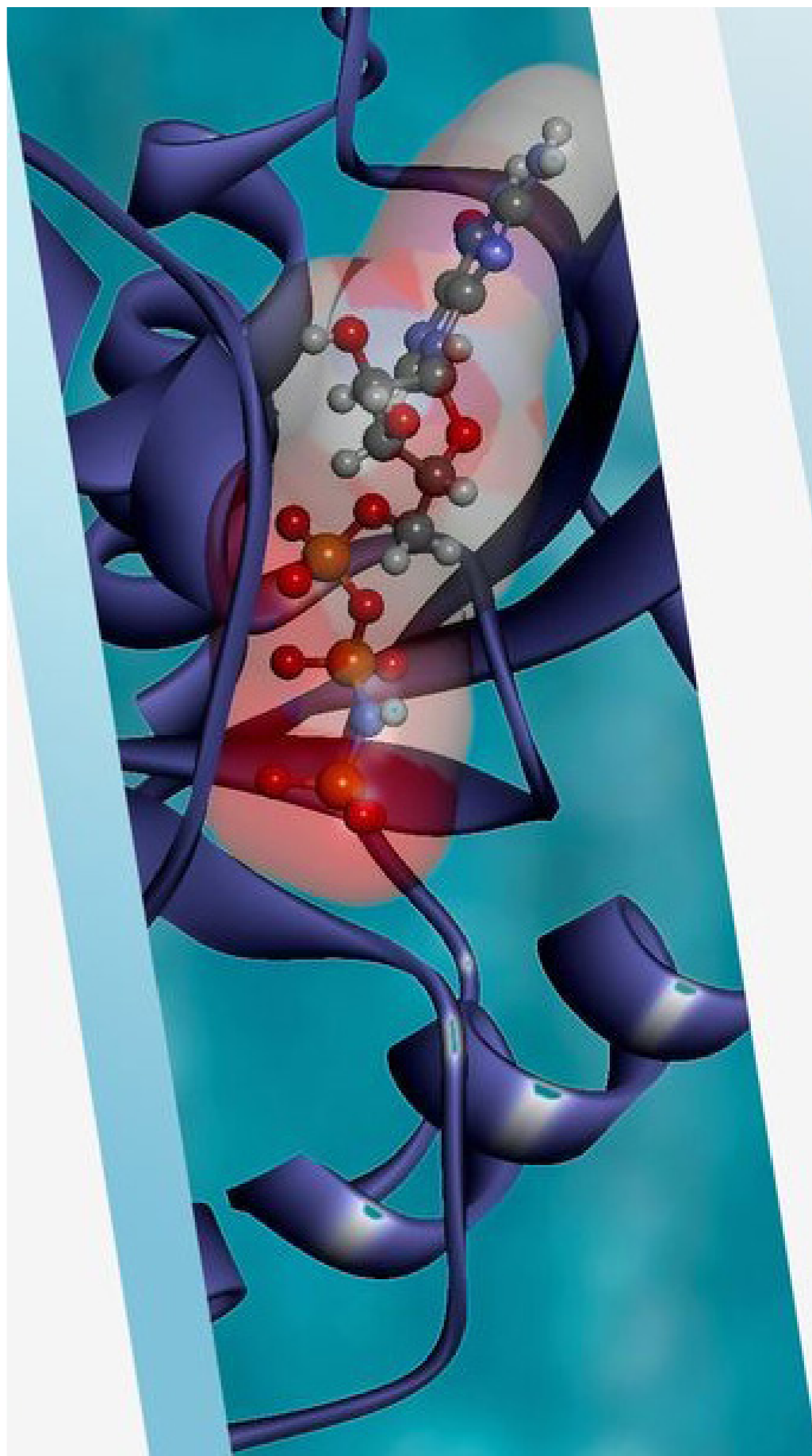


غزاله فرهادی، دانشجوی ورودی ۹۸ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل



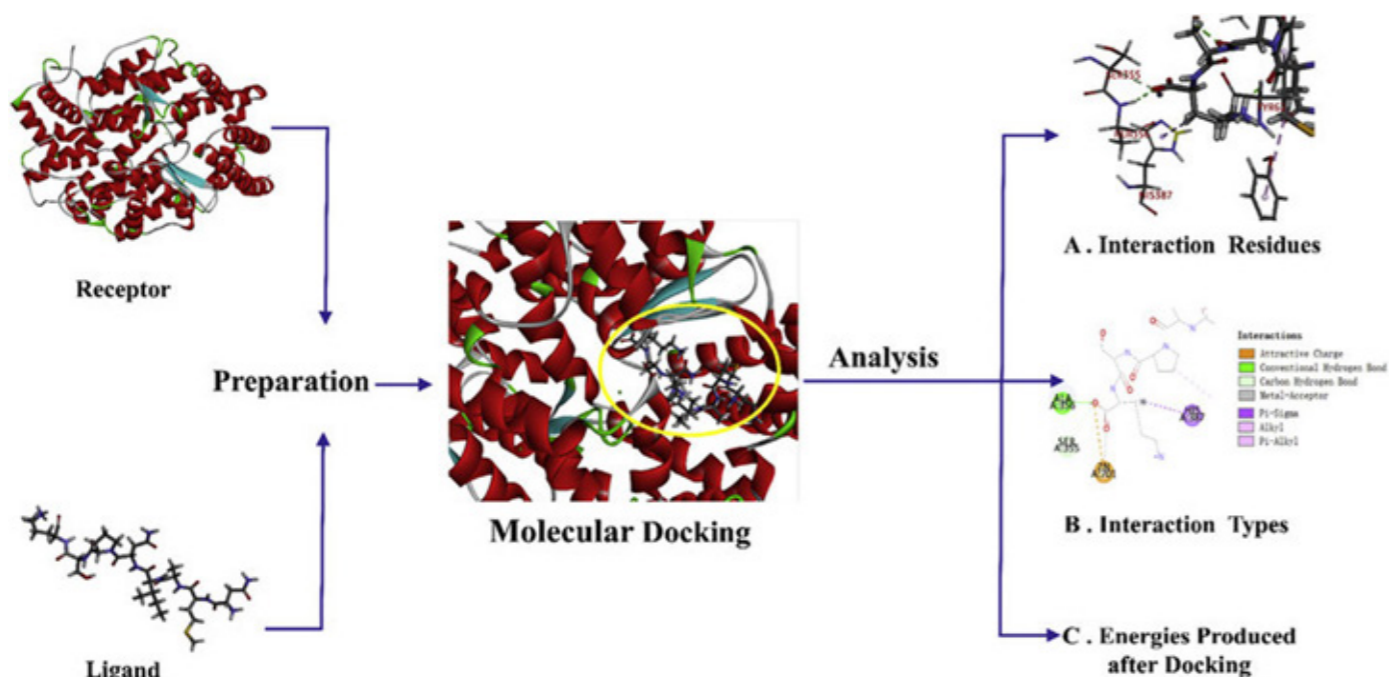
امیرحسین قلی زاده، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل





مقدمه:

داکینگ مولکولی نوعی مدل سازی محاسباتی کمپلکس‌ها است که از اینترکشن دو یا چند مولکول به وجود می‌آید؛ با داکینگ می‌توان ساختار سه بعدی و ویژگی‌های اتصال لیگاند و رسپتور را پیش بینی کرد. شبیه سازی داکینگ، در واقع بهترین فرم اتصال بین لیگاند و رسپتور را بر اساس انرژی کل سیستم پیش‌بینی می‌کند؛ بر این اساس، این شبیه سازی برای طراحی رسپتور و داروهای جدید بسیار کمک کننده خواهد بود. اتصال مولکولی، نوعی مدل سازی محاسباتی است که بهترین جهت گیری های پیوندی بین لیگاند و رسپتور را پیش بینی می‌کند. به عبارت دیگر با ایجاد بهترین اینترکشن بین لیگاند و رسپتور، پایدار ترین کمپلکس را نشان می‌دهد. اطلاعات بدست آمده از بهترین جهت گیری های پیوندی بین مولکول ها برای پیش‌بینی پروفایل انرژی (مانند انرژی آزاد اتصال)، قدرت و پایداری (مانند میل اتصال و ثابت اتصال) کمپلکس‌ها استفاده می‌شود. اتصالات مولکولی با هدف پیش بینی جهت اتصال مولکول های کوچک (لیگاند) به هدف بیومولکولی (رسپتور) انجام می‌شود؛ و هدف اصلی از تعیین این اتصالات مولکولی، در واقع دستیابی به کمترین انرژی آزاد سیستم با پیدا کردن بهترین کانفورمر می‌باشد. انرژی آزاد اتصال نهایی، براساس پراکندگی و دافعه پیوند هیدروژنی، نیرو های الکتروستاتیک و... پیش بینی می‌شود. بنابراین، درک دقیق اصول کلی حاکم بر انرژی آزاد اتصال پیش‌بینی شده، اطلاعات مفیدی در مورد ماهیت انواع مختلف برهم کنش‌ها که باعث اتصال مولکول‌ها می‌شوند، فراهم می‌کند.



روش کار:

ابتدا ترکیبات لیگاندی را از پایگاه های داده ای مانند: ACD , MDDR , NCI جمع آوری کرده و کتابخانه ای از لیگاندها را تشکیل می‌دهیم. سپس یک پاکت یا شیاری را در هدف بیولوژیکی (رسپتور) خود در نظر می‌گیریم. در این پاکت فرضی که در نظر گرفته ایم، قرار است اینترکشن بین لیگاند و رسپتور صورت بگیرد (بر اساس یکسری از اطلاعات می‌توان سایز پاکت را در نظر گرفت)؛ مثلاً یکسری از موقعیت های احتمالی در قسمت های خاصی از رسپتور مورد نظر که در آن لیگاند ما بیشترین اینترکشن را با رسپتور مورد نظر می‌دهد و ما این احتمال را می‌دهیم که این قسمت از مولکول رسپتور ما جایگاه اصلی قرارگیری لیگاند می‌باشد. این نرم افزار لیگاند هایی را که بیشترین اینترکشن با رسپتور دارند، رتبه بندی و امتیاز دهی می‌کند. به عبارت دیگر، درحین انجام داکینگ مولکولی کانفورمرهای مختلف امتیازدهی شده و با یکدیگر مقایسه می‌شوند. از بین تمام ترکیبات لیگاندی در

کتابخانه، بهترین آن‌ها که در واقع بیشترین اینترکشن را با هدف بیومولکولی (رسپتور) خود دارند، انتخاب می‌شوند؛ و به عنوان کاندیدای دارویی مطرح می‌شوند.

رویکردهای اتصال مولکولی:

داکینگ مولکولی از دو نوع رویکرد استفاده می‌شود: برای انجام یکی از این رویکردها، از شبیه سازی های کامپیوتری استفاده می‌کند که در آن پروفایل انرژی اتصال لیگاند به مولکول هدف تخمین زده می‌شود. این در حالیست که رویکرد دوم از تکنیکی استفاده می‌کند که مکمل بودن سطوح را بین لیگاند و مولکول هدف محاسبه خواهد کرد.

رویکرد شبیه سازی:

در این رویکرد، لیگاند و مولکول های هدف با مقداری فاصله فیزیکی از هم جدا می‌شوند که در این زمان لیگاند اجازه می‌یابد تا (پس از زمان های حرکتی مشخص) در فضای ساختاری که به اصطلاح پاکت مولکول هدف گفته می‌شود، قرار بگیرد. این

حرکات شامل تغییراتی در ساختار لیگاند به صورت داخلی (مثلاً چرخش های داخل مولکولی) یا تغییراتی در ساختار خارجی لیگاند است که می‌تواند شامل تغییرات بدنه لیگاند باشد. هر حرکت ساختاری لیگاند مقداری انرژی تولید می‌کند که در انرژی کل سیستم محاسبه خواهد شد. این رویکرد نسبت به رویکرد مکمل بودن مزیت بیشتری دارد؛ زیرا با پذیرش اینکه لیگاند ما به نوعی انعطاف پذیر است، پس با مدل سازی مولکولی هم سازگارتر خواهد بود. مزیت دیگر رویکرد شبیه سازی این است که ارزیابی صورت گرفته بین لیگاند و رسپتور به صورت واقعی تری انجام می‌گیرد. با این حال اتصال مولکولی با این رویکرد برای یافتن بهترین کانفورمر مدت زمان بیشتری را می‌طلبد؛ زیرا باید انرژی کل سیستم را برای هر حالت محاسبه کرد.

رویکرد مکمل:

در این رویکرد، از لیگاند و رسپتور به عنوان مجموعه ای از ویژگی های ساختاری سطحی استفاده می‌شود.



Table 1: Molecular Docking Approaches.

Simulation Approach	Shape Complementarity Approach
In this approach, interaction energy as per ligand-receptor pair are calculated	This approach implies the estimation of complementarity between ligand and receptor surface
To achieve the best docked conformer of ligand and receptor, ligand is allowed to fit into receptor's groove based upon minimum energy consideration.	To attain the docked conformer via this approach, solvent accessible topographic features of ligand and receptor in terms of matching surface is described. This is followed by the estimation of shape complementarity between interacting molecules for finding out optimal groove/pocket for ligand binding on its target.
Every move of ligand into receptor's pocket for best fitting generates an energy as Total Energy of System, which is compared to find out best docked conformer with minimum energy	This method consists of surface representation of receptor and ligand (i.e. surface construction and smoothing), features/curvature calculation followed by docking and scoring contingent to geometric complementary criteria.
This approach is more compatible to accept ligand flexibility in molecular modeling tool, which facilitates real assessment of molecular perception and interaction between ligand and receptor molecules.	Shape complementarity approach allows both types of docking: flexible docking and rigid docking. In case of flexible or soft docking conformational changes may take place among bound and free interacting molecules. This is accompanied with the penetration and overlapping of both interacting molecules on each other. However, rigid docking does not let spatial alteration into shape of interacting molecules during molecular modeling
Performing the molecular modeling, through this approach, requires much longer time as large energy profiling needs to be estimated. However, grid-based tools and fast optimization methods have significantly transfigured this downside.	This method encompasses the rapid scanning of large number of ligands for the binding on its target in a few seconds and hence, provides quick and robust outcomes

که در داکینگ به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند عبارتند از: الگوریتم‌های جست و جو مانند: الگوریتم ژنتیک، الگوریتم‌های مبتنی بر قطعه، الگوریتم‌های مونت کارلو و الگوریتم‌های دینامیک مولکولی. ابزارهایی که عمدتاً برای شبیه‌سازی داکینگ با توان عملیاتی بالا استفاده می‌شوند، شامل:

GOLD , DOCK , FlexX در ادامه به طور کامل به افتراق و توضیح دو رویکرد شبیه‌سازی و مکمل پرداخته می‌شود:

رویکرد شبیه‌سازی:

1. در این روش به ازای هر هم‌کنش بین هر جفت لیگاند و گیرنده، انرژی برهمکنش نیز محاسبه می‌گردد.
2. بهترین فرم اتصال لیگاند به گیرنده در صورتی است که انرژی اتصال در کمترین حالت خود باشد؛ یا به عبارتی پایدارترین فرم اتصال لیگاند به رسپتور را در حالتی داریم که انرژی حداقل باشد.
3. هر چرخش لیگاند و پاکت رسپتور برای تطابق با یکدیگر، انرژی‌ای را تولید خواهد کرد که به عنوان انرژی کل سیستم در نظر گرفته می‌شود. ما زمانی بهترین کانفورمر متصل شده را پیدا خواهیم کرد که این انرژی به حداقل خود رسیده باشد.
4. این رویکرد با پذیرش اینکه از روش لیگاند انعطاف پذیر در داکینگ استفاده نکنیم، سازگارتر است.
5. انجام مدل‌سازی مولکولی با این رویکرد به زمان بسیار طولانی نیاز دارد، زیرا نیاز به تخمین پروفایل انرژی خواهیم داشت. با این حال ابزارها و روش

های بهینه‌سازی طراحی شده‌اند که به طور قابل توجهی این نقاط ضعف را تغییر خواهند داد.

رویکرد مکمل بودن:

1. این رویکرد حاکی از تخمین مکمل بودن بین لیگاند و گیرنده می‌باشد.
2. برای دستیابی به کانفورمرهای متصل شونده به پاکت رسپتور، ویژگی‌های توپوگرافی لیگاند و گیرنده را از نظر سطح تطبیق باهم مقایسه می‌کنند که در واقع با هدف یافتن فرمی از لیگاند که با پاکت رسپتور بتواند تطابق یابد، صورت می‌گیرد.
3. امتیازدهی این رویکرد بر اساس اینکه لیگاند و رسپتور به چه اندازه مکمل هندسی هم می‌باشند، صورت می‌گیرد. به عبارت دیگر در این روش سطح گیرنده و لیگاند و ویژگی‌های دیگر سطح، مثل انحنا مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.
4. در این رویکرد هم از روش اتصال سخت و هم اتصال انعطاف پذیر می‌توان استفاده کرد. در اتصال انعطاف پذیر این رویکرد، تغییرات ساختاری بین مولکول‌های برهمکنش‌کننده (یعنی لیگاند و رسپتور) در طی فرایند انطباق می‌تواند صورت بگیرد ولی در اتصال سخت این رویکرد، دیگر تغییرات ساختاری امکان پذیر نمی‌باشد. یعنی در طول مدل‌سازی مولکولی، مولکول‌های متقابل (یعنی لیگاند و رسپتور) اجازه تغییر فضایی را نخواهند داشت.
5. این روش شامل اسکن سریع تعداد زیادی لیگاند برای اتصال به رسپتور خود در چند ثانیه می‌باشد و از این رو نتایج سریع و قدرتمندی را ارائه می‌دهد.

کاربرد های داک مولکولی:

نیاز تحقیقات امروزی ما به داکینگ مولکولی به وضوح قابل رویت است. در واقع قبل از هر آزمایشی با استفاده از این برنامه، می‌توانیم امکان انجام آن آزمایش را بررسی کنیم. با شناسایی مناطق اتصال مولکولی، طراحی داروهای مختلف با توجه به این ویژگی‌ها آسان تر خواهد بود. به عنوان مثال: جایگاه اتصالی که در آنزیم‌های مختلف موجود در بدن وجود دارد، داروسازان را به سمت طراحی و ساخت لیگاندهایی جهت تحریک یا مهار این آنزیم‌ها و گیرنده‌ها سوق می‌دهد.

