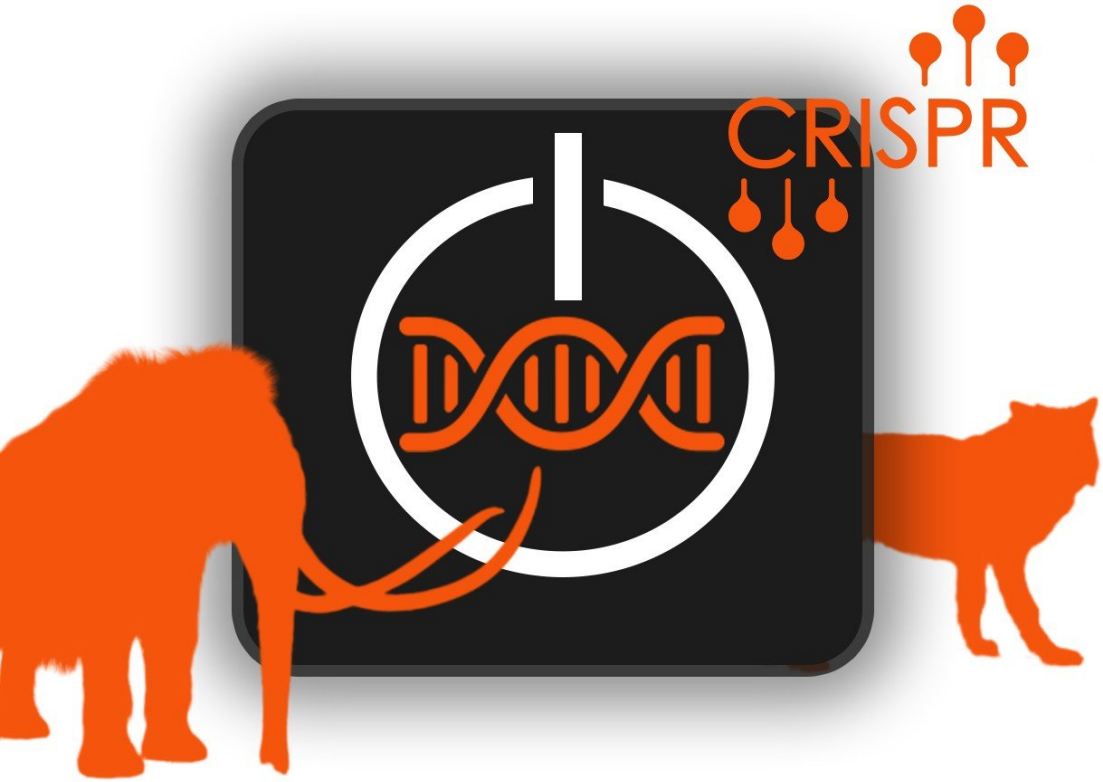
وت پاتوبیولوژی

شماره اول، تابستان ۱۴۰۴



PRESS THE BUTTOM TO RESSURECT

در این شماره :

متاژنوم، چشم‌اندازهای مخفی DNA CRISPR قیچی‌های مولکولی سازنده زندگی

Resurrecting the Shadow Hunter: Dire wolves, beyond extinction

Woolly Mouse: A pathway to mammoth revival

VET PATHOBIOLOGY

ISSUE 1 , SUMMER 1404





قُلْ سِيرُوا فِي الْأَرْضِ فَانْظُرُوا كَيْفَ بَدَأَ الْخَلْقَ ثُمَّ اللهُ يُنْشِئُ النَّشْأَةَ الْآخِرَةَ إِنَّ اللهَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

بگو: «در زمین بگردند و بنگرند خداوند چگونه آفرینش را آغاز کرده است؟ سپس خداوند [به همان گونه] جهان آخرت را ایجاد می‌کند؛ به یقین خدا بر هر چیزی تواناست.

فصلنامه علمی دانشجویی

وت پاتوبیولوژی

سال اول، شماره اول- تابستان ۱۴۰۴

شماره مجوز: ۱۲۵/۲۵

مدیر مسئول:



هائده نژادی

صفحه آرایی و گرافیک:



کسری جیهونی

سردبیر:



علیرضا زندنا

استاد مشاور نشریه:

دکتر معصومه فیروزمندی

هیئت تحریریه:

مبین اهرامی، علیرضا ایلداری، محیا برین، امیرعلی جعفری، کسری جیهونی، پارسا راستین، محمد امین رضاپور، وحید صلاحی راد، نرگس عبدی، پویا نورآئین، مهیا نیک آئین، رسول یاوری

با سپاس فراوان از:

خانم دکتر شیوا عبدی،

دانشجوی دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی در دانشکده علوم نوین پزشکی تبریز

جناب آقای اکبر فیضی،

کارشناس مسئول خانه نشریات دانشگاه تبریز



فهرست مطالب

آغاز کلام ۴

متاژنوم، چشم‌انداز های مخفی DNA ۵

بیداری سمفونی ایمنی در عصر ژنوم های پنهان ۸

CRISPR قیچی های مولکولی ساز زندگی ۱۳

مصاحبه

گفت‌وگو با معمار ژن ها: مصاحبه با دکتر عهدی ۱۷

گزارش

ژن های اهلی: داستان اصلاح دام مجموعه شیخ حسن ۲۱

کلونینگ حیوانات، آینه های زنده، روایت تکثیر حیات ۲۳

ارتش های خاموش، مقاومت در گله های صنعتی ۲۸

پیشگامان تراریخته، مسیر آینده پایدار ۳۱

مقالات انگلیسی

Resurrecting the Shadow Hunter: Dire wolves, beyond extinction 35

Woolly Mouse: A pathway to mammoth revival 41

منابع ۴۵

آغاز کلام

به توکل نام اعظمت

اینجا سخن از پیوند میان جان ها و اندیشه هاست، از زیستن در گستره ای که مرزهای گونه ها را در هم می شکند و هستی را در هم آوایی تازه ای می آفرینند. اولین شماره نشریه علمی دانشجویی "وت پاتوبیولوژی" در دستان شماست، اثری که به همت انجمن علمی دانشجویی دامپزشکی فراهم آمده است.

.

این شماره را در مسیر بررسی ژرف ژنتیک پیموده ایم؛ از متاژنوم، خواندن DNA دنیای نهان تا کریسپر، قیچی هوشمند ژنوم.

اما این همه ماجرا نیست؛ در این شماره به مرزهای پیچیده و شگرف جان دادن به حیواناتی که بیش از ده هزار سال پیش منقرض شده بوده اند می پردازیم. در این راه به دنبال درک روابط میان ژن ها هستیم، روابطی که اگرچه در نگاه اول نا ممکن به نظر می رسد، اما در دنیای امروز به واقعیت بدل شده و سوالات جدیدی را در عرصه علم مطرح می سازد.

.

از دوستان عزیزم در هیئت تحریریه کمال تشکر را دارم، تلاش های بی وقفه و تعهد شما در راستای ارتقاء کیفیت محتوای نشریه شایسته تقدیر است.
با آرزوی موفقیت های روز افزون برای شما عزیزان!

هائده نژادی
مدیر مسئول نشریه وت پاتوبیولوژی
شهریورماه ۱۴۰۴

VET
PATHOBIOLOGY



متاژنوم

چشم‌اندازهای مخفی DNA

METAGENOMICS



مبین اهرامی
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

وقتی به دی‌ان‌ای فکر می‌کنیم، معمولاً صحنه‌های جرم یا کشف ریشهٔ خانوادگی و اجداد یک فرد به ذهن‌مان می‌رسد. اما دی‌ان‌ای موجوداتی که حتی نمی‌توانیم آن‌ها را ببینیم چه؟ مثل میلیاردها میکروبی که در روده‌مان، در خاک، یا در آب اقیانوس‌ها زندگی می‌کنند؟ تا همین چند سال پیش، دانشمندان فقط می‌توانستند میکروب هایی را مطالعه کنند که در آزمایشگاه رشد می‌کردند؛ و این یعنی بیشتر میکروب‌ها ناشناخته باقی می‌ماندند.

اینجاست که **متاژنومیکس(Metagenomics)** وارد می شود. این شاخه از علم، به مطالعه دی‌ان‌ای جمع‌آوری‌شده مستقیماً از نمونه‌های محیطی می‌پردازد، بدون نیاز به جداسازی یا رشد دادن میکروب‌ها در آزمایشگاه. انگار یک میکروسکوپ فوق‌پیشرفته داریم که می‌تواند تمام دی‌ان‌ای موجود در یک قطره آب یا ذره‌ای خاک را بخواند. این روش به ما کمک می‌کند که اکوسیستم‌های میکروبی را کشف کنیم، گونه‌های جدیدی بیابیم و حتی مسیر تکامل میکروب‌ها را دنبال کنیم.

متاژنوم چیست؟

متاژنوم به مجموعه‌ای از تمام دی‌ان‌ای موجودات میکروسکوپی در یک محیط خاص گفته می‌شود. این محیط می‌تواند روده انسان باشد، آب دریا، خاک باغچه یا حتی یک چشمه آب گرم.

برخلاف روش‌های سنتی که فقط روی یک نوع میکروب تمرکز داشتند، در متاژنومیکس مجموع همه دی‌ان‌ای‌ها به صورت گروهی بررسی می‌شوند. با این کار، نه تنها می فهمیم چه موجوداتی آنجا هستند، بلکه متوجه می‌شویم چه کارهایی می‌توانند انجام دهند؛ مثل تجزیه سموم، ساخت ویتامین یا مقابله با عوامل بیماری‌زا.

پس با مطالعه متاژنوم‌ها، به درک عمیق‌تری از دنیای نادیده‌ای می‌رسیم که در اطراف و حتی داخل بدن‌مان جریان دارد.

دانشمندان چگونه متاژنوم‌ها را مطالعه می‌کنند؟

مطالعه متاژنوم ساده نیست و فقط با جمع‌آوری کمی خاک یا آب شدنی نیست. این فرآیند ترکیبی از زیست‌شناسی، شیمی و علوم داده است. مراحل آن به این شکل است:

۱. نمونه‌برداری از محیط

اولین قدم، جمع‌آوری نمونه از محیط مورد نظر است. مثلاً:

- یک سواب از تخت بیمارستان
- مقداری آب دریا
- کمی خاک
- یا نمونه‌ای از مدفوع برای بررسی ریزاندامگان روده

این نمونه‌ها حاوی مجموعه‌ای از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و گاهی آرکی‌ها یا هستند که همه با هم یک جامعه میکروبی را تشکیل می‌دهند.

۲. استخراج دی‌ان‌ای

در این مرحله، سلول‌های موجود در نمونه شکسته شده و تمام دی‌ان‌ای موجود استخراج می‌شود. برخلاف روش‌های قدیمی، نیازی به رشد دادن میکروب‌ها نیست. همین موضوع باعث می شود گونه‌های نایاب یا رشدناپذیر نیز بررسی شوند.
نتیجهٔ این استخراج، ترکیبی از قطعه‌های کوتاه دی‌ان‌ای از موجودات مختلف است.

۳. توالی‌یابی دی‌ان‌ای

در این مرحله، از دستگاه‌های پیشرفته‌ای برای توالی‌یابی استفاده می‌شود تا دی‌ان‌ای به صورت رشته‌ای از حروف (A،T،C،G) رمزگشایی شود. دو روش رایج وجود دارد:

- توالی‌های کوتاه: سریع‌تر و ارزان‌تر
- توالی‌های بلند: دقیق‌تر ولی پردازش سخت‌تر و گران‌تر

یکی از روش‌های متداول شات‌گان (shotgun) است که دی‌ان‌ای را به صورت تصادفی خرد کرده و سپس همه قطعات را می‌خواند.

۴. تحلیل داده‌ها با بیوانفورماتیک

در اینجا، علوم داده و بیوانفورماتیک وارد کار می‌شوند. چون با یک تصویر واضح از یک ژنوم طرف نیستیم، بلکه میلیون‌ها تکه دی ان‌ای از گونه‌های مختلف داریم. زیست‌داده‌ورزی یا بیوانفورماتیک (به فرانسوی: Bioinformatique) دانش استفاده از علوم رایانه و آمار و احتمالات در شاخه‌ی زیست‌شناسی مولکولی است. در چند دههٔ اخیر، پیشرفت در زیست‌شناسی مولکولی و تجهیزات مورد نیاز تحقیق در این زمینه باعث افزایش سریع تعیین توالی ژنوم و به دنبال آن ایجاد کلان‌داده‌ها (Big Data) بسیاری از گونه‌های موجودات شده‌است، تا جایی که پروژه‌های تعیین توالی ژنوم ها از پروژه‌های بار رایج این حوزه به حساب می‌آیند.
در این زمینه نرم‌افزارهایی مثل QIIME، MG-RAST و MEGAN کمک می‌کنند تا:

- **دی‌ان‌ای‌ها را بر اساس گونه‌ها دسته‌بندی کنیم**
- **ژن‌های موجود را شناسایی کنیم**
- **عملکرد آن‌ها را حدس بزنیم؛ مثل تولید آنتی بیوتیک یا تثبیت نیتروژن**

۵. تفسیر نتایج

در پایان، دانشمندان نتیجه‌گیری می‌کنند:

- چه گونه‌هایی در نمونه وجود دارند؟
- این موجودات مفیدند یا مضر؟
- چه نقشی در آن محیط ایفا می‌کنند؟

برای مثال در یک نمونه خاک، می‌توان میکروب‌هایی را یافت که در تصفیه محیط یا تجزیه آلاینده‌ها نقش دارند؛ در روده، ممکن است باکتری‌هایی کشف شوند که به هضم غذا یا تقویت سیستم ایمنی کمک می‌کنند.

چرا متاژنوم‌ها اهمیت دارند؟

متاژنومیکس فقط یک ابزار تحقیقاتی برای زیست‌شناسان نیست؛ این فناوری دارد دنیای پزشکی، محیط‌زیست، کشاورزی و حتی صنایع غذایی را تغییر می‌دهد.

۱- پزشکی: درمان بهتر، تشخیص سریع‌تر
در پزشکی، متاژنومیکس به دانشمندان کمک می‌کند تا ترکیب میکروبی بدن را بشناسند، به‌ویژه در روده. تحقیقات نشان داده که تعادل یا عدم تعادل میکروب‌های روده می‌توانند با بیماری‌هایی مثل چاقی، دیابت نوع ۲، افسردگی و بیماری های التهابی روده در ارتباط باشد. حتی برخی از بیمارستان‌ها از متاژنومیکس برای شناسایی سریع عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک استفاده می‌کنند؛ در شرایطی که روش‌های سنتی روزها طول می‌کشند.

۲- محیط‌زیست: پاک‌سازی طبیعت با کمک میکروب‌ها
در زمین‌های آلوده به نفت یا فلزات سنگین، برخی میکروب ها می‌توانند این مواد را تجزیه یا بی‌خطر کنند. با مطالعه متاژنوم‌های خاک و آب، دانشمندان می‌توانند میکروب‌های مفید را شناسایی و در پروژه‌های زیست‌پالایی (Bioremediation) استفاده کنند.

مثلاً، در مناطقی که نشت نفت اتفاق افتاده، از میکروب‌های خاص برای پاک‌سازی محیط استفاده می‌شود.

۳- کشاورزی: خاک سالم، گیاه قوی
سهم زیادی از سلامت خاک به میکروب‌هایش بستگی دارد. متاژنومیکس به کشاورزان و محققان کمک می‌کند تا بفهمند کدام میکروب‌ها باعث رشد بهتر گیاهان می‌شوند، کدام‌یک با بیماری‌های گیاهی مبارزه می‌کنند، و چگونه می‌توان بدون استفاده زیاد از کود شیمیایی، خاک را غنی‌تر کرد.

