ZHIVAR

ژیوار / هفته نامهٔ انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۱۷ / هفتهٔ سوم مهر ۱۴۰۴

اخبار و تازه ها

گزارش نوبل پزشکی ۲۰۲۵

نقش snoRNA ها در سرطان

صاحب امتیاز:
انجمن علمی زیست شناسی
دانشگاه شاهد

مدیر مسئول:
مهدی ادریسیان

سردبیر:
محمدصدرا محمدی

دبیر تحریریه:
سید علی حسینی

مشاور ارشد علمی:

مهدی ادریسیان

کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد

مدیر علمی - موضوعی:

سیدعلی حسینی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

طراح گرافیک:

محمدصدرا محمدی

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

مشاور محتوایی:

محمدصالح حاجی نصراله

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

شورای سردبیری:

سارا محمدی – سرپرست بخش اخبار و تازه ها

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

محمدصدرا محمدی – سرپرست گزارش نوبل

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

نگار سادات نادمی – سرپرست بخش پرونده ویژه

دکترای ژنتیک مولکولی دانشگاه Istanbul Kültür University

کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی - سرپرست کارگروه

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

سبحان جره ای

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

هیئت تحریریه:

زهرا معتمدی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

زهرا جبار پور

کارشناسی زیست شناسی جانوری دانشگاه مازندران

الهام کندی

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

حنانه دومهری

کارشناسی میکروبیولوژی دانشگاه مازندران

سارینا مسلمیان

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

سبحان جره ای

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

نگار سادات نادمی

دکترای ژنتیک مولکولی دانشگاه Istanbul Kültür University

مریم السادات موسوی مجاب

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

آناهیتا قاسمی

کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد مشهد

فهرست

۶ اخبار و تازه ها

۱۲ گزارش نوبل فیزیولوژی (پزشکی) ۲۰۲۵
بر اساس گزارش رسمی موسسه نوبل

۲۰ پرونده ویژه
نقش snoRNA ها در سرطان

در این نسخه از ژیوار به ترجمه و تفسیر گزارش نوبل فیزیولوژی (پزشکی) پرداخته ایم. نوبل های فیزیولوژی در ده سال اخیر به طور پیوسته به مباحث بنیادی و پایه‌ای زیــست شناسی رسیده است و گزارش های این جایزه از جذابیت و اهمیت بالایی برخوردارند. علاوه بر بحث نوبل امسال، در این شماره به سایر اخبار و تازه های زیست شناسی و بررسی تخصصی نقش snoRNA ها در سرطان پرداخته ایم و امیدواریم از مطالعه‌ی این نسخه لذت ببرید.

محمدصدرا محمدی

سردبیر نشریهٔ علمی ژیوار

مولکول های مخفی باکتریایی در مغز اسرار جدید خواب را آشکار می کنند!

نوشته شده توسط زهرا معتمدی

محققان دانشگاه ایالتی واشنگتن دریافتند که مولکول‌های دیواره سلولی باکتری‌ها ممکن است به تنظیم خواب کمک کنند و فاصله ی بین مدل های مبتنی بر مغز و مدل‌های تحت تأثیر میکروب را پر کنند. این تحقیق نشان می‌دهد که میکروب های بدن ما می‌توانند به اندازه نورون‌ها برای خواب اهمیت داشته باشند. چه چیزی باعث می شود ما بخوابیم؟ پاسخ ممکن است نه تنها در مغز ما بلکه در تعامل پیچیده آن با میکرو ارگانیسم هایی که در روده‌های ما تولید می‌شوند، نهفته باشد. تحقیقات جدید دانشگاه ایالتی واشنگتن یک الگوی تازه در درک خواب پیشنهاد می‌کند و نشان می‌دهد که ماده‌ای در دیواره‌های مشبک باکتری‌ها، معروف به پپتیدوگلیکان، به طور طبیعی در مغز موش‌ها حضور دارد و با چرخه خواب به‌طور نزدیکی هم راستا است. این یافته‌ها به بروزرسانی یک فرضیه ی گسترده‌تر که سال هاست در دانشگاه ایالتی واشنگتن در حال توسعه است کمک می‌کنند؛ فرضیه‌ای که پیشنهاد می‌کند خواب از طریق ارتباط بین سیستم‌های تنظیم‌کننده ی خواب بدن و جمعیت میکروب‌های موجود در بدن ما شکل می‌گیرد. اریکا انگلیش، دانشجوی دکترای دانشگاه ایالتی واشنگتون و نویسنده اصلی دو مقاله علمی تازه منتشر شده که یافته‌ها را معرفی می‌کنند، گفت: «ایـن یک بُعد تازه به دانسته‌های قبلی ما اضافه کرد.» این دیدگاه درباره ی خواب که ناشی از «شرایط هولوبیونتی» است، به مجموعه ای از شواهد می‌پیوندد که نشان می‌دهد میکروبیوم های روده‌ای ما نقش مهمی در شناخت، اشتها، میل جنسی و دیگر فعالیت‌ها دارند. دیدگاهی که مدل‌های سنتی شناخت مغز را وارونه می‌کند و پیامدهایی برای درک ما از تکامل و اراده آزاد، همچنین توسعه درمان‌های آینده برای اختلالات خواب دارد. یافته‌های اخیر در مورد پپتیدوگلیکان یا PG، به نقش احتمالی تنظیمی محصولات دیـواره سلولی باکتری‌ها در خواب اشاره دارند. شناخته شده است که PG هنگامی که به حیوانات تزریق می‌شود خواب را تقویت می‌کند، اما تا همین اواخر، دیدگاه مرسوم بر این باور بود که PG به طور طبیعی به مغز منتقل نمی‌شود. انگلیش نشان داد که PG، همراه با مولکول‌های گیرنده آن که در سیگنال‌دهی و ارتباط PG نقش دارند، در بخش‌های مختلف مغز وجود دارند و سطح آن‌ها با زمان روز و کمبود خواب تغییر می کند. این یافته‌ها که در ژانویه در نشریه Fron-tiers in Neuroscience گزارش شدند؛ جیمز کروگر، پژوهشگر باسابقه خواب در دانشگاه ایالتی واشنگتن، یکی از نویسندگان همکار این مقاله بـود. همچنین، انگلیش نویسنده اصلی مقاله‌ای اخیر به همراه کروگر در نشریه Sleep Medicine Reviews است که در آن فرضیه «شرط هولو بیـونت» در خواب مطرح شده است. آن مقاله دو دیدگاه غالب را ترکیب می‌کند. یکی بر این باور است که خواب توسط مغز و سیستم‌های عصبی تنظیم می‌شود. دیگری بر «خواب موضعی» تمرکز دارد که خواب را نتیجه تجمع حالت‌های شبیه به خواب در شبکه‌های کوچک سلولی در سراسر بدن تبیین می‌کند. چنین حالت‌های شبه‌خواب در میان سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی مشاهده شده‌اند که به‌عنوان مدل خواب در محیط کشت (Sleep in dish) شناخته می‌شود. با انباشته شدن این خوشه‌های کوچک از حالت‌های شبه خواب، بدن به‌تدریج از بیداری به‌سوی خواب گذر می‌کند. فرضیه‌ی جدید این دو دیدگاه را تلفیق کرده و بیان می‌کند که خواب حاصل برهم‌کنش میان بدن و میکروارگانیسم‌های ساکن آن است؛ دو سامانه‌ی خودمختار که در تعامل و هم‌پوشانی با یکدیگر عمل می‌کنند. به گفته‌ی انگلیش:

«موضوع انتخاب یکی بر دیگری نیست، بلکه هردو در کنار هم کار می‌کنند. خواب در اصل یک فرایند پویا است که در سطوح گوناگون سازمان سلولی و بافتی، با سرعت‌های متفاوت رخ می‌دهد و نتیجه ی هماهنگی گسترده میان این سطوح است. » پیـوندهایی میان میکروبیوم و رفتار در چندین جبهه در حال ظهور است و نشان می‌دهد که میکروارگانیسم‌هایی که در روده شکل می‌گیرند، نقش مهمی در شناخت و رفتارهای اساسی انسان ایفا می‌کنند. این کار دیدگاه سنتی درباره‌ی عصب شناسی انسان را دگرگون می‌کند و نشان می‌دهد که این فرایند کاملاً از بالا به پایین نیست ـ یعنی صرفاً ناشی از تصمیم‌گیری در مغز ـ بلکه از پایین به بالا نیز هست؛ یعنی تحت‌تأثیر موجودات ریـزمیکروسکوپی که تکاملشان حیوانات را به عنوان میزبان برای خود شکل داده و نیازهایشان فعالیت‌ها و شناخت میزبان را تحت‌تأثیر قرار می دهد. کروگر که در سال 2023 از سوی انجمن پژوهش خواب به‌عنوان «افسانه زنده در پژوهش خواب» شناخته شد، گفت: «ما یک جامعه‌ی کامل از میکروب‌ها در درون خود داریم. این میکروب‌ها تاریخچه‌ی تکاملی بسیار طولانی‌تری نسبت به هر پستاندار، پرنده یا حشره‌ای دارند ، بسیار طولانی تر، میلیاردها سال طولانی‌تر. ما بر این باوریم که تکامل خواب میلیون‌ها سال پیش با چرخه‌ی فعالیت/غیرفعالیت باکتری‌ها آغاز شد و مولکول هایی که این فرایند را هدایت می‌کردند، با همان هایی مرتبط‌اند که امروزه شناخت را هدایت می کنند .» کار انگلیش بر پیوندهای شناخته‌شده میان باکتری‌ها و خواب گسترش می‌یابد، از جمله ایـن واقعیت که الگوهای خواب بر عملکرد میکروبیوم روده تأثیر می‌گذارند و این‌که عفونت های باکتریایی باعث می‌شوند افراد بیشتر بخوابند. یافته‌های جدید آغازگر ورود به پرسش هایی هستند که انگلیش مشتاق است بیشتر به آن‌ها بپردازد. او گفت: «اکنون که جهان درک کرده است میکروب‌ها چقدر اهمیت دارند ـ نه فقط بـرای بیماری بلکه برای سلامت نیز ـ زمان بسیار هیجان‌انگیزی است که شروع کنیم درک خود را از چگونگی ارتباط ما با میکروب‌هایمان و چگونگی ارتباط میکروب‌هایمان با ما گسترش دهیم.»

منبع خبر:

https://www.sciencedaily.com/releases/2025/09/250925025336.htm

رژیم غذایی بسیار بیشتر از آنچه فکر می‌کنیم بر مغز تأثیر می‌گذارد...

نوشته شده توسط زهرا جبارپور

در تحقیقات جدید، با نگاهی به نحوه بازسازی مرکز حافظه مغز مشخص شد که غذاهای فست فودی می‌تواند منجر به خطر اختلال شناختی می شود. گروه خاصی از سلول‌های مغزی در هیپوکامپ، به نام میانجی‌های کوله‌سیستوکینین (CCK)، پس از مصرف رژیم غذایی پرچرب (HFD) به دلیل اختلال در توانایی مغز برای دریافت گلوکز، بیش از حد فعال شده و باعث اختلال در نحوه پـردازش حافظه توسط هیپوکامپ، حتی تنها پس از چند روز رژیم غذایی پرچرب می‌شوند. نوع رژیم غذایی مربوطه، شبیه فست‌فودهای معمولی است که سرشار از چربی‌های اشباع‌شده هستند. همچنین پروتئینی به نام PKM2، که نحوه استفاده سلول‌های مغزی از انرژی را کنترل می کند، نیز نقش کلیدی در این مشکل ایفا می‌کند. هرچند تأثیر رژیم غذایی و متابولیسم بر سلامت مغز از قبل مشخص بود با این‌حال انتظار نمی رفت نورون‌های بینابینی CCK در هیپوکامپ مستقیماً تحت تأثیر رژیم غذایی پرچرب کوتاه مدت باشند؛ سرعت تغییر فعالیت این سلول‌ها در پاسخ به کاهش دسترسی به گلوکز، به تنهایی برای اختلال در حافظه کافی بود. در واقع، غذاهای چرب و ناسالم می‌توانند تقریباً بلافاصله بر مغز تأثیر گذاشته و نورون‌های بینابینی کوله سیستوکینین (CCK) در مرکز حافظه مغز به طور

غیرطبیعی فعال کنند؛ یعنی مدت‌ها قبل از شروع افزایش وزن یا دیابت در فرد. استفاده از رژیم غذایی سرشار از چربی‌های اشباع‌شده ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های عصبی مانند زوال عقل و آلزایمر را همراه داشته باشد. البته بازگرداندن سطح گلوکز مغز در واقع نورون‌های بیش‌فعال را آرام کرده و مشکلات حافظه را برطرف کرده است. ایـن تحقیقات جدید سعی به درک بیشتر از چگونگی اختلال نورون‌های حساس به گلوکز در ریتم‌های مغزی که از حافظه پشتیبانی می‌کنند داشته، و حتی می‌توانند در را به روی مداخلات زودهنگام باز کنند تا از، از دست رفتن حافظه بلندمدت مرتبط با چاقی جلوگیری کند.

منبع خبر:

https://www.sciencedaily.com/releases/2025/09/250927031249.htm

روشی نوین در درمان آلزایمر

نوشته شده توسط الهام کندی

تعویض سلول‌های ایمنی قدیمی با سلول‌های جدید در مغز ممکن است روزی به درمان بیماری های مختلف به ویژه اختلالات ژنتیکی نادر کمک شایانی کند. جایگزینی سلول‌های ایمنی به نام میکروگلیا (microglia) نویدبخش درمان بیماری های مغزی مانند بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) است. در چند ماه گذشته، با وجود مطالعات جدید، تکنیک جایگزینی میکروگلیا بـرجسته‌تر شده و پژوهشگران راه‌هایی را برای ایمن‌تر و مؤثرتر کردن آن بررسی کرده‌اند. از نگاه متخصصان ژن‌درمانی و سلول‌درمانی این رویکرد بسیار امیدوارکننده است اما نکته مهم، سمیت ایـن روش است. میکروگلیاها سلول‌های ایمنی هستند که در مغز گشت‌زنی می‌کنند و مهاجمان خارجی، سلول‌های آسیب‌دیده و مواد مضر را می بلعند. آن‌ها می‌توانند در طول تشنج و سکته مغزی به محافظت از نورون‌ها - سلول‌هایی که پیام‌ها را به بافت‌های دیگر منتقل و از آن‌ها دریافت می‌کنند - کمک کنند و ارتباطات غیرضروری بین نورون‌ها را در طول رشد طبیعی مغز هرس می‌کنند. میکروگلیاها کارهای مهم زیادی انجام می‌دهند. بنابراین، جای تعجب نیست که آن‌ها در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها یا پاتوژنز (Pathogenesis) نقش دارند. این بیماری ها شامل مجموعه‌ای از اختلالات نادر ناشی از جهش‌های ژنتیکی هستند که مستقیماً بر میکروگلیا تأثیر می‌گذارند. میکروگلیاهای ناقص در بیماری‌هایی با علل پیچیده مانند بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون (Parkinson's disease) و همچنین پیری نقش دارند. درحالی که جایگزینی میکروگلیاهای بیماری‌زا می‌تواند برخی از بیماری‌های مغزی را درمان کند اما تعویض میکروگلیا چالش‌های خاصی را ایجاد می‌کند. پـزشکان معمولاً سلول‌های ایمنی فرد را با انجام پیوند مغز استخوان جایگزین می‌کنند. اینکار منبع تازه‌ای از سلول‌های بنیادی را فراهم می‌کند که در مغز استخوان پناه می‌گیرند و باعث ایجاد بسیاری از سلول‌های ایمنی می‌شوند؛ با این حال، میکروگلیاها غالبا در سیستم عصبی مرکزی ساکن هستند و معمولاً خود را با تقسیم شدن دوباره پر می‌کنند و به سلول‌های بنیادی مغز استخوان متکی نیستند. پزشکان در حال حاضر از پیوند مغز استخوان برای درمان برخی از بیماری‌های نادر مانند آدرنولکودیستروفی وابسته به (X-linked adrenoleukodystrophy) X که میکروگلیا را تحت تأثیر قرار می‌دهند، استفاده می‌کنند. این درمان می‌تواند مؤثر باشد، اما نتایج آن متناقض است و تنها درصد کمی از میکروگلیاهای طبیعی گیرنده را جایگزین می‌کند. در ماه ژانویه، یک تیم متخصص از پیوند مغز استخوان برای جایگزینی میکروگلیای غیرطبیعی ناشی از یک بیماری مغزی کشنده به نامCAMP استفاده کرد. این درمان

هم در موش‌ها و هم در یک آزمایش کوچک روی هشت فرد مبتلا به این اختلال نادر موفقیت‌آمیز بـود: هیچ یک از هشت شرکت‌کننده در دو سال پس از درمان، کاهش توانایی‌های حرکتی یا شناختی خود را تجربه نکردند، در حالی که اعضای گروه کنترل که این روش را دریافت نکردند، دچار زوال هر دو شدند. یکی از دلایل احتمالی موفقیت آزمایش CAMP، ماهیت خود بیماری است، زیرا افراد مبتلا به CAMP معمولاً میکروگلیاهای نسبتاً کمی تولید می‌کنند. این می‌تواند فضایی برای رشد سلول‌های پیوند شده باقی بگذارد. ایجاد این جایگاه برای میکروگلیاهای جدید، گامی اساسی در جایگزینی میکروگلیاها است. برای ایجاد فضا برای سلول‌های پیوند شده، پزشکان ابتدا باید تا حد امکان میکروگلیاهای ساکن مغز را از بین ببرند. این می‌تواند مستلزم سطوح بالای شیمی‌درمانی یا پـرتودرمانی باشد که هر دو می‌توانند گیرنده را در طول عمل در معرض عفونت قرار دهند و خطر ابتلا به سرطان را در درازمدت افزایش دهند. این بدان معناست که جایگزینی میکروگلیا، در حال حاضر، برای استفاده بسیار سمی است، مگر در بیماری‌های شدید و به سرعت در حال پیشرفت مانند CAMP.