نتیجه گیری :

داکینگ مولکولی جهت گیری بهینه مولکول یا لیگاند کوچک را روی هدف خود پیش بینی کرده؛ و بهترین لیگاند را از نظر انرژی اتصال به رسپتور ارائه می‌دهد. داکینگ مولکولی به همراه رتبه‌بندی و امتیازدهی به ترکیبات، می‌تواند برای غربالگری داده‌های عظیمی از کاندیدهای دارویی قوی (in silico) مورد استفاده قرار بگیرد؛ و در نهایت دانش بدست آمده از چنین تحقیقاتی ممکن است برای توسعه آنالوگ‌های قوی تر، انتخابی تر و کارآمد تر مورد استفاده قرار بگیرد. امروزه شبیه‌سازی‌های محاسباتی به طور معمول در مراحل مختلف کشف دارو و روش‌های منطقی طراحی دارو استفاده می‌شوند. همچنین حوزه غربالگری مجازی مبتنی بر اتصال مولکولی، در حال رشد روز افزونی است و داده‌های بدست آمده از این مطالعات بطور گسترده‌ای پذیرفته شده و معتبر می‌باشند. (1)

رفرنس:

1. Agarwal, S. and R. Mehrotra, An overview of molecular docking. JSM chem., 2016 2(4):p. 1028-1024

کاربرد داکینگ در طراحی تعدیل گرهای اپی ژنتیکی

بخش دوم

DNA متیل ترانسفرازها ✓

هیستون متیل ترانسفراز ✓

هیستون استیل ترانسفراز ✓

هیستون داستیلاز ✓

امین برادران، دانشجوی ورودی ۹۸ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

غزاله فرهادی، دانشجوی ورودی ۹۸ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

امیرحسین قلی زاده، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

۴



کلمات کلیدی: اپی ژنتیک، هیستون، Docking، طراحی مبتنی بر کامپیوتر

چکیده:

عبارت اپی ژنتیک به عنوان یک تغییر موروثی که بیان فنوتایپ را تغییر می دهد، بدون آنکه روی ژنوم اثرگذار باشد، تعریف می شود. از راه های بیوشیمیایی اصلی برای تنظیمات اپی ژنتیکی می توان به متیلاسیون DNA و تغییرات پس از ترجمه ای در آمینواسیدهای پروتئین هیستونی اشاره کرد. تغییرات پس از ترجمه ای در هیستون ها در بسیاری از فرایندهای سلولی، از جمله فرایند تنظیم رونویسی از ژن و میتوز دخیل می باشند.

تنظیم این فرایندها می تواند در درمان و پیشگیری بسیاری از بیماری ها کمک کننده باشد. استفاده از تکنیک های طراحی مبتنی بر کامپیوتر برای شناسایی و بهینه سازی مولکول های جدید با یک فعالیت بیولوژیکی مطلوب، در کشف دارو به امری رایج تبدیل شده است و تعدیل گرهای اپی ژنتیک از این قضیه مستثنی نیستند. در این مقاله مروری به تکنیک مطالعات داکینگ در طراحی تعدیل گرهای اپی ژنتیک پرداخته می شود.

مقدمه:

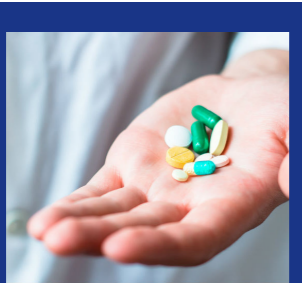
اپی ژنتیک اصولاً مطالعه عوامل خارجی یا محیطی است که باعث روشن یا خاموش شدن ژن ها می شود و بر روی چگونگی خوانده شدن ژن ها اثر می گذارد. عوامل اپی ژنتیک تأثیری بر روی توالی اصلی DNA ایجاد نمی کنند و فقط میزان بیان ژن ها را تغییر می دهند؛ برای مثال می توان به متیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی اشاره کرد. اختلال عملکرد اپی ژنتیک

به طور گسترده در چندین بیماری به ویژه سرطان نقش دارد، بنابراین پتانسیل درمانی برای مداخلات شیمیایی در این زمینه را برجسته می کند. تغییرات پس از ترجمه ای در هیستون ها در بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله فرایند تنظیم رونویسی از ژن و میتوز دخیل می باشند. اگرچه پروتئین های هیستونی در چندین تغییر پس از ترجمه ای از جمله: Methylation، Acetylation، Phosphorylation و Ubiquitination نقش دارند، ولی اهداف اکثر مطالعات بر Acetylation، Methylation، Deacetylation و Lysine Demetylation استوار می باشد؛ تنظیم و دلایل این تغییرات، امروزه از اهداف مورد علاقه در جوامع علمی می باشد. با توسعه سریع روش های محاسباتی با کارایی بالا، طراحی دارو به کمک رایانه، به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای سرعت بخشیدن به کشف داروهای اپی ژنتیک ظاهر شده است.

DNA متیل ترانسفرازها:

DNA متیل ترانسفرازها، با قرار دادن یک گروه متیل در موقعیت 5 سیتوزین، متیلاسیون DNA را کاتالیز می کنند. متیلاسیون بیش از حد DNA، منجر به خاموش شدن ژن های سرکوبگر تومور می شود؛ که اغلب در سرطان های مختلف مشاهده می شود. بنابراین DNA متیل ترانسفرازها، به یکی از امیدوارکننده ترین اهداف برای درمان سرطان تبدیل شده اند. فقط چند مقاله محدود تاکنون منتشر شده است که در آن از رویکردهای منطقی برای شناسایی DNA متیل ترانسفرازها استفاده شده است. شاید یکی از دلایل اصلی این محدودیت، نبود ساختارهای کریستالی از DNA متیل ترانسفرازها باشد.

Siedlecki و همکارانش، غربالگری مجازی مبتنی بر داکینگ را بر روی یک مجموعه متنوع شامل 1990 ترکیب از بین 140000 ترکیب را از پایگاه NCI انجام دادند که منجر به کشف RG108 از بین ترکیبات با اثر بیولوژی قوی شد. به طور مشابه، Kuck و همکاران غربالگری مجازی برای یک مجموعه بزرگتر، شامل بیش از 65000 ترکیب انجام دادند که به دنبال تست های بیولوژیکی، ترکیبات دارای رتبه برتر مجدداً توسط GOLD، AUTODOCK، GLIDE و مورد بررسی قرار گرفتند. درمیان آن ها، ترکیب NSC14778 فعالیت مهارتی خوبی علیه DNMT3B و DNMT1 با مقدار $IC_{50} = 17-92 \mu M$ نشان داد. Shao و همکارانش در سال 2017 غربالگری مجازی مبتنی بر داکینگ چند مرحله ای را انجام دادند. از طریق غربالگری اولیه و جست و جوی آنالوگ های مشابه، ترکیب 3-40 به عنوان مهارکننده موثری علیه متیل ترانسفراز 3A معرفی شد.



هیستون متیل ترانسفراز:

متیلاسیون هیستون، یکی از مهمترین تغییرات پس از ترجمه‌ای است که در هیستون ها رخ می دهد. شواهد نشان می دهد که تغییرات غیر قابل تنظیم در الگوهای متیلاسیون هیستون، در پاتوژنز سرطان های مختلف و سایر بیماری های بدخیم دارای نقش است. در نتیجه تلاش‌ها جهت طراحی دارو برای هیستون متیل ترانسفرازها، چشم اندازهای جدیدی برای درمان بیماری ها ارائه می دهد.

در سال 2007، Spannhoff و همکاران با استفاده از غربالگری مجازی و جست و جوی آنالوگ مشابه، RM65 را به عنوان مهارکننده PRMT1 شناسایی کردند.

در سال 2010، مطالعه مشابهی توسط Feng و همکارانش درمورد غربالگری مجازی مبتنی بر ساختار، برای 400000 ترکیب گزارش شد. در این مطالعه، ترکیب I-NS به عنوان مهارکننده ی PRMT1 با مقدار $IC_{50} : 12.7 \mu M$ شناسایی شد.

در مطالعه ای که در سال 2014 صورت گرفت، Xie و همکارانش از روش های داکینگ ترکیبی که از جمله آن ها GLIDE و DOCK هستند، برای بررسی های *in silico* استفاده کردند. DCLX069 و DCLX078 به ترتیب با مقادیر $IC_{50} : 17.9 \mu M$ و $IC_{50} : 26.2 \mu M$ ، فعالیت موثری علیه هیستون متیل ترانسفرازها نشان دادند.

هیستون استیل ترانسفراز:

هیستون استیل ترانسفرازها، گروه های استیل را به دم های حاوی نیتروژن هیستون ها منتقل می کنند که سبب فعال شدن ژن می شود. شواهد نشان می دهد که اختلال در تنظیم استیل ترانسفراز، در تومورزایی، اختلالات نورولوژیکی و بیماری های التهابی نقش مهمی دارد.

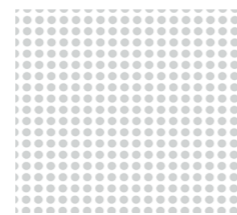
اخیراً، Lasko و همکارانش، غربالگری مبتنی برداکینگ نزدیک به 800000 ترکیب را انجام داده و 1300 ترکیب موجود در سنجش استیلاسیون رادیواکتیو p300 را آزمایش کردند. در میان آن ها، Hydantoin و یک Thiazolidinedione کونژوگه با مقادیر IC_{50} به ترتیب $5.1 \mu M$ و $11.5 \mu M$ ، شناسایی شدند. با تلاش های صورت گرفته در جهت بهینه سازی داربست Hydantoin، ترکیب 485-A با مقدار $IC_{50} : 60 \text{ nM}$ به دست آمد. این ترکیب فعالیت مهارکننده کاتالیزوری و گزینش پذیری قابل توجهی در برابر سایر HATها نشان داد. علاوه بر این، و پروستات جلوگیری کرد (L).

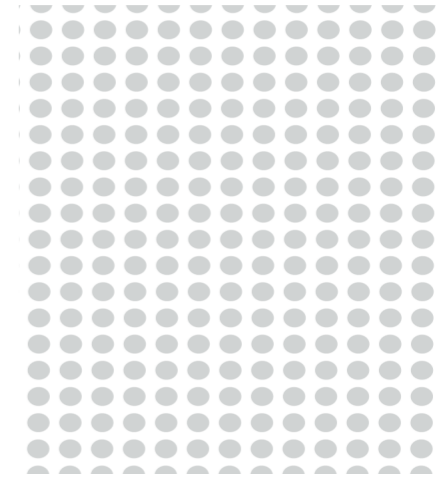
از تکثیر طیف وسیعی از رده های سلولی سرطانی، به خصوص رده های سلولی هماتولوژیک و پروستات جلوگیری کرد (L).



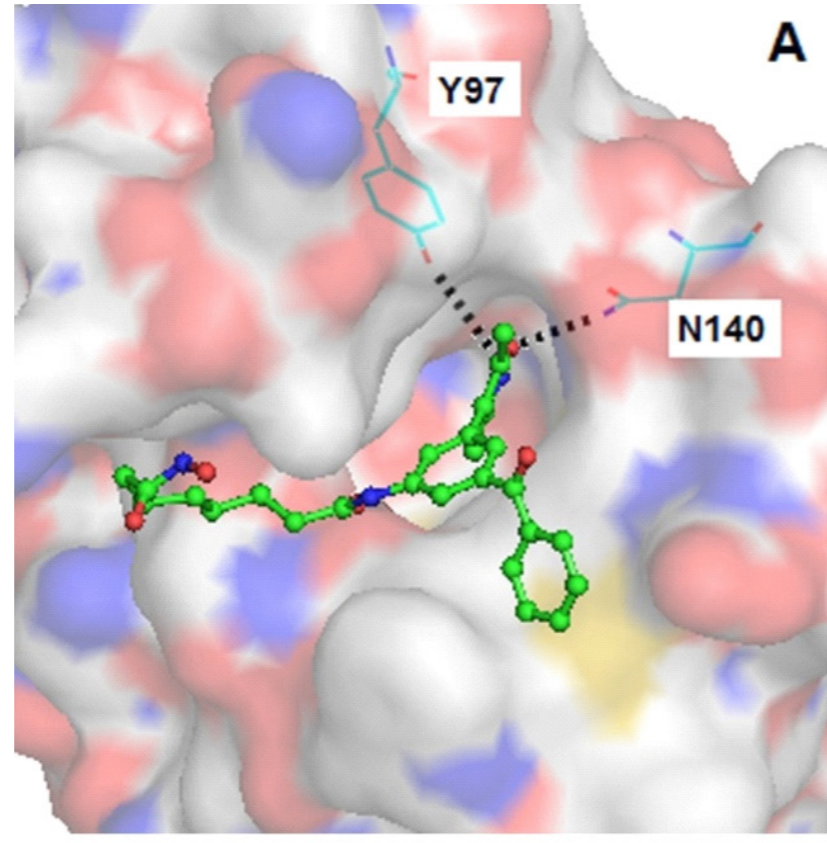
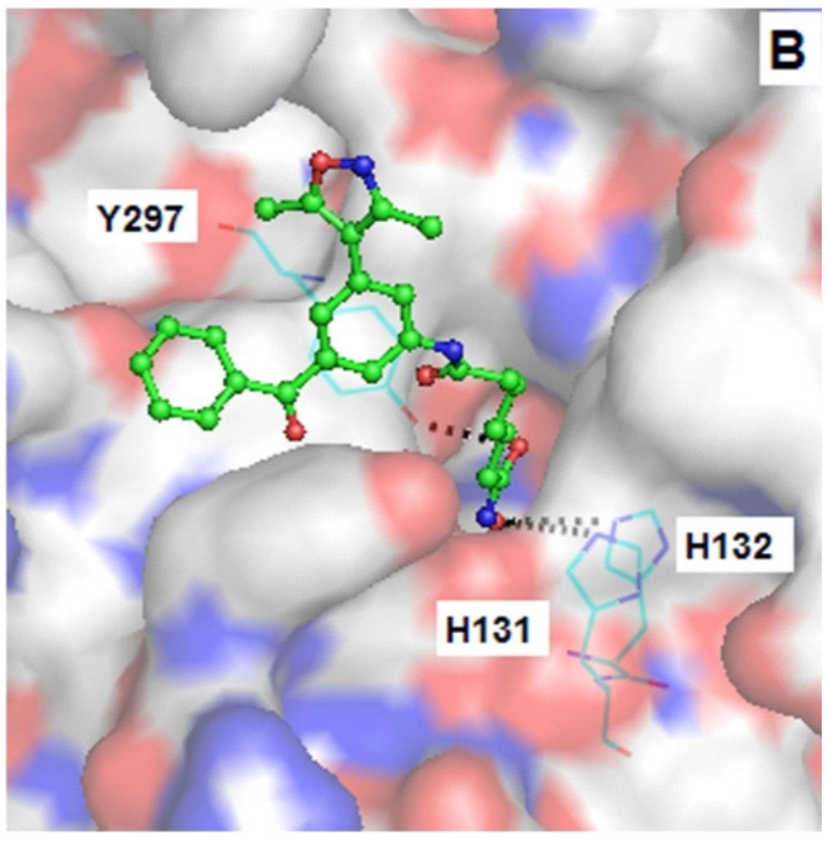
هیستون داستیلازها:

هیستون داستیلازها عوامل اپی ژنتیکی هستند که حذف گروه های استیل از بقایای آمینواسیدهای لیزین، روی دم هیستون ها را کاتالیز می کنند؛ و با این کار در نهایت باعث افزایش نتیجه رونویسی مهار خواهد شد. این عوامل اپی ژنتیکی، نقش مهمی در هماهنگی سیگنال های داخل سلولی با بازسازی کروماتین و عملکرد فاکتور های رونویسی دارند؛ و به طور خاص بیان ژن را در فعالیت های مختلف سلولی از جمله: فعال سازی، تکثیر و تمایز سلولی کنترل می کنند. شواهد حاصل شده ارتباط بین اختلال در هیستون داستیلازها و بیماری های سرطانی و غیرسرطانی را آشکار می کند. برخی از مهارکننده های هیستون داستیلاز مانند ورنوستات برای درمان تومورهای جامد و هماتولوژیکی تاییدیه FDA را کسب کرده اند.





در مطالعه‌هایی که در سال 2016 توسط Tao و همکارانش انجام گرفت، از رویکرد طراحی مبتنی بر ساختار، مشتقات 3-5 دی متیل ایزوکسازول با یک گروه هیدروکسامت که برای شلات یون روی موجود در اکتیوسایت لازم است، برای طراحی مهارکننده های دوگانه HDAC/BRD4 استفاده شد. برای تعیین فعالیت بیولوژیکی، ترکیبات 13-5 در برابر سنجش فعالیت BRD4 با JQ1 به عنوان یک کنترل مثبت و سنجش آنزیم HDAC1 با MS275 به عنوان یک کنترل مثبت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. بیشتر ترکیبات فعالیت بازدارندگی خوبی در برابر HDAC1 و BRD4 نشان دادند. ترکیبات 10-12 اثرات قابل توجه ضد تکثیری در بررسی‌های آزمایشگاهی نشان دادند. ترکیب 12، قوی ترین ترکیب از بین سری مشتقات مورد بررسی Docking با HDAC1 و BRD4 قرار گرفت. بررسی های Docking نشانگر، تطابق کامل فضایی لیگاند با پاکت اتصال هیستون داستیلاز است. داکینگ HDAC1 نشان می دهد که این ترکیب در پاکت HDAC1 به روش مشابه SAHA متصل می شود و برهم کنش های مشابهی را ایجاد می کند. گروه اسید هیدروکسامیک، ترکیب 12 را با شلات کردن یون کاتالیزوری ضروری روی، وارد اکتیوسایت می کند. هیدروکسامت سه پیوند هیدروژنی با H131، Y297 و H132 برقرار می کند(2).



مطالعات مختلفی گزارش شده که در آن بهینه سازی مبتنی بر ساختار مهارکننده های HDAC با اتصال ترکیبات به اکتیوسایت HDLP، با موفقیت انجام شده است. به طور کلی، برای سنجش یکپارچگی ساختاری مدل های اصلاح شده، از شبیه سازی دینامیک مولکولی و ابزارهای مختلف بررسی ساختار پروتئین استفاده می شود. توانایی پیش بینی مدل ها، از طریق مطالعات داکینگ مهارکننده های HDAC براساس هیدروکسامت و بنزآمید، ارزیابی شدند. در مطالعه‌هایی که توسط Schäfer و همکارانش صورت گرفت، از مدل HDAC6 برای Docking یک سری از مشتقات بی آریل و پیریدیل آلانین - هیدروکسامت استفاده شد(3).

نتیجه گیری:

روش های محاسباتی، ابزاری ضروری و قابل اعتبار در دانشگاه و در صنعت هستند که فرآیند کشف و طراحی اپی-داروها را آسان تر می کنند. به طور کلی، روش های مبتنی بر کامپیوتر بر اعتبارسنجی اهداف مولکولی، یافتن هدف های مولکولی و همچنین پیش بینی پروفایل های مناسب، تاثیرگذار می باشند. با وجود مزایای روش های کامپیوتری، چالش های بزرگی نیز وجود دارد که باید بر آن ها غلبه کرد. برای مثال روش های داکینگ، مجموعه ترکیبات را با دقت پیش بینی ضعیفی امتیاز دهی می کند. ثانیاً، الگوریتم های Docking قدیمی، عوامل پیچیده ای مانند انعطاف پذیری، حلالیت، آنتروپی و گنجاندن دینامیک مولکول های آب را به طور کامل نمی توانند در نظر بگیرند. بدین ترتیب، پیش بینی دقیق انرژی اتصال مطلق برهمکنش های لیگاند-پروتئین، بر اساس روش های فعلی دشوار است. در مورد اهداف جدید مانند عوامل اپی ژنتیک که مهارکننده های کمتری برای آن ها تاکنون گزارش شده است، روش های محاسباتی باید با رویکرد های تجربی با هم اعمال شوند. امید است با پیشرفت روش های طراحی دارو مبتنی بر رایانه از جمله روش Docking، بتوان تعدیل گرهای اپی ژنتیکی موثرتری طراحی و سنتز کرد.

رفرنس:

1. Lu, W., et al., Computer-aided drug design in epigenetics. *Frontiers in Chemistry*, 6 .2018: p. 57.
 2.Zhang, Z., et al., Targeting epigenetic reader and eraser: Rational design, synthesis and in vitro evaluation of dimethylisoxazoles derivatives as BRD4/HDAC dual inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 12(26).2016): p. 2931-2935.
 3.Heinke, R., et al., Computer- and structure-based lead design for epigenetic targets. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(19).2011): p. 3615-3605.