۴- کشف گونه‌های جدید
با متاژنومیکس، دانشمندان می‌توانند گونه‌هایی را کشف کنند که هرگز در آزمایشگاه رشد نکرده‌اند. برخی از این گونه‌ها آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که در صنعت کاربرد دارند؛ مثلاً آنزیم‌هایی که در دمای بالا فعال هستند یا می‌توانند پلاستیک را تجزیه کنند.

چالش‌های پیش روی متاژنومیکس

با وجود پیشرفت‌های زیاد، متاژنومیکس هنوز چالش هایی دارد:

- **حجم زیاد داده‌ها:** یک نمونه کوچک می‌تواند چند گیگابایت اطلاعات ژنتیکی تولید کند که تحلیل آن نیاز به رایانه‌های قدرتمند دارد.
- **تفسیر نتایج:** حتی اگر بدانیم چه ژن‌هایی وجود دارند، همیشه نمی‌دانیم دقیقاً چه کاری انجام می‌دهند.
- **آلودگی نمونه‌ها:** گاهی دی‌ان‌ای ناخواسته وارد نمونه می‌شود و نتایج را دچار خطا می‌کند.
- **کمبود پایگاه‌داده‌ها:** برای شناسایی گونه‌ها نیاز به بانک‌های اطلاعاتی قوی داریم و بسیاری از گونه‌ها هنوز در این پایگاه‌ها ثبت نشده‌اند.

آینده متاژنومیکس

متاژنومیکس هر روز در حال پیشرفت است. برخی از مسیرهای آینده آن عبارتند از:

- **استفاده از هوش مصنوعی:** برای تحلیل سریع‌تر و دقیق‌تر داده‌های ژنتیکی
- **توالی‌یابی آنی** (Real-time): با دستگاه‌های قابل حمل که می‌توانند در محل نمونه‌برداری توالی‌سازی انجام دهند
- **پزشکی شخصی:** شناخت میکروبیوم هر فرد برای تجویز درمان‌های خاص و هدفمند
- **پیش‌بینی بیماری‌ها:** بر اساس تغییرات در ترکیب میکروبی بدن

جمع‌بندی

متاژنوم‌ها دروازه‌ای به دنیایی پنهان هستند؛ دنیایی که با چشم دیده نمی‌شود اما تأثیر عمیقی بر زندگی ما دارد. از درک بهتر سلامت بدن گرفته تا پاک‌سازی محیط زیست و حتی نوآوری در صنعت، متاژنومیکس یکی از ابزارهای آینده‌ساز علم است. این فناوری به ما نشان می دهد که گاهی، کوچک‌ترین موجودات بزرگ‌ترین داستان ها را در دل خود دارند.

نگاهی تخصصی‌تر:
برای کنجکاوان آینده نگر

اگر اهل علم بیشتری هستی و دوست داری کمی عمیق تر وارد دنیای متاژنومیکس بشی، این بخش برای توست.

تحلیل عملکرد ژن‌ها در متاژنوم‌ها

در متاژنومیکس، فقط پیدا کردن ژن‌ها کافی نیست. گام بعدی، پیش‌بینی عملکرد ژن‌ها است. این کار معمولاً با استفاده از پایگاه داده‌هایی انجام میشود مثل:

- (KEGG) برای مسیرهای بیوشیمیایی
- (COG) برای دسته‌بندی عملکرد ژن ها
- (Pfam) برای خانواده‌های پروتئینی

به کمک این پایگاه‌ها، الگوریتم‌ها می‌توانند بگویند مثلاً این ژن احتمالاً در مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا در تولید آنزیمی خاص نقش دارد.

سرهم‌بندی ژنوم‌ها (Assembly)

وقتی تکه‌های DNA را می‌خوانیم، قدم بعدی این است که آن‌ها را مثل پازل کنار هم بچینیم. به این کار می‌گویند سرهم‌بندی ژنوم (genome assembly) این فرایند دو مدل اصلی دارد:

- De novo assembly: بدون مرجع قبلی، ژنوم‌ها از ابتدا ساخته می‌شوند.
- Reference-based assembly: قطعه‌ها با استفاده از یک ژنوم مرجع چیده می‌شوند.

ابزارهایی مثل SPAdes و MEGAHIT برای این کار استفاده می شوند.

بررسی تنوع زیستی(Diversity Analysis)

یکی از مهم‌ترین خروجی‌های متاژنومیکس، سنجش تنوع زیستی نمونه‌هاست. این‌جا دو مفهوم کلیدی مطرح است:

- تنوع آلفا(Alpha diversity): میزان تنوع گونه‌ها در یک نمونه مشخص
- تنوع بتا(Beta diversity): تفاوت تنوع بین چند نمونه

برای این تحلیل‌ها، ابزارهایی مثل QIIME۲ و Phyloseq به کار می‌روند.

چالش‌های محاسباتی و راه‌حل‌ها

با رشد حجم داده‌ها، نیاز به ابررایانه‌ها یا پردازش ابری (Cloud Computing) بیشتر می‌شود. ابزارهایی مثل Google Cloud، Amazon AWS و پلتفرم‌های خاص ژنومیکس مثل DNAnexus یا BaseSpace برای این هدف ساخته شده‌اند.

اگر به این ابزارها علاقه‌مند شدید، می‌توانید کار با بعضی از آن‌ها را در دوره‌های رایگان سایت‌هایی مثل آروان آکادمی، مکتب خونه، مجله فرادرس، EMBL-EBI، Coursera یا edX یاد بگیرید.

خلاصه مقاله

بیداری مفونی اینی
در عصر ژنوم‌های پنهان

محمد امین رضاپور
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

ترجمه مقدمه ابتدای مقاله: میکروب‌ها به طور فزاینده‌ای در بیماری‌های خودایمن دخیل هستند. این موجب می‌شود درمان‌های متداول چنین بیماری‌هایی(**التهاب مزمن**) بازنگری شوند. استاندارد مراقبت از بیماری‌های خودایمن کماکان بکارگیری داروهایی است که پاسخ‌های ایمنی را کاهش می‌دهند درحالی که درمان‌هایی که با هدف ریشه کن کردن میکروب‌ها انجام می‌شوند، دقیقا برعکس عمل می کنند (پاسخ ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند). تحریک سیستم ایمنی می‌تواند همراه با مجموعه‌ای از عوارض باشد(مثلا تشدید التهاب بعلت مرگ میکروب‌ها) که امر درمان را پیچیده‌تر می‌کند. تضاد ذاتی بین تسکین(کاهش موقت علائم) و کشتن موثر میکروب‌ها چالش اساسی در این تحقیق بشمار می‌آید. بگونه‌ای که افزایش فعالیت ضد میکروبی بعنوان ایمونوپاتولوژی گزارش می‌شود. پیشرفت پروژه ژنوم انسان و ظهور حوزه جدیدی به نام متاژنومیکس امکان بررسی بیماری از زوایای جدید را ممکن کرد. داده‌های جدید پتانسیل بررسی مجدد عوامل ایجاد کننده بیماری های التهابی مزمن را دارند. بنابراین اکنون می‌توانیم ارزیابی مجدد فرضیات کلیدی که هادی مدیریت و درمان بیماری های خودایمن بودند، را آغاز کنیم.

ترجمه خلاصه پایانی مقاله: در طول دهه گذشته، **فناوری تعیین توالی مولکولی و آنالیزهای متاژنومیک**، انقلابی در حوزه میکروبیولوژی ایجاد کرده‌اند. بدن انسان که زمانی عمدتاً استریل تلقی می‌شد، اکنون هزاران ژنوم را در خود جای داده است (که بسیاری از آنها هنوز نامگذاری و توصیف نشده‌اند). این ژنوم‌ها به طور مداوم با ژنوم انسان در سلامتی و بیماری در تعامل هستند. نه تنها عوامل بیماری زای منفرد، بلکه کل جوامع میکروب‌ها بین افراد سالم و افراد مبتلا به بیماری خودایمنی تفاوت قابل توجهی دارند. بدن احتمالاً آنتی‌بادی‌هایی علیه خود ایجاد نمی‌کند، بلکه در پاسخ به این ژنوم‌های بیماری‌زا تولید می‌کند. در واقع، بسیاری از «**خودآنتی‌بادی‌ها**» قبلاً به وجود عوامل بیماری‌زا مرتبط بوده‌اند. آن دسته از عوامل بیماری‌زایی که می‌توانند به صورت درون سلولی باقی بمانند، به مکانیسم های ترجمه و ترمیم DNA دسترسی دارند و همچنین می‌توانند بر بیان ژن تأثیر بگذارند. این فعالیت، بازنگری اساسی در مورد نحوه درمان بیماری‌های مزمن را الزامی می‌کند. به جای سرکوب سیستم ایمنی، تحریک سیستم ایمنی ممکن است کلید واقعی معکوس کردن این شرایط باشد.

IMMUNOSTIMULATION IN THE ERA OF THE METAGENOME

خلاصه کلی: این مقاله مروری، شناخت و درمان مرسوم بیماری‌های خودایمنی را با این پیشنهاد که این بیماری‌ها ناشی از حمله اشتباه سیستم ایمنی به بافت‌های خود بدن نیستند، بلکه ناشی از یک پاسخ سیستمیک و مداوم به عفونت‌های مزمن و چندمیکروبی هستند، به چالش می‌کشد. نویسندگان استدلال می‌کنند که جوامع وسیع و متنوع میکروب‌ها (میکروبیوم) در بدن انسان، که تعدادشان از سلول‌ها و ژن‌های انسانی بیشتر است، محرک اصلی بیماری‌های التهابی مزمن هستند. این مقاله فرض می‌کند که بسیاری از عوامل بیماری‌زا مکانیسم‌هایی را برای سرکوب سیستم ایمنی ذاتی میزبان، به ویژه با اختلال در گیرنده ویتامین دی(VDR)، که یک تنظیم‌کننده کلیدی ایمنی است، تکامل داده‌اند. این سرکوب سیستم ایمنی ناشی از میکروب‌ها، به عوامل بیماری‌زا اجازه می‌دهد تا به صورت درون سلولی باقی بمانند و حالتی تحت عنوان «عفونت‌های متوالی» در بدن ایجاد کنند، که در آن میزبان به تدریج دچار اختلال ایمنی و علائم بیماری در طول زمان می‌شود. در نتیجه، استاندارد مراقبت از بیماری‌های خودایمنی که بر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی متکی است، ممکن است علائم را تسکین دهد، اما در نهایت با تضعیف بیشتر توانایی بدن در پاکسازی این عفونت‌ها، مشکل اصلی را تشدید می‌کند. تز اصلی مقاله این است که کلید معکوس کردن این شرایط نه در سرکوب سیستم ایمنی، بلکه در تحریک سیستم ایمنی نهفته است. نویسندگان رویکرد درمانی مورد تحقیق خود را ارائه می‌دهند که در آن از داروی اولمزارتان مدوکسومیل به عنوان آگونیست VDR برای فعال‌سازی مجدد پاسخ ایمنی ذاتی استفاده می‌شود. این فعال‌سازی مجدد منجر به بدتر شدن موقت اما ضروری علائم می‌شود، پدیده‌ای که آنرا "ایمونوپاتولوژی" می‌نامند. این واکنش، مشابه واکنش جاریش-هرکسهایمر یا سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS) در بیماران مبتلا به ایدز، به عنوان مدرکی از یک پاسخ ایمنی موفق در هدف قرار دادن و از بین بردن عوامل بیماری‌زای مزمن ارائه می‌شود. نویسندگان از طریق چندین شرح حال موردی، نشان می‌دهند که این درمان تحریک کننده سیستم ایمنی می‌تواند منجر به بهبود قابل توجه و طولانی‌مدت و حتی رفع علائم و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی مختلف، از جمله آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت انکیلوزان و سندرم خستگی مزمن شود. آنها خاطرنشان می‌کنند که این فرآیند می‌تواند طولانی باشد، اغلب سال‌ها طول می‌کشد و می‌تواند باعث ناراحتی جسمی و عصبی قابل توجهی شود. در نهایت، این مقاله خواستار ارزیابی مجدد نحوه نظارت بر بیماری است و استدلال می‌کند که بسیاری از نشانگرهای جایگزین (فشار خون، سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D یا آزمایش‌های عملکرد کلیه) می‌توانند گمراه‌کننده باشند. آنها اظهار می‌کنند که نوسانات در این نشانگرها اغلب بخشی از فرآیند بهبود طبیعی و تطبیقی هستند و تداخل با آنها ممکن است مانع بهبودی شود. نویسندگان با حمایت از تحقیقات بیشتر در مورد درمان‌های تحریک‌کننده سیستم ایمنی، بر نیاز به طرح‌های کارآزمایی بالینی جدید که بتوانند ماهیت منحصر به فرد ایمونوپاتولوژی را در نظر بگیرند، تأکید می‌کنند. هدف این مقاله انتقال این مطلب است که این مقاله به دنبال تغییر اساسی الگوی درک و درمان بیماری‌های خودایمنی است.

علائم یک عفونت حاد ناشی از نبرد بین انسان و میکروب است. نبرد مشابهی که در آن سیستم ایمنی سیتوکین‌ها را آزاد می‌کند و میکروب‌ها اندوتوکسین‌ها یا بقایای سلولی را تشکیل می‌دهند، در صورت کشته شدن عوامل بیماری‌زا در بیماری مزمن رخ خواهد داد. بنابراین، اگر میکروب‌های مزمن با موفقیت هدف قرار گیرند، انتظار می‌رود بیماران لزوماً تشدید علائم را تجربه کنند. در واقع، بیمارانی که از بیماری خودایمنی بهبود می‌یابند، ممکن است قبل از اینکه احساس بهتری داشته باشند، احساس بدتری داشته باشند. جالب توجه است که این پاسخ‌ها در مقالات علمی، عموماً به عنوان متناقض توصیف شده اند. با این حال، تشدید علائم ناشی از رویکرد تحریک ایمنی نسبت به عوامل بیماری‌زا، تنها به این دلیل متناقض است که با شهود قبلی مغایرت دارد. رویکرد تحریک ایمنی که ما مطالعه کرده‌ایم از یک آگونیست VDR فرضی برای فعال کردن مجدد پاسخ ایمنی ذاتی استفاده می‌کند. تاریخچه موارد نشان می‌دهد که بیماران با انواع تشخیص‌های خودایمنی، ایمونوپاتولوژی طولانی مدت را تجربه می‌کنند. بسیاری از افراد علاوه بر این، ایمونوپاتولوژی عصبی را اغلب برای چندین سال قبل از بهبود تجربه کرده‌اند. این امر بر ماهیت سیستمیک فرآیندهای بیماری خودایمنی و تعداد قابل توجهی از عوامل بیماری‌زا که به نظر می‌رسد در ایجاد این بیماری ها نقش دارند، تأکید می‌کند. طیف گسترده‌ای از داروها و مکمل‌ها در کاهش ناراحتی بیماران مبتلا به بیماری مزمن مؤثر هستند. گزارش‌های ما نشان می‌دهد که بسیاری از این داروها، که عملکرد آنها در سطح مولکولی به طور کامل درک نشده است، ممکن است دقیقاً به دلیل سرکوب و کند کردن فعالیت سیستم ایمنی، احساس بهبود بالینی و ذهنی ایجاد کنند. علاوه بر این، شواهد جمع‌آوری‌شده از مطالعات متاژنومیک، پزشکان و محققان را به تأمل در مورد عقلانیت استفاده از مداخلات در تلاش برای تغییر متابولیت‌های بدن سوق می‌دهد. هرچه میکروب‌ها در درک ما از پاتوژنز بیماری‌های مزمن برجسته‌تر باشند، احتمال بیشتری وجود دارد که درمان ها برای حمایت از بدن در پاسخ به عفونت تنظیم شوند. در بسیاری از موارد، به نظر می‌رسد نشانگرهای خارج از محدوده، بخش ضروری فرآیند بهبود هستند. با این وجود، نیاز به شناسایی نشانگرهای اختصاصی میکروب همچنان وجود دارد. **متابولومیکس**(Metabolomics) حوزه نوظهوری است که متابولیت‌های میکروبی را مطالعه می کند. با تکامل متابولومیکس و متاژنومیک، باید انتظار ظهور فناوری‌هایی را داشته باشیم که قادر به تعریف بهینه‌تر یک رژیم درمانی بر اساس بررسی نمونه‌های خون، ادرار و سواب باشند. برای تعریف دقیق‌تر ایمونوپاتولوژی مشاهده‌شده، باید همکاری بیشتری بین محققان و پزشکان وجود داشته باشد.