منبع خبر:

https://www.nature.com/articles/d41586-025-03008-5

راز هایپرتروفی هسته‌ای در سلول‌های سرطانی: آیا این تغییر می‌تواند متاستاز را متوقف کند؟

نوشته شده توسط حنانه دومهری

در نمونه‌برداری‌های بافتی، یکی از ویژگی‌های شایع در سلول‌های سرطانی، بزرگ‌تر بودن هسته‌ی آنها نسبت به حالت طبیعی است. این پدیده که به عنوان هایپرتروفی هسته‌ای شناخته می‌شود، تاکنون به‌عنوان نشانه‌ای از بدتر شدن وضعیت سرطان در نظر گرفته می‌شد. با این حال، علت و ارتباط دقیق این تغییرات هسته‌ای با پیشرفت سرطان تا پیش از این ناشناخته باقی مانده بود. در مطالعه‌ای که اخیراً توسط تیم تحقیقاتی دانشگاهKAIST انجام شد، نشان داده شد که هایپرتروفی هسته‌ای سلول‌های سرطانی نه‌تنها عامل بدخیمی نیست، بلکه پاسخی موقت به استرس تکثیر دی‌ان‌ای است و در واقع می‌تواند مانع از گسترش متاستاز شود. این کشف می‌تواند به توسعه روش‌های جدید برای تشخیص و درمان سرطان و همچنین مهار متاستاز منجر گردد. تیم تحقیقاتی به رهبری پروفسور جون کیم از دانشکده علوم پزشکی و مهندسی دانشگاه KAIST در همکاری با پروفسور جی هون کیم و پـروفسور یو-می کیم، دلیل مولکولی این پدیده را کشف کرده‌اند. این تحقیق که در تاریخ 26 سپتامبر منتشر شد، سرنخ‌های مهمی برای درک هایپرتروفی هسته‌ای ارائه می‌دهد، پدیده‌ای که به‌طور معمول در معاینات پاتولوژیکی مشاهده می‌شود اما علت دقیق و ارتباط آن با پیشرفت سرطان به‌طور کامل روشن نبود. یافته‌های جدید، اطلاعات دقیقی در مورد این پدیده ارائه کرده و به وضوح نشان می‌دهد که هایپرتروفی هسته‌ای تنها یک ویژگی تکاملی نبوده، بلکه پاسخی به استرس است. طبق این مطالعه، استرس تکثیر دی‌ان‌ای، که یکی از ویژگی‌های مشترک در سلول های سرطانی است، عامل اصلی بزرگ شدن هسته سلول‌های سرطانی به شمار می‌آید. در شرایط استرس تکثیر، پروتئین آکتین که در داخل هسته سلول قرار دارد، تجمع پیدا کرده و پلیمریزه می شود، که این فرایند به طور مستقیم موجب افزایش حجم هسته می‌شود. این تغییر در اندازه هسته، برخلاف تصور رایج، ممکن است نشانه‌ای از بدخیمی سرطان نباشد بلکه یک پاسخ موقتی و مصلحتی به استرس ایجاد شده در فرآیند تکثیر سلولی باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تغییر اندازه هسته سلول‌های سرطانی احتمالاً

صرفاً یک ویژگی تکاملی برای سود رساندن به سلول‌های سرطانی نیست، بلکه بیشتر یک واکنش موقتی به شرایط استرس است. این پاسخ موقتی ممکن است در واقع از گسترش متاستاز جلوگیری کند و بر ظرفیت سلول‌های سرطانی برای گسترش تأثیر منفی بگذارد. این نتیجه اهمیت زیادی در راستای درک بهتر نحوه پاسخ سلول‌های سرطانی به استرس‌های تکثیر دارد و به‌ویژه بر لزوم بررسی اینکه آیا تغییرات اندازه هسته می تواند به‌عنوان یک نشانگر برای تشخیص و پیش بینی متاستاز مورد استفاده قرار گیرد، تأکید دارد. تحقیقات آینده باید به‌دنبال شناسایی دقیق‌تر عواملی باشند که این تغییرات هسته‌ای را کنترل می‌کنند و بررسی کنند که آیا این تغییرات می توانند به‌عنوان هدفی جدید برای درمان سرطان یا مهار متاستاز استفاده شوند. این مطالعه از چهار روش مختلف شامل غربالگری عملکرد ژن، تحلیل ترنسکریپتوم، تحلیل ساختار ژنومی سه‌بعدی (Hi-C) و مدل‌های پیوندی موش برای اثبات نتایج خود استفاده کرده است. نتایج این تحقیق در نشریه بین‌المللیPNAS منتشر شده و این امکان را فراهم می‌کند که تغییرات ساختاری هسته به عنوان یک نشانگر جدید در تشخیص و پیش‌بینی متاستاز استفاده شود.

منبع خبر:

News Medical. (2025, September 29). *Cancer cell nuclear hypertrophy can suppress metastasis*. Retrieved from [https://www.news-medical.net/news/20250929/Ccancer-cell-nuclear-hypertrophy-can-suppress-metastasis.aspx](https://www.news

امید تازه در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو با آنالوگ‌های جدید ویتامین K

نوشته شده توسط سارینا مسلمیان

بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون به دلیل از بین رفتن تدریجی نورون ها ایجاد می‌شوند. این روند منجر به مشکلاتی مانند اختلال حافظه، کاهش توانایی شناختی و مشکلات حرکتی می‌شود؛ مسائلی که به شدت کیفیت زندگی بیماران را پایین می‌آورد و اغلب آن ها را نیازمند مراقبت شبانه‌روزی می‌کند. داروهای موجود تنها علائم را کنترل می‌کنند و هنوز درمان قطعی در دسترس نیست. به همین دلیل، پژوهشگران به دنبال راهبردهای جدیدی هستند که بتوانند جلوی پیشرفت بیماری را بگیرند یا حتی آن را معکوس کنند. یکی از این راهبردها، القای تمایز نورونی است؛ یعنی تحریک سلول‌ها برای تبدیل‌شدن به نورون‌های جدید و جایگزینی نورون‌های از دست رفته. در این میان، ویتامین K که بیشتر به خاطر نقش آن در انعقاد خون و سلامت استخوان‌ها شناخته می‌شود، اخیراً در زمینه‌ی تمایز نورونی و حفاظت از سلول‌های عصبی توجه دانشمندان را جلب کرده است. با ایـن حال، شکل طبیعی آن (مانند MK-4) قدرت کافی برای استفاده در درمان بازساختی ندارد. در یک مطالعه‌ی پیشگامانه که در ژانویه 2025 در مجله‌ی ACS Chemical Neuroscience منتشر شد، تیمی از محققان ژاپنی به سرپرستی دکتر یـوشیهیسا هیروتا و پروفسور یوشیتومو سوهارا موفق شدند آنالوگ‌های جدیدی از ویتامین K طراحی کنند که قدرت و اثرگذاری بیشتری دارند. به گفته‌ی دکتر هیروتا: «آنالوگ‌های تازه سنتز شده‌ی ویتامین K حدود سه برابر قوی‌تر از ویتامین K طبیعی توانستند سلول‌های پیش‌ساز عصبی را به نورون تبدیل کنند. این موضوع می تواند راهی برای جایگزینی نورون‌های از دست

رفته و بازگرداندن بخشی از عملکرد مغز در بیماران نورودژنراتیو باشد.» این تیم 12 نوع ترکیب هیبریدی طراحی کرد که با اسید رتینوئیک (مشتق فعال ویتامین A و شناخته‌شده در تمایز نورونی) یا گروه‌های شیمیایی دیگر ترکیب شده بودند. یکی از این ترکیبات که ساختار ویژه‌ای داشت، به نام Novel VK شناخته شد. این ترکیب در آزمایش‌ها سه برابر مؤثرتر از ویتامین K طبیعی عمل کرد. بررسی‌های ژنتیکی نشان داد که اثرات ویتامین K از طریق گیرنده‌های خاصی در مغز به نام mGluR1 اعمال می‌شوند. این گیرنده‌ها نقش مهمی در ارتباطات سیناپسی دارند و نقص آن‌ها با مشکلات حرکتی و شناختی در بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط است. همچنین، شبیه‌سازی های مولکولی نشان دادند که Novel VK اتصال قوی‌تری به mGluR1 دارد. علاوه بر این، در آزمایش‌های حیوانی مشخص شد که این ترکیب: به راحتی وارد سلول‌ها می‌شود، نسبت به ویتامین K طبیعی سریع‌تر به شکل فعالش (MK-4) تبدیل می‌شود، می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و غلظت بالاتری از MK-4 را در مغز ایجاد کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ویتامین K و مشتقات جدید آن می‌توانند به عنوان عوامل نورومحافظتی و بازساختی عمل کنند و در آینده‌ی نزدیک به درمان‌های نوینی برای بیماری‌های سختی مثل آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون منجر شوند. به گفته‌ی دکتر هیروتا: «اگر دارویی بر پایه‌ی ویتامین K ساخته شود که بتواند سرعت پیشرفت آلزایمر را کم کند یا علائم آن را بـهبود دهد، نه‌تنها کیفیت زندگی بیماران و خانواده‌هایشان بهتر خواهد شد، بلکه بار سنگین هزینه‌های درمان و مراقبت طولانی‌مدت هم به شکل چشمگیری کاهش پیدا می‌کند.» امید پـژوهشگران این است که این نتایج روزی به درمان‌های واقعی و بالینی برای بیماران تبدیل شود؛ درمان‌هایی که بتوانند زندگی میلیون‌ها نفر را تغییر دهند.

منبع خبر:

https://www.news-medical.net/news/20250913/Novel-vitamin-K-analogs-show-promise-for-reversing--neurodegenerative-diseases.aspx

زمینه علمی جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی ۲۰۲۵

تحمل ایمنی (Immune Tolerance)

شناسایی سلول‌های T تنظیمی (Regulatory T cells یا Treg cells) و FOXP3

بر اساس گزارش رسمی نوبل، ترجمه و خلاصه شده توسط سبحان جره ای

مقدمه: تعادل سیستم ایمنی

سیستم ایمنی بدن، یکی از شگفت‌انگیزترین نمونه‌های «سامانه‌های زیستی خودتنظیم» است که بر پایه‌ی مجموعه‌ای از کنترل‌ها و تعادل‌های پیچیده عمل می‌کند. این سامانه از یک‌سو امکان دفاع قوی در برابر عفونت‌ها را فراهم می‌سازد و از سوی دیگر، در بیشتر موارد مانع از بروز پاسخ‌های تخریبی علیه بافت‌های خودی می‌شود. پرسش اساسی این است که این تعادل چگونه حفظ می‌شود؟ این سوال بیش از یک قرن ذهن ایمونولوژیست‌ها را به خود مشغول کرده است. از طریق ترکیب مشاهدات هوشمندانه و آزمایش‌های دقیق، برندگان جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی امسال، Mary E. Brunkow، Fred Ramsdell و Shimon Sakaguchi، کشف‌های کلیدی ارائه دادند. آنها با تعریف جمعیت سلولی CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ که امروزه به عنوان سلول‌های T تنظیمی شناخته می شوند و تبیین اهمیت آن ها در مهار پاسخ‌های خودواکنشی (self-reactive responses)، زمینه‌ی شکل‌گیری حوزه‌ی علمی جدیدی با عنوان تحمل ایمنی محیطی وابسته به Treg را بنیان نهادند. این داستان از کنجکاوی علمی، پیگیری مداوم و کشفیات تعیین کننده ای تشکیل شده که درک ما از تنظیم ایمنی (Immune regulation) را متحول کرده و پیامد های عمیقی برای شناخت تحمل خودی (Self-tolerance)، خودایمنی (Autoimmunity) و فرار تومور (Tumour evasion) دارد.

سیستم ایمنی قوی برای بقا و سلامت ما ضروری است. بدون آن، ما در برابر میکروارگانسیم های محیطی بسیار آسیب‌پذیر خواهیم بود. پاسخ اولیه پس از عفونت توسط سیستم ایمنی ذاتی(innate immune system) ارائه می‌شود، در حالی که سیستم ایمنی تطبیقی (Adaptive immune system) چند روز زمان نیاز دارد تا فعال شود. ویژگی بارز سیستم ایمنی تطبیقی، توانایی "یادآوری" پاتوژن‌های قبلی است که از طریق سلول‌های T و B واسطه می‌شود. این سلول‌ها ساختارهای خارجی موسوم به آنتی‌ژن‌ها را از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژن شناسایی می‌کنند: گیرنده‌های سلول TCRs ، Tنام دارد و گیرنده‌های سلول B(BCRs)، آنتی‌بادی‌های متصل به غشا هستند. این گیرنده‌ها طی فرایند تمایز لنفوسیت‌ها ساخته می‌شوند. هر لنفوسیت گیرنده آنتی‌ژن منحصربه‌فردی دارد و به طور جمعی، این امر، ظرفیت عظیمی به سیستم ایمنی ما برای شناسایی هر ساختار خارجی احتمالی که ممکن است در طول زندگی‌مان با آن مواجه شویم، می‌دهد.

شناسایی آنتی‌ژن چگونه انجام می‌شود؟ پاسخ سوال چگونگی تولید میلیون ها نوع گیرنده‌های آنتی‌ژن متنوع پیش از دهه 1980 ناشناخته بود. واضح بود که در زنوم انسان فضای کافی برای الگوی "یک ژن-یک گیرنده" وجود ندارد. مکانیسم‌هایی که در نهایت چگونگی تولید رپرتوارهای BCR بسیار متنوع را توضیح دادند که کاشف آن، سوسومو تونگاوا جایزه نوبل 1987 را دریافت کرد. او نشان داد که مجموعه بزرگی از ژن‌های کدشده در خط زایشی (Germline-encoded genes)، به نام ژن‌های متغیر (Variable یا V)، تنوع (Diversity یا D) و اتصال (Joining یا J)، هنگام تشکیل سلول‌های B به صورت ترکیبی (combinatorial assembly) مونتاژ می‌شوند و زنجیره سنگین (VDJ) و سبک (VJ) آنتی بادی

را می سازند که گیرنده عملکردی را در هر سلول تشکیل می‌دهند. این مجموعه یافته‌های قابل توجه به زودی با شناسایی جایگاه‌های ژنومی کدکننده ژن‌های V، D ول J گیرنده های سلول T (TCR) توسط گروه‌های تاک ماک در دانشگاه تورنتو و مارک دیویس در دانشگاه استنفورد دنبال شد. مانند BCR ها، TCRها توسط نوترکیبی V، D و J تشکیل می‌شوند و به صورت نظری بیش از 10^{15} گیرنده متمایز در هر فرد تولید می‌کنند. TCRها شامل زنجیره آلفا (α) جفت‌شده با بتا (β) یا گاما (γ) جفت‌شده با دلتا (δ) هستند که منجر به سلول‌های T αβ یا T γδ می‌شود. بیشتر سلول‌های T ما αβ هستند، از جمله سلول های T تنظیمی که در محور اصلی کشفیات نوبل 2025 قرار دارند.