مدل های زبانی در خدمت داروسازی!

بخش سه

- استفاده از مدل های زبانی BERT برای تشخیص تداخلات دارو - هدف ✓
- ELECTRA-DTA و کاربرد آن پیش بینی تمایل دارو-هدف ✓
- نقش ProtGPT2 در طراحی پروتئین ✓

فرزانه عارفی نیا، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

رکسانا فارابی، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

۳۰



کشف و توسعه داروهای جدید، گران، وقت گیر و اغلب ناکارآمد است و در طول مسیر با شکست های زیادی همراه است. با استفاده از هوش مصنوعی (Artificial Intelligence)، مدل های زبانی (Linguistic models) چشم انداز پردازش زبان طبیعی (Natural Language Processing) را تغییر داده اند و امکاناتی را برای تغییر توسعه درمان به طور مؤثرتر ارائه می دهند. در اینجا، ما پیشرفت هایی در LM های مجهز به هوش مصنوعی و پتانسیل آنها برای کمک به کشف و توسعه دارو را خلاصه می کنیم. ما فرصت هایی را برای شناسایی هدف LM های مبتنی بر هوش مصنوعی، طراحی بالینی، تصمیم گیری نظارتی و مراقبت دارویی برجسته می کنیم. (2)

اگرچه توجه به داده های omics و سنسج های زیستی تولید شده بر پلتفرم های فناوری بزرگ متمرکز است، داده های مبتنی بر متن همچنان یک منبع اطلاعاتی ارزشمند در فرآیند کشف و توسعه دارو هستند. بنابراین، رویکردها و ابزارهای متعارف مبتنی بر NLP برای کشف اطلاعات پنهان جاسازی شده در چنین اسنادی ایجاد شده است. قابل ذکر است که LM های مجهز به هوش مصنوعی این پتانسیل را دارند که امکانات جدیدی را برای توسعه دارو باز کنند و دوره ای از کشف و توسعه سریع تر، ارزان تر و موثرتر دارو را آغاز کنند. (2)

در طول مراحل پیش بالینی، درک ناقص پاتوفیزیولوژی بیماری های پیچیده یکی از موانع مهم برای شناسایی هدف است. علاوه بر این، مدل های حیوانی ممکن است مکانیسم های اساسی اختلالات انسانی را منعکس نکنند. در طول مراحل بالینی، انتخاب بیمار، استخدام و نظارت یک چالش استراتژیک است. در طول مرحله پس از بازاریابی، توانایی سیستم فعلی برای شناسایی، تفسیر و تجزیه و تحلیل مؤثر و کارآمد سیگنال های ایمنی وجود دارد. علاوه بر این، پیچیدگی در فرآیند ارائه مقررات میتواند ارتباط هماهنگ بین شرکت های دارویی و آژانس های نظارتی را مختل کند. با استفاده از هوش مصنوعی، بسیاری از زیرساخت های LM، به ویژه LM های مبتنی بر ترانسفورماتور، توسعه یافته اند و پتانسیل را در بازیابی اطلاعات، طبقه بندی متن، خلاصه سازی متن و تجزیه و تحلیل احساسات نشان داده اند. قلب LM های مبتنی بر ترانسفورماتور، یادگیری ترتیب به ترتیب (Seq2Seq) از طریق توجه به خود و رمزگذاری موقعیتی است. مدل Seq2seq ترکیبی از رمزگذار و رمزگشا است که هدف آن تبدیل توالی از یک دامنه به دیگری است. معماری های مدل یادگیری عمیق، مانند شبکه عصبی تکرارشونده (Recurrent Neural Network) یا حافظه کوتاه مدت (Short Term Memory)، می توانند برای توسعه رمزگذار و رمزگشا استفاده شوند. رمزگذار این دنباله را به عنوان ورودی در نظر می گیرد و دنباله را در بردارهای حالت داخلی یا بردارهای متنی ترسیم می کند، جایی که خروجی رمزگذار کنار گذاشته می شود.

هوش مصنوعی می تواند نرخ موفقیت در صنعت داروسازی را افزایش دهد و همچنین روند توسعه داروها را سرعت ببخشد که یکی از نتایج آن، صرفه جویی چندین میلیارد دلاری خواهد بود. انتظار می رود هوش مصنوعی بیشترین تاثیر را روی این صنعت در سال ۲۰۲۱ داشته باشد و بالاتر از سایر فناوری ها قرار بگیرد. (3)

LM با استفاده از تکنیک های مختلف آماری و احتمالی، با هدف تعیین احتمال وقوع یک دنباله معین از کلمات در یک جمله می باشد. LM به عنوان یک فرآیند یادگیری انسان مانند نه تنها برای پیش بینی کلمات، بلکه برای درک زبانها عمل می کند علاوه بر این، دانش به دست آمده توسط LM می تواند در جاهای دیگر بکار گرفته شود. این انقلاب نوآورانه NLP را بسیار قدرتمند کرده است. در نتیجه، LM های مبتنی بر هوش مصنوعی استفاده خود را در انواع برنامه های کاربردی دنیای واقعی، مانند چت باتها، ترجمه های خودکار، تجربه مشتری، جمع آوری اخبار مبتنی بر احساسات، و شناسایی زبان ثابت کرده اند. نوآوری ها در فناوری های بیولوژیکی نوظهور، پیشرفت های زیادی در درک ما از علت و پاتوژنز بیماری ایجاد کرده اند. با این حال، کشف و توسعه دارو یک فرآیند زمانبر و پرهزینه باقی می ماند که با نرخ شکست بالا و عدم قطعیت مواجه است. تلاش های قابل توجهی در پالایش، بازنگری و اصلاح فرآیند کشف و توسعه دارویی جدید، با تاکید ویژه بر رویکردهای مبتنی بر داده ها، درمانها، بهبود نتایج بیمار و هزینه های کمتر در حال انجام است. درک بهتر از ویژگی های داده های تولید شده و انواع تجزیه و تحلیلی که می توان انجام داد در درک پتانسیل منابع داده های ارزشمند است.

استفاده از مدل های زبانی BERT برای تشخیص تداخلات دارو- هدف (4)

کشف دارو معمولاً نیازمند کار فشرده است. برای غلبه بر این محدودیت، علاقه‌ای به روش‌هایی وجود دارد که می‌توانند کارایی یافتن ترکیباتی را افزایش دهند که ممکن است از نظر بیوشیمیایی با اهداف خاص تعامل داشته باشند. با انباشته شدن دانش در مورد داروها، اهداف و تعاملات آنها، روش‌های محاسباتی مختلفی برای پیش‌بینی تعاملات احتمالی دارو-هدف (Diffusion Tensor Imaging machine) برای کمک به کشف دارو ایجاد شده‌اند. به طور خاص، روش‌های یادگیری ماشین (learning) عملکرد دلگرم‌کننده‌ای را در پیش‌بینی DTI نشان داده‌اند که برای دریافت داده‌های دارو و پروتئین به عنوان ورودی استفاده می‌شود. داروها مولکول‌های کوچکی با وزن مولکولی کم (>1000 دالتون) هستند و ممکن است یک فرآیند بیولوژیکی را تنظیم کنند. پروتئین‌ها عمدتاً گیرنده‌هایی هستند که سیگنال‌هایی را دریافت و انتقال می‌دهند که ممکن است در سیستم‌های بیولوژیکی ادغام شوند. مدلی که داده‌های ورودی را دریافت می‌کند به DTI‌ها به عنوان یک مسئله طبقه‌بندی نزدیک می‌شود و با استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق، مانند شبکه‌های عصبی عمیق (Deep Neural Networks)، شبکه‌های باور عمیق (Deep Belief Networks)، شبکه‌های عصبی کانولوشنال (Convolutional Neural Networks) پیش‌بینی می‌کند.

مدل های زبانی از پیش آموزش دیده برای تکمیل بسیاری از وظایف پردازش زبان طبیعی (NLP) بهینه هستند. مدل های مبتنی بر ترانسفورماتور در بسیاری از کاربردها عملکرد چشمگیری داشته‌اند. ChemBERT و ProtBERT به ترتیب مدل های زبانی از پیش آموزش دیده برای ترکیبات شیمیایی و پروتئین‌ها هستند. هر دو با استفاده از نمایش‌های رمزگذار دوطرفه از ترانسفورماتورها (BERT) ساخته شدند. ChemBERTa از داده‌های قالب‌بندی شده با سیستم ورودی مولکولی ساده شده (Simplified molecular input line entry system) برای یادگیری اطلاعات ساختاری شیمیایی استفاده می‌کند، در حالی که ProtBERT تلاش می‌کند تا نمایش‌های پروتئین را بر اساس توالی‌های اسید آمینه بیاموزد.

اساساً، مجموعه داده‌هایی که تعاملات پروتئین - پروتئین، دارو - پروتئین یا دارو - دارو را تجزیه و تحلیل می‌کنند،

چند نمونه مدل‌های زبانی مبتنی بر ترانسفورمر که نقش مهمی در اجرای تسک‌های پردازش زبان طبیعی (NLP) دارند:

BERT, OpenAI GPT, XLNet, معماری‌های ALBERT, ROBERTa, ELECTRA, DistillBERT

کاربردهای استفاده از مدل‌های زبانی را که تا به حال در مراحل تحقیق و توسعه دارو صورت گرفته است: (1)

1- مرحله Target identification

اولین و مهم‌ترین گام در فرایند تولید دارو می‌باشد. مدل‌های زبان مبتنی بر هوش مصنوعی در سرعت بخشیدن به شناسایی منشاء بیولوژیکی بیماری کمک می‌کنند. به عنوان مثال تسک شناسایی Biomedical Named Entity Recognition با استفاده از BioBERT و نیز Gene-disease relationship extraction با استفاده از شبکه‌های CNN و attention-based BiLSTM صورت می‌گیرد. همچنین Biomedical text summarization با کمک معماری BERT و الگوریتم‌های خوشه‌بندی به سادگی انجام می‌شود. Drug properties prediction نیز با کمک گرفتن از یادگیری انتقالی و یک شبکه BiLSTM انجام شده است.

2- مرحله Clinical trials

شامل کارآزمایی‌های بالینی می‌شود و نیمی از هزینه و زمان پرخه توسعه دارو صرف این مرحله می‌گردد. با این حال، نرخ شکست بالایی هم در این مرحله وجود دارد. از جمله کاربرد مدل‌های زبانی در اجرای تسک Patient-trial matching استفاده از معماری ClinicalBERT می‌باشد.

3- مرحله Regulatory process

این مرحله شامل بسیاری از قوانین، نظارت و الزامات است که شرکت‌های دارویی را در چگونگی تولید داروهای خود و نیز طراحی آزمایشات بالینی کمک می‌کند. به عنوان مثال ایجاد Biomedical entity normalization با کمک معماری‌های ClinicalBERT و BioBERT موجب صرفه‌جویی بیشتر در زمان می‌شود.

4- مرحله Postmarketing surveillance

به فرایند نظارت پس از فروش و نظارت بر ایمنی دارو پس از رسیدن داروها به بازار اشاره دارد و بخشی اساسی از علم مراقبت دارویی را تشکیل می‌دهد. به عنوان مثال تسک ADR detection (تشخیص عوارض جانبی دارویی) با کمک متد BERT و ClinicalBERT و BioBERT انجام می‌شود.



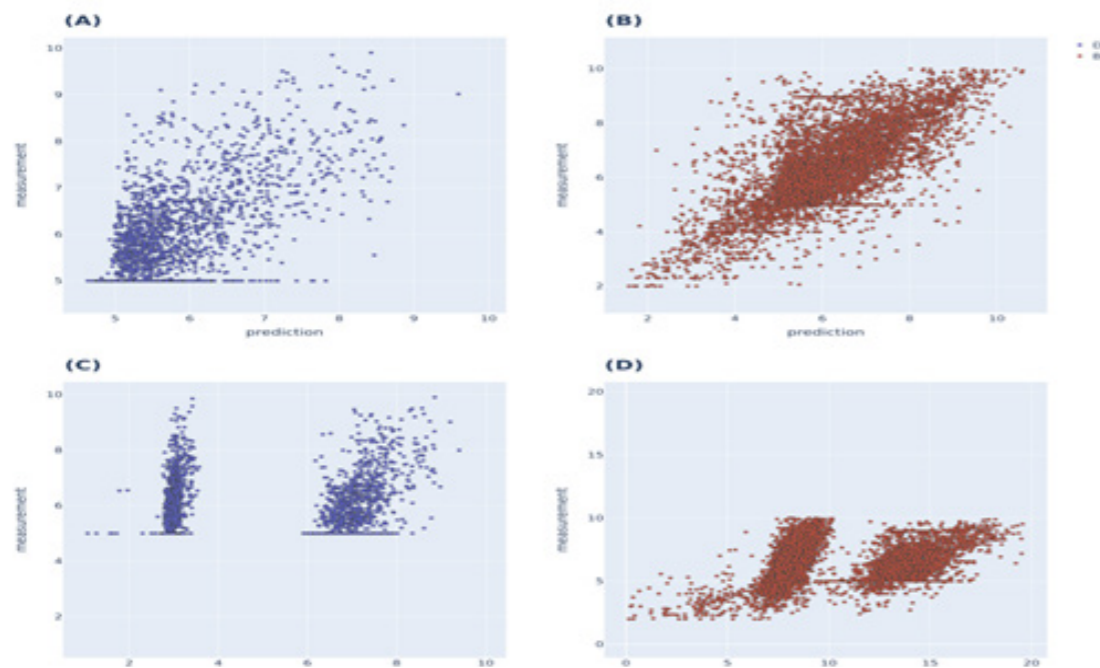
همه به دلیل تفاوت در داده ها، ویژگی های منحصر به فردی دارند. به عنوان مثال، اگر چه BIOSNAP، DAVIS و Binding DB به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته اند، بایوسنپ یک پایگاه داده شبکه است که از ساختار نمودار برای توصیف استفاده می کند. BIOSNAP یک مجموعه داده تعامل دارو-هدف است که حاوی اطلاعاتی درباره ژن ها (یعنی آن هایی که پروتئین ها را کد می کنند) است که توسط داروهای موجود در بازار ایالات متحده هدف قرار می گیرند، و DAVIS مجموعه داده ای است با تمرکز بر کینازها و مهارکننده های آنها، که پروتئین های مهمی هستند. در سیگنال دهی داخل سلولی در نهایت، BindingDB یک مجموعه داده باز است که عمدتاً بر تعامل بین پروتئین هایی که اهداف دارویی نامزد در نظر گرفته می شوند و لیگاندهای دارویی کوچک متمرکز است و دامنه وسیع تری نسبت به دو مجموعه داده دیگر دارد. در میان مدل های مختلف از پیش آموزش دیده مورد استفاده در پردازش زبان طبیعی، مدل ترانسفورماتور زمینه و معنا را با ردیابی روابط در داده های متوالی، مانند کلمات در یک جمله، یاد می گیرد. علاوه بر زبان طبیعی، برای یادگیری روابط بین نشانه ها در داده هایی که به صورت ترکیب متن بیان می شوند، استفاده می شود. به عنوان مثال، یک مدل می تواند اطلاعات شیمیایی را در قالب جمله یاد بگیرد. SMILES یکی از این مدل ها

است. در بین مدل های ترانسفورماتور، BERT عملکرد چشمگیری در طیف وسیعی از کاربردها داشته است. ChemBERTa بر اساس یک مدل RoBERTa است، که با داده های ترکیب شیمیایی در مقیاس بزرگ که در قالب SMILES بیان شده است، از قبل آموزش داده شده است. ProtBert با پیش آموزش یک مدل BERT با استفاده از مجموعه داده های توالی اسید آمینه برای ثبت ویژگی های پروتئین مفید در شکل برداری توسعه داده شد. در یکی از روش ها، ما می توانیم از دو رمزگذار مبتنی بر ترانسفورماتور برای ترکیبات شیمیایی و توالی اسیدهای آمینه برای حل مشکل پیش بینی DTI استفاده کنیم. یک ترانسفورماتور یک توالی ورودی SMILES را برای نمایش اطلاعات ترکیب شیمیایی رمزگذاری می کند و دیگری اطلاعات مفید مرتبط با پروتئین را به شکل برداری از توالی های ترکیبات شیمیایی و پروتئین به عنوان یک بردار [CLS] از لایه بالایی هر ترانسفورماتور گرفته می شود و این بردارها برای پردازش بیشتر و پیش بینی DTI ها به هم متصل می شوند، که می توان از ChemBERTa و ProtBert به ترتیب برای رمزگذاری ترکیبات شیمیایی و توالی اسید آمینه استفاده کرد.

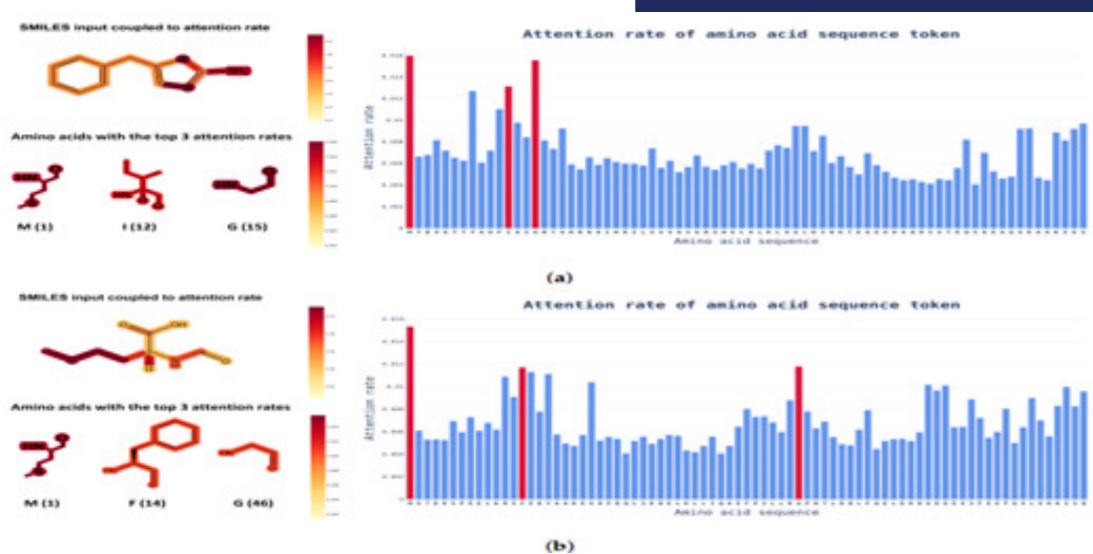
بر اساس شکل 2، می توان تعیین کرد که کدام نشانه ورودی بیشترین تأثیر را بر تصمیمات پیش بینی

با ورودی های SMILES و توالی اسید آمینه در مدل دارد. از دیدگاه بیوشیمیایی، داروها با پروتئین هایی که دارای اتم های بسیار الکترون گاتیو هستند، مانند نیتروژن یا گوگرد بسیار تعامل دارند و اسیدهای آمینه ای که با داروها تعامل دارند نیز

حاوی اتم های بسیار الکترون گاتیو هستند. دانستن اینکه کدام توکن ها تأثیر بیشتری بر DTI دارند می تواند به سرعت بخشیدن به مرحله کشف دارو کمک کند و محققان می توانند دریابند که کدام گروه های عملکردی باید بهبود یابند.