پیام‌های اصلی مقاله:

* **بیماری خودایمنی یک نام نادرست است:** این شرایط نتیجه یک سیستم ایمنی خود تخریبی نیست، بلکه یک پاسخ منطقی، هرچند ناکارآمد، به یک بار مزمن و پیچیده از عوامل بیماری‌زا است که بدن نمی‌تواند آن را از بین ببرد. هدف واقعی "متاژنوم" این میکروب‌های مهاجم است.

* **سرکوب سیستم ایمنی نتیجه معکوس می‌دهد:** در حالی که تسکین کوتاه‌مدت ارائه می‌دهد، سرکوب سیستم ایمنی مانع از آن می‌شود که بدن به علت اصلی بیماری - عفونت میکروبی مداوم - رسیدگی کند و ممکن است در درازمدت به بدتر شدن وضعیت منجر شود.

* **تحریک سیستم ایمنی درمان منطقی است:** مسیر بهبودی نیاز به فعال‌سازی و تقویت سیستم ایمنی ذاتی برای ریشه‌کن کردن عوامل بیماری‌زای زمینه‌ای دارد.

* **احساس بدتر شدن بخشی از بهتر شدن است:** یک درمان موفق تحریک سیستم ایمنی لزوماً باعث افزایش موقت علائم (ایمونوپاتولوژی) می‌شود، زیرا سیستم ایمنی شروع به پیروزی در نبرد علیه میکروب‌ها می‌کند. این "اثر نامطلوب" در واقع، عملکرد درمانی است که طبق برنامه انجام می‌شود.

خلاصه بخش ها:

۱. بدن انسان اکوسیستمی از میکروب‌ها است

بدن انسان اکنون به عنوان یک اکوسیستم پیچیده مملو از حیات میکروبی شناخته می‌شود، مفهومی که جایگزین مفهوم قدیمی‌تر "**بدن عمدتاً استریل**" شده. پیشرفت‌ها در تکنیک‌های مولکولی، مانند توالی‌یابی پیروسکون ۴۵۴ و توالی‌یابی ۱۶S rRNA، تنوع گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌ها را آشکار کرده است که قبلاً با روش‌های سنتی کشت آزمایشگاهی قابل تشخیص نبودند. سلول‌های میکروبی در بدن انسان حداقل ده برابر بیشتر از سلول‌های انسانی هستند و ژن‌های جمعی آنها، که به عنوان میکروبیوم شناخته می‌شوند، بسیار بیشتر از ژن‌های انسانی هستند. این امر منجر به مفهوم "ابر ارگانیسم انسانی" شده است، جایی که تجربه انسان در حالات سلامتی و بیماری توسط بسیاری از ژنوم‌های در حال تعامل تعیین می‌شود. این اکوسیستم میکروبی محدود به سطوحی مانند پوست و روده نیست، بلکه در مناطقی که قبلاً استریل تصور می‌شدند، مانند مایع آمنیوتیک و ریه‌ها نیز یافت می‌شود. ترکیب این میکروبیوم بین افراد و حتی بین مکان‌های مختلف در بدن یک فرد متفاوت است. طرح‌های تحقیقاتی بزرگی مانند **پروژه میکروبیوم انسانی** NIH و MetaHIT به فهرست‌بندی این میکروب‌ها و درک نقش آنها در سلامت و بیماری اختصاص داده شده‌اند.

۲. جوامع میکروبی، بیماری‌های خودایمنی را ایجاد می‌کنند

شواهد نوظهور نشان می‌دهد که کل جوامع میکروبی، نه پاتوژن‌های منفرد، بیماری‌های خودایمنی را ایجاد می‌کنند. در حالی که میکروب‌های خاصی مانند HHV-۶ و ویروس اپشتین بار با این بیماری‌ها مرتبط بوده‌اند، هیچ میکروب منفردی در همه بیماران مبتلا به یک بیماری خاص یافت نمی‌شود. اکنون اعتقاد بر این است که این بیماری‌ها چند میکروبی هستند و پاتوژن‌ها با هم کار می‌کنند تا اکوسیستم میکروبی میزبان را مختل کنند. این درک جدید، نظریه قدیمی "یک میکروب، یک بیماری" از اصول کخ را به چالش می‌کشد. دیدگاه سنتی مبنی بر اینکه بدن در بیماری‌های خودایمنی به بافت‌های خود حمله می‌کند نیز مورد سوال قرار گرفته است. در عوض، به طور فزاینده‌ای احتمال دارد که سیستم ایمنی، این جوامع میکروبی بیماری‌زا را هدف قرار دهد. پاتوژن‌ها می‌توانند با ورود به سلول‌های میزبان، به ویژه سلول‌های فاگوسیتیک، در این فرآیند نقش داشته باشند، جایی که می‌توانند در عملکردهای سلولی مانند رونویسی و ترمیم DNA اختلال ایجاد کنند. علاوه بر این، ممکن است در پاسخ به میکروبیوتای بیماری‌زای پایدار، به اصطلاح "**اتوآنتی‌بادی‌ها**" تولید شود، زیرا بسیاری از پروتئین‌های میکروبی شباهت‌هایی با پروتئین‌های انسانی دارند که منجر به واکنش متقاطع و "آسیب جانبی" می‌شود.

۳. تحریک ایمنی

در حالی که درمان استاندارد برای بیماری‌های التهابی مزمن شامل سرکوب سیستم ایمنی است، پاسخ طبیعی بدن به پاتوژن های درون سلولی، تحریک آن (تحریک ایمنی) است. پاتوژن‌ها مکانیسم‌هایی را برای فرار و کند کردن سیستم ایمنی ذاتی، که به طور معمول آنها را از بین می‌برد، تکامل داده‌اند. یک استراتژی کلیدی که توسط این میکروب‌ها استفاده می‌شود، **تخریب گیرنده ویتامین دی**(VDR) است. این گیرنده نقش حیاتی خویش را با بیان مواد ضد میکروبی درون‌زا مانند کاتلیسیدین و بتا-دفنسین‌ها ایفا می‌کند. میکروب‌ها با تداخل در عملکرد VDR، می‌توانند تولید این پپتیدهای ضد میکروبی را کاهش دهند و محیط مطلوب‌تری برای بقای خود ایجاد کنند.

۳-۱ تغییرات متابولیک کلیدی در سلول‌های ویژه

هنگامی که میکروب‌ها VDR را مختل می‌کنند، نه تنها پپتیدهای ضد میکروبی، بلکه آنزیمی را که ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D اضافی (۱،۲۵-D) را تجزیه می‌کند، تولید نمی‌کند. این منجر به تجمع ۱،۲۵-D می‌شود که در بیماری‌های مختلف عفونی و خودایمنی مشاهده شده است. افزایش سطح ۱،۲۵-D می‌تواند با سایر گیرنده‌های کلیدی ، مانند گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و تیروئید، تداخل ایجاد کند و توانایی سیستم ایمنی ذاتی را در مبارزه با مهاجمان درون سلولی، بیشتر سرکوب کند. این اختلال در تنظیم همچنین می‌تواند عدم تعادل هورمونی را که اغلب در بیماری‌های خودایمنی مشاهده می‌شود، توضیح دهد.

۳-۲ عفونت متوالی

"عفونت متوالی" حالتی پویا را توصیف می‌کند که در آن میکروبیوم میزبان به تدریج از تعادل سالم خارج می‌شود. همانطور که عوامل بیماری‌زا عملکرد VDR را مختل می کنند، استقرار سایر عوامل بیماری‌زا آسان‌تر می‌شود و یک اثر گلوله برفی از افزایش سرکوب سیستم ایمنی ایجاد می‌کند. این امر منجر به کاهش تدریجی توانایی بدن در تولید متابولیت‌های لازم و افزایش علائمی می‌شود که اغلب به **"پیری طبیعی"** (normal aging) مانند درد، کوفتگی و اختلال در بهبود زخم نسبت داده می‌شود. این التهاب سیستمیک مزمن و درجه پایین مرتبط با پیری، "التهاب" نامیده شده است.

۴. ایمونوپاتولوژی

تحریک سیستم ایمنی برای مبارزه با عفونت‌های مزمن توسط "ایمونوپاتولوژی" پیچیده می‌شود. این بدتر شدن موقت علائم شبیه آنفولانزا است، جایی که نبرد بین سیستم ایمنی و عامل بیماری‌زا باعث علائم بیماری می شود. کشتن عوامل بیماری‌زا، به ویژه عوامل درون سلولی، سموم و بقایای سلولی را آزاد می‌کند که بدن باید آنها را پاکسازی کند و منجر به التهاب و تشدید علائم می‌شود. در بیماری‌های مزمن، این نبرد به بن‌بست تبدیل می شود و سیستم ایمنی دائما سعی در کنترل عوامل بیماری زا دارد اما هرگز به طور کامل موفق نمی‌شود و در نتیجه التهاب مداوم با درجه پایین ایجاد می‌شود.

۴-۱ سندرم التهابی بازسازی ایمنی (IRIS)

IRIS نوعی ایمونوپاتولوژی است که در بیماران HIV/AIDS پس از شروع درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال (HAART) مشاهده می‌شود. همانطور که HAART برخی از عملکردهای ایمنی را بازیابی می‌کند، بدن پاسخی جدید و شدید به عفونت‌های فرصت‌طلب که در دوره‌های سرکوب سیستم ایمنی به دست آمده است، نشان می‌دهد و باعث بدتر شدن علائم بالینی می‌شود. جالب توجه است که بیمارانی که IRIS را تجربه می‌کنند، می‌توانند دچار بیماری‌هایی شوند که شبیه بیماری‌های خودایمنی مانند سارکوئیدوز و آرتریت روماتوئید است، که نشان می‌دهد میکروب‌های دخیل در این بیماری‌ها در طول دوره سرکوب سیستم ایمنی وجود داشته‌اند.

۴-۲ رویکرد درمانی ما

یک رویکرد درمانی توسعه داده شده است که از اولمزارتان مدوکسومیل، یک آگونیست VDR فرضی، برای فعال کردن مجدد پاسخ ایمنی ذاتی استفاده می‌کند. با تحریک VDR، این درمان با هدف بازیابی تولید پپتیدهای ضدمیکروبی انجام می‌شود. بیمارانی که تحت این درمان قرار می‌گیرند، اغلب دچار ایمونوپاتولوژی، بدتر شدن موقت و گاهی شدید علائم و افزایش نشانگرهای التهابی می‌شوند که در افراد سالمی که همان دارو را مصرف می‌کنند، مشاهده نمی‌شود. با گذشت زمان، با کاهش بار بیماری‌زا، این علائم و نشانگرهای التهابی تمایل به عادی شدن دارند و منجر به بهبود علائم می‌شوند.

۴-۳ به نظر می‌رسد اولمزارتان آنتی‌بیوتیک‌های زیرمهارکننده پالسی را تقویت می‌کند

در بیماران دارای نقص ایمنی، آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی ممکن است در ایجاد مرگ میکروبی قابل توجه، مؤثر نباشند. با این حال، هنگامی که با داروی محرک سیستم ایمنی اولمزارتان ترکیب شوند، حتی دوزهای کمتر از حد مهاری برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند منجر به پاسخ ایمونوپاتولوژیک بسیار قوی‌تری شود، که نشان می‌دهد سیستم ایمنی فعال‌شده، عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها را تقویت می‌کند.

۴-۴ بیماری‌های همراه عصبی

با توجه به اینکه میکروب‌ها با بیماری‌های روانی مرتبط بوده‌اند، جای تعجب نیست که درمان‌های محرک سیستم ایمنی می‌توانند باعث ایمونوپاتولوژی عصبی شوند. بیمارانی که تحت این درمان قرار می‌گیرند، نوساناتی را در شرایطی مانند افسردگی، اضطراب و اختلال شناختی گزارش کرده‌اند که با علائم جسمی آنها موازی است و نشان می‌دهد که یک جزء میکروبی در این مشکلات عصبی وجود دارد.

۴-۵ عفونت تحت بالینی

پدیده **"لوپوس ناشی از مینوسیکلین"** ممکن است نمونه ای از ایمونوپاتولوژی باشد که یک عفونت تحت بالینی را آشکار می‌کند. به جای اینکه دارو باعث بیماری شود، ممکن است آنتی‌بیوتیک، باکتری‌های مقاوم را در افراد مستعد لوپوس از بین ببرد و یک پاسخ التهابی را ایجاد کند که با شروع بیماری اشتباه گرفته می‌شود. بیمارانی که تحت این درمان تحریک‌کننده سیستم ایمنی قرار گرفته‌اند، همچنین از بروز موقت علائم جدید، مانند زونا، خبر داده‌اند که نشان‌دهنده‌ی آشکار شدن عفونت‌های نهفته‌ی قبلی است.

۴-۶ شدت بالقوه‌ی ایمونوپاتولوژی

شدت ایمونوپاتولوژی می‌تواند یک چالش بالینی قابل توجه باشد، به‌ویژه برای بیمارانی که مدت طولانی بیمار بوده‌اند یا از داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی استفاده کرده اند. در برخی موارد شدید، واکنش ایمونوپاتولوژی می‌تواند برای تحمل بیمار بسیار شدید باشد و منجر به قطع درمان شود. مدیریت سطح ایمونوپاتولوژی با تنظیم دوز داروها برای بهبود نهایی بدون تحت فشار قرار دادن بیمار بسیار مهم است.

۴-۷ بیماران تازه تشخیص داده شده

بیمارانی که درمان تحریک‌کننده‌ی سیستم ایمنی را اندکی پس از تشخیص بیماری خود شروع می‌کنند و داروهای سرکوب‌کننده ی سیستم ایمنی مصرف نکرده‌اند، معمولاً ایمونوپاتولوژی قابل کنترل‌تر و بهبودی سریع‌تری را تجربه می‌کنند. این موضوع، مزیت بالقوه‌ی استفاده از درمان‌های تحریک‌کننده‌ی سیستم ایمنی را به عنوان درمان خط اول برای بیماری‌های خودایمنی برجسته می‌کند.