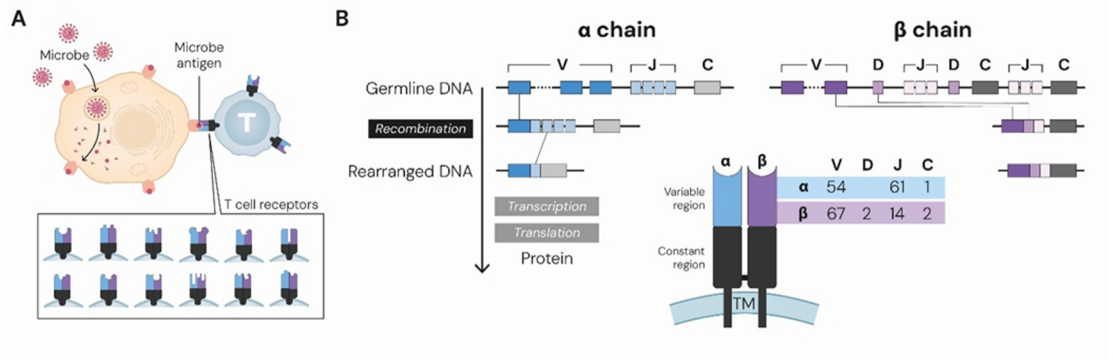


Figure 1. A. T cells recognise microbial peptides through their TCRs, which bind peptide fragments presented by MHC molecules. This interaction can trigger T cell activation. Each T cell expresses a unique TCR, generating highly diverse T cell repertoires capable of recognizing an almost unlimited number of foreign peptides. **B.** TCR diversity arises from the combinatorial assembly of multiple germline-encoded genes, together with insertion and/or trimming of non-templated nucleotides at the V-J junction of the α–chain and the V-D and D-J junctions of the β-chain. The human TCRα locus contains 54 V genes, 61 J genes and 1 constant (C) gene and the TCRβ-locus contains roughly 67 V genes, 2 D genes, 14 J genes, and 2 constant genes. The immense diversity generated by V(D)J recombination inevitably results in some degree of self-reactivity within the repertoire.

در دهه 1970، مشخص شد که سلول‌های T αβ به زیرمجموعه‌هایی تقسیم می‌شوند: سلول‌های T کمک‌کننده (CD4 T helper cells) که در تقویت پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال نقش کلیدی دارند؛ و سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8 Cytotoxic T cells) که سلول‌های عفونی و توموری را شناسایی و حذف می‌کنند. هر دو نوع سلول، آنتی‌ژن‌ها را فقط زمانی می‌شناسند که به‌وسیله‌ی مولکول های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (Major Histocompatibility Complex یا MHC) ارائه شوند. خوشه‌های ژنی کدکننده مولکول‌های MHC در دهه‌های 1940 و 1950 کشف شدند، ابتدا در موش توسط جورج اسنل و یک دهه بعد، ژن‌های مربوطه انسانی کدکننده مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigen یا HLA) توسط ژان دوسه توصیف شد، که جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی 1980 را همراه با باروج بناصراف دریافت کردند.

مولکول‌های MHC در ابتدا به‌سبب نقشی که در «رد پیوند» داشتند؛کشف شدند، اما عملکرد فیزیولوژیکی آن‌ها ناشناخته بود. پیتر دوهرتی و رولف زینکرناگل در دهه 1970 نشان دادند که سلول های T، فقط در حضور MHC قادر به پاسخ علیه ویروس‌ها پدیده‌ای که به نام محدودیت (MHC re-striction) MHC شناخته شد و جایزه‌ی نوبل 1996 را بـرای آنان به ارمغان آورد. سپس آلن تاونسند و همکارانش نشان دادند که سلول‌های CD8 پپتیدها را در بستر MHC کلاس I و سلول‌های CD4 پپتیدها را در بستر MHC کلاس II می‌شناسند. این یافته با مطالعات ساختاری پاملا بیورکمن

و دان وایلی تکمیل شد که نحوه‌ی اتصال پپتید به مولکول‌های MHC را تبیین کردند. در حالی که تولید تنوع گسترده BCR و TCR ظرفیت سیستم ایمنی ما برای شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی را بیشینه می کند، هزینه‌ای دارد، زیرا برخی گیرنده‌ها به طور ناخواسته آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند -پدیده‌ای که پل ارلیش، برنده جایزه نوبل 1908، آن را "وحشت خودسمی" (Horror autotoxicus) توصیف کرد. درک اساس مولکولی برای تظاهرات خودایمنی شدید چالش عمده‌ای بود، اما از کارهای ارلیش و دیگران می‌دانیم که پزشکان و محققان در اوایل دهه 1900 ریسک‌های مرتبط با سیستم ایمنی قدرتمند را می‌شناختند. آن‌ها متوجه شدند که روشن کردن مکانیسم‌های سلولی و مولکولی زیربنایی تنظیم ایمنی برای درک بیماری‌های ایمنی-واسطه و توسعه درمان‌های علیه این بیماری‌ها حیاتی است.

تحمل ایمنی چگونه حاصل می‌شود؟

اولین آزمایش‌ها توسط ری اوون در 1945 انجام شد. که نشان داد او گوساله‌هایی را بررسی کرد که به رغم داشتن گروه‌های خونی متفاوت، در دوران جنینی از جفت مشترک بهره‌مند بودند و در نتیجه، سلول های خونی یکدیگر را در جریان خون خود داشتند. اوون مشاهده کرد که این گوساله‌ها پس از تولد، نسبت به آنتی ژن های گلبول‌های خونی یکدیگر واکنش ایمنی نشان نمی‌دهند این یافته، نشانه‌ای مهم از وجود سازوکاری برای تحمل ایمنی بود. تقریباً همزمان، فرانک مک‌فارلن برنت نوشت: "اگر، در زندگی جنینی، سلول‌های غیرضروری از یک نژاد ژنتیکی متفاوت کاشته و مستقر شوند، هیچ پاسخ آنتی بادی علیه آنتی‌ژن خارجی نباید هنگامی که حیوان متولد می شود، توسعه یابد." برنت بنابراین پیش بینی کرد که تحمل ایمنی باید در دوران جنینی کسب شود. در 1953 پیتر مداوار و همکاران جنین موش های یک نژاد را با سلول‌های نژاد دوم تلقیح کردند و پس از تولد، مشاهده نمودند که این موش‌ها پیوند پوستی از نژاد دوم را می‌پذیرند اما پوست نژاد سوم را رد می‌کنند. این پدیده، که تحمل اکتسابی فعال نام گرفت، نخستین اثبات تجربی از وجود تحمل ایمنی بود. میلان هاشک نیز یافته‌های مشابهی گزارش کرد. برنت سپس نظریه انتخاب کلونال را پیشنهاد کرد که انتخاب در سطح سلولی رخ می‌دهد نه، همان‌طور که در آن زمان معمولاً باور داشتند، در سطح آنتی‌بادی. جایزه نوبل 1960 به برنت و مداوار بـرای کشف تحمل ایمنی اکتسابی اهدا شد. برنت بعداً نظریه‌اش را اصلاح کرد تا شامل انتخاب منفی شود؛ یعنی حذف سلول‌های T ناخواسته از رپرتوار ایمنی به عنوان مکانیسمی برای تحمل ایمنی اکتسابی به خودی. در سال‌های بعد، اساس مولکولی تحمل مرکزی(Central tolerance) بـررسی شد (جایی که سلول‌های T خودواکنشی در تیموس حذف می‌شوند). ژن AIRE (Autoimmune regulator) توسط دو کنسرسیوم، یکی به سرپرستی لینا پلتونن و دیگری به سرپرستی نوبویوشی شی‌میزو شناسایی شد. سپس مارک اندرسون، کریستوف بنوا و دیان ماتیس اولین کسانی بودند که توضیح دادند چگونه AIRE، که یک فاکتور رونویسی است، حذف سلول‌های T خودواکنشی در تیموس را امکان‌پذیر می‌کند. آن‌ها نشان دادند که AIRE بیان آنتی‌ژن‌های بافتی خاص را در سلول‌های اپیتلیال تیموسی مدولاری (mTECs) فعال می‌کند، بنابراین اجازه می‌دهد سلول‌های T تازه‌تشکیل‌شده برای پتانسیل خودواکنشی آزمایش شوند. در غیاب خودواکنشی قابل توجه، سلول‌های T دست‌نخورده باقی می‌مانند و تیموس را ترک می‌کنند تا وارد گردش شوند. در مقابل، سلول‌های T قویا خودواکنشی از طریق آپوپتوز حذف می شوند. این فرایند، یعنی حذف سلول‌های T خودواکنشگر در تیموس، تحت عنوان تحمل مرکزی (cen-tral tolerance) شناخته می‌شود و به‌عنوان یکی از ستون‌های اصلی ایمنی تطبیقی مطرح است.

مکانیسم‌های ایمنی محیطی

یک مدل به مفهوم هم‌تحریکی (Co-stimulation) مربوط می‌شود که پیشنهاد می‌کند که فعال شدن کامل سلول‌های T نیازمند سیگنال دوم است، علاوه‌بر اتصال گیرنده‌ی TCR به کمپلکس MHC-پپتید. مارک جنکینز و ران شوارتز نشان دادند که اگر سلول T تنها از طریق TCR تحریک شود و سیگنال هم تحریکی دریافت نکند، به‌حالت غیرپاسخ‌گو (anergic) درمی‌آید. در ادامه، جیمز الیسون و کریگ تامپسون مولکول CD28 را به‌عنوان گیرنده‌ی اصلی سیگنال مثبت هم‌تحریکی در سطح سلول T معرفی کردند که با مولکول‌های CD80/CD86 در سلول‌های ارائه‌دهنده‌ی آنتی‌ژن(Antigen-presenting cells یا APCs) بـرهم‌کنش دارد. جیمز الیسون بعدها به‌دلیل کشف نقش مهارکننده‌ی مولکول CTLA-4 (CD152) در پاسخ‌های ایمنی و کاربرد آن در درمان سرطان، جایزه‌ی نوبل 2018 را دریافت کرد. در دهه ی 2000، رالف استاینمن (برنده‌ی نوبل 2011) نشان داد که ارائه‌ی آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک در غیاب هم‌تحریکی، موجب القای تحمل T cell می‌شود. او این سلول‌ها را سلول‌های دندریتیک تولروژنیک (tolerogenic dendritic cells) نامید.همچنین کریستوفر گودنو و آنتونی باستن در دهه‌ی 1980 با استفاده از موش‌های ترانس‌ژنیک نشان دادند که سلول‌های B نیز می‌توانند در شرایط خاص دچار بی‌پاسخی کلونی (B cell clonal anergy) شوند. در ادامه، مفهوم سلول‌های B تنظیمی (Regula-tory B cells) که با ترشح IL-10 پاسخ‌های ایمنی را تضعیف می‌کنند نیز مطرح شد. تمام این یافته‌ها نشان دادند که تحمل محیطی (peripheral tolerance) نه‌تنها بر سلول‌های T بلکه بر سلول‌های B و سایر سلول‌های ایمنی نیز حاکم است.

سلول‌های T سرکوبگر: یک مسیر انحرافی

در دهه 1970، مفهوم سلول‌های T سرکوبگر (Suppressor T cells) بر اساس آزمایش‌هایی که نشان می‌داد جمعیت‌های T خاصی می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در in vitro و in vivo مهار کنند، ظهور کرد. اما این حوزه با مشکلاتی روبه‌رو بود از جمله روش‌های تجربی ناسازگار، فقدان نشانگرهای اختصاصی برای شناسایی این سلول‌ها و ناتوانی در تمایز قطعی این سلول‌ها از زیرمجموعه‌های T دیگر. در آن زمان تصور می‌شد این سلول‌ها از نوع CD8 T هستند و جایگاه I-J در موش گزارش شد که تعیین‌کننده‌های عملکردی سلول‌های T سرکوبگر را کد می‌کند. با ظهور فناوری‌های توالی‌یابی ژن دقیق‌تر، واضح شد که جایگاه I-J وجود ندارد. در نتیجه، نظریه‌ی سلول‌های T سرکوبگر اعتبار خود را از دست داد و تا پایان دهه، این شاخه از ایمنی‌شناسی عملاً متوقف شد – هرچند بعدها روشن شد که بخشی از مشاهدات تجربی آن دوران درست بوده، اما هنوز فاقد پشتوانه‌ی مولکولی بودند.

رنسانس سلول‌های T تنظیمی

زمینه تنظیم ایمنی در اواخر دهه 1980 و 1990 با نقش کلیدی شیمون ساکاگوچی و همکاران در ژاپن احیا شد. در 1969، یاسواکی نیشیزوکا و ترویو ساکاکورا نشان دادند که برداشتن تیموس در روز سوم پس از تولد موش منجر به بروز بیماری های خود ایمنی گسترده از جمله دیس‌ژنزی تخمدان خودایمنی (Autoimmune ovarian dysgenesis) می شود. در 1973، ویلیام جی. پن‌هیل نشان داد تیمکتومی نوزادی در رت‌ها تیروئیدیت خودایمنی القا می‌کند و با تزریق لنفوسیت‌های حیوانات سالم جلوگیری می شود. در 1982، شیمون ساکاگوچی شواهدی سازگار با کار پن‌هیل در رت‌ها ارائه دادند. آنان نشان دادند که بیماری‌های خودایمنی ناشی از تیمکتومی نوزادی را می‌توان با انتقال زیرجمعیتی از سلول‌های ایمنی دارای نشانگر سطحی CD5 (Lyt-1) و سطح پایین CD45RB از بین برد. این مطالعات با آنتی‌سرا انجام شد، پیش از در دسترس بودن آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. با در دسترس شدن آنتی‌بادی‌های

مونوکلونال، فیونا پوری و دان میسون در آکسفورد نشان دادند که سلول‌های CD4 با سطح بالای CD45RB وقتی به موش‌های فاقد تیموس تزریق می‌شوند، سبب بیماری تحلیل‌برنده و التهابی چندبافتی (wasting disease) می‌گردند که در اندام‌هایی مانند کبد، ریه، معده، تیروئید و پانکراس مشاهده می‌شود. در مقابل، تزریق سلول‌های CD4 با سطح پایین CD45RB حیوانات را از بیماری محافظت می‌کرد. این یافته نشان داد که در میان جمعیت CD4، سلول‌هایی با نقش تنظیمی واقعی وجود دارند. آن‌ها نتیجه گرفتند که ناهمگونی عملکردی و تخصص درون جمعیت T +CD4 محیطی می تواند مکانیسم‌های تنظیم ایمنی را توضیح دهد.

کشف اول - تعریف زیرمجموعه حیاتی سلول‌های T

ساکاگوچی کار خود را برای درک تنظیم ایمنی ادامه داد. او هدف جز به جز کردن بیشتر سلول‌های CD5+/CD45RBlow را که در انتشار قبلی‌اش توصیف کرده بود با جداسازی جمعیت سلول بر اساس نشانگرهای سطحی اضافی دنبال می کرد. در مطالعه برجسته 1995، ساکاگوچی و همکاران نشان دادند که لنفوسیت‌های T CD4+ بیان‌کننده نشانگر سطحی CD25، زنجیره آلفا گیرنده IL-2، عملکردهای تنظیمی ایمنی دارند. هنگامی که موش‌های nude athymic Balb/c با سلول‌های CD4+ از طحال و غدد لنفاوی که CD25+ از آن حذف شده بود از موش‌های هتروزیگوت Balb/c nu/+ تزریـق شدند، بیماری های خودایمنی مشهود از نظر هیستولوژیکی و سرولوژیکی، از جمله تیروئیدیت، گاستریت، انسولیت، آدرنالیت و پلی‌آرتریت توسعه یافتند. با این حال، بازسازی با سلول‌های CD4+CD25+ در دوره محدود پس از انتقال سلول‌های CD4+CD25- از توسعه خودایمنی جلوگیری کرد. این یافته‌ها نشان داد که سلول‌های CD4+CD25+ برای حفظ تحمل خودی ایمنی ضروری هستند.