شکل 1. نتایج پیش بینی pKd مدل های MolTrans و FP که به ترتیب با DAVIS و BindingDB آموزش داده شده اند. (هرچه PKd بالاتر باشد، میل ترکیبی دارو هدف بالاتر است)



شکل 2. نمونه هایی از فرمول های ساختاری شیمیایی داروها و پروتئین ها. نوار رنگ در سمت راست نمرات توجه ChemBERTa و ProtBert را نشان می دهد.

در کشف دارو، مولکولی که به پروتئین متصل می‌شود، با اصلاح مولکول از طریق فرآیند بهینه‌سازی سرب پیدا می‌شود. این یک فرآیند تشخیص الگو است که در گذشته توسط انسان انجام شده است و ChemBERTa سعی می‌کند این کار را با استفاده از یک مدل ترانسفورماتور انجام دهد. پیش‌آموزش و گسترش مجموعه داده‌های آموخته شده، پیش‌بینی‌های تعامل

دارو - هدف را بهبود می‌بخشد و همچنین می‌تواند کاربردهایی در زمینه‌های دیگر، مانند فرآیندهای زبان طبیعی پیدا کند. در طول بهینه‌سازی سرب یک دارو، می‌توان قبل از سنتز دارو میل ترکیبی را پیش‌بینی کرد، اگرچه میل ترکیبی بالا همیشه نشان دهنده موثر بودن یک دارو نیست. از این روش می‌توان برای یافتن داروهایی با ساختارهای مشابه اما تمایلات کمی متفاوت استفاده کرد. تصور می‌شود که یادگیری الگوهای پروتئین‌های مختلف در فرآیند غربالگری برای کشف دارو مهم است.

ELECTRA-DTA و کاربرد آن پیش‌بینی تمایل دارو-هدف (5)

تمایل اتصال دارو به هدف (Differential Thermal Analysis) قدرت تعامل دارو - هدف را نشان می‌دهد. بنابراین، پیش‌بینی DTA می‌تواند، به طور قابل توجهی به کشف دارو کمک کند. در یکی از روش‌ها ما می‌توانیم یک چارچوب یادگیری عمیق ELECTRA-DTA، برای پیش‌بینی تمایل اتصال جفت‌های دارو - هدف ارائه کنیم. این چارچوب دارای یک مکانیسم یادگیری بدون نظارت برای آموزش دو مدل تعبیه متنی مبتنی بر ELECTRA، یکی برای اسیدهای آمینه پروتئین و دیگری برای رمزگذاری رشته ترکیبی SMILES است.

علاوه بر این، ELECTRA-DTA از یک بلوک شبکه عصبی کانولوشنال فشرده و تحریک که روی سه لایه کاملاً متصل انباشته شده است استفاده می‌کند تا ویژگی‌های متوالی و فضایی توالی پروتئین و SMILES را برای کار رگرسیون DTA به تصویر بکشد.



یکی از مهم‌ترین مراحل در توسعه داروی جدید یا استفاده مجدد از داروهای موجود، شناسایی و اعتبارسنجی هدف است. جستجوی مستقیم به دلیل تعداد بسیار زیاد ترکیبات شبه دارو و اهداف احتمالی دارویی غیر واقعی است.

اخیراً، با الهام از کاربردهای موفق در حوزه‌های تحقیقاتی مختلف، رویکردهای یادگیری عمیق نیز به شدت در بیوانفورماتیک و شیمی فورماتیک، به ویژه در کشف دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اولین مدل پیش‌بینی DTA مبتنی بر یادگیری عمیق، DeepDTA بود که از سیستم ورودی مولکول ساده شده (SMILES) و یک نمایش یک بعدی از ساختار شیمیایی ترکیب دارو، به عنوان ویژگی‌های دارو استفاده می‌کند. یکی دیگر از مدل‌های یادگیری عمیق جدید برای DeepAfinity، DTA است که داروهایی با SMILES و پروتئین‌هایی با توالی ویژگی‌های ساختاری را نشان می‌دهد.

ELECTRA مبتنی بر ترانسفورماتور از داده‌های آموزشی به طور موثر استفاده می‌کند و عملکرد بهتری را نسبت به BERT نشان می‌دهد.

لایه‌های رمزگذاری ELECTRA که برای نشان دادن هر مولکول استفاده می‌شوند، می‌توانند از دانش ساختار شیمیایی موجود با پیش‌آموزش در پایگاه‌داده PubChem برای استخراج اطلاعات مفید شیمیایی بهره ببرند، و یک اعلان مشابه برای نمایش اسید آمینه رخ می‌دهد. در نهایت، رمزگذاری ELECTRA با نمایشی مرتبط با زمینه را برای توالی‌های پروتئین و ترکیبات SMILES ارائه می‌دهد که می‌تواند تنوع هر اتم یا اسید آمینه را در رشته‌های توالی یاب مختلف مشخص کند.

طراحی ELECTRA-DTA شامل سه مرحله اصلی است:

1. آموزش دو مدل ELECTRA برای رمزگذاری همه اسیدهای آمینه، توالی‌های پروتئین و کاراکترها در SMILES برای ترکیبات به طور جداگانه.
2. رمزگذاری کل توالی ترکیبات و پروتئین‌ها به عنوان ویژگی‌های تانسور.
3. آموزش مدل‌سازی و پیش‌بینی affinity ما باید مدل ELECTRA را با یک پیکره مناسب برای یک کار خاص از قبل آموزش دهیم تا یک لایه رمزگذاری برای دنباله‌های ورودی به دست آوریم ELECTRA، از دو رمزگذار ترانسفورماتور به عنوان کد استفاده می‌کند.

با حمایت بیشتر از مدل ELECTRA از پیش آموزش دیده می‌توان اطلاعات فراوان را استخراج کرد. به طور خلاصه، ELECTRA-DTA بهترین عملکرد را در مقایسه با خطوط پایه و انواع دیگر دارد، که به طور کامل نشان می‌دهد که برای وظایف پیش‌بینی DTA مفید است.

نقش ProtGPT2 در طراحی پروتئین (6)

هدف طراحی پروتئین، ساخت پروتئین‌های جدید سفارشی‌سازی شده برای اهداف خاص است، در نتیجه پتانسیل مقابله با بسیاری از مشکلات زیست‌محیطی و زیست‌پزشکی را حفظ می‌کند. پیشرفت‌های اخیر در معماری‌های مبتنی بر ترانسفورماتور، اجرای مدل‌های زبانی را قادر به تولید متن با قابلیت‌های انسان‌مانند کرده است. در اینجا، با انگیزه این موفقیت، ProtGPT2 را توصیف می‌کنیم، ProtGPT2 یک مدل زبان آموزش دیده در فضای پروتئینی است که دنباله‌های پروتئینی de novo را با پیروی از اصول طبیعی تولید می‌کند. پروتئین‌های تولید شده تمایلات اسید آمینه طبیعی را نشان می‌دهند، در حالی که پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهد که 88 درصد از پروتئین‌های تولید شده توسط ProtGPT2 کروی و در راستای توالی‌های طبیعی هستند. جستجوهای توالی حساس در پایگاه‌های داده پروتئین نشان می‌دهد که توالی‌های ProtGPT2 از فاصله دوری با توالی‌های طبیعی مرتبط هستند، و شبکه‌های بیشتر نشان می‌دهند که ProtGPT2 در حال نمونه برداری از مناطق ناشناخته فضای پروتئین است. پیش‌بینی AlphaFold توالی‌های ProtGPT2 با ساختارهای غیر ایده‌آل را به خوبی

با تجسم‌ها و حلقه‌های بزرگ به دست می‌دهد و توپولوژی‌هایی را نشان می‌دهد که در پایگاه‌های داده ساختار فعلی ثبت نشده‌اند. ProtGPT2 توالی‌ها را در عرض چند ثانیه تولید می‌کند و به صورت رایگان در دسترس است. تشابهات بین توالی پروتئین و زبان انسان مدت‌هاست که توسط ما و دیگران ذکر شده است. توالی‌های پروتئین را می‌توان به عنوان ترکیبی از یک حروف الفبای شیمیایی تعریف شده و اسیدهای آمینه طبیعی توصیف کرد و مانند زبان‌های انسانی، این حروف برای تشکیل عناصر ساختاری ثانویه («کلمات») قرار می‌گیرند، که برای تشکیل دامنه‌ها («جملات») جمع می‌شوند که یک عملکرد («معنا») را بر عهده می‌گیرند. یکی از جذاب‌ترین شباهت‌ها این است که توالی‌های پروتئینی، مانند زبان‌های طبیعی، اطلاعات کاملی دارند: آنها ساختار و عملکرد را کاملاً به ترتیب آمینواسید خود با کارایی فوق‌العاده ذخیره می‌کنند. با پیشرفت‌های خارق‌العاده در زمینه NLP در درک و تولید زبان با قابلیت‌های تقریباً انسانی، ما فرض کردیم که این روش‌ها درجه جدیدی را برای نزدیک شدن به مشکلات مرتبط با پروتئین از طریق توالی به تنهایی، مانند طراحی پروتئین، باز می‌کنند.



اگرچه توالی‌های پروتئین و زبان‌های انسانی بی‌شابهت نیستند، مشابهت‌های آن‌ها به کارگیری NLP را تحریک کرده است.

روش‌هایی برای حل مشکلات تحقیقات پروتئین برای دهه‌ها، در جهت کارهای مختلفی مانند تشخیص شباهت ساختاری یا پیش‌بینی پایداری استفاده شده‌اند. مجموعه قابل توجهی از مدل‌های زبانی نظارت شده و اعمال شده بر روی مولکول‌های زیستی موجود است. چندین مدل مبتنی بر ترانسفورماتور، مانند، TCR-BERT، epiBERT، ProteinBERT، ESM، ProtTrans، داده‌اند که بسیار رقابتی با روش‌های دیگر هستند. بیشتر این مدل‌ها از معماری‌های BERT-like استفاده می‌کنند و اهداف آموزشی رمزگذاری خودکار را حذف می‌کنند، یعنی برای خراب کردن نشانه‌های ورودی و تلاش برای بازسازی جمله اصلی، از قبل آموزش داده شده‌اند. مستقیم‌ترین کاربرد این مدل‌ها تعبیه توالی است.

در اینجا، ما ProtGPT2 را معرفی می‌کنیم، یک مدل ترانسفورماتور اتورگرسیو با 738 میلیون پارامتر که قادر به تولید توالی‌های پروتئین de novo به روشی با توان بالا است. ProtGPT2 پس از آموزش روی حدود 50 میلیون توالی بدون حاشیه نویسی، که کل فضای پروتئین را در بر می‌گیرد، زبان پروتئین را به طور موثر یاد گرفته است. ProtGPT2 توالی‌های پروتئینی با آمینو اسید و تمایلات بی‌نظمی هم‌تراز با توالی‌های طبیعی تولید می‌کند در حالی که از نظر تکاملی از فضای پروتئین فعلی فاصله دارد. پیش‌بینی ساختار ثانویه 88 درصد از توالی‌ها را به صورت کروی، مطابق با پروتئین‌های طبیعی، محاسبه می‌کند. نمایش فضای پروتئین نشان می‌دهد که توالی‌های ProtGPT2 با گسترش ابرخانواده‌های طبیعی، نواحی تاریک فضای پروتئین را کشف می‌کنند. توالی‌های تولید شده، پایداری‌های پیش‌بینی شده و خواص دینامیکی شبیه به هم‌تایان طبیعی خود را نشان می‌دهند. از آنجایی که ProtGPT2 قبلاً آموزش داده شده است، می‌توان از آن برای تولید توالی در ایستگاه‌های کاری استاندارد در عرض چند ثانیه استفاده کرد یا در مجموعه‌های دنباله‌ای به انتخاب کاربر برای تقویت خانواده‌های پروتئینی خاص، بیشتر تنظیم شود. از آنجایی که طراحی پروتئین پتانسیل بسیار زیادی برای حل

مشکلات در زمینه‌های مختلف از زیست پزشکی گرفته تا علوم زیست محیطی دارد، ما معتقدیم که ProtGPT2 یک پیشرفت به موقع به سمت مهندسی و طراحی پروتئین با توان بالا است. توالی‌های ProtGPT2 پروتئین‌های کروی را کد می‌کنند. نتایج نشان می‌دهد که ProtGPT2 توالی‌هایی را تولید می‌کند که شبیه حوزه‌های کروی است که محتوای ساختار ثانویه آن با موارد موجود در فضای طبیعی قابل مقایسه است.

توالی‌های ProtGPT2 مشابه و در عین حال دور از توالی‌های طبیعی هستند. پروتئین‌ها در طول تکامل از طریق جهش‌های نقطه‌ای و همچنین تکرار و نو ترکیبی بسیار متنوع شده‌اند. با این حال، با استفاده از مقایسه توالی‌ها، می‌توان شباهت‌های بین دو پروتئین را حتی زمانی که توالی‌های آن‌ها به طور قابل توجهی واگرا شده است، تشخیص داد. متعجب کننده است که دنباله‌های ProtGPT2 چقدر با توالی‌های طبیعی مرتبط هستند. ProtGPT2 به طور موثر دنباله‌هایی را تولید می‌کند که از فاصله دوری با توالی‌های طبیعی مرتبط هستند، اما نتیجه حفظ و تکرار نیستند. در نهایت ProtGPT2 ساختارهای مرتب‌شده را تولید می‌کند.

ProtGPT2 ساختارهای all- β تا شده خوبی را تولید می‌کند، که علیرغم پیشرفت‌های چشمگیر اخیر، برای مدت طولانی بسیار چالش برانگیز باقی مانده‌اند. ProtGPT2 همچنین پروتئین‌های غشایی را تولید می‌کند که به دلیل چالش‌های موجود در تعیین ساختار درون غشاء و خصوصیات آزمایشی پر زحمت، یک هدف دشوار برای طراحی پروتئین است. علاوه بر این، ProtGPT2 همچنین توپولوژی‌هایی را که قبلاً گزارش نشده بود تولید می‌کند.

با این وجود، احتمالاً قابل توجه‌ترین ویژگی دنباله‌های ProtGPT2 انحراف بسیار زیاد آنها از تمام ساختارهای جدید طراحی شده قبلی است که اغلب دارای توپولوژی‌های ایده‌آل با حلقه‌ها و حداقل عناصر ساختاری هستند. پروتئین‌های De novo این مزیت را دارند که تاریخچه تکاملی را حمل نمی‌کنند و بنابراین به‌عنوان داربستی برای تقریباً هر عملکردی قابل قبول هستند، اما در عمل، فقدان تجسم‌ها و حلقه‌های طولانی‌تر طراحی شکاف‌ها، سطوح و حفره‌ها را که برای برهمکنش ضروری هستند، مختل می‌کند.





به نظر می‌رسد ProtGPT2 موقعیت‌های اتصال را در توالی‌های تولید شده، با وجود هویت‌های پایین، حفظ می‌کند.

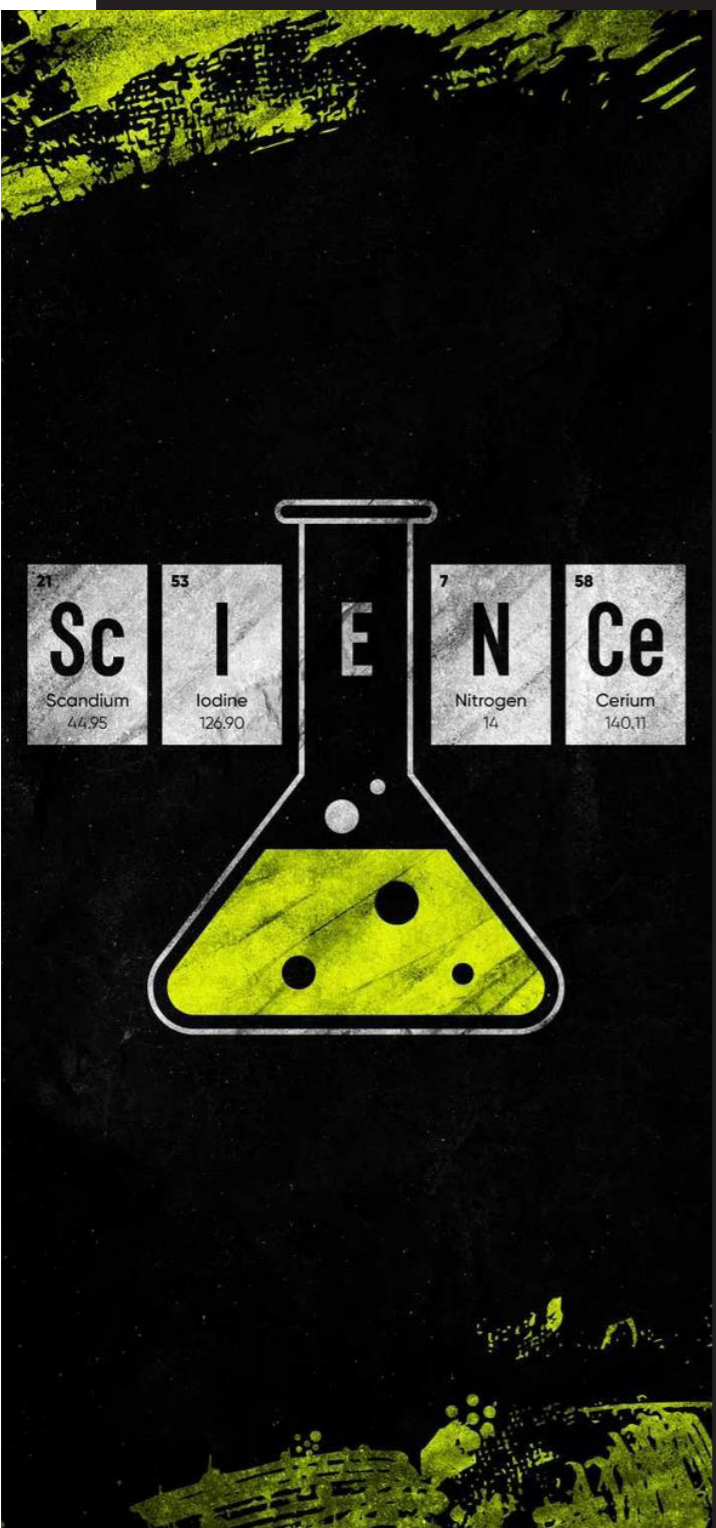
جمع بندی (6)

طراحی پروتئین‌های نو با استفاده از روش‌های هوش مصنوعی در ۲ سال گذشته موفقیت‌های باورنکردنی داشته است. با انگیزه پیشرفت‌های بی‌سابقه در NLP ما یک مدل زبان مولد، ProtGPT2 را توضیح دادیم که به طور موثر زبان پروتئین را یاد گرفته است. ProtGPT2 می‌تواند توالی‌هایی را تولید کند که از فاصله دوری با فضاهای طبیعی مرتبط هستند و ساختارهای آنها شبیه به فضای ساختاری شناخته شده، با ساختارهای پیچیده غیر ایده‌آل است. از آنجایی که ProtGPT2 در کل فضای توالی آموزش داده شده است، توالی‌های تولید شده توسط این مدل می‌توانند از هر ناحیه، از جمله پروتئوم تاریک و مناطقی که به طور سنتی در زمینه طراحی پروتئین بسیار چالش برانگیز در نظر گرفته می‌شوند، مانند ساختارهای α - β و پروتئین‌های غشایی نمونه برداری کننده. روی هم قرار دادن بصری پروتئین‌های ProtGPT2 با ساختارهای پروتئینی طبیعی مرتبط با فاصله دور

نشان می‌دهد که ProtGPT2 همچنین تعیین‌کننده‌های عملکردی را جذب کرده است، و تعاملات پیوند لیگاند را حفظ می‌کند. از آنجایی که طراحی پروتئین‌های مصنوعی می‌تواند بسیاری از مشکلات زیست پزشکی و زیست محیطی را حل کنند، ما پتانسیل فوق العاده‌ای را در مدل زبان پروتئین خود مشاهده می‌کنیم. طرح‌های ProtGPT2 بدون نیاز به آموزش بیشتر در یک ایستگاه کاری استاندارد، در عرض چند ثانیه با پروتئین‌های کروی سازگار می‌شوند. ProtGPT2 غربالگری برای پروتئین‌هایی با شباهت به پروتئین‌های طبیعی را به منظور بهبود، تنظیم دقیق یا تغییر عملکرد بیوشیمیایی خاص یک پروتئین طبیعی، فعال می‌کند. غربالگری در مقیاس بزرگ کتابخانه‌ای پروتئینی طراحی شده توسط ProtGPT2 ممکن است، پروتئین‌هایی را با چین‌هایی شناسایی کند که در پایگاه‌های داده‌های ساختاری و عملکردها دستگیر نشده‌اند. ProtGPT2 به سمت طراحی و تولید پروتئین کارآمد گام برداشته و زمینه را برای مطالعات تجربی آینده برای بررسی پارامترهای ساختاری و عملکردی پروتئین‌های طراحی شده و کاربردهای بعدی آنها در دنیای واقعی فراهم می‌کند.