۵. پیامدهای جایگزین برای بیماری باید با دقت انتخاب شوند

با درک روزافزون از نقش میکروبی در بیماری، بازنگری در نحوه تفسیر و درمان نشانگرهای جایگزین بیماری بسیار مهم است. در حالی که نشانگرهایی مانند سطح کلسترول یا فشار خون اغلب هدف قرار می‌گیرند، تغییر این نشانگرها ممکن است روند بیماری زمینه‌ای را تغییر ندهد. مهم است که در مورد نشانگرهایی که ممکن است بخشی از پاسخ تطبیقی بدن به عفونت باشند، اقدام مداخله آمیزی انجام ندهیم.

۵-۱ نشانگرهای کم‌خونی

کم‌خونی حاصل از بیماری مزمن (ACD)، که با تعداد کم سلول های خون و احتباس آهن در سلول‌ها مشخص می‌شود، در بیماری‌های خودایمنی رایج است. در حالی که اغلب با مکمل های آهن درمان می‌شود، ACD ممکن است یک پاسخ تطبیقی برای جداسازی آهن، بعنوان یک ماده مغذی ضروری برای بسیاری از میکروب‌ها، باشد. بنابراین، درمان این "کم‌خونی" با آهن می‌تواند به طور بالقوه تکثیر میکروبی را تحریک کند.

۵-۲ ۲۵-هیدروکسی ویتامین D(۲۵-D)

سطوح پایین ۲۵-D با بیماری‌های مزمن متعددی مرتبط است و منجر به مصرف گسترده مکمل‌ها می‌شود. با این حال، در زمینه اختلال در تنظیم VDR توسط میکروب‌ها، پایین بودن سطح ۲۵-D ممکن است نتیجه فرآیند بیماری باشد، نه علت آن. هنگامی که VDR دچار اختلال عملکرد است، سطح فرم فعال ویتامین دی (۱،۲۵-D) می‌تواند افزایش یابد که به نوبه خود می تواند تولید ۲۵-D را سرکوب کند. مکمل ویتامین D اثرات سرکوب کننده سیستم ایمنی دارد که ممکن است تسکین کوتاه‌مدت ایجاد کند اما در نهایت می‌تواند مانع از پاکسازی عوامل بیماری زا شود.

۵-۳ فشار خون

افت فشار خون یا فشار خون پایین می‌تواند نتیجه مستقیم مرگ میکروبی و آزادسازی اندوتوکسین‌ها باشد. افزایش مصنوعی فشار خون بیمار، علت اصلی را برطرف نمی‌کند و ممکن است در فرآیندهای طبیعی بدن اختلال ایجاد کند. در طول درمان تحریک‌کننده سیستم ایمنی، فشار خون ممکن است نوسان کند اما با فروکش کردن التهاب، به حالت عادی برمی‌گردد.

۵-۴ نیتروژن اوره خون و کراتینین

نشانگرهای افزایش یافته عملکرد کلیه، مانند BUN و کراتینین، می‌توانند نگران‌کننده باشند. با این حال، افزایش این ضایعات نیتروژنی همچنین می‌تواند بازتابی از اقدامات دفاعی میزبان در برابر عفونت باشد، زیرا آنها محصولات جانبی فرآیندهایی هستند که عوامل میکروب‌کش تولید می‌کنند. کلیه‌ها همچنین بار پاکسازی سموم ناشی از مرگ میکروبی را بر عهده دارند. بنابراین، اجازه دادن به این نشانگرها برای خارج از محدوده، در محدوده قابل تحمل، ممکن است بخش ضروری از فرآیند بهبودی در طول یک واکنش ایمونوپاتولوژیک باشد.

۶. درمان‌های تحریک‌کننده سیستم ایمنی نیاز به مطالعه بیشتر دارند

تحقیق در مورد درمان‌هایی که باعث ایمونوپاتولوژی می‌شوند، چالش‌های اخلاقی و روش‌شناختی منحصر به فردی را ایجاد می‌کند.

۶-۱ پذیرش ناراحتی

ضرورت تسکین درد و رنج، سنگ بنای اخلاق پزشکی است. با این حال، درمان‌هایی که باعث ایمونوپاتولوژی می‌شوند، عمداً به عنوان بخش ضروری درمان، باعث ایجاد ناراحتی می‌شوند. در این زمینه، "عوارض جانبی" خود درمان است. بسیاری از بیماران، که با پیش‌آگهی‌های وخیم مواجه هستند، حاضرند این ناراحتی پایدار را برای پتانسیل بهبود طولانی‌مدت تحمل کنند.

۶-۲ کورسازی، تصادفی‌سازی و طراحی مطالعه

به‌کارگیری استاندارد طلایی کارآزمایی تصادفی کنترل شده برای درمان‌های القاکننده ایمونوپاتولوژی دشوار است. پاسخ شدید به علائم، کورسازی را غیرممکن می کند، زیرا هم بیمار و هم پزشک به سرعت متوجه می شوند که چه کسی در گروه درمان قرار دارد. مدت طولانی درمان مورد نیاز برای بیماران بیمار، که اغلب چندین سال است، چالش‌هایی را برای تصادفی‌سازی ایجاد می‌کند و احتمال میزان بالای انصراف را افزایش می‌دهد که به طور بالقوه نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر مطالعه‌ای در مورد چنین درمان طاقت‌فرسایی نیز مستعد سوگیری خودگزینشی است.

قیچی‌های مولکولی سازنده زندگی

CRISPR



رسول یاوری
دانشجوی ارشد باکتری شناسی دانشگاه تبریز

فناوری کریسپر (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR) مثل عصای جادویی است که درهای جدیدی را در علوم زیستی گشوده است. این ابزار، که از ترفند دفاعی باکتری‌ها برای نابودی ویروس‌ها الهام گرفته شده، ژنوم (Genome) موجودات زنده را با دقتی بی نظیر تغییر می‌دهد. تصور کنید در مزرعه‌ای گاوهایی بدون شاخ آرام می‌چرند، گوسفندان از بیماری‌های خطرناک در امان‌اند، و در آزمایشگاه، سگ‌ها و گربه‌ها به دانشمندان کمک می‌کنند تا رازهای بیماری‌ها را کشف کنند. کریسپر در پاتوبیولوژی دامپزشکی، درمان سرطان، و کشاورزی کاربردهای شگفت‌انگیزی دارد. در این گزارش، با زبانی ساده، روان و کمی روایی، ابتدا کریسپر را معرفی می کنیم، سپس نقش کلیدی آن را در پاتوبیولوژی دامپزشکی با جزئیات بررسی می‌کنیم، و در نهایت، نگاهی کوتاه به کاربردهایش در درمان سرطان و کشاورزی می‌اندازیم.

کریسپر: قیچی هوشمند ژنوم

داستان کریسپر از باکتری‌ها شروع می‌شود، موجودات ریز اما باهوشی که برای دفاع از خود در برابر ویروس‌ها، بخشی از DNA ویروس را ذخیره می‌کنند تا بعداً آن را شناسایی و نابود کنند. دانشمندان این ترفند را به ابزاری برای ویرایش ژنوم تبدیل کردند، ابزاری که حالا در مزرعه ها، آزمایشگاه‌ها و کلینیک‌های دنیا معجزه می‌کند. کریسپر مثل یک قیچی هوشمند است که دو بخش اصلی دارد: پروتئین کس۹ (CRISPR-associated protein 9, Cas۹)، که DNA را در نقطه‌ای دقیق برش می‌دهد، و RNA هدایتی (guide RNA، gRNA)، که مثل یک نقشه، Cas۹ را به مکان درست هدایت می‌کند.

وقتی Cas۹ ژنوم را برش می‌دهد، سلول خودش دست به کار می‌شود و DNA را ترمیم می‌کند. این ترمیم دو راه دارد: ترمیم غیرهمولوگ اتصال انتهایی (Non-Homologous End Joining, NHEJ)، که گاهی چند حرف از DNA را حذف یا اضافه می‌کند و ژن را خاموش می‌کند. ترمیم هدایت‌شده با همولوژی (Homology-Directed Repair, HDR)، که مثل جراحی دقیق، ژن را اصلاح یا ژن جدیدی اضافه می‌کند. این فرآیند مثل ویرایش یک متن است: می‌توانید یک کلمه را پاک کنید، تغییر دهید یا جمله‌ای جدید بنویسید. کریسپر به خاطر دقت بالا، هزینه کم و سرعت زیادش نسبت به روش‌های قدیمی‌تر مثل نوکلئازهای انگشت روی (Zinc Finger Nucleases, ZFNs)، در علوم زیستی انقلابی ایجاد کرده است. حالا بیایید ببینیم این قیچی جادویی چطور دنیای پاتوبیولوژی دامپزشکی را تغییر داده، قبل از اینکه به کاربردهایش در درمان سرطان و کشاورزی نگاهی بیندازیم.

اما کریسپر فقط به آزمایشگاه محدود نیست؛ در مزرعه هم معجزه می‌کند. بعضی حیوانات از بدو تولد با بیماری‌های ژنتیکی دست‌وپنجه نرم می‌کنند، مثل گربه‌هایی که به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) مبتلا می‌شوند و قلبشان ضعیف است. کریسپر ژن‌های مسئول این بیماری را اصلاح کرده و به گربه‌ها زندگی سالم‌تری داده است. در سگ‌ها، این فناوری برای درمان دیستروفی عضلانی (Muscular Dystrophy) استفاده شده، با اصلاح ژن دیستروفین که قدرت عضلانی را به آن‌ها برمی‌گرداند. این درمان‌ها نه‌تنها حیوانات را نجات می‌دهند، بلکه راه را برای درمان بیماری‌های مشابه در انسان‌ها هموار می‌کنند.

کریسپر در مزرعه‌ها هم مثل یک سپر محافظ عمل می‌کند. بیماری‌های عفونی همیشه برای دامپروران دردسرساز بوده اند، اما کریسپر این مشکل را حل می‌کند. گاوهایی که ژن NRAMP۱ به ژنومشان اضافه شده، حالا در برابر سل تبخالی (Bovine Tuberculosis) مقاوم‌اند، بیماری‌ای که می‌تواند به انسان هم منتقل شود. گوسفندان با غیرفعال شدن ژن‌های حساس به تب برفکی (Foot-and-Mouth Disease, FMD)، از این بیماری ویرانگر در امان‌اند. مرغ‌ها هم با ویرایش ژنومشان در برابر آنفلوآنزای پرندگان (Avian Influenza) ایمن شده‌اند، که سلامت گله‌ها و غذای روی میز ما را تضمین می‌کند. این تغییرات وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها را کم می‌کنند و غذای سالم‌تری به ما می‌رسانند.

کریسپر به راحتی حیوانات هم فکر می‌کند. گاوهای بدون شاخ، که با افزودن یک واریاسیون ژنتیکی طبیعی ساخته شده‌اند، دیگر نیازی به قطع دردناک شاخ ندارند. این یعنی گاوها بدون درد و استرس می‌چرند و کار دامداران راحت‌تر است. گوسفندان در مناطق گرمسیر با پشم کمتر، از گرما اذیت نمی‌شوند، چون کریسپر ژن‌های تنظیم‌کننده رشد پشم را تغییر داده است. این تغییرات کوچک، زندگی حیوانات را بهتر و مدیریت دام را آسان‌تر می‌کنند.

و البته، کریسپر به تولید غذای بیشتر هم کمک می‌کند. گوسفندان با غیرفعال شدن ژن مایواستاتین (Myostatin)، که رشد عضلات را محدود می‌کند، گوشت بیشتری تولید می کنند. گاوها با ژنوم ویرایش‌شده، شیر با پروتئین یا چربی بیشتری می‌دهند. مرغ‌ها هم با بهبود ژن‌های تولید تخم، تخم‌مرغ بیشتری می‌گذارند. این یعنی با زمین و غذای کمتر، غذای بیشتری برای دنیا تولید می‌کنیم، که برای آینده‌ای پایدار حیاتی است.

کریسپر در پاتوبیولوژی دامپزشکی مثل یک ستاره درخشان است که سلامت، رفاه و بهره‌وری حیوانات را بالا می‌برد. اما این عصای جادویی فقط به مزرعه و آزمایشگاه محدود نمی شود؛ در کلینیک‌های پزشکی و مزارع کشاورزی هم داستان های شگفت‌انگیزی خلق می‌کند.

کریسپر در درمان سرطان: امیدی برای بیماران

حالا بیایید از مزرعه و آزمایشگاه به کلینیک‌های پزشکی برویم، جایی که کریسپر به بیماران سرطانی امید تازه‌ای می‌دهد. این فناوری با تغییر ژنوم سلول‌ها، راه‌های جدیدی برای مبارزه با سرطان باز کرده است. تصور کنید سلول‌های ایمنی بدن مثل سربازانی هستند که کریسپر آن‌ها را تقویت می‌کند تا بهتر با تومورها بجنگند.

یکی از روش‌های هیجان‌انگیز، ایمونوتراپی مبتنی بر سلول‌های T گیرنده کایمریک آنتی‌ژن (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) است. در این روش، سلول‌های T (گلبول‌های سفید) از بدن بیمار گرفته می‌شوند و با کریسپر ژن‌هایشان تغییر می‌کند تا مثل موشک‌های هدایت‌شونده، سلول‌های سرطانی را پیدا کنند و نابود کنند. مثلاً، در **لوسمی** (Leukemia) و **لنفوم** (Lymphoma)، کریسپر ژن PD-۱ را خاموش می‌کند، ژنی که تومورها از آن برای پنهان شدن از سیستم ایمنی استفاده می‌کنند. این روش در آزمایش‌های بالینی جان بسیاری را نجات داده و آینده درمان سرطان را روشن‌تر کرده است.

کریسپر همچنین می‌تواند ژن‌های مسئول رشد تومور را مستقیماً هدف بگیرد. در سرطان ریه، ژن KRAS، که اغلب جهش‌یافته و باعث رشد سریع تومور می‌شود، با کریسپر غیرفعال شده است. این کار مثل زدن ترمز رشد تومور است و به درمان‌های دیگر، مثل شیمی‌درمانی، کمک می‌کند. در سرطان پستان هم کریسپر ژن‌هایی را هدف گرفته که باعث پخش شدن سرطان می‌شوند. این روش ها نشان می‌دهند کریسپر چطور مثل یک تیرانداز ماهر، دقیقاً به قلب تومور ضربه می‌زند.





مصاحبه

CRISPR

کریسپر در کشاورزی: گندمی قوی‌تر برای آینده

حالا از کلینیک به مزارع کشاورزی برویم، جایی که کریسپر مثل بذری است که محصولاتی مقاوم‌تر می‌کارد. اینجا فقط روی گندم، یکی از مهم‌ترین غذاهای دنیا، تمرکز می‌کنیم. گندم همیشه در برابر بیماری‌هایی مثل کپک پودری (Powdery Mildew) آسیب‌پذیر بوده، اما کریسپر ژن‌های حساسیت‌زا، مثل ژن MLO، را خاموش کرده تا گندم در برابر این بیماری مقاوم شود. این یعنی مزارع پربارتر و نیاز کمتر به سم‌های شیمیایی، که برای محیط‌زیست و سلامت ما عالی است.

خشکسالی هم دشمن بزرگ گندم است، به‌خصوص حالا که تغییرات اقلیمی دنیا را گرم‌تر کرده. کریسپر ژن‌های تنظیم کننده پاسخ به خشکی، مثل ژن‌های DREB، را تقویت کرده تا گندم آب را بهتر نگه دارد و در زمین‌های خشک هم رشد کند. این تغییرات به کشاورزان کمک می‌کنند محصول بیشتری برداشت کنند و غذای کافی برای جمعیت رو به رشد دنیا تولید کنند.