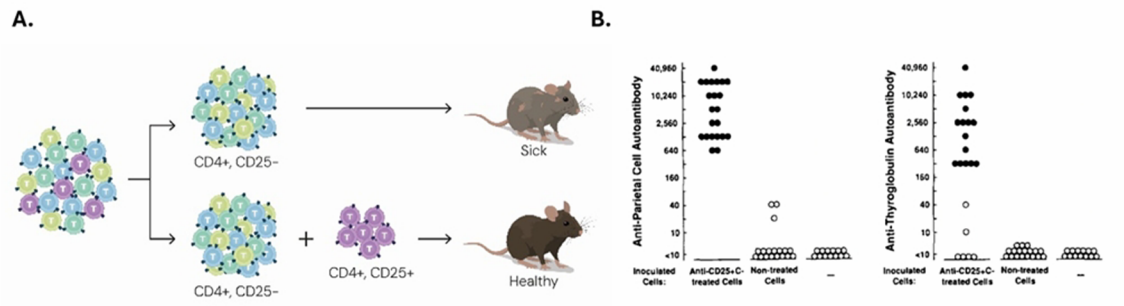


Figure 2. A. Schematic overview of Sakaguchi' cell separation experiment. **B.** Results from Sakaguchi *et al.* 1995 showing Balb/c nu/nu mice injected with spleen and lymph node cells from heterozygous Balb/c nu/+ mice that had been treated with anti-CD25 plus complement (Anti-CD25+C-treated cells), treated with complement alone (Non-treated Cells), or left untreated (-). Autoantibody titers against parietal cells and thyroglobulin, features of autoimmune gastritis and thyroiditis, respectively, are shown.

ایــن کشف شواهد قوی برای وجود زیرمجموعه CD4+CD25+ تنظیمی ارائه داد که توسط آزمایشگاه اتان شواک و دیگران حمایت شد. اصطلاح سلول T تنظیمی گاه در دهه‌های 1970 و 1980 استفاده می شد، با این حال، تنها پس از تعریف ساکاگوچی زیرمجموعه CD4+CD25+ به عنوان سلول‌های T تنظیمی بود که اصطلاح Treg cells پذیرش گسترده در جامعه علمی یافت. ساکاگوچی و همکاران نشان دادند که بیشتر سلول‌های تنظیمی از تیموس منشأ می گیرند. آن‌ها همچنین CTLA-4 را به عنوان نشانگر اضافی این سلول‌ها شناسایی کردند ، همزمان با گروه پوری در انتشار های پشت سر هم. در تحقیقات موازی در زیست‌شناسی پیوند، بروس هال و سوزان دورش، زیرمجموعه لنفوسیتی با عملکرد مهاری در گیرندگان پیوند قلب موش درمان‌شده با سیکلوسپورین A توصیف کردند. آنها، این سلول هارا به عنوان سلول CD4 T+ توصیف کردند. در آن زمان، زمینه‌های زیست‌شناسی پیوند و تحمل ایمنی هم‌پوشانی کمی داشتند، و محققان در دو زمینه مربوطه اطلاعات را مبادله یا نتایج‌شان را ادغام نمی‌کردند. هال و دورش بررسی نکردند که آیا سلول‌هایی که شناسایی کرده بودند نقش در تحمل خودی تحت شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، در غیاب درمان سیکلوسپورین A، ایفا می‌کنند. بنابراین، شواهد قطعی برای توضیح تحمل ایمنی در حس گسترده‌تر هنوز کمبود داشت. با پیشرفت تکنیک‌ها، CD25 نشانگر مفیدی بود اما روی سلول‌های T فعال معمولی نیز بیان می‌شد. مطالعات نشان داد که این سلول‌ها تکثیر و تولید سیتوکین سلول‌های T معمولی را از طریق تعاملات وابسته به تماس سلولی، ترشح سیتوکین‌های مهاری مانند IL-35، IL-10 و TGFβ و جداسازی IL-2 سرکوب می‌کنند. با این حال، شک باقی ماند و نشانگر مولکولی قطعی نبود.

کشف دوم - موش اسکورفی و FOXP3

در آزمایشگاه ملی اوک ریج در تنسی، در دهه 1940، جهش خودبه‌خودی به نام اسکورفی مشاهده شد که بیماری خودایمنی شدید ایجاد می‌کرد و برای نرها کشنده بود. مطالعات نشان داد جهش روی کروموزوم X است.

فنوتیپ چندسیستمی خودایمنی اسکورفی توجه مری برانکو و فرد رمزدل را جلب کرد. در پروژه‌ای جاه طلبانه، آن‌ها با کلونینگ موقعیتی، جهش را شناسایی کردند. منطقه کاندید روی X را به 500,000 باز محدود کردند و 11 قطعه DNA بـزرگ به عنوان کلون‌های کروموزوم مصنوعی باکتریایی جدا کردند، و توجه‌شان را روی 4 تا متمرکز کردند. توالی‌یابی شاتگان تصادفی نشان داد نشان داد که مناطق حدود 20 ژن دارند. آن‌ها هر ژن را یکی پس از دیگری توالی‌یابی کردند و با ژن‌های مربوطه در انسان و هفت نژاد موش دیگر مقایسه کردند. فقط در ژن آخر، درج، دو جفت‌باز منجر به Frame shift و کدون توقف زودرس شد. این ژن جدید بود و به دلیل همولوژی با ژن‌های فورک‌هد/ هلیکز بالدار (Fork-head/winged-helix genes) FOXP3 نامیده شد. برای اثبات رسمی اینکه جهش مسئول فنوتیپ اسکورفی است، سری آزمایش‌های نجات ژنتیکی انجام دادند. آن‌ها پنج خط موش ترانسژنیک حامل ژن Foxp3 تولید کردند، هر کدام با تعداد کپی متفاوت، و هر کدام را جداگانه با موش‌های اسکورفی جفت گیری کردند. از طریق این آزمایش‌های ظریف و قطعی، تیم نشان داد که Foxp3 نوع وحشی موش‌های نر اسکورفی را از بیماری نجات می‌دهد.

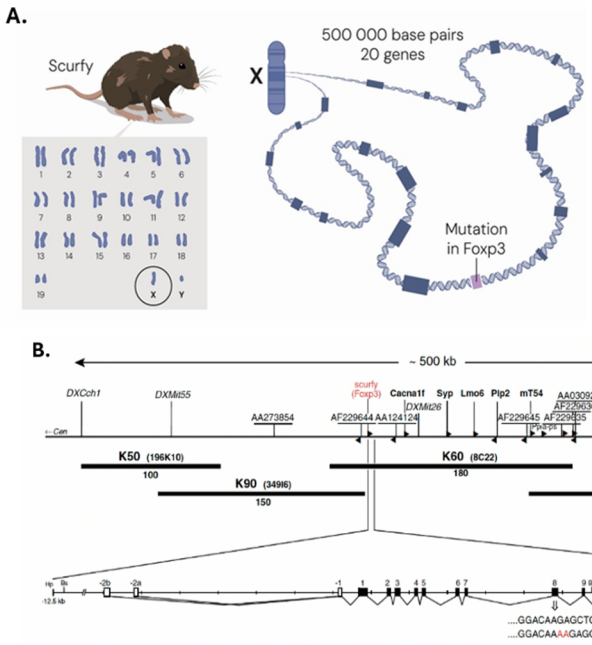


Figure 3. A. Schematic overview of the mapping project by Brunkow and Ramsdell to identify the faulty gene in scurfy mice. **B** Results from the final sequencing step, comparing the candidate gene with its homologues in humans and seven other mouse strains, revealed a 2-base pair insertion that introduced a premature stop codon. The mutated gene was named *Foxp3* due to its homology with other genes encoding proteins with a DNA-binding forkhead box domain. Adapted from Brunkow *et al.*, Nat Genet 2001a.

برقراری ارتباط و تعریف خط سلولی Treg

پس از دو کشف کلیدی - جداسازی زیرمجموعه CD4+CD25+ و شناسایی Foxp3، تیم ساکاگوچی سریعاً ارتباط برقرار کرد و نشان داد Foxp3 به طور انتخابی در CD4+CD25+ بیان می‌شود و انتقال رتروویروسی Foxp3 سلول‌های CD4+ معمولی را به Treg تبدیل می‌کند . مستقل و به زودی پس از آن، گروه رمزدل نشان داد که سلول‌های Treg در موش‌های اسکورفی غایب هستند و موش‌هایی که Foxp3 بیش‌بیان می‌کنند تعداد سلول‌های Treg افزایش‌یافته دارند. همزمان، الکساندر رودنسکی موش‌های Foxp3-deficient ایجاد کرد که فنوتیپ مشابه اسکورفی داشت، سپس نشان داد حذف Foxp3 تنها در کمپارتمان T کافی برای سندرم لنفوپرولیفراتیو و خودایمنی است. به طور خلاصه، یافته های کلیدی ساخته‌شده توسط برندگان جایزه نوبل امسال روشن کرده که غیاب یک نوع سلول، سلول های Treg، کنترل‌شده توسط یک جایگاه ژنی واحد، foxp3/FOXP3، کافی برای شکست تحمل و ایجاد "وحشت خودسمی" در هر دو موش و انسان است. این کشف پیشگامانه نور بر مکانیسم اساسی برای هموستازی بدن تابانده و پایه‌ای برای زمینه تحقیق پویا و گسترش‌یابنده گذاشته است.

ویژگی سلول‌های Treg

به عنوان فاکتور رونویسی، Foxp3 بیان مجموعه بزرگی از ژن‌ها را هماهنگ می‌کند که توسعه سلول Treg و ویـژگی‌های عملکردی‌شان، از جمله ظرفیت سرکوبی‌شان را مشخص می‌کند. موش‌ها و انسان هایی که فاقد ژن foxp3/FOXP3 عملکردی هستند، همان‌طور که در نژاد موش اسکورفی و بالینی در سندرم IPEX مشاهده می‌شود، خودایمنی چندارگانی کشنده توسعه می‌دهند، که نقش اساسی سلول های Treg در تنظیم ایمنی را برجسته می‌کند.

با شناسایی Foxp3، محققان از Flow cytometry و ابزارهای ژنتیکی برای مطالعه دقیق Treg استفاده کردند. این امر شناسایی زیرمجموعه‌های اضافی سلول Treg را تسهیل کرد مانند: Treg القاشده محیطی (Peripherally induced Treg cells یا pTregs) که تحت شرایط خاصی در بافت‌ها توسعه می یابند. همچنین ممکن است سلول‌های Treg القاشده (Induced Treg cells یا iTregs) را از سلول‌های CD4+ معمولی در in vitro با ارائه تحریک سیتوکین مناسب، معمولاً دوز بالای IL-2 و TGFβ تولید کرد؛ با این حال، iTregs عموماً FOXP3 را کمتر پایدار از سلول‌های Treg مشتق از تیموس (Thymus-de-rived Treg cells یا tTregs) بیان می‌کنند. مطالعات نشان داد که سلول‌های Treg انسانی پیچیدگی بیشتری نسبت به همتایان موشی‌شان نشان می‌دهند. برای مثال، سطوح پایین FOXP3 می‌تواند در سلول‌های T CD4+ انسانی معمولی فعال شناسایی شود . چگونگی انتخاب سلول‌های Treg در تیموس، از جمله اگر آستانه تمایل وجود دارد که تعیین می‌کند آیا سلول‌های T کلونال حذف می‌شوند یا به رپرتوار Treg انتخاب می‌شوند، یا اگر Avidity یا عوامل زمینه‌ای دیگر نتیجه را تأثیر می‌گذارند، موضوعات علاقه باقی می‌مانند.

مطالعات Treg در افق

جمعیت‌های سلول Treg با ویژگی‌های متمایز نشان داده شده که از مسیرهای توسعه متفاوت ظاهر می‌شوند. رفتار Treg در زمینه‌های بیماری نیز بررسی می‌شود؛ مثلاً Treg در محیط‌های ملتهب بیشتر به Foxp3 وابسته هستند برای حفظ عملکردشان نسبت به سلول های Treg خارج از چنین محیط هایی. به طور کلی، تأثیر سلول‌های Treg از حفظ تحمل خودی و جلوگیری از خودایمنی، تا جلوگیری از رد جنین طی بارداری، کنترل التهاب مزمن، و تنظیم پاسخ‌های ایمنی در بیماری عفونی برای جلوگیری از فعالیت بیش از حد که آسیب بیشتری نسبت به حفاظت ایجاد می‌کند، گسترش می‌یابد.

رویکردها برای هدف‌گیری Treg در کلینیک

پتانسیل درمانی سلول‌های Treg عمدتاً استفاده‌نشده باقی مانده است. در حالی که پتانسیل درمانی سلول Treg هنوز به کلینیک نرسیده، استراتژی‌های متعدد برای مدولاسیون فعالیت‌شان تحت بررسی است. هدف‌گیری سلول‌های Treg پتانسیل درمانی قابل توجهی برای درمان بیماری‌های خودایمنی و آلرژی‌ها دارد، همچنین برای کاهش ریسک رد پیوند. برعکس، استراتژی‌ها برای افزایش ایمنی ضدتومور با حذف یا غیرفعال کردن سلول‌های Treg نفوذی تومور (Tumour-infiltrating Treg cells) در حال انجام است. کار نیز در پیشرفت برای delineation اساس تحمل ایمنی به میکروارگانیسم‌های com-mensal جایی که هر دو سلول Treg و سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن تحمل‌زا نقش ایفا می‌کنند. در حال حاضر، بیش از 200 آزمایش بالینی شامل سلول‌های T تنظیمی با هدف درمان بیماری‌های شایع مانند آسم، بیماری التهابی روده و شرایط مرتبط با پوست، یا بهبود نتایج پس از پیوند عضو یا درمان سرطان وجود دارد.

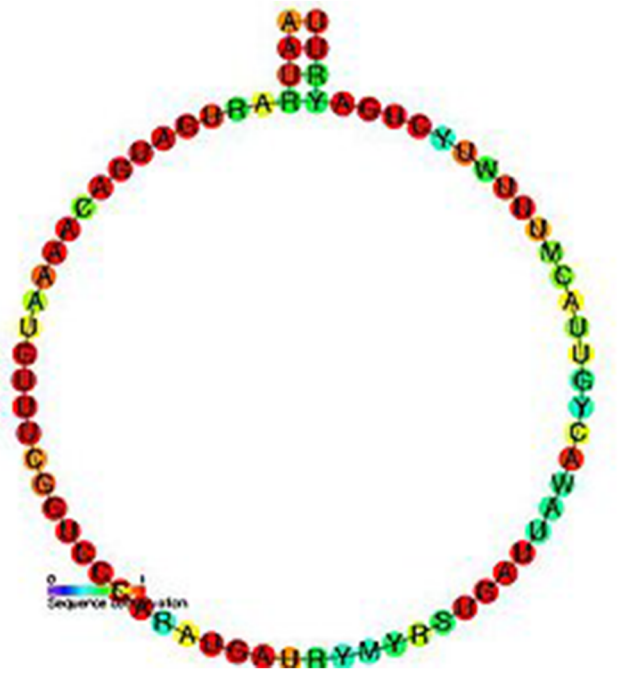
جمع بندی

کشف سلول‌های T تنظیمی و ژن FOXP3 نقطه‌ی عطفی در درک تعادل ایمنی انسان بود. این دستاوردها نشان دادند که سیستم ایمنی نه‌تنها از سازوکارهای فعال برای شناسایی و از بین بردن عوامل بیگانه برخوردار است، بلکه به همان اندازه به مکانیسم‌های فعال مهارگر برای جلوگیری از خودتخریبی نیاز دارد. به‌بیان دیگر، همان‌گونه که پاسخ ایمنی لازمه‌ی بقاست، تحمل ایمنی نیز لازمه‌ی سلامت است./ منبع: گزارش رسمی زمینه علمی نوبل فیزیولوژی ۲۰۲۵ - www.NobelPrize.org

نقش snoRNA در سرطان و اهداف درمانی آینده

نوشته شده توسط نگار السادات نادمی، آناهیتا قاسمی و مریم السادات موسوی

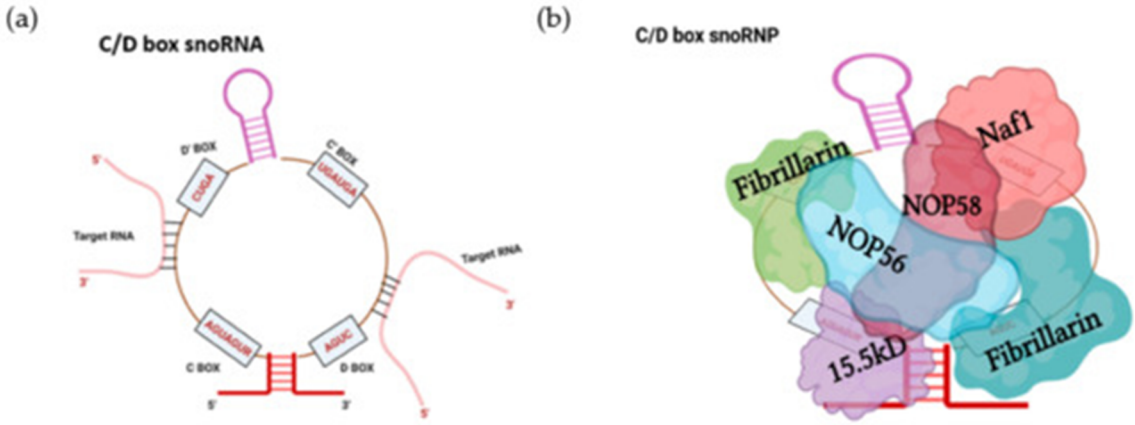
در سال‌های اخیر، نقش مولکول‌های RNA غیرکدکننده در سرطان به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. در میان این مولکول‌ها، RNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA) به همراه زیرگروهی از RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) مرتبط با آنها، موسوم به SNO-lncRNAها، اهمیت ویژه‌ای یافته اند. snoRNAها قبلاً صرفاً به عنوان راهنماهای شیمیایی در تعدیل سایر RNAها شناخته می‌شدند، اما امروزه مشخص شده است که آن‌ها فراتر از نقش کلاسیک خود عمل کرده و در فرآیندهایی نظیر تنظیم بیان ژن، سرکوب و یا تحریک تومور، متاستاز و مقاومت دارویی نقش دارند.