رفرنس :

1. فائزه اسد بیگی drug discovery today , Elsevier, November 2021
2. Zhichao Liu ,Ruth A. Roberts ,Madhu Lal-Nag,Xi Chen ,Ruili Huang ,Weida Tong , AI-based language models powering drug discovery and development. ELSEVIER, Number 11 d November 2021 , volume 26
3. هوش مصنوعی صنعت داروسازی و فرایند کشف داروها را متحول می‌کند، هوش مصنوعی در صنعت داروسازی / <http://afrainnovation.com/%D%87%9D%88%9D%8B>, 10 سپتامبر 2022
4. Hyeunseok Kang,Sungwoo Goo, Hyunjung Lee, Jung-woo Chae,Hwi-yeol Yun, and Sangkeun Jung, Fine-tuning of BERT Model to Accurately Predict drug-target interaction .MDPI, August 2022
5. Junjie Wang,NaiFeng Wen ,Chunyu Wang ,Lingling Zhao ,and Liang Cheng , ELECTRA-DTA: a new compound-protein binding affinity prediction model based on the contextualized sequence encoding,Journal of Cheminformatics,2022
6. Noelia Ferruz,Steffen Schmidt ,& Birte Höcker , ProtGPT2 is a deep unsupervised language model for protein design.nature communications , 27 July 2022



کارآزمایی بالینی چیست؟ و برای چیست؟

بخش چهارم

✓ طراحی کارآزمایی بالینی

✓ ملاحظات اخلاقی

✓ فرق بین کوهورت و کارآزمایی بالینی

✓ رضا محمدزاده ماکونی، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

✓ سما هاشمی، دانشجوی ورودی ۱۴۰۰ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۴۰

کارآزمایی بالینی چیست؟ تعریف کارآزمایی بالینی براساس منابع مختلف متفاوت است، در ادامه تعریف کارآزمایی بالینی را از منابع مختلف می‌خوانیم. انستیتو ملی آمریکا کارآزمایی بالینی را به این شکل تعریف می‌کند: استفاده از مورد انسانی برای مداخله‌ی درمانی (ثبات نام این افراد باید آگاهانه و به طور موثر انجام بگیرد) که نتایج این مداخله‌ی درمانی در انسان اندازه‌گیری می‌شود و انتظار نتایج زیستی یا رفتاری در این افراد وجود دارد. کارآزمایی بالینی محدوده وسیعی را شامل می‌شود، مانند سوالاتی که بتوان با متدهای زیر جواب داد: mechanistic, xploratory-developmental, pilot-feasibility interventional, or behavioral

به تعبیر دیگری می‌توان کارآزمای بالینی را بدین شکل تعریف کرد: کارآزمایی بالینی نوعی پژوهش تجربی و قوی‌ترین نوع پژوهش برای اثبات رابطه علت و معلولی بین مداخله درمانی و درمان است. به‌طور کلی در کارآزمایی بالینی، افرادی که وارد پژوهش می‌شوند، به‌صورت تصادفی حداقل به دو گروه تقسیم می‌شوند: یک گروه در معرض مداخله درمانی مورد پژوهش قرار می‌گیرند و گروه دیگر به‌عنوان گروه شاهد، یا در معرض هیچ‌گونه مداخله‌ای قرار نمی‌گیرند، یا در معرض مداخله درمانی استاندارد قرار می‌گیرند. درنهایت، نتایج مداخله با مقایسه دو گروه ارزیابی می‌شود. چنانچه پژوهش‌های تجربی روی انسان انجام گیرد، به آن کارآزمایی بالینی می‌گویند که امروزه به‌عنوان قوی‌ترین روش علمی



طراحی کارآزمایی بالینی

چگونه پرسش مناسب کنیم؟ شاید در ظاهر این آسان‌ترین کار برای شروع یک کارآزمایی بالینی به نظر برسد ولی در حقیقت یک چالش بسیار مهم در طراحی یک کارآزمایی بالینی به شمار می‌رود که حتی ممکن است تحقیق را در همین مرحله متوقف کند. اولین کار در طراحی یک کارآزمایی بالینی طراحی پرسشی است که می‌خواهید به آن پاسخ دهید، بخشی از طراحی پرسش ارائه‌ی یک review با ادبیات جامع و قابل فهم و همچنین جستجو و مطالعه‌ی کارآزمایی‌های بالینی مرتبط حاضر است. خیلی مهم است که توجه

داشته باشیم پرسشی که طراحی می‌کنیم اساس کار ما در مراحل بعد و کل کارآزمایی بالینی خواهد بود. در این پرسش نه تنها محقق بلکه کسانی که محقق قصد دارد تا مجاب به همکاری در این تحقیق بکند را نیز باید علاقه مند و جذب به همکاری کرد(مثل کسانی که می‌خواهند در این کارآزمایی شرکت کنند، شرکت های بیمه، شرکت های داروسازی و ...). اگر پاسخ این پرسش مشخص کند که چرا این مطالعه مهم است، نحوه‌ی انجام مطالعه و جزئیات مربوطه نیز در ادامه مشخص خواهند شد. در حقیقت پرسش و نظریه باید چهارچوب طراحی و انجام کارآزمایی بالینی

باشد. (1)

بعد از اینکه طرح یا کانسپت کارآزمایی بالینی مشخص شد، باید دید که آیا مفهوم جمله با مسیر و جزئیات مشخص شده همخوانی دارد یا نه که این کار توسط گروهی از محققین انجام می‌شود. اگر مفهوم پرسش و نظر گروه همخوانی نداشته باشد ممکن است مطالعه متوقف شود. پس می‌توان گفت حضور یک محقق آگاه به مراحل کارآزمایی بالینی در روند طراحی کارآزمایی بالینی جدید برای محققین تازه‌کار بسیار مهم می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی:

اگر پرسشی که مطرح شده قبلا راه حل درمانی با سمیت کم

دارد، از لحاظ اخلاقی درست نیست که یک روش جدید که جواب غیر قطعی با سمیت بالا دارد روی انسان آزمایش شود. باید قبل از انجام کارآزمایی بالینی به این سوالات پاسخ داده‌شود: آیا منجر به تغییر عمده روش درمانی حال حاضر می‌شود؟ آیا برای بیماران سودمند خواهد بود؟ آیا بیماران در صورتی که درمان با داروی جدید ناموفق باشد در معرض ریسک قرار خواهند گرفت؟ آیا اثر بیماری قابل ملاحظه‌ای با روش درمانی جدید مشاهده می‌شود؟ آیا از لحاظ اخلاقی آسیب جدی در این کارآزمایی یا کارآزمایی‌های بعدی به وجود خواهد آورد؟ (1) ملاحظات اخلاقی بیشتری نیز باید در صورتی که حیوانات مورد تست قرار می‌گیرد، رعایت شود.

هر کارآزمایی بالینی چهار مرحله جداگانه دارد: گام نخست

اولین گام برای آزمودن اثر درمانی جدید در انسان همین مرحله است. در این مرحله، تنها ایمنی محصول جدید بررسی می‌شود تا مشخص شود که آیا باعث ایجاد عوارض جانبی شدید و خطرناک می‌شود یا نه. این مرحله از پژوهش‌های بالینی درباره افراد سالم انجام می‌گیرد و اصلاً به اثرات درمانی دارو نمی‌پردازد. جمعیت مورد پژوهش (حجم نمونه) نیز بسیار محدود است. گام دوم

در این گام، بهترین روش مصرف داروی جدید (مثلاً به‌صورت خوراکی یا تزریقی) و بهترین دوز مؤثر آن بررسی می‌شود. بدین ترتیب که در گروه‌های درمانی مورد پژوهش، دوزهای متفاوتی از دارو را استفاده



رفرنس:

1. Kukreja JB, Thompson IM Jr, Chapin BF. Organizing a clinical trial for the new investigator. *Urol Oncol*. 339-336:(5)37;2019. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.017

2. Josefin Eklöf, Imane Achir Alispahic, Pradeesh Sivapalan, Torgny Wileke, Niels Seersholm, Karin Armbruster, Jakob Lyngby Kjærgaard, Mohamad Isam Saeed, Thyge Lynghøj Nielsen, Andrea Browatzki, Rikke Holmen Overgaard, Camilla Sund Fenlev, Zitta Barella Harboe, Helle Frost Andreassen, Therese Sophie Lapperre, Lars Pedersen...

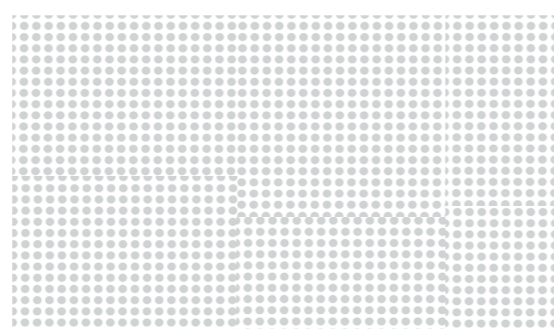
Citation: *Trials* 23:817 2022
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles>

3. Michael Abramson and carol hodgson, clinical trials and cohort studies , medicine nursing and health sciences , Monash.edu

4. anna dirienzo , famous clinical trials through the ages , gopraxis , www.gopraxis .com

5. The aspre project , aspre , aspre.org .

6. group of writers , Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly , *nejm*, *nejm.org*



روش برای پیدا کردن روش درمانی جدید برای بیماری یا شرایط خاص و همچنین سمیت یا کارایی یک روش است. هر چند هر دو مطالعه می تواند گروه آزمایش بزرگ یا کوچک و مدت مطالعه کوتاهی یا طولانی داشته باشد. (3) در بین سال های 2000 تا 2018 حدود 280000 کارآزمایی بالینی در جهان انجام شده، درحالیکه بیشتر آنها تاثیر خاصی نداشتند. (4) درحالیکه، کارآزمایی بالینی به خاطر تاثیر زیادی که روی سلامت انسان با تغییر روش های درمانی داشته است معروف شده است. در ادامه مثالی از کار آزمایی های معروف را خواهیم دید:

در مطالعه ای که به ASPREE معروف است تلاش بر این بود که در جمعیت هدف بالای 70 سال، طول عمر بدون بیماری را افزایش دهند برای این کار به جمعیت هدف دوز پایین آسپرین را به صورت خوراکی و روزانه دادند. در این مطالعه که از سال 2010 تا 2017 ادامه داشت حدود 19 هزار نفر سالخورده شرکت کردند که در ثبت نام مشکل قلبی عروقی، دمانس یا مشکل حرکتی آشکاری نداشتند. (5) در بررسی این مطالعه بعد از 4.7 سال مشخص شد که دوز پایین آسپرین تاثیر مشخص بیشتری از پلاسیبو نداشت. (6) این مطالعه دو سوکور، رندوم و کنترل پلاسیبو بود.

گام سوم

در این بخش، برای مقایسه نتایج درمانی بیماران تحت درمان جدید با بیماران تحت درمان استاندارد، تحقیقی انجام می گیرد. اصولاً این پژوهش فقط زمانی به مرحله سوم می رسد که در مراحل اول و دوم موفق عمل کرده باشد. در گام سوم پژوهش های بالینی ممکن است صدها نفر شرکت کرده باشند. در نهایت، سازمان غذا و دارو بر پایه نتایج حاصل از این مرحله پژوهش به همراه نتایج آزمایش های قبلی، این دارو را تأیید و در فهرست رسمی دارویی کشور ثبت می کند. بدین ترتیب، با صدور مجوز سازمان، این دارو وارد بازار می شود.

گام چهارم

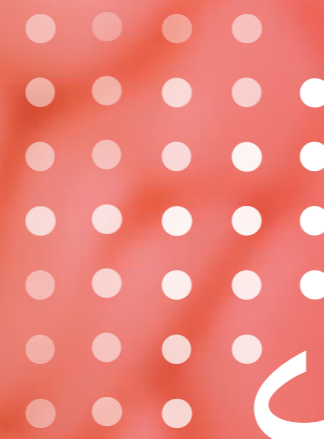
همه پژوهش های پس از ورود دارو به بازار، در این مرحله جای می گیرند؛ چه با هدف گردآوری اطلاعات بیشتر در زمینه ایمنی دارو در زمان مصرف آن در جمعیتی بسیار بیشتر و در دوره زمانی طولانی تر و چه برای دستیابی به اطلاعاتی درباره دیگر اثرات درمانی دارو و سایر موارد مصرف آن. (2)

فرق بین کوهورت و کارآزمایی بالینی

کوهورت و کارآزمایی بالینی دو مطالعه ای خیلی نزدیک به هم هستند که مفهوم مشابه اما کلیات متفاوت دارند. کوهورت یک مطالعه است که در آن گروهی از مردم در طول زمان تحت مشاهده قرار می گیرند تا ارتباط بین یک بیماری خاص و متغیرهای مختلف یا ریسک فاکتورهای آن پیدا شود. درحالیکه کارآزمایی بالینی یک



می کنند تا در نهایت، بهترین دوز دارو با بیشترین اثرات درمانی و کمترین عوارض جانبی مشخص شود.



Aducanumab

دارویی امیدبخش اما جدال بر انگیز

بخش پنجم

- ✓ اثر Aducanumab بر آلزایمر
- ✓ مکانیسم عمل Aducanumab
- ✓ عوارض جانبی و ریسک فاکتورها

✓ طاهر صادقیان، دانشجوی ورودی ۹۷ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

✓ رضا محمد زاده ماکویی، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

✓ سما هاشمی، دانشجوی ورودی ۱۴۰۰ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

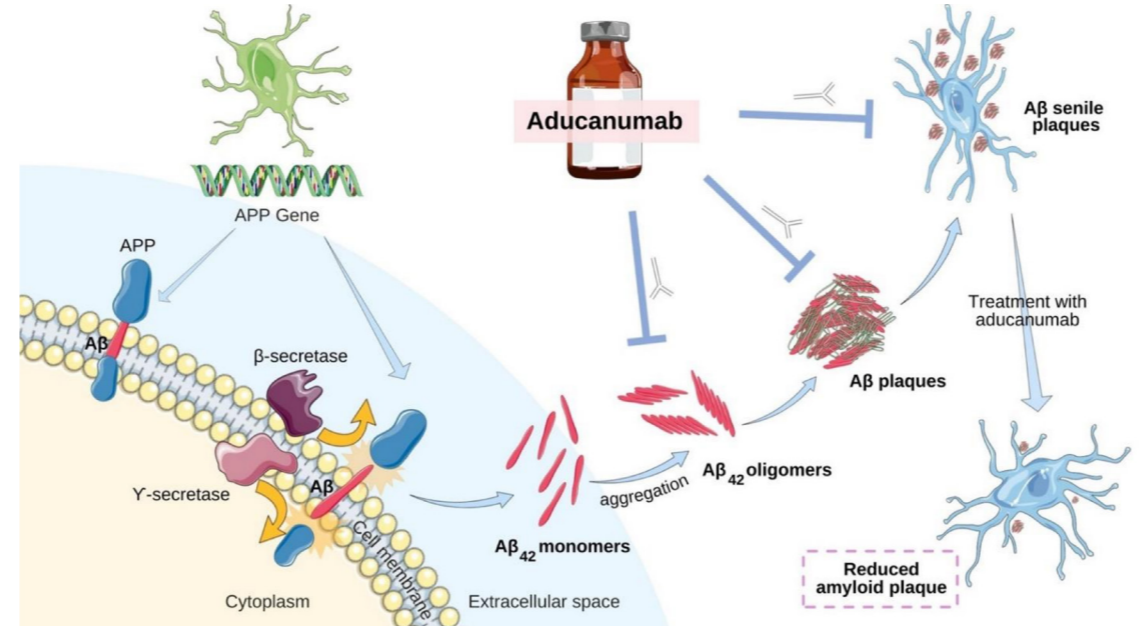




بیماری آلزایمر شایع ترین نوع دمانس (اختلال شناخت و حافظه) با شروع تدریجی و پیشرفت مداوم است که به مرور حافظه و توانایی های ذهنی دیگر مانند تفکر، استدلال و قضاوت فرد را تحت تأثیر قرار می دهد و فرد را در انجام وظایف روزانه زندگی با مشکل مواجه می کند.

آلزایمر عامل اصلی زوال عقل در میان بیماران در سطح جهان محسوب می شود. بیشتر از 6 میلیون نفر در آمریکا از این بیماری رنج می برند که در نهایت ششمین عامل مرگ در آمریکا معرفی شده است و در ایران نیز این بیماری هر 7 دقیقه یک نفر را درگیر می کند و بر اساس آمار 700 هزار نفر در ایران مبتلا به این بیماری هستند که انتظار می رود تعداد بیشتر از این باشد. پس طبیعتاً هر دارویی که در این بیماری اثرگذار باشد از اهمیت خاصی برخوردار است. (1)

هفتم ژوئن 2021 یک روز به یاد ماندنی برای جامعه آلزایمری بود. Aducanumab با نام تجاری Aduhelm توسط FDA تاییدیه مصرف گرفت. اهمیت این عمل زمانی معلوم می شود که بدانیم FDA آخرین بار در سال 2003، یعنی 18 سال



پیش، برای آلزایمر تاییدیه داده بود. آدوکانومب دارویی است که برای درمان بیماری آلزایمر استفاده می شود و پاتولوژی بیماری آلزایمر را هدف می گیرد. مکانیسم عمل این دارو بصورت مونوکلونال آنتی بادی بر علیه تجمع های محلول و غیر محلول آمیلوئید بتا است. آدوکانومب انواع پلاک های آمیلوئید بتا، که در مغز مبتلایان به آلزایمر تجمع می یابند را مورد هدف قرار می دهد تا از ایجاد آنها بکاهد، که به طور منطقی به کاهش بالینی زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر منجر می شود. حذف پلاک آمیلوئید بتا همچنین ممکن است به سایر فرآیندهای مغز

شما مثل حافظه، تفکر، یادگیری و رفتارهای مهم کمک کند تا کارآمدتر عمل کنند. (3)

شرکت داروسازی Biogen داروی «آدوکانومب» را با کمک شرکت ژاپنی Eisai تولید کرده است. دارویی گران که شرکت تولید کننده، هزینه مصرف سالانه این دارو را، 56000 دلار تخمین می زند.