نتیجه‌گیری: آینده‌ای با کریسپر

کریسپر مثل یک عصای جادویی است که داستان حیوانات، انسان‌ها و گیاهان را بازنویسی می‌کند. در پاتوبیولوژی دامپزشکی، گاوها، گوسفندان، سگ‌ها، گربه‌ها و مرغ‌ها با کریسپر سالم‌تر، قوی‌تر و راحت‌تر می‌شوند، بیماری‌ها بهتر شناخته می‌شوند و غذای بیشتری تولید می‌کنیم. در کلینیک‌ها، بیماران سرطانی با ایمونوتراپی و هدف‌گیری ژن‌ها امیدی تازه پیدا می‌کنند. در مزارع، گندم‌های مقاوم به بیماری و خشکی، آینده‌ای پایدار برای غذا می‌سازند. اما این عصا چالش‌هایی هم دارد: اثرات غیرهدف (Off-target Effects) ممکن است مشکلاتی ایجاد کنند، و بعضی‌ها با تغییر ژنتیکی راحت نیستند. با تحقیقات بیشتر و گفت‌وگو با مردم، کریسپر می‌تواند جهانی بسازد که هم برای حیوانات، هم برای انسان‌ها و هم برای سیاره‌مان بهتر باشد.



گفت و گو با معمار ژن ها

نگاهی از درون به انقلاب کریسپر

مصاحبه با دکتر عهدی





علیرضا ایلداری
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز



امیرعلی جعفری
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

۱. لطفاً خودتان را بیشتر معرفی بفرمایید؛ چه شد که وارد حوزه ژنتیک شدید؟

من شیوا عهدی، دانشجوی دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی در دانشکده علوم نوین پزشکی تبریز هستم. همیشه به علوم زیستی علاقه داشتم و به همین دلیل در مقطع کارشناسی رشته زیست‌شناسی را انتخاب کردم. با گذراندن درس‌های تخصصی و آشنایی با شاخه‌های مختلف این رشته، به ژنتیک علاقه‌مند شدم و برای دوره کارشناسی ارشد، این رشته را ادامه دادم. انجام کار عملی پایان‌نامه باعث شد علاقه‌ام به کارهای پژوهشی و کاربردی بیشتر شود و در نهایت تصمیم گرفتم بیوتکنولوژی پزشکی را برای مقطع دکترا انتخاب کنم تا بتوانم به صورت تخصصی‌تر در این حوزه فعالیت کنم.

۲. چه عاملی باعث شد به طور خاص به حوزه ویرایش ژن و CRISPR علاقه‌مند شوید؟

پایان‌نامه کارشناسی ارشدم در زمینه سرطان بود و به همین دلیل با مفاهیم و روش‌های مختلف مرتبط با این حوزه آشنا شدم. در طول مطالعاتم، با تکنیک کریسپر آشنا شدم و دیدم که این روش چه امکانات و قابلیت‌های گسترده‌ای برای ویرایش ژن و بررسی عملکرد ژن‌ها در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد. همین موضوع باعث شد علاقه‌ام به این حوزه بیشتر شود و تصمیم گرفتم برای رساله دکترایم سراغ موضوعی بروم که بتوانم از این فناوری استفاده کنم. به نظرم کار عملی و آشنایی با روش های مختلف ازمایشگاهی، نه‌تنها باعث می‌شود بهتر با روند پژوهش و مشکلات واقعی آزمایشگاهی آشنا شویم، بلکه دیدگاه فرد را برای پیدا کردن راه‌حل‌های خلاقانه و ایده‌های جدید بازتر می‌کند.

۳. اصلاً CRISPR چیست و چگونه کار می‌کند؟

کریسپر (CRISPR) یک سیستم ایمنی هوشمند در باکتری ها و آرکی‌هاست که به آن‌ها کمک می‌کند تا در برابر ویروس‌ها و عوامل ژنتیکی خارجی مقاومت کنند. وقتی یک ویروس به باکتری حمله می‌کند، باکتری تکه‌ای از DNA ویروس را به عنوان یادگاری در ژنوم خود ذخیره می کند. این تکه‌ها بعدها به RNAهای راهنما (crRNA) تبدیل می‌شوند که در صورت حمله مجدد همان ویروس، آن را شناسایی و به کمک پروتئین Cas۹ مثل یک قیچی مولکولی، DNA ویروس را دقیقاً در نقطه هدف برش می دهند و بی‌اثر می‌کنند. دانشمندان با الهام از این سیستم طبیعی، ابزار ویرایش ژن کریسپر را توسعه دادند که با طراحی یک RNA راهنما مخصوص، می‌توان هر توالی دلخواهی از DNA را در سلول‌های زنده شناسایی و ویرایش کرد؛ این یعنی حذف، اضافه یا اصلاح ژن‌ها با دقت و سرعت بالا، و همین موضوع کریسپر را به یکی از انقلابی ترین فناوری‌های بیوتکنولوژی پزشکی تبدیل کرده است

۴. تفاوت ژن‌درمانی و ویرایش ژن چیست؟

ژن‌درمانی رویکردی گسترده است که اغلب با ارائه یک کپی سالم از یک ژن با استفاده از ناقل‌های ویروسی برای جبران ژن‌های معیوب یا از دست رفته انجام می‌شود. در مقابل، ویرایش ژن تکنیکی دقیق‌تر است که مستقیماً DNA موجود را در مکان‌های خاص درون ژنوم با استفاده از ابزارهایی مانند CRISPR-Cas۹ تغییر می‌دهد و امکان اصلاح، حذف یا جایگزینی توالی‌های ژنتیکی هدفمند را فراهم می‌کند. در حالی که ویرایش ژن به عنوان زیرمجموعه‌ای از ژن‌درمانی در نظر گرفته می‌شود، تفاوت اصلی این است که ژن‌درمانی معمولاً با افزودن ماده ژنتیکی جدید به سلول‌ها عمل می‌کند، در حالی که ویرایش ژن تغییرات هدفمند و دقیقی را مستقیماً در توالی DNA سلول ایجاد می کند. هر دو رویکرد با هدف پرداختن به بیماری‌های ژنتیکی انجام می‌شوند، اما ویرایش ژن دقت و کنترل بیشتری بر تغییرات ژنتیکی هدف گیری شده ارائه می دهد.

۵. چه بیماری‌هایی تاکنون با استفاده از CRISPR درمان شده‌اند یا در حال درمان هستند؟

درمان‌های مبتنی بر کریسپر در حال حاضر برای بیشتر بیماری‌ها در مراحل اولیه کارآزمایی بالینی یا پیش‌بالینی قرار دارند. در زمینه سرطان، به ویژه سرطان متاستاتیک روده بزرگ، کریسپر به مرحله کارآزمایی بالینی رسیده است و سلول‌های ایمنی مهندسی‌شده (مانند لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور که ژن CISH آن‌ها حذف شده است) نتایج امیدوارکننده ای داشته‌اند. در بیماری‌های مزمن کبدی مانند هپاتیت ویروسی و اختلالات ژنتیکی کبد، کاربردهای کریسپر عمدتاً در مرحله آزمایشگاهی یا پیش‌بالینی قرار دارند و هدف آن‌ها هدف‌گیری ژنوم ویروس یا اصلاح جهش‌های ژنتیکی است. همچنین در بیماری های عفونی، کریسپر بیشتر برای تشخیص سریع (مانند تشخیص بیماری تیفوس) به کار می‌رود و هنوز به عنوان درمان مستقیم وارد عمل نشده است. درمان‌های مبتنی بر کریسپر برای بیماری‌های ژنتیکی ارثی مانند کم‌خونی داسی‌شکل و بتا تالاسمی نیز وارد مراحل کارآزمایی بالینی شده‌اند و برخی از آن‌ها به مراحل پیشرفته‌تر رسیده‌اند، اما بیشتر آن‌ها هنوز در مراحل اولیه مطالعات انسانی یا آزمایش‌های پیش‌بالینی هستند. به طور کلی، اگرچه کریسپر امید زیادی نشان داده و وارد کارآزمایی‌های بالینی برای برخی سرطان‌ها و بیماری‌های ژنتیکی شده است، اما اکثر کاربردهای آن هنوز در مراحل اولیه یا پیش‌بالینی قرار دارند و هیچ درمان مبتنی بر کریسپر تاکنون به استفاده گسترده بالینی یا تأیید نهایی نرسیده است.

سوالات تخصصی‌تر:

۶. بزرگ‌ترین چالش‌های فنی در استفاده از CRISPR برای ژن‌درمانی چیست؟

بزرگ‌ترین چالش‌های فنی در استفاده از کریسپر برای ژن‌درمانی شامل خطر ایجاد اثرات خارج از هدف (off-target effects) است؛ یعنی بخش‌هایی از ژنوم به طور ناخواسته و اشتباه ویرایش می‌شوند که می‌تواند منجر به جهش‌های مضر یا پیامدهای غیرقابل پیش بینی شود. چالش مهم دیگر، رساندن مؤثر و دقیق اجزای کریسپر به سلول‌ها یا بافت‌های هدف است، چرا که سیستم‌های فعلی انتقال (مانند وکتورهای ویروسی یا نانوذرات) محدودیت‌هایی در زمینه اختصاصیت، کارایی و ایمنی دارند. همچنین، اطمینان از پایداری و اثربخشی بلندمدت ویرایش ژن و کاهش واکنش‌های ایمنی بدن نسبت به سیستم کریسپر یا سلول‌های ویرایش‌شده، همچنان از دغدغه‌های مهم محسوب می‌شوند. غلبه بر این چالش‌ها نیازمند پیشرفت در فناوری‌های تعیین توالی ژنوم، بهبود روش های انتقال، و درک عمیق‌تر از مکانیسم بیماری‌ها و عملکرد ژن‌ها است.

۷. چطور از بروز اثرات جانبی یا ویرایش‌های ناخواسته جلوگیری می‌کنید؟

برای کاهش عوارض جانبی و ویرایش‌های ناخواسته در ویرایش ژن با کریسپر، پژوهشگران از طراحی دقیق RNA راهنما، استفاده از آنزیم‌های Cas با دقت بالا، و غربالگری ژنومی برای شناسایی تغییرات ناخواسته بهره می‌برند. همچنین با بهینه‌سازی روش‌های انتقال و کنترل میزان و مدت فعالیت اجزای ویرایشی، احتمال اثرات خارج از هدف را کاهش می‌دهند. علاوه بر این، روش‌های نوین مانندbase editing و prime editing توسعه یافته‌اند که امکان ایجاد تغییرات دقیق‌تر و با احتمال خطای کمتر را فراهم می‌کنند و ایمنی و کارایی ویرایش ژن را به طور چشمگیری افزایش داده‌اند.

سوالات اخلاقی و اجتماعی:

۸. آیا فکر می‌کنید ژن‌درمانی می‌تواند به نابرابری‌های اجتماعی دامن بزند؟

بله، ژن‌درمانی این پتانسیل را دارد که نابرابری‌های اجتماعی را تشدید کند، به‌ویژه اگر دسترسی به این درمان‌های پیشرفته به گروه‌های خاصی به دلیل عواملی مانند هزینه، زیرساخت‌های بهداشتی یا جایگاه اجتماعی محدود شود. فناوری‌های ویرایش ژن مانند کریسپر، با وجود امیدبخشی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی، می‌توانند شکاف‌های موجود را عمیق‌تر کنند؛ زیرا عمدتاً در اختیار افراد ثروتمندتر یا دارای امتیازات اجتماعی قرار می‌گیرند و گروه‌های محروم دسترسی محدودی خواهند داشت. این محدودیت دسترسی می تواند تبعیض علیه افراد دارای معلولیت را تقویت یا حتی بدتر کند و به جامعه‌ای منجر شود که ویژگی‌های ژنتیکی را بر تنوع و کرامت انسانی ترجیح می‌دهد. بحث های اخلاقی بر لزوم تدوین دستورالعمل‌های جهانی قوی و سیاست‌های فراگیر برای تضمین توزیع عادلانه و جلوگیری از تبدیل ژن‌درمانی به عاملی برای افزایش نابرابری اجتماعی تأکید دارند.



گزارش



۹. مرز اخلاقی بین درمان بیماری و ارتقاء ژنتیکی (مثل افزایش هوش یا قد) کجاست؟

مرز اخلاقی میان درمان بیماری و تقویت ژنتیکی معمولاً بر اساس نیت و نتیجه مداخله تعیین می‌شود. درمان بیماری به معنای اصلاح یا پیشگیری از یک اختلال پزشکی شناخته‌شده برای بازگرداندن سلامت طبیعی است، مانند استفاده از ژن‌درمانی برای رفع جهش ژنتیکی عامل فیبروز کیستیک یا ایجاد مقاومت در برابر عفونت هایی مانند HIV در مقابل، تقویت ژنتیکی به ویرایش ژن‌ها برای بهبود ویژگی‌هایی فراتر از محدوده طبیعی انسان اشاره دارد مانند افزایش هوش، قد یا توانایی ورزشی در حالی که هیچ بیماری‌ای وجود ندارد. این تمایز از نظر اخلاقی مهم است، زیرا درمان بیماری به طور گسترده به عنوان هدف مشروع پزشکی پذیرفته شده، اما تقویت ژنتیکی نگرانی‌هایی درباره عدالت، نابرابری اجتماعی، رضایت (به‌ویژه برای کودکان متولد نشده) و پدیده‌هایی مانند نوزادان سفارشی ایجاد می‌کند. این بحث همچنان ادامه دارد و در حالی که درمان بیماری به طور کلی مورد حمایت است، بیشتر متخصصان اخلاق و سیاست‌گذاران نسبت به تقویت ژنتیکی محتاط هستند یا آن را ممنوع می دانند و بر لزوم تدوین دستورالعمل‌های قوی تأکید دارند.

سوالات آینده‌نگر:

۱۰. فکر می‌کنید در ۱۰ سال آینده، CRISPR چه تغییری در پزشکی ایجاد خواهد کرد؟

در ده سال آینده، انتظار می‌رود کریسپر علم پزشکی را به طور اساسی متحول کند و امکان درمان‌های بسیار دقیق و شخصی‌سازی‌شده برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها را فراهم آورد. توانایی این فناوری در ویرایش DNA و حتی اصلاح اپی‌ژنوم به این معناست که کریسپر نه‌تنها برای اصلاح جهش‌های ژنتیکی عامل بیماری‌های ارثی به کار خواهد رفت، بلکه استراتژی‌های جدیدی برای درمان سرطان و غلبه بر مقاومت دارویی، ایجاد خواهد کرد. پیشرفت‌های فناوری کریسپراز جمله نسخه‌های بهبود یافته آنزیم Cas، base editing و prime editing ایمنی و دقت ویرایش ژن را افزایش داده و آن را به یکی از ارکان پزشکی دقیق تبدیل خواهد کرد. با پیشرفت کارآزمایی‌های بالینی، احتمالاً درمان‌های مبتنی بر کریسپر از مرحله آزمایشی به گزینه‌های تأییدشده برای بیماری‌هایی مانند بیماری‌های ژنتیکی، سرطان‌ها و حتی برخی بیماری‌های عفونی تبدیل خواهند شد. علاوه بر این، کریسپر روند کشف دارو و مدل‌سازی بیماری‌ها را تسریع می‌کند و زمینه را برای درمان‌های ترکیبی مؤثرتر و مراقبت‌های سلامت فردمحور فراهم می‌سازد. با این حال، تحقق کامل این دستاوردها به غلبه بر چالش‌های فنی و اخلاقی فعلی و تضمین دسترسی گسترده و عادلانه به این درمان‌های پیشرفته بستگی خواهد داشت.