(شکل ۱) ساختارRNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA)

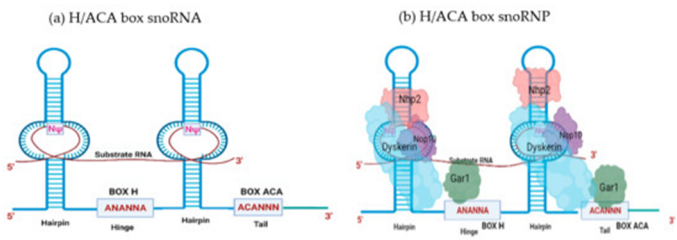
snoRNAها مولکول‌های RNA غیرکدکننده کوچکی به طول حدود 60 تا 300 نوکلئوتید هستند که عمدتاً در ساختار هستهک (هسته فرعی) سلول‌های یوکاریوتی حضور دارند. این RNAها به‌طور عمده از توالی‌های درون‌ژنی (اینترون‌ها) در ژن‌های کدکننده پروتئین یا غیرکدکننده رونویسی می‌شوند و پس از پردازش، به صورت مستقل عمل می‌کنند. snoRNAها به همراه پروتئین‌های اختصاصی خود، مجتمع‌های ریبونوکلئوپروتئینی کوچکی به نام snoRNP را تشکیل می‌دهند که به عنوان ماشین‌های مولکولی، عملکردهای زیستی مهمی را بر عهده دارند. نقش کلاسیک snoRNAها راهنمایی آنزیم‌ها برای اعمال تعدیلات پسازیرواحدی (پس از رونویسی) روی RNAهای دیگر است؛ برای مثال، آن‌ها آنزیم‌های مربوطه را به نقاط خاصی از RNAهای ریبوزومی (rRNA) یا RNAهای هسته‌ای کوچک (snRNA) هدایت می‌کنند تا تغییرات شیمیایی مانند متیلاسیون 2′-O و پسودویوریدیلاسیون را انجام دهند.

این تعدیلات جهت پایداری ساختار RNAها و عملکرد صحیح ریبوزوم‌ها حیاتی هستند و در نهایت بر فرایند ترجمه پروتئین‌ها اثر می‌گذارد. اهمیت زیستی snoRNAها به قدری است که صدها تا هزاران عضو از این خانواده در ژنوم انسان شناسایی شده است. بر اساس پایگاه داده snoDB بیش از 2000 snoRNA در انسان anot شده است. به طور خلاصه، snoRNAها از اجزای اساسی ماشین سلولی به شمار می‌روند که با تثبیت و پردازش RNAهای ریبوزومی، تضمین‌کننده فعالیت مناسب ریبوزوم‌ها و تولید پروتئین در سلول هستند. اختلال در عملکرد یا بیان این مولکول‌ها می‌تواند منجر به بی‌نظمی در ترجمه و بیماری‌های مختلف (از جمله برخی سندرم‌های ژنتیکی و سرطان‌ها) شود که اهمیت آن‌ها را در زیست‌شناسی سلولی و پزشکی نمایان می‌سازد. snoRNAها بر اساس توالی‌های موتیف محافظت‌شده و ساختار دوم خود، به چند دسته تقسیم می‌شوند:



(شکل ۲) ویژگی‌های ساختاری snoRNAهای نوع C/D و گروه پروتئین‌های مرتبط با آن

snoRNAهای نوع جعبه C/D: دارای دو توالی محافظت‌شده به نام جعبه C (با ترتیب عمومی RU-GAUGA) در انتهای 5' و جعبه D (ترتیب CUGA) در انتهای 3' خود هستند .این snoRNAها به پروتئین‌های هسته‌ای اصلی شامل فبریلارین (FBL/Nop1p)، Nop58، Nop56 و Snu13 متصل شده و snoRNP نوع C/D را می‌سازند.وظیفه اصلی آنها راهنمایی متیلاسیون 2'-O-ریبـوز در نوکلئوتیدهای مشخص rRNA و سایر RNAهای هدف است.این متیلاسیون با افزودن گروه متیل به اکسیژن ریبوز 2' باعث افزایش پایداری RNA و حفاظت آن در برابر تخریب نوکلئازی می‌شود.



(شکل ۳) ویژگی‌های ساختاری H/ACA snoRNA و گروه پروتئین‌های مرتبط با آن

snoRNAهای نوع جعبه H/ACA: معمولاً بلندتر (حدود 120 نوکلئوتید) بوده و ساختار ثانویه مشخصی به‌صورت دو ساقه-حلقه متصل به یک ناحیه مرکزی تک‌رشته‌ای (hinge) دارند. این دسته دارای دو موتیف حفاظتی به نام جعبه H (حاوی دنباله "ANANNA" شامل ACA) در ناحیه تک‌رشته‌ای و جعبه ACA در انتهای '3 snoRNA هستند .snoRNAهای H/ACA با پروتئین‌های کرزیال نظیر دیسکرین (Cbf5p)، Gar1، Nop10 و Nhp2 مجتمع شده و snoRNP نوع H/ACA را شکل می‌دهند. کارکرد اصلی آن‌ها راهنمایی آنزیم‌های پسودویوریدین سنتاز برای تبدیل اوریدین به پسودویوریدین در rRNAها و snRNAهای هدف است. این پسودویوریدیلاسیون نیز پایداری شیمیایی RNA و برهمکنش بهتر آن با پروتئین‌های ریبوزومی را تضمین می‌کند. RNAهای کوچک کژال (scaRNA): زیرمجموعه‌ای از snoRNAها هستند که به جای هستهک، در اجسام کژال (Cajal bodies) سلول تجمع می‌یابند. ظیفه آن‌ها هدایت تعدیلات در snRNAهای U قطعه spliceosome (نظیر U1، U2، U4 و U5) است. برخی scaRNAها توالی‌های ترکیبی هر دو نوع C/D و H/ACA را در خود دارند و می توانند هر دو نوع تعدیل (متیلاسیون و پسودویوریدیلاسیون) را روی اهداف snRNA انجام دهند. علاوه بر این دسته‌بندی‌ها، تعدادی از snoRNAها که "یتیم" (Orphan snoRNAs) نامیده می‌شوند، هنوز هدف rRNA/snRNA مشخصی برای آن‌ها شناسایی نشده است. وجود snoRNAهای یتیم حاکی از آن است که عملکردهای این مولکول‌ها فراتر از مسیرهای کلاسیک بوده و ممکن است در تنظیم فرآیندهای دیگری نیز نقش داشته باشند برای مثال، snoRNA یتیم SNORD115/HBII-52 توانایی اتصال به mRNA گیرنده سروتونین 2C را داشته و با تغییر اسپلایسینگ آن، به عنوان تنظیم‌کننده پیرایش ژن عمل می‌کند.نین عملکردهای غیرمرسوم نشان می‌دهد که snoRNAها مولکول‌هایی چندکاره در سلول هستند که اهمیت آنها تنها به زیست‌شناسی پایه محدود نبوده و می‌تواند در بیماری ها نیز نمود پیدا کند.

بیوژنز و عملکرد snoRNAها

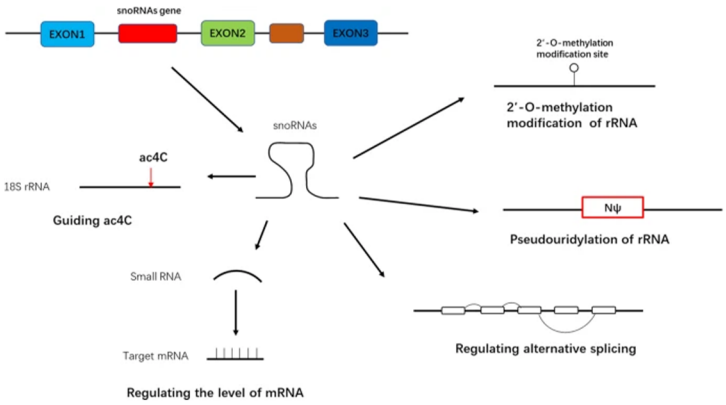
بیشتر snoRNAها از اینترون‌های ژن‌های میزبان منشأ می‌گیرند. طی رونویسی توسط RNA پلی‌مراز II، توالی snoRNA درون پیشmRNA ضبط می‌شود. سپس در جریان اسپلایسینگ، اینترون حاوی snoRNA جدا و به ساختار حلقه‌ای (lariat) تبدیل می‌شود؛ با بازشدن این حلقه و پردازش اگزونوکلئازی، snoRNA بالغ تشکیل می‌گردد. در ادامه، پروتئین‌های اختصاصی هر کلاس به snoRNA متصل می‌شوند تا snoRNP پایدار شکل بگیرد. این کمپلکس‌ها به هستهک هدایت می‌شوند و از طریق نواحی آنتی‌سنسِ مکمل، جایگاه‌های دقیق روی rRNA و در مواردی snRNA و tRNA را شناسایی می‌کنند تا واکنش‌های شیمیایی مربوط به متیلاسیون O-'2 در کلاس C/D) یا تبدیل اوریدین به پسودویوریدین (در کلاس H/ACA انجام شود. نتیجهٔ این تعدیلات، پایداری ساختاری rRNA، مونتاژ صحیح زیرواحدهای ریبوزوم و عملکرد بهینهٔ ترجمه است. برخی snoRNAها در پردازش rRNA اولیه و شکل‌گیری انتهای صحیح rRNAهای 5/8S، 18S و 28S نیز نقش دارند.

کارکرد snoRNAها صرفاً به rRNA محدود نمی‌ماند. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که:

- برخی snoRNAها با اتصال به توالی‌های مکمل در پیشmRNA، بر پیرایش جایگزین اثر می‌گذارند و ترکیب واریانت‌های رونویسی را تغییر می‌دهند برای نمونه، خانواده Snord88 از طریق ناحیه M-box چنین نقشی دارد.
- در مواردی، snoRNAها می‌توانند پسودویوریدیلاسیون مستقیم روی mRNA را راهبری کنند که

نوعی تعدیل پسارونویسی محسوب می‌شود.

- نمونه‌هایی از تنظیم پلی‌آدنایلاسیون انتهای '3 mRNA توسط snoRNAها گزارش شده است مانند اثر SNORD50A بر فاکتور بر فاکتور Fip1.
- اتصال snoRNA به mRNA می‌تواند بر پایداری و کارایی ترجمه آن اثر بگذارد.
- بـرخی snoRNAهای یتیم با پروتئین‌های نوکلئولار و تنظیمی برهم‌کنش کرده و فرآیندهایی مانند تنیدگی ژنومی و چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.



(شکل ۴) دو سازوکارِ رایجِ snoRNAها شامل متیلاسیونِ O-'2 و پسودویوریدیلاسیون در rRNAها است. همچنین گزارش شده که snoRNAها می‌توانند پیرایشِ جایگزین را تنظیم کنند، ایجادِ اصلاح N4-استیل‌سیتیدین (ac4C) را راهنمایی کنند، و مشابهِ miRNAها سطح mRNA را تنظیم نمایند

در کل بیوژنز snoRNAها از دل رونویسی اینترونی و پردازش هسته‌ای برمی‌خیزد و محصول آن مجتمع های راهنمای کوچکی است که با هدایت دقیق تعدیلات RNA و تعامل با RNAها و پروتئین‌های دیگر، نقشی محوری در هم‌ایستایی سلولی دارند. اختلال در تولید یا کارکرد آن‌ها می‌تواند پیامدهای گسترده ای بر فعالیت سلول بگذارد و در بیماری‌هایی مانند سرطان نمود پیدا کند.

بیان snoRNAها در سرطان‌های مختلف

شواهد فراوانی حاکی از آن است که بیان snoRNAها در انواع گوناگون سرطان‌ها دستخوش تغییرات نابجا می‌شود. بسیاری از snoRNAها در بافت‌های سرطانی یا افزایش بیان غیرطبیعی نشان می‌دهند و به عنوان عوامل محرک تومور oncogenic snoRNAs عمل می‌کنند، یا برعکس کاهش بیان دارند و نقش سرکوب‌گر تومور را ایفا می‌کنند. به بیان دیگر، snoRNAها می‌توانند همانند ژن‌های آنکوژن یا مهارگر تومور، بسته به نوع و زمینه سلولی، در پیشبرد یا مهار سرطان سهیم باشند. مطالعات گسترده ای در انواع سرطان‌ها به بررسی الگوی بیان snoRNAها پرداخته و ارتباط آن‌ها را با روند پیشرفت بیماری و پیامدهای بالینی بیماران نشان داده‌اند. در ادامه به چند نمونه برجسته در سرطان‌های مختلف اشاره می‌شود:

- بیماری دیسکراتوزیس کانژنیتا (dyskeratosis congenita) با افزایش خطر ابتلا به سرطان همراه است و ناشی از جهش در ژن‌های مرتبط با عملکرد snoRNA در نوکلئول و اجسام کاخال (Cajal body) می‌باشد؛ از جمله ژن DKC1 که فرایند پسودوری‌داسیون pseudouridation را میانجی‌گری می‌کند .

• سرطان ریه (NSCLC): یکی از اولین شواهد قوی دخالت snoRNAها در سرطان، کشف افزایش بیان چشمگیر snoRNA موسوم به SNORA42 در سرطان ریه سلول غیرکوچک بود . مطالعات Mei و همکاران نشان داد که SNORA42 در بافت‌های توموری ریه بیش‌ازحد بیان می‌شود و سرکوب آزمایشگاهی آن توسط siRNA به‌طور قابل‌توجهی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی ریه را مهار کرده و مرگ برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز) را در آن‌ها القا می‌کند. همچنین در مدل‌های موشی کاشت تومور، کاهش SNORA42 منجر به سرکوب تشکیل تومور شد. از سوی دیگر، سطح بالای SNORA42 در نمونه های بیماران سرطان ریه با بقای کمتر بیماران همراه بوده است. این یافته‌ها SNORA42 را به عنوان یک snoRNA آنکوژن در NSCLC معرفی می‌کند که می‌تواند عامل رشد بدخیمی باشد و در عین حال به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی نامطلوب عمل کند. جالب توجه است که افزایش SNORA42 در سلول های ریه ناشی از تقویت ژنی آن و مستقل از ژن میزبانش (KIAA0907) بوده، که نشانگر آن است این snoRNA هدف انتخابی فرگشتی در تومورها است.