Aducanumab، اولین دارویی است که توانایی قابل توجهی برای مقابله با پلاک های آمیلوئیدی مغز نشان می دهد که رسوب آنها در مغز از علائم بارز بیماری آلزایمر است.

دو مطالعه بزرگ شواهد متناقضی راجع به اینکه آیا



این درمان باعث بهبود حافظه و تفکر می شود، ارائه داده اند. در واقع، هیأتی از مشاوران متخصص FDA در ماه نوامبر توصیه کرده بودند که آژانس، این دارو را تأیید نکند.

FDA جنجال ها و تناقضات پیرامون این دارو و توجه ویژه جامعه بیماران آلزایمر و برخی متخصصان برای تایید این دارو را پذیرفته و مدنظر قرار داده است.

در واقع، آژانس غذا و دارو تصمیم گرفت Aduhelm را در مسیر تأیید سریع FDA قرار دهد، این امر به منظور سرعت بخشیدن به در دسترس قرار گرفتن درمان های بالقوه با ارزش برای بیماران مبتلا به بیماری های جدی است، حتی اگر هنوز در مورد فواید آن اطمینان کافی وجود نداشته باشد. پاتریزیا کاوازونو، مدیر مرکز ارزیابی و تحقیقات دارویی FDA می گوید: «آژانس به این نتیجه رسید که مزایای Aduhelm برای بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر بیش از خطرات این درمان است.»

قبل از این شرکت های بزرگی همچون Pfizer یا Amgen مطالعات خود را در خصوص توسعه ی داروهای نوروساینس متوقف کردند دلیل این کار سختی توسعه ی داروهای موثر بر بیماری های



برای بیمارانشان تجویز نخواهند کرد. آنها معتقدند که اطلاعات پرونده ساخت این دارو مبهم است و حتی اگر واضح و روشن شود، مزایای دارو در بهترین حالت نیز مبهم است و ارزش این مقدار هزینه را ندارد. به نظر می‌رسد باید منتظر ماند تا با ورود دارو به بازار اقبال پزشکان و بیماران به دارو مشخص شود و فواید و مضرات احتمالی خود را در حیطه بالینی آشکار کند.

دو آزمایش بالینی برای ارزیابی اثربخشی، عوارض جانبی، بی‌خطری و چگونگی استفاده از این دارو نیز انجام شده است. نتایج یکی از این مطالعات مثبت بود؛ مبنی بر اینکه این دارو باعث کاهش سرعت از دست رفتن تفکر، حافظه و عملکرد بیمار که متوقف کردن آن در آلزایمر غیرممکن است می‌شود. اما نتایج مطالعه‌ی دوم منفی بود. برآیند نتایج بدست آمده به این معنی است که ما هنوز نمی‌دانیم که این دارو موثر است یا نه. اگرچه این دارو به طور مؤثری پلاک‌های آمیلوئید را از مغز پاک می‌کند، اما هنوز مشخص نیست که باعث کند شدن فرایند زوال عقل می‌شود یا خیر. مطالعات بیشتری که احتمالاً سه تا چهار سال به طول خواهد انجامید، برای اطمینان از اثر بخشی این دارو لازم است. بنابراین نتایج آن برای کسانی که امروز باید در مورد استفاده از این دارو تصمیم بگیرند خیلی دیر است.

این دارو برای زوال عقل ملایم نیز اندیکاسیون مصرف دارد و نیمه عمر 24 روزه دارد و به آمینو اسید و پپتیدهای کوچک تر تجزیه می‌شود. قبل از دریافت و تزریق دارو، یک پزشک باید وجود پلاک‌های بتا آمیلوئید در

مغز است ولی ظاهراً قرار دادن داروی Aduhelm در روند تسریع شده‌ی تاییدیه گرفتن توسط FDA می‌تواند شرایط را عوض کند و شرکت‌ها را ترغیب به سرمایه‌گذاری بیشتر در این بخش کند. این گروه در بیانیه‌ی اظهار داشت: "این اولین دارویی است که سیر بیماری آلزایمر را کند می‌کند و این آغاز، آینده کاملاً جدیدی برای درمان آلزایمر است و با داروهای موجود فعلی کاملاً متفاوت است."

اما برخی ابراز می‌کنند که تولیدکنندگان دارو هنوز ثابت نکرده‌اند که مزایای آدوکانوماب بیش از خطرات آن است. در ماه نوامبر سال گذشته، یک کمیته مشورتی از متخصصان پزشکی در FDA رای داد که شواهد نشان نمی‌دهد که این دارو در کاهش سرعت آلزایمر موثر باشد. در واقع، یک مطالعه مهم نشان داده که آدوکانوماب سرعت پیشرفت آلزایمر را کاهش می‌دهد، در حالی که مطالعه دیگر این امر را تایید نکرد. این گروه پس از رأی گیری سال گذشته گزارش داد: "معمولاً برای تایید یک دارو به دو تحقیق بزرگ نیاز دارید که اثرات مثبت دارو را تایید کرده باشد. اما در آن جلسه، FDA از متخصصان خود خواست که فقط بر روی مطالعه مثبت تمرکز کنند و فقط تجزیه و تحلیل داده‌هایی را ارائه داد که به نفع اثرات مفید دارو بودند." (2)

بسیاری از پزشکان و متخصصان آلزایمر معتقدند که به دلیل خطر خونریزی‌های کوچک مغز، هزینه مالی و مزایای نامشخص دارو، حتی در صورت تایید سازمان غذا و دارو، Aducanumab را

مغز بیمار را تأیید کند.

آدوکانوماب به صورت داخل وریدی (IV) که در دو ویال 3ml/300mg و 1.7ml/170mg موجود میباشد (ویال 1.7ml حاوی پلی سوربات 80 میباشد) و از طریق انفوزیون 45 تا 60 دقیقه ای بصورت ماهانه و بر اساس وزن بیمار تجویز می شود طوری که در انفوزیون اول و دوم، 1mg/kg و در انفوزیون سوم و چهارم، 3mg/kg و در انفوزیون پنجم و ششم، 6 mg/kg و دوز نگهدارنده، 10 mg/kg تزریق می شود. باید به این نکته توجه شود که رقیق سازی قبل تزریق انجام شود و قسمت استفاده نشده هم دور انداخته شود. (4)

عوارض جانبی شناخته شده این دارو در 30٪ از افراد تورم برگشت پذیر مغز و در بیش از 10٪ افراد خونریزی های کوچک مغزی است. (4)

برای بررسی عوارض جانبی و تصمیم برای قطع یا ادامه ی درمان بیماران با این دارو از تصویر برداری MRI استفاده می شود، ناهنجاری هایی که در این تصویر برداری ها مشخص می شود به اختصار ARIA-E یا ARIA-H نامیده می شوند. در این ناهنجاری ها افزایش کلیرانس بتا آمیلوئید از بافتها به طرف رگ ها باعث افزایش نفوذ پذیری رگ های مغزی شده که می تواند منجر به ادم و یا میکروهموریج شود.

ریسک فاکتور این دارو افزایش سن و افراد دارای مشکل قلبی- عروقی و حمله قلبی- مغزی و همچنین

دوز دارو است. مطالعاتی در خصوص آسیب کبدی و کلیوی انجام نشده ولی انتظار می رود این دارو حذف کلیوی و متابولیسم کبدی نداشته باشد. تداخلی نیز در تولید مثل حیوانات دیده نشده است و انتظار میرود در انسان هم این گونه باشد هر چند آزمایشات تکمیلی انجام نشده است. (4)

آدوکانومب آنتی بادی شبیه سازی شده انسانی IgG1 است. این آنتی بادی از جفت عبور می کند. مقدار عبور به غلظت سرمی مادری، ساب کلس آنتی بادی، وزن نوزاد و در کل در طول بارداری افزایش پیدا می کند. بیشترین مقدار عبور مربوط به زمان ساخت ارگان های نوزاد است. بر اساس اطلاعات شرکت هنگام درمان باید شیردهی در نظر گرفته شود که ممکن است نوزاد هم مقداری از این دارو دریافت کند. (4)

باید بخاطر داشته باشیم که سایر داروهای مورد تأیید FDA (مانند دونپزیل، گالاتامین و ریواستیگمین)، کنترل فشار خون، انجام ورزش های هوازی، فعالیت اجتماعی، حفظ نگرش مثبت و استفاده از استراتژی های حافظه نیز برای آلزایمر می توانند مفید باشند.

در آخر نویسندگان مقاله، امیدوارند که این دارو برای کاهش آلزایمر و کاهش درد و رنجی که برای بیماران و خانواده های آنها ایجاد می شود، مؤثر باشد.

رفرنس:

1. Pranay Sinha, Joshua A. Barocas, Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price, Sinha P, Barocas JA. Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 18(2022):e12256. doi:https://doi.org/10.1002/trc2.12256
2. سازرمان غذا و داروی آمریکا آدوکانوماب را برای آلزایمر تأیید کرد, *norology*, www.norology.com, accessed 9 October 2022
3. Aducanumab Approved for Treatment of Alzheimer's Disease, *alzheimers association*, www.alz.org, accessed 10 October 2022
4. Treatment of Alzheimer disease, *Uptodate*, www.uptodate.com, accessed: 9 October 2022

سلول ها در درمان بیماری ها

بخش ششم

روش های سلول درمانی ✓

بیماری هایی که با سلول درمان میشوند. ✓

نگاه به آینده ✓

رامین رفیعی دیزجی، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

علی کرباسی، دانشجوی ورودی ۹۹ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ✓

دکتر یاسین پناهی، استادیار پزشکی مولکولی، دپارتمان علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی خوی ✓

۱



چکیده:

استفاده از سلول‌ها برای درمان از اواخر قرن 19 شروع شد و در حال حاضر با سرعت سرسام آوری در حال رشد و تصاحب جایگاه درمان‌های کلاسیک در رفرنس‌ها و گایدلاین‌های پزشکی است. هدف اصلی این روش، درمان بیماری‌هایی است که یا تاکنون درمان مناسبی نداشتند یا کلا درمانی نداشتند. به دلیل اینکه این درمان‌ها در ابتدای راه هستند و کشورها و شرکت‌های انگشت شماری قادر به تولید و تجاری‌سازی و بهره‌مندی از این روش‌های درمانی هستند، قیمت تمام‌شده این درمان‌ها برای بیماران زیاد است. امید است با افزایش مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی در آینده شاهد بهره‌مندی بیماران از این روش‌ها باشیم. در این مقاله به روش‌های رایج سلول‌درمانی به‌طور خلاصه پرداخته شده است و سپس بیماری‌هایی که سلول‌ها توانایی درمان آن‌ها را دارند در 5 دسته خون و انکولوژی، قلب و عروق، اعصاب، چشم پزشکی و غدد پرداخته شده است. در هر دسته به درمان‌های تایید شده توسط FDA اشاره شده است.

کلیدواژه: سلول، سلول درمانی، car T cell

مقدمه:

سلول‌درمانی عبارت است از انتقال سلول‌ها یا مواد حاصل از سلول‌های اتولوگ یا آلوژن به بدن بیمار برای مقاصد پزشکی. سال 1889 بشر شاهد اولین تلاش بشر برای استفاده از سلول در امر درمان بود. در آن سال چارلز ادوارد براون سکوارد برای جلوگیری از پیری، موادی را از بیضه حیوانات استخراج کرد و آن‌ها را به حیوانات دیگر تزریق کرد. امروزه سلول‌درمانی به سرعت پیشرفت می‌کند و



ادامه می‌یابد و چندین مطالعه بالینی و چندین مطالعه برون تن در دست انجام می‌باشد. پیش‌بینی شده است که بازار این روش درمانی از 9.5 میلیارد دلار در سال 2021 به 23 میلیارد دلار در سال 2023 برسد. سلول‌ها در درمان به دو دسته بنیادی و غیر بنیادی تقسیم می‌شوند که یا این سلول‌ها مستقیم و یا با تغییرات ژنتیکی در محیط آزمایشگاه، کشت داده می‌شوند و می‌توانند به روش‌های گوناگونی مثل استفاده موضعی، تزریقی، زیست‌داربست (bio scaffold) یا سیستم‌های بدون داربست در امر درمان استفاده شوند.¹ در حال حاضر بیشتر این روش‌های درمانی در clinical

trial فاز یک و دو به سر می‌برند هر چند تعدادی درمان تایید شده نیز وجود دارد.

1-1 روش‌های سلول‌درمانی بنیادی

چندین نوع سلول بخاطر پتانسیل بالقوه‌شان برای سلول‌درمانی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی (ASCs) از توده سلولی داخلی بلاستوسیست مشتق شده‌اند، پتانسیل تمایز نامحدودی دارند و امکانات بسیار زیادی برای توسعه درمان‌های جدید فراهم می‌کنند. چالش‌های کنونی برای اجرای موفقیت‌آمیز ASCs

در سلول‌درمانی شامل توسعه پروتکل‌های تمایز قوی و قابل تکرار برای به دست آوردن جمعیت‌های خالص مشتقات متمایز است. علاوه بر این، الزامات ایمنی شامل جلوگیری از تشکیل تراتوم (teratoma) و رد ایمنی پس از پیوند، و همچنین ملاحظات اخلاقی است. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) که از سلول‌های سوماتیک مشتق می‌شوند، برداشت شده و برای تولید سلول‌های پرتوان دوباره برنامه‌ریزی می‌شوند.



اولین IPSC ها، از فیروبلاستها پس از معرفی مارکرهای Klf4 و c-Myc, Sox2, 4/Oct3 که در حال حاضر به عنوان «فاکتورهای Yamanaka» شناخته می شوند، مشتق شدند. این سلولها پتانسیل پرتوانی و خودنوسازی را نشان می دهند و از نظر تئوری امکان توسعه درمان شخصی شده بر اساس منبع سلول اتولوگ را فراهم می کنند.

با این حال، پایداری ژنتیکی طولانی مدت و پتانسیل تومورزایی آنها هنوز مشخص نیست. SC های بالغ و جنین از مغز استخوان (Bone marrow)، خون محیطی (Peripheral Blood)، جفت، خون بند ناف (UC)، چربی و سایر بافت های تخصصی جدا می شوند و به عنوان منبع SC های بافتی خاص عمل می کنند. برای تعیین اینکه آیا منابع سلولی خاص در درمان بیماری های خاص سودمندتر هستند، به مطالعات عمیق تری نیاز است.

انواع اصلی SC های بزرگسالان و جنینی که در کاربردهای درمانی آزمایش می شوند عبارتند از: 1-1-1 سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، که سلول های چندتوانی هستند، از BM، PB، UC و چربی جدا شده اند. سلول های بنیادی مزانشیمی طیف وسیعی از فاکتورهای رشد، سیتوکین ها، کموکاین ها، عوامل ضد التهابی و رگ زایی ترشح می کنند و دارای عملکردهای تعدیل کننده ایمنی هستند. علاوه بر این، سلول های بنیادی مزانشیمی می توانند تکثیر سلول های بنیادی درون زا را افزایش داده و آنها را در ترمیم بافت مشارکت دهند. سلول های بنیادی مزانشیمی به طور گسترده در مطالعات پیش بالینی و بالینی آزمایش شده اند و به نتایج امیدوارکننده ای در درمان بیماری های قلبی عروقی، آسیب مغزی و نخاعی (Spinal Cord Injury)، سکته مغزی، دیابت، آسیب غضروف و استخوان، بیماری کرون (Crohn's disease) و بیماری پیوند در مقابل میزبان منجر شده اند. Graft Versus Host Disease با این حال، تعدادی از کارآزمایی های بالینی در مراحل پایانی نتوانسته اند به نقاط پایانی اولیه برسند و سرنوشت سلول های بنیادی مزانشیمی پس از تزریق سیستمیک هنوز تا حد زیادی ناشناخته است.

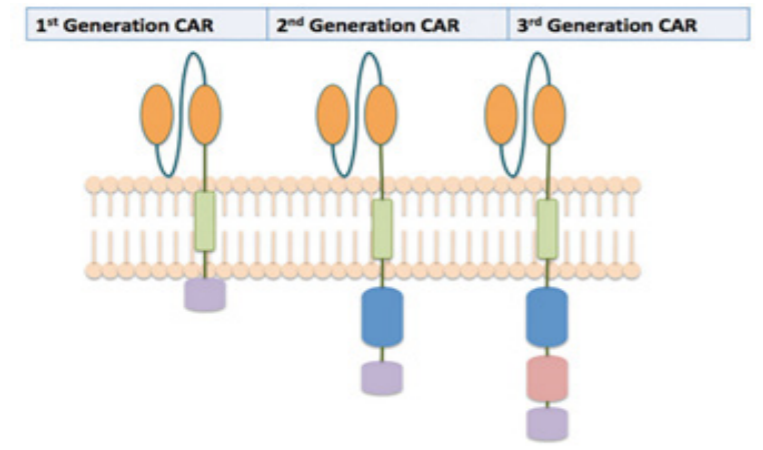
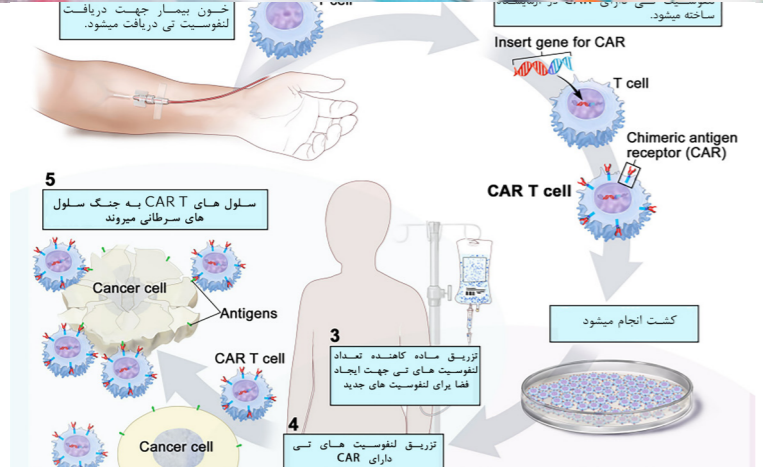
اگرچه به دلیل مشکلات فنی متعدد به میزان محدودی، پتانسیل تکثیر، کیفیت و عملکرد آنها متغیر و محدود است.²

1-2- کارتی سل درمانی

درمان با رسپتور کایمیریک آنتی ژن لنفوسیت T، درمانی جدید مبتنی بر سلول است که به تازگی غوغایی در زمینه درمان با سلول ها به پا کرده است. این روش تاکنون برای سرطان های خونی استفاده شده است و نتایج مثبتی ثبت شده است و چندین مجوز مصرف از سازمان غذا و داروی آمریکا دریافت کرده است.