۱۱. آیا تصور می‌کنید ژن‌درمانی روزی به صورت رایج و در دسترس عموم درخواهد آمد؟

انتظار می‌رود ژن‌درمانی در آینده به تدریج رایج‌تر و در دسترس عموم قرار گیرد، اما برای تحقق این امر هنوز باید با چالش های متعددی روبه‌رو شد. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری حاصل شده است؛ به طوری که برخی محصولات ژن‌درمانی برای بیماری‌هایی مانند اختلالات ارثی شبکیه چشم تأیید شده‌اند و کارآزمایی‌های بالینی برای طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها و اختلالات ژنتیکی دیگر در حال انجام است. پیشرفت در روش‌های انتقال، فناوری وکتورها و ابزارهای ویرایش ژن مانند کریسپر، کاربردهای بالقوه ژن‌درمانی را افزایش داده و ایمنی و اثربخشی این درمان‌ها را بهبود بخشیده است. با این حال، هزینه‌های بالا، چالش‌های تولید، الزامات نظارتی و نیاز به داده‌های ایمنی بلندمدت همچنان موانع مهمی برای دسترسی گسترده عموم به شمار می‌روند. حداقل در کشور خودمان تا زمانی که سرمایه‌گذاری جدی در زیرساخت‌ها، آموزش نیروی انسانی متخصص، اصلاح سیاست های حمایتی و توسعه فناوری‌های بومی صورت نگیرد، بعید است ژن‌درمانی در آینده نزدیک به طور گسترده و عمومی قابل دسترس باشد.

در پایان، چه توصیه‌هایی برای دانشجویان دارید که می‌خواهند مسیر تحصیلی و پژوهشی موفقی داشته باشند؟

توصیه من به دانشجویان این است که همیشه با علاقه و پشتکار مسیر تحصیلی و پژوهشی خود را دنبال کنند و از یادگیری مهارت‌های عملی و جدید غافل نشوند. سعی کنید علاوه بر درس‌های تئوری، در کارهای عملی و آزمایشگاهی هم فعال باشید تا بهتر با چالش‌ها و فرصت‌های واقعی رشته‌تان آشنا شوید. مطالعه مستمر، پرسیدن سوال و ارتباط با اساتید و پژوهشگران دیگر می‌تواند به شما کمک کند مسیر خود را بهتر پیدا کنید و ایده‌های نوآورانه‌تری داشته باشید. مهم‌تر از همه، هیچ وقت از تجربه کردن و یاد گرفتن چیزهای جدید نترسید و به آینده امیدوار باشید.



ژن های اهلی:

داستان اصلاح دام مجموعه شیخ حسن

وحید صلاحی راد
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

اصلاح نژاد دام چیست و چرا اهمیت دارد؟

اصلاح نـژاد دام مجموعـه‌ای از اقدامـات علـمی، ژنتیـکی و مدیریـتی بـرای بهبـود ویژگی‌هـای مطلـوب در دام‌هاسـت. ایـن ویژگی‌هـا شـامل افزایـش تولیـد شیـر و گوشـت، مقاومـت بـه بیماری‌هـا، سـازگاری بـا شـرایط اقلیـمی و بهبـود بـازده اقتصادی پرورش است.

بـا اسـتفاده از تکنیک‌هـایی ماننـد انتخـاب ژنتیـکی، تلقیـح مصنـوعی، انتقـال جنیـن و تولیـد اسـپرم از دام‌هـای برتـر، نسـل هـایی بـا کارایی بالاتـر تولیـد می‌شـوند. ایـن فرآینـد، سـنگ بنـای امنیـت غـذایی و بهـره‌وری اقتصـادی در بخـش دامپـروری به‌شمار می‌رود.

معـرفی مرکـز اصلاح نـژاد دام شـمال‌غرب و غـرب کشور (شیخ حسن تبریز)

مرکـز اصلاح نـژاد دام شـمال‌غرب و غـرب کشـور کـه در روسـتای شیـخ حسـن (در ۲۵ کیلومتـری تبریـز) واقـع شـده، یـکی از مراکـز راهبـردی کشـور در زمینـه اصلاح نـژاد دام‌هـای سنگین، به‌ویژه گاو و گاومیش است.

تاریخچه و ساختار مدیریتی

ایـن مرکـز از سـال ۱۳۹۸ در قالـب سیاسـت‌های برون‌سـپاری وظایـف تصدی‌گـری دولـتی، بـه اتحادیـه سراسـری صنعـت دامپـروران همـگام واگـذار شـده اسـت. مدیریـت جدیـد بـا همـکاری معاونـت بهبـود تولیـدات دامی سـازمان جهـاد کشـاورزی، بـه بازسـازی زیرسـاخت‌های مرکـز از جملـه سـاختمان اداری، آزمایشـگاه تخصـصی و مرکـز نگهـداری دام اقدام کرده است.

همچنیـن دام‌هـای قدیـمی و مسـن از چرخـه تولیـد حـذف و بـا دام های جوان و اصلاح‌شده جایگزین شده‌اند.

تولیدات و اهداف ژنتیکی

تولیـد اصلـی ایـن مرکـز شـامل مـواد ژنتیـکی (اسـپرم دام‌هـای اصلاح شده) از نژادهایی مانند:

- هلشتاین (با بازده بالای شیردهی)
- سمینتال (نژاد گوشتی-شیری با راندمان دوگانه)
- سرابی (نژاد بومی و ارزشمند ایران)
- گاومیش (با ارزش تولید شیر چرب و مقاومت بالا)

قیمـت عرضـه اسـپرم‌ها بـا اعمـال یارانـه دولـتی، هـر دز ۵۰۰۰ ریـال تعییـن شـده تـا بـرای دامـداران قابـل دسـترس باشـد. ایـن مرکـز نقـش مؤثـری در اصلاح نـژاد دام‌هـای بـومی و روسـتایی اسـتان‌های شـمال غربی و کل کشور دارد.

توسعه و اهداف بلندمدت

- توسعه فناوری تولید اسپرم و انتقال جنین
- تقویت اصلاح نژاد گاومیش به‌عنوان حیوانی مقاوم و پربازده
- کمک به افزایش بهره‌وری دامداری‌های سنتی و صنعتی
- فراهم‌سازی امکان صادرات مواد ژنتیکی به کشورهای همسایه

اهمیـت اسـتراتژیک مرکـز شیـخ حسـن بـرای منطقـه و کشور

وجـود چنیـن مرکـزی در شـمال‌غرب کشـور یـک مزیـت کلیـدی اسـت. ایـن مرکـز ضمـن ارتقـای کیفیـت ژنتیـکی دام، بـه حفـظ و احیـای نژادهـای بـومی، افزایـش درآمـد دامـداران و کاهـش وابسـتگی بـه واردات ژنتیـکی کمـک می‌کنـد. بـا ادامـه‌ی سیاسـت‌های حمایـتی و توسـعه فناوری‌هـای نویـن، ایـن مرکـز می‌توانـد بـه قطـب ژنتیـکی دامپروری کشور تبدیل شود.

فرایند انتقال جنین در دام‌های اصلاح‌شده

انتقـال جنیـن (Embryo Transfer) یـکی از پیشـرفته‌ترین تکنیک‌هـای اصلاح نـژاد دام اسـت کـه به‌ویـژه در مراکـز تخصـصی مثـل مرکـز شیـخ حسـن مـورد اسـتفاده قـرار می‌گیـرد. در ایـن روش، جنین‌هـایی بـا پتانسـیل ژنتیـکی بـالا از دام‌هـای مـاده‌ی نخبـه (مـادر ژنتیـکی) تولید شده و به رحم دام‌های گیرنده منتقل می‌شود.

مزایای انتقال جنین

- افزایش تعداد زاد و ولد از دام‌های برتر در هر سال
- صرفه‌جویی در هزینه واردات دام نژاد خالص
- حفظ ژنتیک دام‌های ممتاز بومی و جهانی
- امکان صادرات جنین به کشورهای متقاضی
- کاهـش فشـار محیـطی روی دام‌هـای بـا ارزش ژنتیـکی بـالا، چـون خودشان آبستن نمی‌شوند

بـا بهره‌گیـری از تکنیک‌هـایی مثـل انتقـال جنیـن، مراکـزی ماننـد مرکـز اصلاح نـژاد شیـخ حسـن نقـش مهـمی در شـتاب دادن بـه اصلاح نـژاد دام‌هـا، ارتقـاء بهـره‌وری، و گسـترش دام‌هـای ژنتیـکی برتر ایفا می‌کنند.

مراحل اصلی انتقال جنین:

۱. تحریـک تخمـدانی (سـوپر اوولاسـیون): مـادر ژنتیـکی بـا تزریـق هورمون‌هـایی تحریـک می‌شـود تـا به‌جـای یـک تخمـک، چنـد تخمک آزاد کند.

۲. لقـاح مصنـوعی: پـس از تخمک‌گـذاری، اسـپرم دام نـر برتـر بـه روش مصنوعی به مادر ژنتیکی تزریق می‌شود.

۳. جمـع‌آوری جنین‌هـا: حـدود ۷ روز بعـد از لقـاح، جنین‌هـا از رحـم مادر با روش‌های خاص شست‌وشو و جمع‌آوری می‌شوند.

۴. انتقـال بـه دام‌هـای گیرنـده: جنین‌هـای سـالم بـه دام‌هـای مـاده معمـولی کـه از نظـر فیزیولوژیـکی بـا آن‌هـا هماهنـگ شـده‌اند، منتقل می‌شود. این دام‌ها نقش مادر جایگزین را دارند.

کلونینگ حیوانات

آینه های زنده، روایت تکثیر حیات



مهیا نیک آئین
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

کلونینگ حیوانات، فرآیند ایجاد موجودی با اطلاعات ژنتیکی کاملاً یکسان با والد خود، یکی از شگفت‌انگیزترین دستاوردهای علمی قرن اخیر محسوب می‌شود. این فناوری که ریشه در آزمایش‌های اولیه روی جانداران ساده مانند قورباغه و سمندر دارد، با تولد "دالی" گوسفند در سال ۱۹۹۶ به نقطه عطفی تاریخی رسید و ثابت کرد که حتی سلول‌های بالغ نیز قابلیت بازبرنامه‌ریزی و تبدیل به یک موجود کامل را دارند. امروزه کلونینگ کاربردهای گسترده ای در پزشکی، کشاورزی و حفاظت از گونه‌های در خطر انقراض پیدا کرده است، هرچند که چالش‌های اخلاقی و فنی متعددی نیز به همراه داشته است.

کلونینگ حیوانات: مروری بر فرآیند و پیامدها

کلونینگ حیوانات فرآیند ایجاد یک کپی ژنتیکی یکسان از حیوان با استفاده از فناوری زیستی است. معروفترین نمونه در این زمینه، گوسفند دالی است که اولین پستاندار کلون شده از یک سلول سوماتیک بالغ در سال ۱۹۹۶ محسوب میشد.

۱. انواع کلونینگ حیوانات

سه نوع اصلی وجود دارد:

الف) کلونینگ تولیدمثلی

- ایجاد یک کپی ژنتیکی یکسان از حیوان موجود
- استفاده در تحقیقات، کشاورزی و (به صورت بحث برانگیز) کلونینگ حیوانات خانگی

روشها:

- انتقال هسته سلول سوماتیک(SCNT):
- هسته یک سلول سوماتیک (مثلاً سلول پوستی) به تخمک بدون هسته منتقل میشود
- تخمک تحریک شده تا تقسیم شود و به جنین تبدیل گردد
- جنین در رحم مادر جایگزین کاشته میشود

ب) کلونینگ درمانی

- تولید سلولهای بنیادی جنینی برای تحقیقات پزشکی (نه یک حیوان زنده)
- استفاده در مطالعه بیماریها و توسعه پزشکی بازساختی

ج) کلونینگ ژن (کلونینگ مولکولی)

- کپی کردن ژنهای خاص برای تحقیقات، نه کل حیوان

۲. فرآیند کلونینگ (SCNT)

۱. استخراج سلول سوماتیک (مثلاً سلول پوستی) از حیوان اهداکننده
۲. حذف هسته از تخمک (بیهسته‌سازی)
۳. وارد کردن هسته اهداکننده به تخمک بیهسته
۴. تحریک تخمک (شیمیایی یا الکتریکی) برای شروع تقسیم سلولی
۵. کاشت جنین در رحم مادر جایگزین
۶. تولد حیوان کلونشده با مشخصات ژنتیکی یکسان با اهداکننده

۳. کاربردهای کلونینگ حیوانات

کشاورزی: کلونینگ دامهای باکیفیت (مانند گاو و خوک) برای تولید بهتر گوشت و شیر

تحقیقات پزشکی: تولید حیوانات ژنتیکی یکسان برای آزمایش داروها (مانند موشهای کلون شده برای مطالعات سرطان)

حفاظت از گونه های در معرض انقراض: تلاش برای احیا یا حفظ گونه ها (مانند راسوی پاسیاه کلون شده در ۲۰۲۰)

کلونینگ حیوانات خانگی: شرکتهایی مانند ویاجن پت اقدام به کلونینگ سگ و گربه می کنند (بحث برانگیز به دلایل اخلاقی و هزینه)

۴. چالشها و نگرانی های اخلاقی

نرخ موفقیت پایین: بسیاری از جنین های کلون شده ناموفق هستند

مشکلات سلامتی: برخی حیوانات کلون شده مشکلات سلامتی دارند (دالی آرتریت داشت و سریع از بین رفت)

مسائل اخلاقی:

- نگرانی های رفاهی برای حیوانات (مادران جایگزین، نقایص سلامتی)
- کلونینگ حیوانات خانگی سوالاتی درباره تجاری سازی زندگی ایجاد میکند

خطرات تنوع زیستی: اتکای بیش از حد به کلونینگ ممکن است تنوع ژنتیکی را کاهش دهد

۵. حیوانات کلون شده معروف

- گوسفند دالی (۱۹۹۶) - اولین پستاندار کلون شده
- گربه سیسی (۲۰۰۱) - اولین حیوان خانگی کلون شده
- سگ اسنوپی (۲۰۰۵) - اولین سگ کلون شده
- اسب کورت از نژاد پرزوالسکی (۲۰۲۰) - اولین گونه در معرض انقراض کلون شده

۶. آینده کلونینگ

- بهبود تکنیک ها (مانند ویرایش ژن CRISPR همراه با کلونینگ)
- پروژه های احیای گونه های منقرض شده (مانند تلاش برای کلونینگ ماموت پشمالو)
- تولید اعضای بدن در آزمایشگاه با استفاده از سلولهای بنیادی کلون شده

اولین حیوانات شبیه‌سازی شده: یک جدول زمانی تاریخی

شبیه‌سازی حیوانات در طول دهه‌ها تکامل یافته و نقاط عطف علمی متعددی را به همراه داشته است. در زیر فهرستی از اولین حیوانات شبیه‌سازی شده در دسته‌های مختلف آورده شده است، از آزمایش‌های اولیه تا گوسفند معروف دالی و فراتر از آن.

۱. اولین حیوان شبیه‌سازی شده (۱۹۵۲) بچه قورباغه‌ها (رابرت بریگز و توماس کینگ)

- **گونه:** قورباغه پلنگی شمالی (Rana pipiens)
- **روش:** انتقال هسته از سلول‌های جنینی
- **اهمیت:** اولین شبیه‌سازی موفقیت‌آمیز یک ارگانیسم زنده، هرچند تنها بچه قورباغه‌ها تولید شدند (هیچ قورباغه بالغی به دست نیامد).