• سرطان کولورکتال و کبد: نمونه دیگری از snoRNAهای آنکوژن، SNORD126 است که در سرطان‌های دستگاه گوارش نظیر روده بزرگ (CRC) و کبد (HCC) بیان بالایی دارد. SNORD126 با اتصال به پـروتئین hnRNPK باعث افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی 2 (FGFR2) شده و در نتیجه مسیر پیام‌رسانی PI3K-AKT را فعال می‌کند. فعال شدن این مسیر، رشد و بقای سلول‌های سرطانی را تحریک کرده و به پیشرفت تومور کمک می‌کند. در مدل‌های آزمایشگاهی، کاهش بیان SNORD126 رشد سلول‌های سرطانی کبد را مهار کرده است که تأییدی بر نقش آن در تومورزایی است. به طور مشابه، در سرطان کولورکتال نیز SNORD126 با فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT و تنظیم افزایشی پـروتئین‌هایی نظیر mTOR و GSK-3β، تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری را افزایش می‌دهد. علاوه بر snoRNA ،SNORD126های دیگری مانند SNORA21 نیز در سرطان کولون و معده به‌صورت آنکوژن عمل می‌کنند (برای مثال SNORA21 با فعال کردن مسیرهای Hippo و Wnt موجب تکثیر و متاستاز دوردست در CRC و سرطان معده شده است.

• سرطان پستان: در سرطان پستان، شماری از snoRNAها رفتار سرکوبگر تومور دارند. یک نمونه مهم snoRNA U50 (SNORD50A/B) است که اغلب در بافت سرطان پستان و پروستات حذف ژنی یا کاهش بیان نشان می‌دهد. حذف SNORD50A/B منجر به اختلال در پیوند طبیعی این snoRNAها به پروتئین K-Ras می‌شود؛ در حالت عادی SNORD50A/B با اتصال مستقیم به K-Ras، از فعال شدن بیش‌ازحد مسیر Ras-ERK جلوگیری می‌کند. در غیاب این snoRNA، سیگنال‌دهی غیرقابل‌کنترل Ras-ERK1/2-MAPK روی می‌دهد که به رشد و تهاجم بیشتر سلول‌های سرطانی می‌انجامد. به همین دلیل حذف یا خاموشی SNORD50A/B با پیش‌آگهی بدتر در انواعی از سرطان‌ها همراه دانسته شده است. جالب آن‌که پایین بودن سطح SNORD50A/B موجب افزایش پایداری و تجمع پروتئین سرکوبگر تومور p53 نیز می‌شود که حکایت از نقش چندجانبه این snoRNA در شبکه تنظیمی سرطان پستان دارد. افزون بر این، snoRNA U50 با متیله‌کردن rRNA 28S در جایگاه‌های مشخص، ممکن است عملکرد سرکوبگر تومور داشته باشد و دیده شده که بیان آن در سرطان پستان اغلب پایین‌تر از بافت نرمال است.

• سایر سرطان‌ها: تقریباً در تمامی انواع سرطان‌های مطالعه‌شده (ریه، کولون، معده، پستان، کبد، تخمدان، خون و غیره) مواردی از snoRNAهای دیس‌ریگوله (تنظیم‌زدایی‌شده) گزارش شده است. برای

مثال، در سرطان تخمدان snoRNAهایی مثل SNORA72 و SNORD89 با فعال‌سازی مسیر Notch1/c-Myc به حفظ خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطانی و تهاجم تومور کمک می‌کنند. در لوکمی حاد، بیان نابجای خوشه‌های SNORD112/113/114 در لوکمی پرومیلوسیتیک حاد مشاهده شده که جهش در یکی از اعضای آنها (SNORD114-1) موجب توقف چرخه سلولی و کاهش تکثیر سلول‌های بدخیم شده است. همچنین در ملانوما و گلیوما و دیگر بدخیمی‌ها، الگوهای اختصاصی از بیان snoRNAها شناسایی شده که هر یک می‌تواند به عنوان امضای مولکولی تشخیصی یا پیش‌آگهی بیماری عمل کند. نکته قابل توجه آن است که در بسیاری موارد، تغییرات بیان snoRNA با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک پیشرفته‌تر همراه است مثلاً سطوح نابجای برخی snoRNAها با مرحله پیشرفته تومور، متاستاز غدد لنفاوی یا مقاومت به درمان ارتباط دارد. بنابراین بررسی الگوی بیان snoRNAها می تواند بینشی ارزشمند در مورد وخامت بیماری و مسیرهای دخیل در پیشرفت سرطان به دست دهد.

به طور جمع‌بندی در این بخش، سندرم‌های بیانی snoRNAها در سرطان حاکی از آن است که این مولکول‌ها نقش‌های عملکردی واقعی در تومورزایی دارند نه صرفاً تغییرات جنبی. شماری از snoRNA ها با برهمکنش مستقیم با پروتئین‌های کلیدی (مانند رگولاتورهای چرخه سلولی یا مسیرهای پیام رسانی)، یا با تغییر پایداری RNAهای حیاتی (مثل mRNAهای درگیر در تکثیر یا مرگ سلول)، می‌توانند مسیر سرنوشت سلول‌های سرطانی را تغییر دهند. از این رو، snoRNAها نه تنها نشانگرهای بالقوه‌ای برای شناسایی سرطان هستند، بلکه اهداف مداخله‌گر جدیدی را نیز برای مهار پیشرفت تومورها عرضه می‌کنند که در ادامه به تفصیل به آن‌ها پرداخته خواهد شد.

snoRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص اولیه سرطان

یکی از کاربردهای جذاب snoRNAها که در سال‌های اخیر مطرح شده، استفاده از آن‌ها به عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام سرطان است. ویژگی‌های ذاتی snoRNAها، از جمله اندازه کوچک، ساختار دوم پایدار و حضور در مجتمع‌های RNP، آن‌ها را در برابر تخریب محافظت می‌کند؛ بنابراین مقادیر قابل‌توجهی از snoRNAها می‌توانند به‌طور دورانی در مایعات بدن (خون، پلاسما، ادرار و حتی بزاق) یافت شوند. این پایداری بالا در محیط برون‌سلولی بدان معناست که snoRNAها پس از ترشح از سلول‌های توموری (مستقیماً یا در درون اگزوزوم‌ها و پلاکت‌ها) می‌توانند در نمونه‌های بالینی بیماران (مانند خون) شناسایی شوند و وضعیت بیماری را بازتاب دهند. مطالعه پیشگامانه Liao و همکاران نشان داد که یک امضای سه‌گانه از snoRNAها در خون بیماران مبتلا به سرطان ریه قادر است افراد مبتلا را از افراد سالم و حتی مبتلایان به بیماری‌های ریوی خوش‌خیم متمایز سازد. این سه snoRNA دارای تغییرات بیان مشخص در سرم بیماران NSCLC بودند و ترکیب آن‌ها توانست بیماران سرطان ریه را با ویژگی حدود 81٪ در مقایسه با افراد سالم و 96٪ در مقایسه با بیماران COPD تشخیص دهد. چنین سطحی از اختصاصیت، نشان می‌دهد snoRNAهای دورانی می‌توانند در افتراق سرطان از شرایط التهابی خوش‌خیم مؤثر باشند. همچنین حساسیت این روش ترکیبی در شناسایی موارد سرطان قابل توجه گزارش شد (هرچند اعداد دقیق حساسیت در متن ذکر نشده، اما به‌طور کلی دقت تشخیصی بالایی به دست آمد). علاوه بر سرطان ریه، در سایر انواع سرطان نیز snoRNAهای کاندیدای نشانگر زیستی گزارش شده‌اند. به عنوان مثال، در سرطان کلیه نوع سلول روشن (ccRCC) دو snoRNA به نام های SNORD63 و SNORD96A در پلاسما و ادرار بیماران به‌صورت پایدار حضور داشته و کاهش بیان آن‌ها نسبت به افراد سالم قابل تشخیص است. این دو snoRNA کاندیدای بیومارکرهای غیرتهاجمی برای شناسایی زودرس کارسینوم کلیه معرفی شده‌اند. در سرطان ریه نیز یک الگوی ترکیبی شامل

SNORD55 (موجود در پلاکت‌های آموزشی‌شده توسط تومور) و SNORD83A (در پلاسما) شناسایی شده که قادر است حتی مراحل اولیه NSCLC را از افراد غیرمبتلا با حساسیت و ویژگی بالا تشخیص دهد. جالب اینکه SNORD55 پلاکتی به‌طور معنی‌داری در مراحل I/II آدنوکارسینوم و کارسینوم سنگفرشی ریه کاهش می‌یابد، در حالی که SNORD83A پلاسمایی در حضور تومور افزایش نشان می دهد؛ ترکیب این دو شاخص توانسته حضور تومور ریوی را در مراحل اولیه آشکار سازد. افزون بر تک نشانگرها، استفاده همزمان از چندین مولکول به بهبود دقت تشخیص کمک می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند ترکیب چند snoRNA یا ترکیب snoRNAها با سایر بیومارکرها می‌تواند قدرت تشخیصی را افزایش دهد. برای مثال، ترکیب سه snoRNA (SNORD66، SNORD78) با چند miRNA در نمونه خلط بیماران، قادر به تشخیص سرطان ریه با حساسیت و ویژگی بسیار بالا بوده است. همچنین ترکیب یک نشانگر پروتئینی متداول (CEA) با snoRNAهای دورانی (مانند SNORD83A در پلاسما و SNORD1C در سرم) به‌طور معنی‌داری ارزش پیش‌بینی‌کننده را برای تشخیص مراحل اولیه سرطان ریه و کولورکتال نسبت به هر یک به تنهایی افزایش داده است. این یافته‌ها بیانگر آن است که snoRNAها می‌توانند به‌عنوان اجزای یک پانل چندبیومارکری بسیار مفید واقع شوند و در کنار مارکرهای رایج، قدرت غربالگری سرطان را بهبود بخشند. نکته مهم در استفاده بالینی از snoRNAها آن است که بسیاری از مطالعات اولیه، ارزیابی‌های دقیقی از ویژگی‌ها و حساسیت آزمون (شامل نرخ‌های مثبت و منفی کاذب) ارائه نکرده‌اند. برای استقرار snoRNAها به عنوان بیومارکرهای مورد اطمینان، نیاز به تحقیقات جامع‌تر و کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تری است تا مقادیر آستانه و شاخص‌های کارایی تشخیصی آن‌ها تعیین شود. با این حال، مجموع شواهد کنونی قویاً نشان می‌دهد که snoRNAها به دلیل پایداری و بیان اختصاصی مرتبط با تومورها، پتانسیل بالایی به عنوان ابزار تشخیص زودهنگام سرطان دارند. بهره‌گیری از ایـن مولکول‌ها می‌تواند منجر به تشخیص سرطان در مراحل اولیه‌تر و در نتیجه بهبود سرانجام بیماران از طریق درمان به‌موقع شود.

حساسیت و ویژگی snoRNAها در مقایسه با دیگر بیومارکرها

بـرای ارزیابی کارآمدی snoRNAها به عنوان بیومارکر، مقایسه آن‌ها با نشانگرهای متداول (مانند پـروتئین‌های سرمی یا سایر RNAهای غیرکدکننده نظیر miRNAها) حائز اهمیت است. به طور کلی، snoRNAها به دلیل ثبات ساختاری و حضور در کمپلکس‌های RNP، نسبت به بسیاری از RNAهای دیگر مثل miRNAها کمتر دچار تخریب آنزیمی در گردش خون می‌شوند. این امر یک مزیت قابل توجه در نمونه‌های بالینی محسوب می‌شود زیرا منجر به افزایش پایداری سیگنال و کاهش نوسانات غلظت می‌گردد. همچنین بیان snoRNAها اغلب از الگوی اختصاصی بافتی/بیماری تبعیت می‌کند؛ به این معنا که برخی snoRNAهای خاص ممکن است تنها در حضور بافت توموری یا نوع مشخصی از سرطان تغییر یابند و در بیماری‌های غیرنئوپلاستیک تغییری نشان ندهند. این ویژگی می‌تواند به اختصاصیت بالاتر آزمون‌های تشخیصی مبتنی بر snoRNA منجر شود. در مقابل، بسیاری از بیومارکرهای پروتئینی کلاسیک مثل آلفافیتوپروتئین، CA-125، CEA و غیره گرچه در برخی سرطان‌ها افزایش می‌یابند، اما اغلب اختصاصیت کافی ندارند و در حالات خوش‌خیم نیز تغییر می‌کنند که منجر به مثبت کاذب می شود. snoRNAها در این زمینه ممکن است عملکرد بهتری نشان دهند؛ به‌عنوان نمونه، همان‌طور که اشاره شد، ترکیب SNORD55 و SNORD83A توانست سرطان ریه را حتی از بیماری‌های ریوی مزمن مانند COPD با ویژگی نزدیک 96٪ تفکیک کند، در حالی که مارکرهای معمول ریوی چنین دقتی را ندارند.

همچنین در سرطان کولورکتال، ترکیب SNORD1C پلاسما با آنتی‌ژن کارسینوجنین (CEA) توانست ارزش پیش‌بینی‌کننده مثبت آزمون را نسبت به CEA تنها به شکل معناداری بهبود دهد. به بیان دیگر، افزودن snoRNAها به پنل مارکرهای موجود، حساسیت کشف موارد سرطان در مراحل اولیه را افزایش داده بدون آنکه از ویژگی آزمون بکاهد. این نشان می‌دهد snoRNAها می‌توانند کمبودهای بیـومارکرهای فعلی را جبران کرده و نرخ تشخیص صحیح بیماران را ارتقا دهند.از جنبه حساسیت، snoRNAها به علت بیان پایدار در گردش خون و امکان تقویت سیگنال توسط تکنیک‌هایی نظیر RT-qPCR، قادر به کشف مقادیر اندک ناشی از تومورهای کوچک هستند. برای مثال در مطالعه تشخیص سرطان ریه، با استفاده از سه snoRNA منتخب، بیماران مرحله I نیز با دقت خوبی شناسایی شدند. در سوی مقابل، برخی مارکرهای پروتئینی تنها در مراحل پیشرفته به‌قدر کافی افزایش می‌یابند. بنابراین می‌توان گفت حد تشخیص پایین‌تر (Lower detection limit) برای snoRNAهای دورانی، یکی از عوامل بهبود حساسیت در غربالگری سرطان است. البته باید توجه داشت که قابلیت اتکای آزمون های مبتنی بر snoRNA نیازمند استانداردسازی و تنظیم دقیق آستانه‌های تشخیصی است. به دلیل تازه‌بودن این حوزه، مطالعات اندکی به‌طور مستقیم مقایسه کمی بین حساسیت/ویژگی snoRNAها و سایر بیومارکرها انجام داده‌اند. با این وجود، شواهد اولیه حاکی از آن است که snoRNAها می‌توانند به تنهایی یا در ترکیب با دیگر نشانگرها به سطح دقتی معادل یا بالاتر از روش‌های فعلی برسند. برای مثال، ترکیب سه snoRNA در خلط بیماران NSCLC حساسیتی بالاتر از تصویربرداری رادیولوژیک فراهم کرد، یا اضافه‌کردن snoRNAهای پلاسما به آزمون FIT در تشخیص سرطان کولون، درصد کشف موارد اولیه را بالا برد (نتایج این مورد فرضی بوده و نیازمند تائید در مطالعات است). بنابراین رویکرد آینده احتمالاً بهره‌گیری از چندبیومارکر شامل snoRNA خواهد بود تا ضمن دستیابی به حداکثر حساسیت در کشف موارد سرطان، ویژگی حفظ شود و از نتایج مثبت/منفی کاذب کاسته گردد. به طور خلاصه، snoRNAها با داشتن پروفایل بیان اختصاصی تومور و پایداری مناسب در گردش خون، در مقایسه با بسیاری از نشانگرهای رایج از پتانسیل تشخیصی بالایی برخوردارند. هر چند هنوز برای تبیین کامل ارزش پیش‌بینی‌کننده آن‌ها نیاز به داده‌های بیشتر است، اما روند پژوهش‌های کنونی امیدبخش بوده و نشان می‌دهد که در آینده‌ای نزدیک، snoRNAها می‌توانند به عنوان ابزاری موثر در کنار یا حتی جایگزین برخی مارکرهای سنتی در غربالگری و تشخیص سرطان به کار روند.