معرفی CAR T cell therapy به سرعت عرصه درمان در زمینه بدخیمی های لنفوییدی را متاثر ساخت. آگوست 2017 اولین درمان با رسپتور کایمیریک برای بیماری لوسمی لنفوبلاستیک حاد مجوز FDA را اخذ کرد از آن زمان به بعد، چند درمان دیگر مجوز گرفته اند. آخرین درمان تایید شده از این دسته تا زمان نگارش این مقاله، درمان Kymriah (tisagenlecleucel) (Kymriah) بیمارار بزرگسال مبتلا به لنفوم فولیکولار عودکننده یا مقاوم (r/r) می باشد.³

لنفوسیت های T دارای رسپتور کایمیریک آنتی ژن در آزمایشگاه بعد از دریافت خون بیمار و جدا کردن لنفوسیت های T، طی



فرایندی به وسیله رتروویروس یا لنتی ویروس ژن CAR مهندسی ژنتیک شده را وارد لنفوسیت های T می کنند که بعد از کشت در آزمایشگاه به بیمار تزریق می شوند.⁴ شکل (شماره یک) مراحل درمان با CAR T cell را به طور خلاصه نشان می دهد. CAR های نسل اول از سه دومین شناسایی کننده آنتی ژن، دومین داخل غشایی، و دومین مشتق از CD-3 به عنوان فعال کننده لنفوسیت تشکیل شده بود. امروزه تمام درمان های تایید شده نسل دوم هستند که علاوه بر سه دومین نسل اول، یک دومین کورسپتور هم دارند. نسل سوم یک دومین کورسپتور اضافی نیز دارد.⁵ (شکل شماره 2)



۲- بیماری‌هایی که با سلول‌ها درمان میشوند

۱-2: بیماری‌های خون

حوزه بیماری‌ها و بدخیمی‌های خونی وسیع‌ترین حوزه‌ای است که در حال حاضر سلول‌ها با مجوز سازمان‌های مسئول در این حوزه در پروسه درمان بیماران استفاده میشود. در این بیماری‌ها هم استفاده از فرآورده‌های حاوی سلول‌های بنیادی مخصوصا سلول‌های بنیادی جفت مثل ALLOCORD، CLEVCORD و ... برای طیف وسیعی از اختلالات خونی، هم کارتی سل درمانی مثل KYMRIAH و هم ژن درمانی مجوز مصرف سازمان غذا و داروی آمریکا را اخذ کرده‌اند. اخیرا ژن‌درمانی مبتنی بر سلول شرکت بلوبرد Zynteglo (betibeglogene autotemcel) تاییدهی سازمان غذا و داروی آمریکا را کسب کرده‌است. این درمان هم‌اکنون یکی از گران‌ترین درمان‌های تایید شده توسط FDA می‌باشد.⁶

۱-1-2- تالاسمی بتا:

تالاسمی بتا نوعی اختلال خونی ارثی است که باعث کاهش هموگلوبین طبیعی و گلبول‌های قرمز خون و در نتیجه اکسیژن‌رسانی ناکافی در بدن می‌شود.

تالاسمی بتا وابسته به انتقال خون که شدیدترین نوع این بیماری است، معمولا به تزریق گلبول‌های قرمز به صورت مادام‌العمر نیاز دارد. این تزریق‌های منظم می‌تواند با عوارض سلامتی متعددی مانند مشکلات در قلب، کبد و سایر اندام‌ها به دلیل تجمع بیش از حد آهن در بدن همراه باشد.

ژن‌درمانی Zynteglo یکبار و به صورت تک‌دوز مصرف می‌شود و هر دوز Zynteglo یک درمان سفارشی است که با استفاده از سلول‌های خود بیمار (سلول‌های بنیادی مغز استخوان) که برای تولید بتا گلوبین عملکردی (یک جزء هموگلوبین) اصلاح ژنتیکی شده‌اند، ساخته می‌شود.⁷

۲-1-2- لوسمی لنفوبلاستیک

حاد و مزمن:

ALL (acute lymphoblastic leukemia) به واسطه لنفوسیت‌های B یا T پیش‌تاز (precursor) بدخیم موجود در مغز استخوان که منجر به تولید سلول‌های خونی غیر نرمال میشود، ایجاد می‌شود. این نوع لوسمی در بین کودکان رایج‌تر

از بزرگسالان است. در بزرگسالان لوسمی لنفوبلاستیک مربوط به B cell از T cell بیشتر است. درمان خط اول معمولا شیمی درمانی می‌باشد. تا به این تاریخ یک کارتی سل درمانی به نام Kymriah از نوارتیس مجوز FDA را دریافت کرده‌است. این درمان در کارآزمایی‌های بالینی توانست در بزرگسالان تا 81% شدت بیماری B-ALL را کاهش دهد. Kymriah مارکر CD19 لنفوسیت‌های B را شناسایی می‌کند و باعث آپلازی، که یک مکانیسم ضد تومور است، می‌شود. به خاطر اینکه از دست دادن آنتی‌ژن به عنوان یکی از مکانیسم‌های فرار تومور در این روش درمانی قریب الوقوع است.

هم اکنون کارآزمایی‌های بالینی در دست طراحی هستند که در آن‌ها آنتی‌ژن‌های دیگری از این سلول‌ها هدف قرار گرفته‌است. CLL

Chronic lymphoblastic leukemia یک بیماری بسیار متغیری است که می‌تواند در افراد مختلف علائم و نشانه‌های متفاوتی داشته باشد. تجمع لنفوسیت‌های CD19 Double positive /B CD5 مثبت عامل تشخیص این بیماری است. این بیماری به خاطر رگیولیشن نامناسب ایمنی ایجاد می‌شود مثل ابنومالیتی‌های B cell که شامل تشکیل سیناپس ایمنولوژیک نامناسب، فنوتیپ‌های معیوب T cell و سایتوتوکسیته کاهش یافته

لنفوسیت T. ریسک ابتلا به این بیماری با افزایش سن بالا می‌رود و در دنیای غرب بیشتر است. درمان‌های رایج برای این بیماری، شیمی درمانی، آنتی‌بادی‌های مونو کلونال و ایمونوتراپی بسته به زمان تشخیص و شدت بیماری و شرایط بیمار می‌باشد. اخیرا درمان‌های جدیدی مثل مهارکننده BTK، BCL2، PI3K و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دارای FC مهندسی شده برای درمان پیشنهاد شده‌اند. علی‌رغم درمان‌های موجود این بیماری تا کنون تا حد زیادی غیر قابل درمان بوده‌است. کارتی سل درمانی‌هایی برای این بیماری مطالعه شده‌اند ولی بر خلاف نوع حاد و لنفومای B cell

بزرگ منتشر، این نوع درمان در این بیماری تاکنون ناموفق بوده‌است.⁸ ۱-2-3- لنفوما: Kymriah کارتی سل ضد CD19 که در لوسمی لنفوبلاستیک حاد تایید شده بود در درمان لنفومای B cell بزرگ منتشر هم کاربرد دارد. DLBCL diffuse large B cell lymphoma یکی از رایج‌ترین لنفوماهای غیر هوچکین است و 40 درصد کل لنفوماها را تشکیل می‌دهد. در مطالعه ZUMA بیماران با لنفومای B cell بزرگ برگشت پذیر با کارتی سل‌های ضد CD19 مورد درمان قرار گرفتند که تا 58 درصد بهبودی قابل توجه پیدا کردند و 25 درصد بهبودی نسبی پیدا



کردند. در سال 2017 این درمان به نام Yescarta مجوز FDA را دریافت کرد. به تازگی در مارچ 2021 یک کارتی سل درمانی جدید به نام Breyanzi برای لنفوماهای B cell بزرگ مثل DLBCL، لنفومای B cell درجه بالا و لنفومای فولیکولار تاییدیه دریافت کرده است. برای لنفومای سلول منتل، FDA کارتی سل درمانی ضد CD19 Tecartus را تایید کرده است.⁸

2-2- بیماری‌های قلب و عروق

بیماری‌های قلبی یکی از مهم ترین عوامل مرگ و میر در جوامع امروزی می‌باشد. طبق مطالعه جدید انجمن قلب اروپا، در کشور های عضو ESC بیماری قلبی بیشترین آمار مرگ و میر را به همراه دارد. طبق این مطالعه بیماری ایسکمیک قلبی 45 درصد مرگ در زنان و 39 درصد مرگ در مردان را شامل می‌شود.⁹ با توجه به این آمار تکان دهنده جست و جو برای درمان‌های جدید در این حوزه ضروری به نظر می‌رسد. تاکنون چندین مطالعه برای استفاده از سلول‌ها در این حوزه انجام شده‌است ولی تاکنون هیچ درمان مبتنی بر سلولی مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت نکرده است.

2-2-1- بیماری ایسکمیک قلبی:

IHD (Ischemic heart disease) به خاطر کاهش خون‌رسانی به قلب رخ می‌دهد. این کاهش خون‌رسانی در نهایت باعث انفارکتوس میوکارد میشود. هایپر تروفی میوکارد، که به عنوان یک پاسخ جبرانی بروز می‌کند، در نهایت باعث گشادگی رگ‌ها و نارسایی احتقانی قلب می‌شود. کاردیومیوپاتی غیر ایسکمیک DCM توسط مکانیسم‌های مختلفی مثل ژنتیک، التهاب،

استرس مکانیکی، عفونت و بیماری‌های خود ایمنی رخ دهد. تغییراتی ساختاری قلب در هر دو این بیماری‌های شبیه به هم می‌باشد. علی‌رغم تفاوت در ریشه این تغییرات، استفاده از سلول‌های بنیادی میتواند به ریکاروی قلب در هر دو این کاردیومیوپاتی‌ها منجر شود. سلول‌های بنیادی مثل نمونه‌های کامل BMSC یا سلول‌های بنیادی دیگر خونی مثل HSC های CD34+، CD133+، ... یا سلول‌های بنیادی مزانشیمال؛ برای بررسی توانایی آن‌ها در بهبود کارکرد قلب تست شده‌اند. سلول‌های BMSC، چون می‌توانند تمایزهای مختلفی انجام دهند و سلول‌های نامطلوبی را تولید کند، استفاده از آن‌ها محدود است. علی‌رغم این نقطه ضعف این نوع سلول‌ها، سازمان غذا و داروی کره در سال 2011 Heaticellgram-AMI که از BMSC برای درمان انفارکتوس استفاده می‌کند را تایید کرد. در یک کارآزمایی بالینی که توسط شرکت بکستر اینترنشنال برگزار شد، سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان متحرک شده با CD34-CSF-G+؛ برای درمان ایسکمی میوکارد مزمن امتحان شدند. این مطالعه موفق توسط فالوآپ 12 ماهه این بیماران تایید شد و بهبود کیفیت و کمیت زندگی در این بیماران مشاهده شد. هم‌اکنون این روش درمانی در فاز سه مطالعه بالینی می‌باشند. چندین کارآزمایی دیگر نیز استفاده از این سلول‌ها در سایر بیماری‌های قلبی نیز در دست انجام می‌باشد.²

2-2-2- روش استفاده از سلول‌های بنیادی در بیماری‌های قلبی:



به طور کلی روش استفاده از این سلول‌ها به این صورت می‌باشد که مغز استخوان از دهنده دریافت می‌شود، یا سلول‌های مغز استخوان به وسیله فاکتورهای تحریک کننده وارد گردش خون می‌شوند. سلول‌های بنیادی و پیش‌تاز در شرایط استریل از سایر سلول‌ها جدا می‌شوند. در هر دو روش، جمع‌آوری سلول‌ها بعد از جداسازی در شرایط استریل مستقیم به عروق کرونر و قلب بیمار تزریق می‌شوند. تزریق این سلول‌ها به عروق به این صورت است که با استفاده از یک بالن-کاتتر در جریان آنژیوپلاستی به روش stop-flow سلول‌ها را به عروق می‌رسانند. برای رساندن سلول‌ها به ماهیچه قلب نیز از یک روش شبه آنژیوپلاستی بهره می‌برند و با استفاده از نقشه برداری الکترومکانیکی مکان دقیق تزریق را مشخص و به ماهیچه تزریق می‌کنند یا میتوان در جریان عمل باز قلب، سلول‌ها را رساند. در ادامه، این سلول‌ها تکثیر و تمایزهای لازم را انجام می‌دهند تا قسمت‌های آسیب‌دیده قلب دوباره ساخته شود.¹⁰

2-3- چشم پزشکی

در تعدادی از بیماری‌های چشم به خاطر آسیب به سلول‌ها، کوری ایجاد می‌شود. به دلیل اینکه چشم به راحتی برای سلول و دارورسانی در دسترس است، حوزه‌ای مناسب برای سلول‌درمانی است. اخیراً در دانشگاه جان‌هاپکینز آمریکا، جراح و چشم پزشک ایرانی دکتر امیرحسین هاشمی و تیمش توانستند کارآزمایی‌هایی در حیطه بیماری dry macular degeneration انجام دهند و نتایج آن‌ها بسیار امیدوار کننده

بود.¹¹ البته که هنوز درمانی در این حیطه نیز مجوز نگرفته است و در حال حاضر در مطالعه‌های بالینی می‌باشد.

2-3-1- بیماری‌های دژنراسیون اپیتلیوم رنگدانه‌دار شبکیه:

این بیماری‌ها بخاطر عملکرد نامطلوب لایه رنگدانه‌دار شبکیه ایجاد می‌شوند که شامل ماکولار دژنراسیون مربوط به سن AMD، دیستروفی ماکولار استارگاردت SMD و پیگمانتوزومای شبکیه RP است. همه‌ی این‌ها می‌توانند منجر به کوری شوند و درمان مشخصی ندارند. اهداف درمانی برای این بیماری‌ها جلوگیری از رشد بیماری با محافظت عصبی، ریکواری فعالیت لایه رنگدانه‌دار با سلول‌های جدید، استفاده از قرنیه‌های مصنوعی و ژن درمانی یا استفاده طولانی مدت از داروهای کنترل کننده است.

سلول‌های مشتق از جفت انسانی و سلول‌های بنیادی CNS مغز جنین در مدل‌های حیوانی ویژگی‌های محافظت عصبی نشان داده‌اند. بر این اساس چند کارآزمایی بالینی در فاز های یک و دو برای AMD در حال انجام است.

BM-MSCs در محیط in vitro توانایی تبدیل شدن به فوتورسپتورها را دارند و در مدل‌های حیوانی باعث محافظت عصبی نیز شده‌اند که منجر به تاخیر در پیشروی دژنراسیون شبکیه شده و فعالیت صحیح شبکیه را در رت‌ها حفظ کرده‌اند. تزریق داخل ویترال این سلول‌ها و سلول‌های BM-HSC CD34+ پیشرفت اندکی را در قدرت بینایی بیماران دارای نوع پیشرفته رتینوپاتی دژنراتیو شده است.



hESCs و iPSCs می‌توانند به سلول‌های شبیه بافت اپتلیوم رنگدانه دار شبکه تبدیل شوند و برای جایگزین کردن این بافت آسیب دیده استفاده شوند. در یک کارآزمایی بالینی RPE های به دست آمده از القای تمایز hESC برای درمان SMD و نوع خشک AMD استفاده شدند و علاوه بر اینکه باعث بهبودی شده اند، در یک فالو آپ 4 ماهه هیچ نشانی از رد درمان، هایپرپرولیفریشن،

تومورژنسیستی یا رشد بافت اکتوپیک مشاهده نشد. OpRegan از موسسه نوروساینس Cell Cure در مان‌هایی هستند که هم اکنون در مطالعات بالینی برای این بیماری‌ها می‌باشند.²

2-4-2- اعصاب

اختلالات عصبی گروهی از آسیب شناسی‌های مرتبط با سیستم عصبی را تشکیل می‌دهند که شامل بیماری‌های تخریب

کننده عصبی، مانند بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease)، اختلالات ناشی از گردش خون ناکارآمد در مغز، مانند سکته مغزی ایسکمیک و تغییر ناگهانی رفتار به دلیل تغییر موقت در عملکرد الکتریکی مغز مانند صرع می‌شوند.

می‌برند. PD معمولاً با تجویز لوودوپا، برای افزایش سطح دوپامین، در جبران نوروتهای از دست رفته DA درمان می‌شود. با این حال، درمان با لوودوپا تنها در چند سال اول پس از شروع بیماری موثر است و در مصرف طولانی مدت عوارض ایجاد می‌کند. برای غلبه بر محدودیت‌های درمان دارویی، پیوند بافت مغز جنین برای جایگزینی نوروتهای از دست رفته DA انجام شد. مطالعات اولیه بقای پیوند و ادغام در مغز میزبان را همراه با بهبود قابل توجهی در عملکردهای حرکتی گزارش کردند. با این حال، دو کارآزمایی بالینی دوسوکور و کنترل شده با دارونما نتوانستند این نتایج را بازتولید کنند. مطالعات پیگیری طولانی مدت نشان داد که بیش از چند بیمار از دیسکینزی ناشی از پیوند رنج می‌برند. در مطالعات دیگر، گرافت‌های حاوی درجه ای از جسم Lewy در داخل آن‌ها گزارش شده است. مشاهده اخیر با شواهدی از اختلال عملکرد عصبی تأیید شد، همانطور که با کاهش سطوح تیروزین هیدروکسیلاز و ناقل دوپامین نشان داده شد.

2-4-2-1- پارکینسون

با توجه به این نتایج متناقض و محدودیت‌ها در هنگام بهره برداری از بافت‌های جنینی، SCها به عنوان کاندیدای جایگزینی سلول‌های DA مرتبط با PD از دست رفته پیشنهاد شدند. با این وجود، اگرچه ESCs و iPSC های انسانی نوید زیادی برای تولید سلول‌های شبه DA در شرایط آزمایشگاهی دارند، هنوز مشخص نیست که آیا می‌توان از آن‌ها برای

پیوند استفاده کرد یا خیر، زیرا نگرانی‌های ایمنی باید به طور کامل در آزمایش‌های بالینی آینده مورد توجه قرار گیرند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی محافظت و بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده DA را در مدل‌های حیوانی PD نشان داده اند و در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی در حال انجام ارزیابی می‌شوند. علاوه بر این، در یک کارآزمایی بالینی که در حال انجام است و از سلول‌های اولیه شبکه مشیمیه خوک (NTCELL®، Living Cell Technologies نیوزلند) محصور شده در میکروکپسول‌های آلژینات برای جلوگیری از رد ایمنی استفاده شده، نشان داده شد که سلول‌ها، GF های نوروتروفیک را ترشح می‌کنند که محافظت عصبی را تقویت می‌کنند و پس از پیوند به مغز مدل حیوانی PD، حمایت تغذیه‌ای را فراهم می‌کنند. به طور خلاصه، تا به امروز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت‌های مختلف و سلول‌های شبکه مشیمیه مشتق از خوک، امیدوارکننده ترین سلول‌ها برای درمان سلول‌های PD هستند. اگرچه نشان داده نشده است که آنها جایگزین نوروتهای از دست رفته DA شوند، اثر محافظت کننده عصبی آنها پیشرفت بیماری را کند می‌کند و علائم را کاهش می‌دهد.²

2-4-2-2- سکته مغزی

سکته مغزی ایسکمیک در اثر ترومبوز و آمبولی در شریان داخل جمجمه ایجاد می‌شود که پیش از آن فرآیندهای مرتبطی مانند از دست دادن هموستاز یون سلولی، سمیت با واسطه رادیکال‌های آزاد، سمیت با واسطه سیتوکین، التهاب، اختلال در سد خونی مغزی (Blood-brain barrier) و نفوذ لکوسیت‌ها ایجاد می‌شود.