۲. اولین پستاندار شبیه‌سازی شده از سلول‌های جنینی اولیه (۱۹۸۴) گوسفند (استین ویلادسن)

- **گونه:** گوسفند
- **روش:** تقسیم جنین (نه انتقال هسته)
- **اهمیت:** ثابت کرد که پستانداران را می‌توان شبیه‌سازی کرد، اما تنها از سلول‌های جنینی مراحل اولیه.

۳. اولین پستانداران شبیه‌سازی شده از سلول‌های تمایزیافته (۱۹۹۶) دالی گوسفند

- **گونه:** گوسفند (نژاد فین-دورست)
- **روش:** انتقال هسته سلول سوماتیک (SCNT) با استفاده از سلول بالغ پستان
- **تیم:** ایان ویلموت و کیت کمپبل (موسسه راسلین، اسکاتلند)
- **اهمیت:** اولین پستاندار شبیه‌سازی شده از یک سلول سوماتیک بالغ، که ثابت کرد سلول‌های تخصص‌یافته قابل برنامه‌ریزی مجدد هستند.
- دالی ۶.۵ سال زندگی کرد (طول عمر طبیعی گوسفند: ۱۰-۱۲ سال) و به آرتروز و بیماری ریوی مبتلا شد.
- بحث‌های جهانی درباره اخلاقیات شبیه‌سازی را برانگیخت.



DOLLY THE SHEEP



۴. سایر حیوانات اولیه شبیه‌سازی شده (پس از دالی)

الف. اولین موش شبیه‌سازی شده (۱۹۹۷) کومولینا
- **تیم:** دانشگاه هاوایی
- **اهمیت:** ثابت کرد شبیه‌سازی در جوندگان نیز امکان‌پذیر است و منجر به پیشرفت‌های تحقیقات آزمایشگاهی شد.

ب. اولین گاو شبیه‌سازی شده (۱۹۹۸) نوتو و کاگا (ژاپن)
- **روش:** SCNT از سلول‌های بالغ
- **اهمیت:** نشان داد که شبیه‌سازی می‌تواند در دام‌ها نیز اعمال شود.

پ. اولین بز شبیه‌سازی شده (۱۹۹۹) میرا (آمریکا)
- **اهمیت:** برای تولید پروتئین‌های دارویی استفاده شد.

ت. اولین خوک شبیه‌سازی شده (۲۰۰۰) میلی و خواهر و برادرهایش (آمریکا)
- **اهمیت:** مهم برای پیوند اعضای بین گونه‌ای (پیوند اعضا به انسان).

- ث. اولین گربه شبیه‌سازی شده (۲۰۰۱) سی‌سی (کپی کت)
- **تیم:** دانشگاه تگزاس A&M
- اهمیت: اولین حیوان خانگی شبیه‌سازی شده، اما نشان داد که کلون‌ها ممکن است به دلیل تفاوت‌های اپی‌ژنتیکی کاملاً یکسان نباشند.

ج. اولین سگ شبیه‌سازی شده (۲۰۰۵) اسناپی (کره جنوبی)
- **تیم:** هوانگ وو-سوک (که بعداً در یک رسوایی سلول‌های بنیادی درگیر شد)
- **اهمیت:** سگ‌ها به دلیل زیست‌شناسی پیچیده تولیدمثل، شبیه‌سازی سختی دارند.

چ. اولین نخستی‌سان شبیه‌سازی شده (۲۰۱۸) ژونگ ژونگ و هوا هوا (چین)
- **گونه:** میمون خرچنگ‌خوار
- **روش:** SCNT (مشابه دالی)
- **اهمیت:** اولین نخستی‌سانان شبیه‌سازی شده، که نگرانی هایی درباره شبیه‌سازی انسان ایجاد کرد.

۵. اولین گونه در معرض خطر شبیه‌سازی شده (۲۰۲۰) کورت، اسب پرزوالسکی
- **تیم:** Revive & Restore و ViaGen Pets
- **اهمیت:** اولین گام در تلاش‌های "انقراض زدایی" برای نجات گونه‌های در معرض خطر.

۶. اولین گرگ قطبی شبیه‌سازی شده (۲۰۲۲) مایا (چین)
- **اهمیت:** یک پیشرفت دیگر در حفظ گونه‌های در معرض خطر.

۵. دالی، گوسفند معروف کلون شده: چرا اینقدر مهم بود؟

اگرچه دالی اولین کلون نبود، اما اولین پستانداری بود که از یک سلول بالغ (غیر جنینی) ساخته شد. این دستاورد علمی انقلابی بود، اما نگرانیهای اخلاقی نیز به همراه داشت.

چگونه دالی ساخته شد؟

کلون کردن حیوانات از سلولهای بالغ بسیار پیچیدهتر از قلمه زدن گیاهان است. دانشمندان مؤسسه راسلین در اسکاتلند پس از ۲۷۷ بار تلاش، تنها یک بره موفق به نام دالی تولید کردند.

مراحل کلون کردن دالی:
۱. برداشت هسته از سلول پستان یک گوسفند سفید ۶ ساله (نژاد فین دورست).
۲. تخمک بدون هسته از یک گوسفند سیاهصورت اسکاتلندی گرفته شد.
۳. ادغام هسته با تخمک با استفاده از شوک الکتریکی.
۴. رشد جنین در آزمایشگاه به مدت ۶-۷ روز.
۵. کاشت جنین در رحم مادر جایگزین (گوسفند سیاهصورت).
۶. تولد دالی پس از ۱۴۸ روز بارداری.
نتیجه: از ۲۷۷ آزمایش، فقط یک جنین به دالی تبدیل شد.

۶. چرا دانشمندان به کلون کردن علاقه دارند؟

۱. تولید دارو در شیر حیوانات
- گوسفندان و گاوهای کلونشده میتوانند پروتئینهای درمانی (مثل فاکتور انعقاد خون برای هموفیلی) تولید کنند.

۲. پیوند اعضای حیوانات به انسان (زراعتبخشی)
- خوکهای کلون شده با ژنهای اصلاحشده ممکن است روزی اعضای قابل پیوند برای انسان فراهم کنند.

۳. مطالعه بیماریها و پیری
- حیوانات کلون شده به درک بهتر سرطان، دیابت و پیری کمک می کنند.

۴. حفاظت از گونه های در خطر انقراض
- کلون کردن می تواند نسل حیوانات نادر (مثل اسب پرزوالسکی) را حفظ کند.

وضعیت فعلی کلونینگ (۲۰۲۴)
- حیوانات کلون شده زنده: برخی حیوانات کلون شده (مثل کورت اسب پرزوالسکی و الیزابت آن راسو) هنوز زنده هستند.
- کلونینگ تجاری: شرکتهایی مانند ویاژن پتز سگها و گربه ها را برای صاحبانشان کلون می کنند.
- چالشهای اخلاقی: نگرانی درباره رفاه حیوانات و خطرات ژنتیکی همچنان وجود دارد.

۷. آیا کلونینگ انسان ممکن است؟
از نظر علمی شاید روزی ممکن شود، اما به دلایل اخلاقی در اکثر کشورها ممنوع است.

سرنوشت دالی، گوسفند کلون‌شده معروف
دالی، مشهورترین گوسفند جهان، در مؤسسه راسلین اسکاتلند تحت مراقبت ویژه زندگی می‌کرد. او به‌طور طبیعی جفتگیری کرد و ۶ بره سالم به دنیا آورد، که ثابت می‌کرد حیوانات کلون‌شده می‌توانند تولیدمثل طبیعی داشته باشند.

- **تولد: ۵ ژوئیه ۱۹۹۶**
- **مرگ: ۱۴ فوریه ۲۰۰۳ (در ۶.۵ سالگی)**
- **دلیل:** آرتروز پیشرفته در پا و تومور ریوی ناشی از یک ویروس شایع در گوسفندان پرورشی.
- گوسفندان معمولاً ۱۱-۱۲ سال عمر می‌کنند، اما دالی زودتر مرد.

نکات علمی جالب درباره دالی:

۱. تلومرهای کوتاه‌تر:
- کروموزوم‌های دالی کمی کوتاه‌تر از گوسفندان معمولی بود، که ممکن است به پیری زودرس او مرتبط باشد.

۲. DNA میتوکندریایی متفاوت:
- اگرچه دالی از نظر ژنتیکی مشابه گوسفند اهداکننده بود، اما DNA میتوکندری (انرژی‌ساز سلول) او از تخمک مادر جایگزین به ارث رسیده بود، نه از سلول پستان.
- این کشف برای تحقیقات بیماری‌های مادری (مثل برخی بیماری‌های عصبی) مهم است.

پیشرفت‌های فناوری کلونینگ پس از دالی:

- **بهبود زنده‌مانی جنین‌ها:**
- ترکیب دو جنین کلون‌شده موش شانس زنده‌مانی را افزایش می‌دهد.
- **بهینه‌سازی محیط کشت سلولی:**
- دانشمندان در حال بهبود محلول‌های تغذیه‌کننده سلول‌ها هستند.



نگرانی‌های اخلاقی و قوانین کلونینگ

۱. ممنوعیت کلونینگ انسانی

- **چالش‌های فنی:**
- نیاز به صدها تخمک اهدایی، خطر سقط جنین، و پیری زودرس در نوزادان کلون‌شده.
- **قوانین جهانی:**
- اکثر کشورها (از جمله آمریکا، انگلیس و اتحادیه اروپا) کلونینگ انسانی را ممنوع کرده‌اند.
- کره جنوبی در سال ۲۰۰۴ موفق به کلونینگ جنین انسان شد، اما این پژوهش‌ها متوقف شد.

۲. کلونینگ درمانی (تولید سلول‌های بنیادی)

- **هدف:** ساخت سلول‌های قلب، کبد یا عصبی برای درمان بیماری‌ها.
- **چالش‌های اخلاقی:**
- استفاده از جنین‌های انسانی در پژوهش‌ها بحث‌برانگیز است.
- **قوانین در انگلیس:**
- پژوهش روی جنین‌های زیر ۱۴ روز با مجوز قانونی امکان پذیر است.

۳. قوانین کلونینگ حیوانات

- حیوانات کلون‌شده زنده
- برخی حیوانات کلون‌شده (مثل کورت اسب پرزوالسکی) هنوز زنده هستند.
- **کاربردهای پزشکی:**
- پژوهش‌ها روی سلول‌های بنیادی کلون‌شده برای درمان بیماری‌ها ادامه دارد.

آیا کلونینگ انسان ممکن می‌شود؟

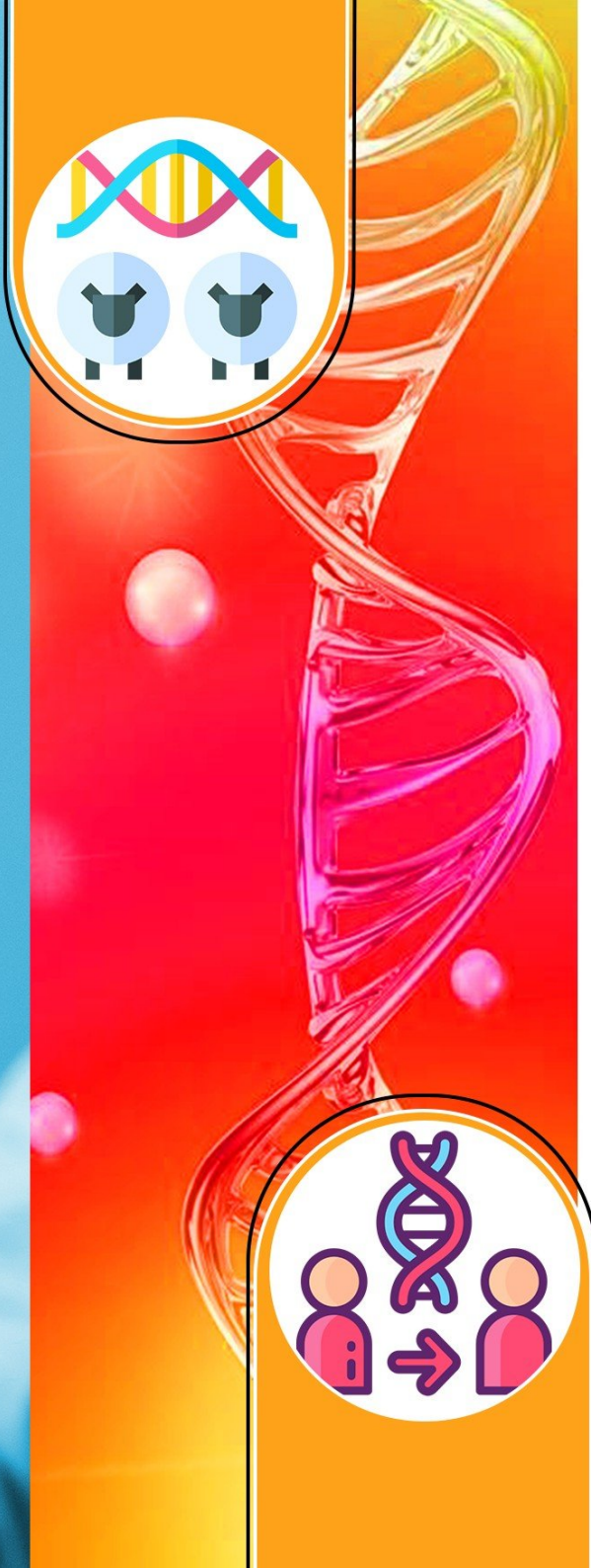
با وجود پیشرفت‌ها، به دلایل اخلاقی و ایمنی، کلونینگ انسانی در آینده نزدیک غیرمحتمل است.

نتیجه گیری:

کلونینگ حیوانات به عنوان یکی از پیشرفته‌ترین دستاوردهای زیست‌فناوری، آینده‌ای پرچالش اما امیدبخش را ترسیم می‌کند. اگرچه این فناوری با موفقیت‌هایی مانند درمان بیماری‌ها، حفظ گونه‌های در حال انقراض و بهبود کیفیت دام‌ها همراه بوده، اما نگرانی‌های اخلاقی درباره رفاه حیوانات و احتمال سوءاستفاده از آن همچنان باقی است. با پیشرفت‌های علمی آینده، کلونینگ می‌تواند تحولی عظیم در پزشکی و محیط‌زیست ایجاد کند، به شرط آنکه با مسئولیت‌پذیری و در چارچوب مقررات دقیق اخلاقی به کار گرفته شود. آینده کلونینگ حیوانات، مانند هر فناوری نوین دیگر، در گرو تعادل میان امکان‌های علمی و ملاحظات انسانی است.