ارتباط lncRNAها با فرآیندهایی مانند آنکوژن‌ها، متاستاز و مقاومت دارویی

RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) گروه متنوعی از RNAهای بزرگ‌تر از 200 نوکلئوتید هستند که برخلاف mRNAها، ترجمه نشده و پروتئینی تولید نمی‌کنند. با این حال، lncRNAها به واسطه تعامل با RNA، DNA یا پروتئین‌ها، در تنظیم سطوح مختلف بیان ژن و مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی نقش آفرینی می‌کنند . در زمینه سرطان، انبوهی از شواهد نشان داده که lncRNAها می‌توانند عملکردهای شبه-ژن سرطانی (آنکوژنیک) یا سرکوبگر تومور داشته باشند و از این رو بر تومورزایی، پیشرفت سرطان، متاستاز و حتی پاسخ به درمان‌های ضدسرطان اثر مستقیم بگذارن. بسیاری از lncRNAهای شناخته شده در سرطان، با تنظیم بیان آنکوژن‌ها یا مهار ژن‌های سرکوبگر تومور، مسیرهای زیستی حیاتی را مختل می‌کنند و زمینه را برای رشد و انتشار سلول‌های بدخیم فراهم می‌سازند. برای مثال، lncRNA معروف MALAT1 (مترادف «ترنسکریپت مرتبط با متاستاز سرطان ریه») ابتدا به دلیل نقش آن در متاستاز سرطان ریه کشف شد و سپس مشخص گردید در بسیاری از سرطان‌ها (از جمله پستان، کبد، رحم) با پیشرفت تومور و افزایش توان تهاجمی سلول‌ها مرتبط است.MALAT1 با تنظیم بیان مجموعه

مجموعه‌ای از ژن‌ها در مسیرهایی مثل STAT3 و همچنین از طریق تداخل با تنظیم‌کننده‌های اپی ژنتیک (مانند پلی‌کمب) می‌تواند گذار اپی‌تلیال-مزانشیمال (EMT) - فرآیندی کلیدی در آغاز متاستاز - را تسهیل کند. نمونه دیگر، lncRNA HOTAIR است که افزایش سطح آن در چندین کارسینوم (نظیر سرطان پستان، گاستریک، روده بزرگ و غیره) مشاهده شده و نشان داده شده که با بازآرایی شبکه‌های هیستونی و سرکوب ژن‌های مهارکننده متاستاز، مهاجرت و تهاجم سلول‌ها را تشدید می‌کند. حضور HOTAIR بالا در تومورها غالباً با پیش‌آگهی ضعیف و نرخ متاستاز بیشتر همراه است. در زمینه مقاومت دارویی، lncRNAها به چند طریق عمل می‌کنند: برخی با جذب (اسفنج‌کردن) microRNAهای تومورسرکوب‌گر، از مهار بیان ژن‌های مرتبط با بقا و مقاومت جلوگیری می‌کنند؛ برخی دیگر بیان پروتئین های پمپ‌کننده دارو (مثل خانواده ABC) یا آنزیم‌های تعمیر DNA را تنظیم می‌کنند که نتیجه آن کاهش اثر داروهای شیمی‌درمانی است. به عنوان نمونه، lncRNA UCA1 (Urothelial Cancer Associ-ated 1) که در چندین سرطان نظیر مثانه، گوارش و تخمدان بیش‌بیان می‌شود، یکی از عوامل مهم القای مقاومت به شیمی‌درمانی شناخته شده است. UCA1با عمل کردن به عنوان "اسفنج" برای تعدادی microRNA حساس‌کننده به دارو، آن‌ها را مهار می‌کند و در نتیجه ژن‌های هدف آن microRNAها بدون مانع بیان می‌شوند. این روند در چندین مسیر بقای سلولی انعکاس می‌یابد: تحقیقات نشان داده که خاموشی UCA1 در رده‌های سلولی سرطان مثانه، تکثیر و قابلیت تهاجمی سلول‌ها را کاهش داده و تولید ATP میتوکندری را مختل می‌کند؛ همچنین افزایش بیان مصنوعی UCA1 نتیجه عکس داده و تحمل سلول‌ها در برابر محیط کم‌انرژی و دارو را بیشتر می‌کند . UCA1 از طریق جذب miR-195-5p، miR-582-5p و miR-143، موجب افزایش بیان ژن‌های هدف این microRNAها می‌شود که برخی از آن ها در فرآیند خودخواری (Autophagy) و گذار اپی‌تلیال-مزانشیمال (EMT) نقش دارند؛ بدین ترتیب UCA1 توان رشد تومور، تهاجم و مقاومت به دارو را تسهیل می‌کند. همچنین در شرایط هیپوکسی داخل تومور، ترشح UCA1 از طریق اگزوزوم‌ها افزایش یافته و با تاثیر بر سلول‌های مجاور، می‌تواند ریزمحیط تومور را به نفع پیشرفت بدخیمی تغییر دهد. شایان ذکر است که بسیاری از ژن‌های میزبان SNHG snoRNAها خود جزو lncRNAها محسوب می‌شوند. برخی از این SNHGها نقش فعالی در سرطان ایفا می‌کنند؛ مثلاً SNHG1 که حاوی چند snoRNA است، در مقاومت به سیس‌پلاتین در کارسینومای کبد دخیل شناخته شده. در واقع در مواردی عملکرد زیان‌بار می‌تواند منتسب به هم افزایی snoRNA میزبان و lncRNA میزبانش باشد. به طور کلی، lncRNAها جزء تنظیم‌کننده‌های بالادستی و پایین‌دستی مهم در شبکه سرطان هستند. آن‌ها می‌توانند بیان انکوژن‌هایی چون MYC یا ژن‌های مسیرهای متاستاز (مثل MMPها) را از طریق تعامل با کروماتین و فاکتورهای رونویسی تنظیم کنند، یا با ایجاد RNAهای هیبرید، مسیرهای microRNAها را منحرف سازند. همچنین نقش lncRNAها در ایجاد حالت سلول‌های بنیادی سرطانی (CSC) و پایداری EMT به اثبات رسیده است. از این رو، lncRNA ها اهداف جذابی جهت درک مکانیسم‌های مهاجم شدن تومورها و نیز غلبه بر مقاومت به درمان هستند. مهار یک lncRNA آنکوژن (مثلاً با ASO یا siRNA) یا افزایش بیان یک lncRNA سرکوبگر تومور، می‌تواند حساسیت تومورها را به داروها بازگرداند یا قدرت متاستاز را بکاهد؛ امری که توسط پژوهش‌های مدل در حال بررسی است. خلاصه اینکه، در منظومه عوامل درگیر در سرطان، lncRNAها نقشی همتراز پروتئین‌های کلیدی پیدا کرده‌اند. حضور یا غیاب یک lncRNA می‌تواند تعادل بین سرکوب یا پیشروی سرطان را بر هم بزند. بنابراین در کنار snoRNAها که پیش‌تر بحث شد، lncRNA

lncRNAهای مرتبط با فرآیندهای سرطانی نیز می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی‌دهنده (مثلاً سطح MALAT1 در خون بیماران) و حتی اهداف درمانی مطرح شوند. در بخش‌های بعدی به چگونگی استفاده درمانی از این اطلاعات پرداخته خواهد شد.

امکان استفاده از snoRNAها به‌عنوان اهداف درمانی

با توجه به نقش‌های اثبات‌شده snoRNAها در ایجاد و پیشرفت سرطان، یکی از سوالات مهم این است که آیا می‌توان از آن‌ها به عنوان اهداف درمانی بهره برد. مفهوم هدف درمانی در اینجا آن است که با مهار یا تنظیم snoRNAهای نابجا در سرطان، روند بیماری معکوس یا کند شود. هرچند snoRNAها مولکول‌های lRNAای غیرکدکننده هستند، اما ابزارهای بیوتکنولوژیک مدرنی برای سرکوب آن‌ها در دسترس است که می‌تواند پتانسیل ضدسرطانی داشته باشد. یکی از این ابزارها مولکول‌های آنتی‌سنس یا الیگونوکلئوتیدهای ضدحس (ASO) هستند. ASOها قطعات کوتاه نوکلئوتیدی مکمل snoRNA هدف‌اند که می‌توانند به آن متصل شده و منجر به تخریب آن توسط آنزیم‌های RNase H یا عملکرد آن شوند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که استفاده از ASO علیه snoRNAهای خاص، تأثیرات معناداری بر فنوتیپ سلول‌های سرطانی دارد. برای مثال، در مدل موشی تومور کبد، تزریق ASO طراحی شده بر ضد SNORD52 باعث کاهش قابل توجه رشد تومور و کوچک شدن اندازه آن شد . SNORD52 همان snoRNAای است که در HCC با پایداری پروتئین CDK1 مرتبط بوده و پیش‌تر به عنوان عامل محرک تومور شناسایی شده است. مهار SNORD52 با ASO تعادل چرخه سلولی را به نفع توقف تقسیم تغییر داده و مرگ سلولی را افزایش داد که مؤید ارزش درمانی هدف قرار دادن snoRNAهای آنکوژنیک است. به طور مشابه، مهار با RNA تداخل‌گر کوچک (siRNA) نیز رویکرد دیگری برای خاموش کردن بیان snoRNAها است. اگرچه snoRNAها درون هسته تولید می‌شوند، اما برخی گزارش‌ها موفقیت استفاده از siRNA اختصاصی برای کاهش سطح precursor snoRNAها را نشان داده‌اند. به عنوان نمونه، خاموش‌سازی SnoRNA U16 (SNORD16) با siRNA در رده‌های سرطان کولون، رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی را کاهش داده و مرگ برنامه‌ریزی‌شده را تحریک کرد. علاوه بر ASO/siRNA، روش های پیشرفته‌تر مبتنی بر ویرایش ژنومی نیز برای هدف قرار دادن snoRNAها به کار گرفته شده است. سیستم CRISPR/Cas9 که معمولاً برای ویرایش DNA استفاده می‌شود، می‌تواند جهت ایجاد جهش یا حذف در جایگاه ژن‌های snoRNA میزبان به کار رود. پژوهشی جهت ارزیابی امکان‌پذیری این روش نشان داد که القای شکست دورشته‌ای در ژن‌های کدکننده snoRNA (درون اینترون‌های ژن‌های میزبان) توسط Cas9، منجر به جهش در توالی snoRNA شده و در عین حال صدمه جدی به بیان ژن میزبان وارد نمی‌کند. جالب‌تر اینکه، حذف یا جهش snoRNAهای خاص باعث اختلال قابل پیش‌بینی در عملکرد آن‌ها (مثل کاهش متیلاسیون هدف rRNA) شد اما بر سرعت رشد پایه‌ای سلول‌های کشت شده تأثیر قابل توجهی نداشت. به عبارتی، سلول‌ها با فقدان آن snoRNA (در شرایط آزمایشگاهی) توانستند زنده بمانند و مسیرهای حیاتی مختل نشد. این یافته بسیار مهم است، زیرا نشان می‌دهد هدف‌گیری مستقیم snoRNAها در سطح DNA از طریق CRISPR/Cas9 امکان‌پذیر بوده و لزوماً برای حیات سلولی کشنده نیست. در نتیجه چنین snoRNAهایی اگر در سرطان نقش محرک دارند، می توانند بدون ایجاد عوارض شدید، با تکنولوژی ویرایش ژن حذف یا غیرفعال شوند. از فناوری‌های نوظهور دیگر می‌توان به CRISPR/Cas13 اشاره کرد که به طور اختصاصی RNAهای هدف را تخریب می‌کند. هرچند هنوز به‌طور خاص در مورد snoRNAهای سرطان‌آفرین استفاده گسترده‌ای گزارش نشده، اما اصولاً Cas13 می‌تواند علیه توالی snoRNA راه‌اندازی شود و آن را درون هسته یا سیتوپلاسم

بشکند. مزیت Cas13 آن است که به سطح DNA کاری ندارد و مستقیماً RNA را از بین می‌برد؛ لذا برای مهار موقت و دوزپذیر snoRNA می‌تواند ایده‌آل باشد. همچنین ابزارهای اپی‌ژنتیک مانند دستکاری بیان ژن‌های SNHG میزبان snoRNAها از طریق CRISPR/dCas9 مبتنی بر فعال‌ساز یا مهارکننده نیز قابل تصور است تا تولید snoRNA نابجا را سرکوب کند. نکته ظریف در استفاده درمانی از snoRNAها این است که این مولکول‌ها در فرآیندهای طبیعی سلول (نظیر ساخت ریبوزوم) نیز نقش دارند. لذا حذف کامل یا غیردقیق آن‌ها ممکن است به عملکرد طبیعی سلول‌های سالم آسیب برساند. برای مثال، بسیاری از snoRNAهای حیاتی در بافت‌های سالم بیان می‌شوند و دخالت در آن‌ها می‌تواند عوارض جانبی ایجاد کند. همچنین گزارش شده snoRNAهای مرتبط با بیماری‌های ژنتیکی مثل سندرم Prad-er-Willi و اختلالات تکاملی هستند، بنابراین نمی‌توان هر snoRNA تغییریافته در سرطان را بدون ملاحظه هدف گرفت. راهبرد مناسب آن است که به دنبال snoRNAهای نسبتاً اختصاصی تومور بگردیم؛ یعنی آن‌هایی که بیانشان عمدتاً در بافت سرطانی دچار تغییر می‌شود و عملکردشان برای بافت های طبیعی چندان ضروری نیست. چنین snoRNAهایی گزینه‌های مطلوبی برای طراحی دارو خواهند بـود، چرا که مهار آن‌ها احتمالاً بر سلول‌های طبیعی اثر سوء کمی دارد. در مجموع، قابلیت استفاده از snoRNAها به عنوان اهداف درمانی در افق علم پزشکی دیده می‌شود. پیشرفت‌های فناوری ژنومی و اپی‌ژنتیک ابزارهای لازم برای هدف‌گیری دقیق این RNAهای کوچک را فراهم کرده است. چنانچه بتوان snoRNAهای کلیدی دخیل در سرطان را شناسایی و با روش‌های ایمن و کارا مهار کرد، دریچه‌ای جدید به سوی درمان‌های اختصاصی سرطان گشوده خواهد شد. بخش بعد به برخی از همین فناوری‌های نوین مهار snoRNA در بافت سرطانی می‌پردازد.

فناوری‌های نوین برای مهار یا تعدیل snoRNAهای دخیل در سرطان

فناوری‌های مهار RNA در سال‌های اخیر دچار تحول چشمگیری شده و حوزه تازه‌ای به نام درمان‌های مبتنی بر RNA را شکل داده است. در مورد snoRNAهای دخیل در سرطان، چند رویکرد نوین در حال توسعه است که برخی از آن‌ها در بخش قبل نیز اشاره شد. در اینجا جمع‌بندی این فناوری‌ها و میزان پیشرفت آن‌ها را مرور می‌کنیم:

- الیگونوکلئوتیدهای ضدحس اصلاح‌شده: نسل جدید ASOها با تغییرات شیمیایی نظیر جایگزینی فسفوروتیوات، قندهای قفل‌شده LNA و غیره ساخته می‌شوند که پایداری و اختصاصیت بالاتری دارند. ایـن ASOها می‌توانند به‌طور مؤثرتری به snoRNA هدف متصل شده و آن را برای تخریب توسط RNase H علامت‌گذاری کنند. برای مثال، ASOهای حاوی اصلاح LNA علیه U3 snoRNA (که در ریبوزوم‌زایی دخیل است) در محیط سلولی توانسته‌اند سطح این snoRNA را کاهش دهند بدون اینکه به تمامیت کلی ریبوزوم‌ها صدمه جدی بزنند (نتایج در مدل‌های غیرسرطانی). در سرطان‌ها، انتظار می رود با طراحی بهینه (شامل انتخاب نواحی در دسترس در ساختار دوم snoRNA، ASO قادر به خاموش‌سازی انتخابی snoRNAهای آنکوژنیک باشند. اولین آزمایشات در مدل‌های حیوانی - همانند مورد SNORD52 در HCC - موفقیت‌آمیز بوده است. چالش کنونی، رساندن موثر این ASOها به سلول های توموری در بدن بیمار است. برای این منظور، فناوری نانوذرات لیپیدی و ناقل‌های هدفمندشونده به تومور در حال بررسی است تا ASOها را مستقیماً به بافت سرطانی منتقل کند و از برداشت آن‌ها توسط کبد یا کلیه جلوگیری شود.
- ویرایش ژنومی اختصاصی snoRNA: همان‌طور که اشاره شد، سیستم CRISPR/Cas9 توانایی ایجاد

جهش در ژن‌های کدکننده snoRNA (اغلب اینترون‌ها) را دارد. یکی از روش‌های پیشرفته، طراحی کتابخانه gRNAهای CRISPR علیه تمامی snoRNAهای انسانی ("snoRNOmics") است که با غربالگری عملکردی می‌توان snoRNAهای ضروری برای بقای سلول سرطانی را شناسایی کرد. برای مثال، در یک پژوهش با کتابخانه CRISPR متمرکز بر ژنوم snoRNA، نشان داده شد حذف SNORD42A رشد سلول‌های لوکمی را مختل می‌کند و این snoRNA برای حفظ سرعت ترجمه و رشد این سلول‌ها ضروری است. چنین رویکردهایی نه تنها اهداف درمانی جدید را روشن می‌کنند، بلکه می‌توانند به توسعه درمان‌های ژن‌درمانی سرطان منجر شوند. به این صورت که مثلاً با استفاده از ناقل‌های ویروسی یا نانوذرات، سیستم CRISPR تنظیم‌شده برای snoRNA آنکوژن را به تومور منتقل کنیم تا آن snoRNA را غیرفعال کند. هرچند این ایده هنوز در مراحل ابتدایی تحقیقاتی است، اما شواهد امکان‌پذیری آن به دست آمده است سلول‌های مهندسی‌شده CRISPR بدون snoRNA آنکوژن می‌توانند زنده بمانند و مسیرهای توموری غیرفعال شوند.