پاتوفیزیولوژی سکته مغزی از سه مرحله حاد (ساعت تا روز) و مزمن (روز تا ماه) تشکیل شده است. در طول فاز حاد، BBB مختل می‌شود و نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم BBB می‌چسبند، جایی که آنیون‌های سوپراکسید را آزاد می‌کنند که باعث التهاب و آسیب بافت می‌شود. در مرحله تحت حاد، آسیب و ادم ظاهر می‌شود و ژن‌های مختلفی مانند VEGF، آنژیوپوپتین، MMP-9 و I-IL تنظیم می‌شوند. در طول فاز مزمن، نواحی ایسکمیک آشکار می‌شوند و آسیب بافتی تثبیت می‌شود. سلول درمانی برای سکته مغزی ایسکمیک بر جایگزینی سلول، محافظت عصبی و القای رگ‌زایی با استفاده از انواع مختلف سلول متمرکز است: EPCs، BM-MSCs، مشتق از NSCs، BM (BM-EPCs) و سلول‌های پوشش بویایی (OECs).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی BM-MSC که به صورت داخل وریدی در مدل‌های سکته مغزی حیوانات تزریق می‌شوند، تحت هدف قرار دادن ناحیه مرزی ایسکمیک (IBZ) قرار گرفتند. در BM-MSC، IBZها فاکتورهای نوروتروفیک BDNF و NGF) را بیان کردند، آپوپتوز را کاهش دادند و تکثیر NPC SVZ را ترویج دادند. علاوه بر این، آن‌ها از رگ‌زایی در IBZ با ترشح GF های رگ‌زا، PGF و افزایش VEGF درون‌زا و گیرنده‌ی آن VEGFR2 حمایت کردند. در انسان، درمان BM-MSC باعث بهبود عملکرد و بهبود نتایج عصبی شد. در حال حاضر، MultiStem® BM-MSCs Athersys Inc USA در یک کارآزمایی بالینی فاز دوم برای درمان سکته مغزی ایسکمیک تحت ارزیابی هستند. احتمالاً به عنوان یک درمان احتمالی برای سکته مغزی برای جبران کاهش EPC به دنبال ایسکمیک پیشنهاد شده است. چندین مطالعه نشان داد که پیوند سلول‌های CD34+ (جمعیت غنی از EPC) به دنبال سکته مغزی ایسکمیک باعث افزایش رگ‌زایی و نورونز، کاهش آپوپتوز سلولی و بهبود عملکرد می‌شود. NSCها یا NPCها انواع سلولی جذابی برای درمان مبتنی بر سلول سکته مغزی ایسکمیک هستند که به دلیل توانایی ذاتی آن‌ها در تمایز به سلول‌های عصبی و ارتقای محافظت عصبی با ترشح عوامل نوروتروفیک است. پس از تزریق به مغز جوندگان ایسکمیک، NPCهای موش نشان داده شد که در مناطق ایسکمیک ادغام می‌شوند و نشانگرهای نوروبلاست و نورون نابالغ مانند -توبولین و دابل کورتین را بیان می‌کنند. به طور مشابه، NPC های جنین انسان پتانسیل بقای قوی را نشان دادند، نشانگرهای عصبی بالغ مانند HuD، کالبدینین و پاروالومین را بیان کردند و با تزریق به مغز ایسکمیک جوندگان با کاهش حجم انفارکتوس و بهبود رفتار همراه بودند. دو محصول NSC، ReNeuron (UK) ReN001 و NSI-566 (Neuralstem, USA) در حال حاضر در آزمایشات بالینی برای درمان سکته مغزی تحت ارزیابی هستند. Olfactory Ensheathing Cells، سلول‌های گلیال منحصر به فرد که در پیاز بویایی و مخاط قرار دارند، نشان داده شد که فاکتورهای نوروتروفیک ترشح

می‌کنند و آکسون‌ها را در شرایط آزمایشگاهی میلین می‌کنند. تزریق داخل جمجمه‌ای OEC در مدل‌های حیوانی سکته مغزی منجر به بقای طولانی مدت OEC، کاهش قابل توجه میزان مرگ و میر و بهبود میلین و رفتار حیوانات شد.²

2-4-3-صرع

صرع یک اختلال مغزی است که با تشنج‌های مکرر مشخص می‌شود. تشنج معمولاً به عنوان یک تغییر ناگهانی رفتار به دلیل تغییر موقت در عملکرد الکتریکی مغز تعریف می‌شود. به طور معمول، مغز به طور مداوم تکانه‌های الکتریکی کوچک را در یک الگوی منظم تولید می‌کند.

صرع حدود 70 میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. سنگ بنای درمان صرع، درمان دارویی با داروهای ضد تشنج (Anti-seizure medications) است، حدود 30 درصد از بیماران ASM در بازار موجود است. با این حال، حدود 30 درصد از بیماران مبتلا به صرع، در حالی‌که از ASM های مناسب استفاده می‌کنند، دچار تشنج‌های صرعی مقاوم به دارو می‌شوند. در حالی‌که یک گزینه مفید است، اما همیشه یک گزینه نیست. علاوه بر این، تشنج‌های صرعی کنترل نشده مداوم خطر ابتلا به بیماری و مرگ و میر را افزایش می‌دهند. از این رو، بررسی و کشف راه‌های دیگر برای درمان بیماران مبتلا به صرع، به‌ویژه کسانی که از تشنج‌های مقاوم به دارو رنج می‌برند، برای جامعه‌ی علمی بسیار اهمیت دارد. پیوند سلول‌های بنیادی (Stem cell transplanation) سال‌ها است که برای درمان بدخیمی‌ها این‌حال، در دو دهه اخیر برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی (به عنوان مثال، MS) پیشنهاد شده و با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است. تداوم حملات صرع اغلب با از دست دادن نورون‌های بازدارنده GABA-ergic و پایانه‌های آکسونی آن‌ها همراه است. این خط از تحقیقات به این فرضیه منتهی شده است که پیوند نورون‌های جدید GABA-ergic ممکن است انتقال عصبی سیناپسی مهاری را افزایش داده و وقوع تشنج‌های صرعی خود به خود را سرکوب کند. بسیاری از مطالعات در مدل‌های حیوانی صرع نشان داده‌اند که چنین استراتژی ممکن است تشنج‌های صرع را کاهش دهد. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی دستکاری شده ژنتیکی ممکن است عملکردهای سلولی متنوعی از جمله اثرات نوروتروفیک، آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوز و ضد التهابی را نشان دهند. با این حال، مطالعات انسانی در مورد این گزینه درمانی امیدوارکننده برای بیماران مبتلا به صرع کمیاب است. در حالی‌که به نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی یک گزینه درمانی امیدوارکننده برای بیماران مبتلا به صرع کمیاب است، در صرع مقاوم به دارو، تشنج معمولاً ادامه می‌یابد و به‌عنوان یک حالت عاری از تشنج، با هر گونه درمان ASM بیشتر بعید است. تنها کمتر از 5 درصد از بیماران در

هرسال بهبود می‌یابند. بنابراین، در صورتیکه در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده دوسوکور به خوبی طراحی شده تأیید شود، میزان آزادی تشنج 30 تا 40 درصد، دستاورد قابل توجهی برای SCT خواهد بود. علاوه بر این، بیماران مبتلا به تشنج‌های صرعی مقاوم به دارو اغلب با دوزهای بالای ASMs، اغلب در رژیم‌های پلی‌تراپی، درمان می‌شوند که ممکن است عوارض جانبی قابل توجهی برای بیماران ایجاد کند. از این رو، استفاده از یک گزینه درمانی بدون عوارض جانبی قابل توجه در این بیماران بسیار مطلوب خواهد بود. به طور خاص، بیماران مبتلا به صرع مقاوم به دارو اغلب از مشکلات شناختی شکایت دارند و برخی از ASM ها ممکن است با اختلال در عملکرد شناختی، به ویژه در رژیم‌های پلی‌تراپی، به این اثر نامطلوب مهم بیفزایند. مطالعات انسانی SCT در افراد مبتلا به صرع نشان داد که بیماران، بهبودهایی را در وضعیت شناختی و عملکرد خود نشان دادند. در پرتو تحقیقات پیش بالینی قبلی، رویکردهای سلول درمانی به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان بسیاری از اختلالات عصبی، از جمله صرع، مورد توجه قرار گرفته است. انواع اصلی سلول‌های بنیادی مورد استفاده در مطالعات حیوانی شامل سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) می‌باشد. بهبود در کنترل تشنج و عملکردهای شناختی پس از سلول درمانی در اکثر تحقیقات

گزارش شد. مکانیسم‌های پیشنهادی مختلفی برای اثرات بالقوه مفید سلول‌های بنیادی در مدل‌های حیوانی صرع وجود دارد. آن‌ها شامل تولید نورون‌های GABA-ergic، جایگزینی سلول‌های مرده، تولید آستروسیت‌های حمایت کننده، افزایش نورونز درون‌زا و ترشح عوامل ایمنی تعدیل کننده و نوروتروفیک و غیره هستند. این‌حال، با توجه به تفاوت‌های موجود بین مدل‌های حیوانی صرع و صرع انسانی در دنیای واقعی، ترجمه یافته‌های پیش بالینی به کاربرد بالینی SCT ممکن است با مشکلات قابل توجهی مواجه شود. در حالی که مزایای بالقوه SCT در بیماران مبتلا به صرع مقاوم به دارو وجود دارد، محققان سلول‌های بنیادی باید سعی کنند مجوز آگاهانه دریافت کنند، عوارض جانبی احتمالی را کاهش دهند، احتمال هرگونه تصور غلط درمانی را کاهش دهند و ترجمه صدا را از نیمکت به بالین آسان کنند. کارآزمایی‌های بالینی SCTها عموماً بیماران را به عنوان تنها آزمودنی‌ها ثبت نام می‌کنند، زیرا ثبت نام داوطلبان سالم ممکن است ملاحظاتی ایمنی و اخلاقی را افزایش دهد. تمام این کارآزمایی‌های بالینی باید با احتیاط طراحی شوند، به شدت توجیه شوند و به طور مناسب انجام شوند. محققان، سلول‌های بنیادی باید از درس‌های آموخته شده توسط محققان انتقال ژن استفاده کنند: انتقال سریع به کاربردهای بالینی SCT بدون دانش و درک کافی از مکانیسم اثرات و عوارض جانبی ناکارآمد و غیرعقلانه است. پیوند سلول‌های بنیادی به مکان‌های



نامطلوب، تخمین و ارزیابی خطراتی مانند تشکیل تومور و سایر عوارض جانبی پس از پیوند را دشوار می‌کند. بنابراین، در حال حاضر، استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی موجه نیست. علیرغم اشتقاق موفقیت آمیز سلول‌های عصبی و گلیال از سلول‌های بنیادی جنینی انسان (HESC)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) و بنیادی عصبی (NSCs)، تردیدهایی در مورد مکانیسم‌هایی وجود دارد که سلول‌های بنیادی پیوندی منجر به بهبود عملکرد نشود و همچنین نوع مناسب سلول‌های بنیادی برای استفاده در پیوندهای سلولی باید قبل از عملی شدن درمان‌های عصبی مبتنی بر سلول‌های بنیادی در محیط‌های بالینی بررسی شود. شاید در آینده یک پروتکل کارآزمایی بالینی سختگیرانه و دقیق با رضایت آگاهانه وجود داشته باشد که بتواند شایستگی علمی کافی را ارائه دهد و استانداردهای اخلاقی مورد نیاز را برآورده کند. با این حال، وضعیت فعلی این نوع پژوهش، از جمله ادبیات ذکر شده در این دست‌نوشته، از نظر اخلاقی یک منطقه خاکستری است.¹²

2-5- غده درون ریز (بیماری‌های اندوکراین)
2-5-1- دیابت تیپ یک
 T1DM یک بیماری مزمن چند عاملی است که با تخریب پیشرونده سلول‌های β پانکراس و از دست دادن تولید انسولین و اختلال در هموستاز گلوکز ظاهر می‌شود. هدف از درمان‌های مبتنی بر سلول مرتبط با T1DM دستیابی به حداقل کنترل جزئی پاسخ‌های

خودایمنی، در تلاش برای توقف آسیب بیشتر به سلول‌های β ، حفظ سلول‌های β زنده و تولید سلول‌های تولیدکننده انسولین (IPCs) است. درمان با سلول‌های T1DM تبدیل کننده ایمنی از HSCs، MSCs و سلول‌های تنظیم کننده (T-reggs) استفاده می‌کند. چندین کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که تجویز HSC‌های اتولوگ، به دنبال پیش‌شرطی‌سازی ایمنی، به بیماران مبتلا به دیابت T1 با شروع جدید، باعث ایجاد «بازنشانی ایمنی» می‌شود که عملکرد سلول‌های β را بازسازی می‌کند و نیاز به انسولین اگزوژن را در تعداد قابل توجهی از بیماران برطرف می‌کند. دستگاه آموزش سلول‌های بنیادی، که برای به حداکثر رساندن توانایی سلول‌های چندتوانه مشتق از UC انسانی برای تأثیرگذاری بر T-reggs و کلون‌های سلول T اختصاصی سلول β ساخته شده است، ثابت کرد که در معکوس کردن خودایمنی و ترویج بازسازی سلول‌های β بی‌خطر و مؤثر است. تحویل سیستمیک T-reggs از بروز دیابت در یک مدل حیوانی آزمایشی جلوگیری کرد و در حال حاضر در یک کارآزمایی بالینی فاز I برای ایمنی، توانایی بهبود عملکرد سلول‌های β ، تعدیل پاسخ خود ایمنی زیربنایی T1DM و برای دستیابی به تحمل طولانی مدت آنتی ژن خاص ارزیابی می‌شود. با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی میتوان به بازسازی سلول‌های β دست یافت. Prochymal®، فرآورده حاوی BM-MSC‌های آلونژیک، در

حال حاضر در یک کارآزمایی بالینی فاز دوم برای توانایی آن در ترمیم بافت آسیب‌دیده پانکراس و محافظت از بافت طبیعی پانکراس در برابر حمله خود ایمنی آزمایش می‌شود. استفاده از پروتکل ادمونتون، که برای پیوند جزایر لانگرهانس پانکراس جسد ایجاد شده است، به دلیل کمبود منابع بافتی و نیاز سرکوب ایمنی مادام‌العمر محدود است. استراتژی‌های افزایش فراوانی مواد قابل پیوند شامل گسترش سلول‌های β در شرایط آزمایشگاهی، استفاده از جزایر لانگرهانس خوک (گزنوگرافت) و تمایز و فراتمایز بین انواع مختلف سلول‌های پانکراس و غیر پانکراس است. جزایر لانگرهانس خوک نوزادی هنگامی به همراه EPCs پیوند داده می‌شوند، پاسخ ایمنی کمتری در بدن بیمار ایجاد می‌کنند و رگ‌زایی مجدد بهتری نسبت به بدون استفاده از EPC رخ می‌دهد. DIABECCELL، سلول‌های جزایر لانگرهانس خوک نوزادی محصور شده با آلژینات، در مطالعات بالینی نشان داد که بی‌خطر است و دوزهای مورد نیاز انسولین را کاهش می‌دهد. StemGenex™، AdiStem Ltd, Hong Kong سلول‌های مشتق از چربی اتولوگ که با پلاسمای غنی از پلاکت ترکیب شده و با تعدیل نوری برای تولید پیش‌سازهای سلول‌های بنیادی پانکراس فعال می‌شوند، در یک کارآزمایی بالینی فاز I/II برای ایمنی و کارایی در بیماران مبتلا به دیابت T1 مورد ارزیابی قرار گرفته است. ESCها و iPSCها را می‌توان برای تمایز به

IPCs القا کرد، با این حال، توانایی‌های سنجش گلوکز و ترشح انسولین سلول‌های مشتق شده مورد بحث است. علاوه بر این، IPC‌های مشتق شده از ESC/iPSC به سلول‌های β عملکردی در شرایط آزمایشگاهی بالغ نمی‌شوند و کارایی تمایز آن‌ها پایین است. علیرغم توانایی IPC‌های مشتق شده از ESC/iPSC برای عادی سازی سطح گلوکز خون در مدل‌های موش، ارزیابی بالینی هنوز انجام نشده است. ViaCyte, 01-VC (USA)، یک محصول سلول درمانی متشکل از سلول‌های اندودرم پانکراس مشتق از hESC 01-PEC محصور شده در یک دستگاه کپسوله سازی محافظ ایمنی و قابل بازبایی، نتایج مطالعه بالینی موفق را نشان داده است. به طور مشابه، برنامه ریزی مجدد مستقیم سلول‌های تمایز یافته غیر پانکراس به IPC و تبدیل انواع مختلف سلول‌های پانکراس به IPC در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است.

سلول درمانی با هدف بازگرداندن تحمل ایمنی، نویدبخش یک درمان جدید برای T1DM است. درمان با جایگزینی سلول‌ها، با استفاده از سلول‌های زانوژنیک یا آلونژیک کپسوله‌شده، تضمین جداسازی ایمنی، یا منابع IPC اتولوگ، با کاهش نیاز به درمان سرکوب کننده ایمنی، می‌تواند به عنوان یک راه‌حل مؤثر برای بیماران مبتلا به بیماری پیشرونده باشد. برخی پیشنهاد می‌کنند که پیوند جزایر پانکراس که شامل تمام اجزای سلولی (به عنوان مثال، سلول‌های الفا و سلول‌های



اندوتلیال) هستند و نه فقط IPCها، کلید درمان عملکردی و موفق است.²

3- نگاه به آینده
 به احتمال زیاد در چند سال آینده شاهد عرضه شدن سلول‌درمانی‌های بیشتری به بازار سلامت خواهیم بود که می‌توانند انقلابی در زمینه درمان بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، دیابت، بیماری‌های ژنتیکی و سایر بیماری‌ها به پا کنند. امید است در آینده در دسترس قرار گرفتن سلول‌درمانی‌های شخصی سازی شده، روزنه امیدی را در درمان بیماری‌های لاعلاج باز کند و شاهد افزایش کیفیت و کمیت زندگی عزیزان و خودمان باشیم.



1. El-Kadiry AE-H, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: Types, regulation, and clinical benefits. *Frontiers in Medicine*. 8;2021. doi:10.3389/fmed.2021.756029

2. Buzhor E, Leshansky I, Blumenthal J, et al. Cell-based therapy approaches: The hope for incurable diseases. *Regenerative Medicine*. -649:(5)9;2014 672. doi:10.2217/rme.14.35

3. FDA approves Novartis Kymriah® Car-T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Novartis. <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-kymriah-car-t-cell-therapy-adult-patients-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma>. Accessed September ,17 2022.

4. Car T cell therapy: A guide for adult patients & caregivers. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/car-cell-therapy-guide-adult-patients-caregivers>. Published January 1970 ,1. Accessed September ,17 2022.

5. Sermer D, Brentjens R. Car t-cell therapy: Full speed ahead. *Hematological Oncology*. 37;2019(S100-95:(1. doi:10.1002/hon.2591

6. Center for Biologics Evaluation and Research. Approved cellular and gene therapy products. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>. Accessed September ,17 2022.

7. Commissioner Oof the FDA approves first cell-based gene therapy to treat adult and pediatric patients with beta-thalassemia who require regular blood transfusions. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-and-pediatric-patients-beta-thalassemia-who?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Published 2022. Accessed September 2022 ,17.

8. Haslauer T, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. Car T-cell therapy in hematological malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*. 8996:(16)22;2021. doi:10.3390/ijms22168996

9. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2021. *European Heart Journal*. 799 -716 :(8)43 ;2022. doi:10.1093/eurheartj/ehab892

10. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 12)2016;2016). doi:14651858/10.1002.cd007888.pub3

11. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM, et al. One-year follow-up in a phase 2/1a clinical trial of an allogeneic RPE cell bioengineered implant for advanced dry age-related macular degeneration. *Translational Vision Science & Technology*. 13:(10)10;2021. doi:10.1167/tvst.10.10.13

12. Aligholi H, Safahani M, Asadi-Pooya AA. Stem cell therapy in patients with epilepsy: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 200 :106416 ;2021. doi : 10 . 10 16 / j . clineuro.2020.106416

EDDO





Ardabil University of Medical Sciences