• سیستم‌های CRISPR متمرکز بر RNA مانند Cas13: سیستم Cas13a/b/d توانسته در مدل‌های پیش‌بالینی برخی RNAهای بیماری‌زا مثلاً RNAهای ویروسی یا lncRNAهای جهش‌یافته را با موفقیت هدف قرار دهد . مزیت Cas13 آن است که مستقیماً RNA را در سیتوپلاسم یا هسته تخریب می‌کند و نگرانی اثرات غیرمستقیم روی DNA را ندارد. در مورد snoRNAها، می‌توان تصور کرد که با راهنمایی یک CRISPR-Cas13 به سمت توالی snoRNA آنکوژنیک، نسخه‌های جدید آن snoRNA بلافاصله پس از رونویسی نابود شوند و عملاً از تجمع آن در هستهک جلوگیری شود. این روش به ویژه در حالتی مفید است که بخواهیم مهار موقتی ایجاد کنیم (مثلاً در ترکیب با شیمی‌درمانی برای حساس‌سازی تومور، سپس برداشت آن). البته کارایی رسانش Cas13 به تمام سلول‌های تومور و جلوگیری از پاسخ ایمنی بدن به جزء باکتریایی Cas13 چالش‌هایی هستند که باید حل شوند.

• سرکوب بیان snoRNA از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیک: رویکرد دیگر، استفاده از مولکول‌های کوچک یا مداخلات اپی‌ژنتیک برای کاهش بیان ژن‌های میزبان snoRNA است. برخی داروهای آزمایشی قادرند بیان ژن‌های SNHG (میزبان snoRNAهای متعدد) را در سرطان مهار کنند. به عنوان مثال، دارویی که فعالیت فاکتور رونویسی خاصی را مهار می‌کند، ممکن است منجر به کاهش رونوشت SNHG1 شود و در نتیجه میزان snoRNAهای مشتق از آن را نیز کم کند. هرچند چنین اثراتی کمتر اختصاصی هستند و ممکن است بر دیگر ژن‌ها نیز اثر بگذارند، ولی در ترکیب با روش‌های مستقیم‌تر (ASO/CRISPR) می توانند افزایش اثربخشی داشته باشند. نکته دیگر، همکاری بین snoRNA و ژن میزبان در سرطان است؛ گزارش شده در برخی موارد، هم snoRNA و هم خود lncRNA میزبانش (SNHG) هردو نقشی در تومورزایی دارند. در این حالت، هدف قرار دادن ژن میزبان (با CRISPR یا دارو) یک تیر و دو نشان خواهد بود. به طور کلی فناوری‌های نوین مهار snoRNAها هنوز در ابتدای مسیر ترجمه به بالین هستند، اما نتایج پژوهش‌های سلولی و حیوانی امیدبخش بوده است. ترکیب این فناوری‌ها با سیستم های تحویل هدفمند دارو می‌تواند آینده‌ای را رقم بزند که در آن درمان‌های شخصی‌سازی‌شده بر پایه امضای snoRNA تومور ارائه شود. به عنوان مثال، در بیماری‌ای که مشخص می‌شود تومورش به SNO-RA42 وابستگی زیادی دارد، ترکیب یک ASO ضد-SNORA42 با شیمی‌درمانی استاندارد، احتمالاً اثربخشی درمان را بهبود خواهد داد و عوارض کمی برای بیمار ایجاد می‌کند. در سوی دیگر، پایش سطح snoRNAهای کلیدی در طول درمان می‌تواند به عنوان شاخصی برای ارزیابی پاسخ به درمان به کار رود چیزی شبیه به اندازه‌گیری سطوح ctDNA. هرچند برای عملی شدن این ایده‌ها نیاز به پژوهش‌های

بالینی گسترده است، سرعت پیشرفت علوم پایه در حوزه RNA چنین آینده‌ای را دست‌یافتنی‌تر از هر زمان دیگری کرده است.

نتیجه‌گیری: خلاصه نقش snoRNAها در سرطان و کاربردهای بالینی آینده

RNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA) از مولکول‌های دیرآشنای زیست‌شناسی سلولی اکنون به عنوان بازیگران جدید عرصه سرطان مطرح شده‌اند. در این مقاله دیدیم که snoRNAها با آن‌که در ابتدا فقط راهنماهای تعدیل rRNA تلقی می‌شدند، اما طی تحقیقات اخیر چهره‌های گوناگونی از خود نشان داده اند: از مشارکت در تنظیم پیرایش و پایداری mRNA گرفته تا ایفای نقش‌های شبیه microRNA در خاموش‌سازی ژن‌ها. مهم‌تر آن‌که شمار زیادی از snoRNAها در انواع سرطان‌ها بیان غیرطبیعی دارند و این به‌هم‌ریختگی سطوح، بی‌دلیل نیست. شواهد متعددی پیوند مستقیم بین snoRNAهای نابجا و فرآیندهای تومورزایی را برقرار کرده است؛ به طوری که برخی snoRNAها با اتصال به پروتئین‌های کلیدی یا تغییر مسیرهای پیام‌رسانی، می‌توانند رشد، آپوپتوز، متاستاز و مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی را تحت تاثیر قرار دهند. به بیان دیگر، snoRNAها به مجموعه عوامل مولکولی مولد سرطان پیوسته‌اند و حتی پیشنهاد شده است که اصطلاح «oncogene» و «tumor suppressor» را می‌توان برای آن‌ها نیز به کار برد. از جنبه کاربردی، این ویژگی‌ها دو زمینه امیدبخش را نوید می‌دهد: نخست تشخیص زودهنگام و پایش بیماری با استفاده از snoRNAها، و دوم درمان هدفمند با بهره‌گیری از مهار snoRNAهای مضر. در بخش‌های مربوطه دیدیم که snoRNAها به علت ثباتشان در گردش خون، به عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی بسیار جذاب هستند و مطالعات اولیه دقت بالای آن‌ها را در تشخیص سرطان (مثلاً سرطان ریه و کلیه) نشان داده‌اند. انتظار می‌رود با ادامه این تحقیقات، پانل‌هایی از snoRNAهای اختصاصی برای هر نوع سرطان تعریف شود که بتواند به عنوان آزمایش‌های کمکی تشخیصی یا حتی غربالگری افراد در معرض خطر به کار رود. از سوی دیگر، در حوزه درمان، تکنیک های پیشرفته RNAمحور اینک امکان هدف گرفتن snoRNAها را فراهم کرده است؛ چه از طریق الیگونوکلئوتیدهای مکمل و چه به کمک سیستم‌های کریسپرهرچند هنوز هیچ داروی مبتنی بر snoRNA وارد کلینیک نشده است، اما مدل‌های حیوانی مؤید آن است که چنین راهبردی می‌تواند رشد تومورها را مهار نماید. به ویژه اگر بتوان snoRNAهای کاملاً وابسته به تومور (و غیرضروری برای سلول های طبیعی) را شناسایی کرد، آنگاه احتمال موفقیت درمانی و کاهش عوارض افزایش خواهد یافت. در کنار این خوش‌بینی‌ها، باید واقع‌بین بود که دانش ما درباره نقش دقیق snoRNAها در تومورها هنوز کامل نیست. بسیاری از مسیرهای عملکردی که برای snoRNAها در محیط سرطانی پیشنهاد شده‌اند (نظیر اثرات آن‌ها بر متیلاسیون، پسودویوریدیلاسیون یا تنظیم‌های اپی‌ژنتیک) نیازمند شواهد بیشتر و مکانیزم‌های مولکولی روشن‌تری هستند. همچنین تعاملات پیچیده بین snoRNAها و سایر ncRNA ها lncRNA، miRNA میزبان و غیره باید در نظر گرفته شود. پرسش‌هایی همچون «آیا snoRNAهای خاصی می‌توانند اهداف متعددی در سلول داشته باشند؟» یا «چگونه اختلال در یک snoRNA مسیرهای جبرانی را فعال می‌کند؟» از جمله موضوعات تحقیقاتی مهم در آینده خواهند بود. پاسخ به این سوالات نه تنها درک ما از زیست‌شناسی سرطان را عمیق‌تر می‌کند، بلکه برای طراحی مداخلات درمانی موثر نیز حیاتی است. با جمع‌بندی مطالب می‌توان گفت که snoRNAها از دیدگاه تئوری و کاربردی به‌سرعت در حال تبدیل شدن به اجزای جدایی‌ناپذیر چشم‌انداز پزشکی شخصی‌سازی‌شده

سرطان هستند. شاید در آینده نزدیک، پزشکان با یک آزمایش خون ساده بتوانند سطح چند snoRNA را اندازه‌گیری کرده و وجود یک تومور مخفی را شناسایی کنند یا اثربخشی درمان در بیمار را رصد نمایند. در زمینه درمانی نیز، رویای استفاده از «قرص‌های آنتی-snoRNA» یا «ویرایشگرهای ژن snoRNA» دور از انتظار نیست. البته مسیر تحقیق از آزمایشگاه تا بالین پُرچالش است و نیاز به کارآزمایی‌های بالینی گسترده دارد تا ایمنی و کارآیی این روش‌ها ثابت شود. اما روند پژوهش‌های کنونی و نتایج امیدوارکننده آن‌ها نویدبخش است. همان‌گونه که microRNAها طی یکی دو دهه از ناشناخته‌ها به ابـزارهای تشخیصی-درمانی بالقوه بدل شدند، snoRNAها و SNO-lncRNAها نیز اکنون در ابتدای چنین مسیری قرار دارند. با سرمایه‌گذاری پژوهشی و همکاری‌های میان‌رشته‌ای (ژنتیک، انکولوژی، داروسازی)، انتظار می‌رود در سال‌های آتی شاهد ظهور نسل جدیدی از نشانگرها و اهداف درمانی مبتنی بر snoRNA در بالین بیماران سرطانی باشیم. این دستاورد می‌تواند گامی مهم در جهت تشخیص های دقیق‌تر و درمان‌های موثرتر سرطان، و در نهایت بهبود نتایج بیماران باشد.

منابع:

1. Huang, Zh., Du, Yp., Wen, Jt. et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology. Cell Death Discov. 8, 259 (2022). https://doi.org/10.1038/s41420-022-01056-8
2. Ender C, Krek A, Friedländer MR, Beitzinger M, Weinmann L, Chen W, Pfeffer S, Rajewsky N, Meister G. A human snoRNA with microRNA-like functions. Mol Cell. 2008 Nov 21;32(4):519-28. doi: 10.1016/j.molcel.2008.10.017. PMID: 19026782.
3. Kim M, Vasiljeva L, Rando OJ, Zhelkovsky A, Moore C, Buratowski S. Distinct pathways for snoRNA and mRNA termination. Mol Cell. 2006 Dec 8;24(5):723-734. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.011. PMID: 17157255.
4. Fafard-Couture, É., Bergeron, D., Couture, S. et al. Annotation of snoRNA abundance across human tissues reveals complex snoRNA-host gene relationships. Genome Biol 22, 172 (2021). https://doi.org/10.1186/s13059-021-02391-2
5. Holley, C.L., Topkara, V.K. An Introduction to Small Non-coding RNAs: miRNA and snoRNA. Cardiovasc Drugs Ther 25, 151–159 (2011). https://doi.org/10.1007/s10557-011-6290-z
6. Xiao L, Wang J, Ju S, Cui M, Jing R. Disorders and roles of tsRNA, snoRNA, snRNA and piRNA in cancer. J Med Genet. 2022 Jul;59(7):623-631. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108327. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35145038.
7. Xiao H, Feng X, Liu M, Gong H, Zhou X. SnoRNA and lncSNHG: Advances of nucleolar small RNA host gene transcripts in anti-tumor immunity. Front Immunol. 2023 Mar 15;14:1143980. doi: 10.3389/fimmu.2023.1143980. PMID: 37006268; PMCID: PMC10050728.
8. Xing YH, Chen LL. Processing and roles of snoRNA-ended long noncoding RNAs. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2018 Dec;53(6):596-606. doi: 10.1080/10409238.2018.1508411. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30252509.
9. Deryusheva S, Talross GJS, Gall JG. SnoRNA guide activities: real and ambiguous. RNA. 2021 Nov;27(11):1363-1373. doi: 10.1261/rna.078916.121. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34385348; PMCID: PMC8522698.
10. Song Z, Bae B, Schnabl S, Yuan F, De Zoysa T, Akinyi MV, Le Roux CA, Choquet K, Whipple AJ, Van Nostrand EL. Mapping snoRNA-target RNA interactions in an RNA-binding protein-dependent manner with chimeric eCLIP. Genome Biol. 2025 Feb 25;26(1):39. doi: 10.1186/s13059-025-03508-7. PMID: 40001124; PMCID: PMC11863803.
11. Vietri Rudan M, Sipilä KH, Philippeos C, Ganier C, Bhosale PG, Negri VA, Watt FM. Neutral evolution of snoRNA Host Gene long non-coding RNA affects cell fate control. EMBO J. 2024 Sep;43(18):4049-4067. doi: 10.1038/s44318-024-00172-8. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39054371; PMCID: PMC11405852.
12. Wajahat, M.; Bracken, C.P.; Orang, A. Emerging Functions for snoRNAs and snoRNA-Derived Fragments. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10193. https://doi.org/10.3390/ijms221910193
13. Huang, Zh., Du, Yp., Wen, Jt. et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology. Cell Death Discov. 8, 259 (2022). https://doi.org/10.1038/s41420-022-01056-8

فرد رمزدل یکی از برندگان جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی سال 2025 بـود و وقتی کمیته نوبل سعی کرد به او اطلاع دهد که برنده‌ی جایزه‌ی نوبل شده است، نتوانست با او تماس بگیرد. دکتر رمزدل در یک سفر کوهنوردی و کمپینگ در کوهستان و خارج از شبکه برق و بدون پوشش تلفن بـود. کمیته نوبل، رسانه‌ها و همکارانش پس از اعلام جایزه تلاش کردند با او تماس بگیرند، اما موفق نشدند. در حالی که دکتر رمزدل و همسرش در حال قدم زدن بودند تلفن همسر ایشان - که در دسترس بود - به محض اینکه به منطقه‌ای با سیگنال رسیدند، پیام‌های تبریک زیادی دریافت کرد. همسر دکتر رمزدل به او گفت: «تو جایزه نوبل را بردی!» دکتر رمزدل در ابتدا شک داشت و پاسخ داد: «من نبردم»، تا اینکه همسرش ده‌ها یا صدها پیام را که خبر را تأیید می‌کرد به او نشان داد و سپس شروع به تماس با دوستان، همکاران و مسئولان نوبل کردند...

پـل هـای ارتباطـی :

Zhivarpr@gmail.com | Shahedbiology