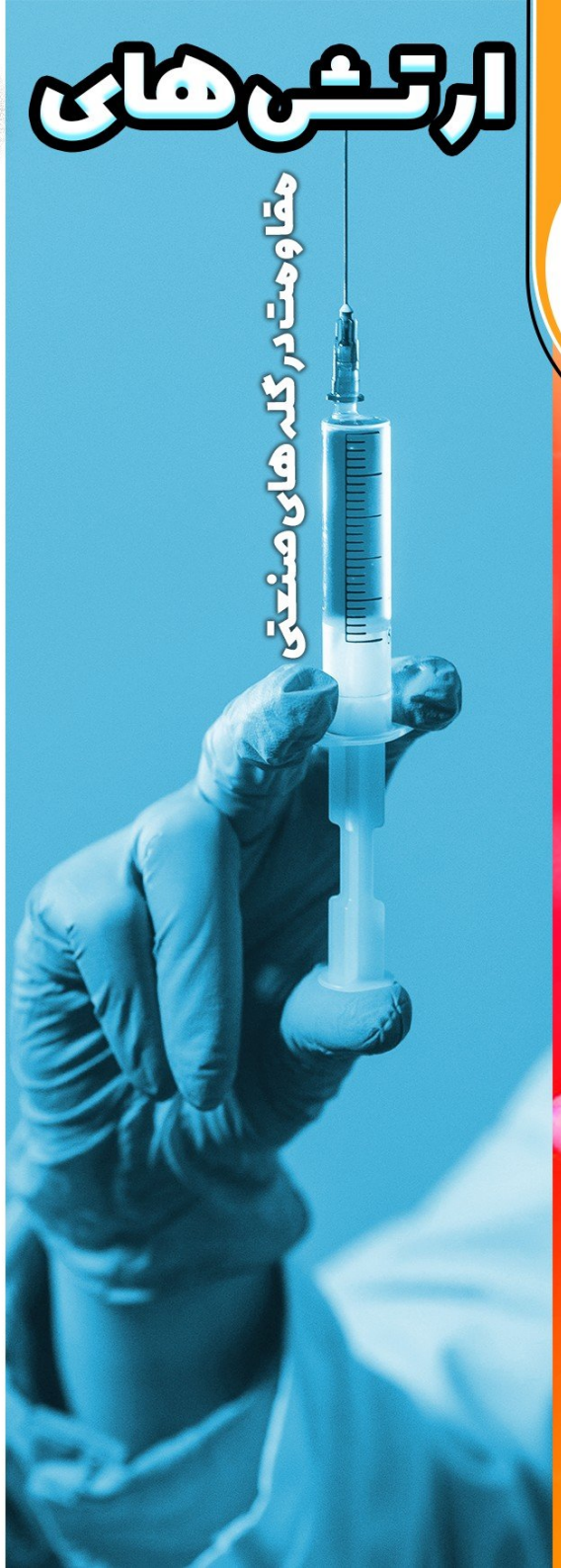
نکات کلیدی:

- توانایی بالقوه در نجات گونه‌های در حال انقراض
- کاربردهای امیدوارکننده در پزشکی بازساختی
- نیاز به تنظیم مقررات اخلاقی دقیق
- اهمیت توجه به رفاه حیوانات کلون شده
- پتانسیل ایجاد تحول در صنعت کشاورزی و دامپروری



ارتش‌های خاموش

مقاومت در گله‌های صنعتی



محیا برین
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز

در دهه‌های اخیر، استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها در دامداری‌های صنعتی موجب افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در پاتوژن‌های گاوی شده است. این پدیده نه تنها تهدیدی جدی برای سلامت حیوانات است بلکه از منظر انتقال به انسان و کاهش اثربخشی درمان‌های بالینی نیز نگرانی‌های گسترده‌ای ایجاد کرده است. تحقیقات نوین بر پایه تکنیک‌های ژنومی نظیر توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) نشان می‌دهند که تغییرات ژنتیکی در باکتری‌ها با سرعت و پیچیدگی بالایی در حال وقوع است. این مقاله به بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گاوداری‌های صنعتی ایران و تأثیر آن بر ژنوم باکتری‌ها با تمرکز بر سویه‌های مهم بیماری زا می‌پردازد و نقش انتخاب طبیعی ناشی از مصرف گسترده داروهای ضد میکروبی را تحلیل میکند

مقدمه

مقاومت آنتی‌بیوتیکی یکی از بحران‌های بهداشتی جهانی است که تاثیرات آن به‌طور فزاینده‌ای بر سلامت انسان و دام‌ها نمود پیدا کرده است. به‌ویژه در گاوداری‌های صنعتی که حجم زیادی از آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود، این پدیده به‌طور چشم‌گیری در حال گسترش است. استفاده بی‌رویه و ناصحیح از آنتی‌بیوتیک‌ها در دام‌ها به‌ویژه در گاوها باعث شده تا باکتری‌ها بتوانند به مرور زمان مقاوم شوند و درمان‌های آنتی‌بیوتیکی برای کنترل عفونت‌ها بی‌اثر شوند. افزون بر این، باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها قادر به انتقال مقاومت‌های خود از یک دام به دامی دیگر، یا حتی از دام به انسان‌ها از طریق محصولات دامی هستند. سازمان جهانی بهداشت (WHO) و سازمان جهانی بهداشت دام (WOAH) بارها نسبت به خطرات ناشی از مقاومت میکروبی هشدار داده‌اند.

در این مقاله، ضمن بررسی مهم‌ترین علل و عوامل گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گاوها، مکانیزم‌های مولکولی که موجب ایجاد این مقاومت‌ها می‌شوند، بررسی خواهند شد. همچنین، تاثیرات گاوداری‌های صنعتی بر روند این پدیده و نقش تغییرات ژنومی باکتری‌ها در گسترش مقاومت‌ها تحلیل خواهد شد.

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گاوها

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در دامپزشکی به منظور درمان بیماری‌ها و پیشگیری از عفونت‌ها یکی از روش‌های معمول است که در گاوداری‌های صنعتی به‌ویژه برای کنترل بیماری‌های گوارشی و تنفسی رایج است. آنتی بیوتیک‌ها همچنین به عنوان یک عامل محرک رشد در بسیاری از گاوداری‌ها به‌کار می‌روند. در این میان، استفاده مفرط از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث افزایش سریع و گسترده مقاومت در باکتری‌ها می‌شود.

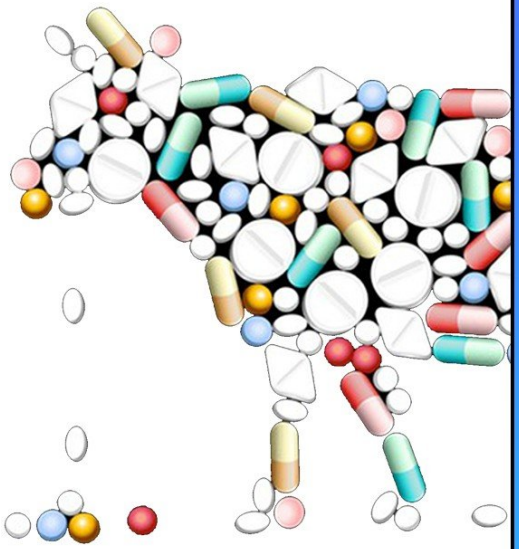
بررسی

در مطالعات متعددی نشان داده شده که استفاده مستمر از آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند تتراسایکلین، سفالوسپورین‌ها و فلوروکینولون‌ها در دامداری‌های صنعتی، باعث انتخاب طبیعی سویه‌هایی شده است که ژن‌های مقاومت را از طریق پلاسمیدها یا جهش‌های کروموزومی کسب کرده اند. یکی از مکانیزم‌های شناخته شده، وجود اپرون‌هایی نظیر blaCTX-M, mecA, و tetA در ژنوم باکتری‌هاست که امکان مقاومت به چندین گروه دارویی را فراهم می‌کنند.

ژن‌های مقاومت معمولاً در نواحی متحرک ژنومی مانند ترانسپوزون‌ها، پلاسمیدها یا ژن‌های کاست‌شده در جزایر ژنومی یافت می‌شوند. این نواحی ژنتیکی به باکتری‌ها امکان می‌دهند که به سرعت به شرایط جدید پاسخ دهند و در برابر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی مقاومت نشان دهند. بررسی‌های ژنومی انجام‌شده بر روی سویه‌های جداشده از گاوهای ایرانی، نشان‌دهنده وجود هم‌زمان چندین ژن مقاومت در یک ژنوم واحد است که بر پیچیدگی مشکل افزوده است.

از نظر اپیدمیولوژیک، ارتباط میان مصرف آنتی‌بیوتیک در گوساله‌ها و ظهور سویه‌های مقاوم در کود و سپس محیط گاوداری و حتی فرآورده‌های گوشتی نیز تأیید شده است. این انتقال افقی ژن‌های مقاومت از طریق تماس مستقیم یا زنجیره غذایی، نگرانی‌های بهداشتی برای انسان ایجاد می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که سویه‌های مقاوم جداشده از دام، با سویه‌های بیماری‌زای انسانی هم‌پوشانی ژنتیکی دارند.





تأثیر گاوداری‌های صنعتی بر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی

در گاوداری‌های صنعتی، که گاوها به صورت انبوه نگهداری می‌شوند، شرایط برای انتشار مقاومت آنتی‌بیوتیکی بسیار مناسب است. استفاده مداوم از آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری از بیماری‌ها و بهبود تولید باعث فشار مداوم بر باکتری‌ها می‌شود که این امر منجر به انتخاب باکتری های مقاوم می‌شود.

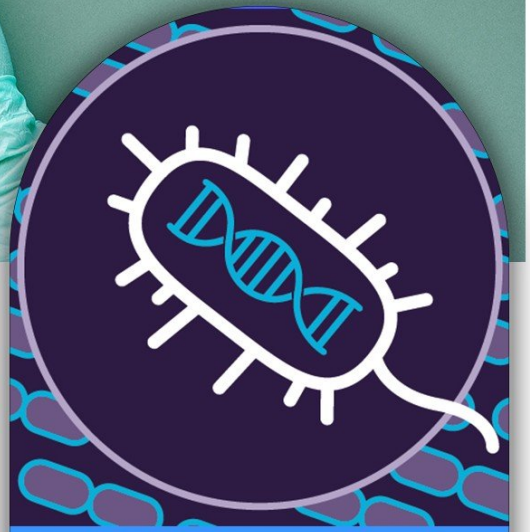
جمعیت انبوه دام‌ها: نگهداری تعداد زیادی گاو در یک مکان باعث ایجاد شرایط مناسب برای انتشار سریع باکتری‌های مقاوم می‌شود.

استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها: در گاوداری‌های صنعتی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری از بیماری‌ها و افزایش رشد به طور معمول انجام می‌شود.

انتقال مقاومت‌ها از دام به انسان: از آنجا که این گاوداری ها در بسیاری از موارد به‌طور مستقیم محصولات خود را به بازار عرضه می‌کنند، احتمال انتقال مقاومت‌های باکتریایی به انسان از طریق مصرف محصولات دامی افزایش می‌یابد.

باکتری‌های مقاوم که در دام‌ها یافت می‌شوند، می‌توانند از طریق مواد غذایی (مانند گوشت و شیر) و یا تماس با محیط آلوده به انسان منتقل شوند. این پدیده، به ویژه در کشورهای در حال توسعه که کنترل‌های بهداشتی در تولیدات دامی ضعیف‌تر است، تهدیدی جدی برای سلامت عمومی محسوب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که برخی از باکتری‌های مقاوم در گاوها به‌ویژه گونه‌های E. coli، Salmonella، و Campylobacter قادرند به انسان منتقل شوند و مشکلات درمانی قابل توجهی ایجاد کنند.





بحث و تحلیل

از منظر سیاست‌گذاری بهداشتی، کنترل مقاومت آنتی بیوتیکی مستلزم اصلاح الگوی مصرف دارو در گاوداری‌ها، پایش ژن‌های مقاومت و ایجاد برنامه‌های مدون کاهش مصرف است. همچنین استفاده از روش‌های جایگزین مانند پروبیوتیک‌ها، واکسیناسیون هدفمند، و ارتقاء بهداشت محیطی نقش بسزایی در کاهش فشار انتخابی خواهد داشت.

در حوزه تحقیقاتی، تلفیق داده‌های فنوتیپی و ژنوتیپی باکتری‌ها در کنار استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی، امکان پیش‌بینی روند گسترش مقاومت و شناسایی نقاط کلیدی برای مداخلات درمانی یا پیشگیرانه را فراهم کرده است. مطالعه بر روی میکروبیوم روده گاو نیز نشان داده که مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک موجب تغییرات عمیق در ترکیب میکروبی و افزایش ژن‌های مقاومت در جمعیت میکروبی می‌شود.

نتیجه گیری

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گاوها یکی از مسائل جدی در صنعت دام و دامپزشکی است که نیازمند تدابیر دقیق و مدیریت اصولی است. روند فزاینده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در گاوداری‌های صنعتی چالشی جدی برای سلامت دام، انسان و اکوسیستم به شمار می‌رود. داده‌های ژنومی نشان‌دهنده پیچیدگی و پویایی بالای انتقال ژن‌های مقاومت هستند. برای مقابله مؤثر با این پدیده، ترکیب سیاست‌گذاری‌های پیشگیرانه، تحقیقات ژنومی پیشرفته و ارتقاء دانش عمومی در میان دامداران ضروری است. آینده مقابله با مقاومت دارویی در گروی رویکردی جامع، بین‌رشته‌ای و مبتنی بر داده‌های علمی دقیق خواهد بود.





پیشگامان تراریخته
مسیر آینده پایدار

TRANSGENIC
ANIMAL PRODUCT

نرگس عبدی
دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه تبریز

با افزایش چالش‌های جهانی نظیر رشد سریع جمعیت، کاهش منابع طبیعی و تغییرات اقلیمی، امنیت غذایی یکی از مهم‌ترین دغدغه‌های قرن بیست‌ویکم محسوب می شود. در این میان، استفاده از فناوری‌های زیستی، به‌ویژه تولید حیوانات تراریخته، می‌تواند راه‌حلی نوآورانه و مؤثر برای افزایش بهره‌وری تولیدات دامی، کاهش فشار بر منابع و دست‌یابی به توسعه پایدار باشد. این مقاله ضمن معرفی مفهوم حیوانات تراریخته، به بررسی نقش آن‌ها در تأمین امنیت غذایی، تأثیرات زیست‌محیطی، چالش‌ها و نگرانی‌های اخلاقی و حقوقی مرتبط می‌پردازد.

مقدمه

امنیت غذایی به معنی دسترسی فیزیکی و اقتصادی تمام انسان‌ها به غذای کافی، سالم و مغذی است که نیازهای آن‌ها را برای زندگی سالم برآورده سازد. با وجود پیشرفت های علمی و تکنولوژیکی، همچنان میلیون‌ها نفر در سراسر جهان از گرسنگی و سوءتغذیه رنج می‌برند. یکی از دلایل اصلی این مشکل، ناکارآمدی روش‌های سنتی دام پروری در پاسخ به نیاز روزافزون بشر است. در چنین شرایطی، حیوانات تراریخته به‌عنوان یکی از امیدبخش ترین راهکارها برای تحول در تولید دام و محصولات دامی مطرح شده‌اند.

حیوانات تراریخته چیستند و چگونه تولید می‌شوند؟

حیوانات تراریخته یا اصلاح‌شده ژنتیکی، موجوداتی هستند که ژن‌های خاصی از گونه‌ای دیگر به ژنوم آن‌ها وارد شده یا ژن های خودشان اصلاح شده‌اند. این تغییرات معمولا با اهدافی چون افزایش سرعت رشد، مقاومت به بیماری‌ها، کاهش تولید گازهای گلخانه‌ای، بهبود کیفیت محصولات دامی (شیر، گوشت، تخم‌مرغ) و افزایش بازده تولید انجام می‌گیرد. فناوری‌هایی نظیر میکروتزریق DNA، ویرایش ژنومی با CRISPR-Cas۹ و روش های نوترکیب از جمله ابزارهای مورد استفاده در مهندسی ژنتیک حیوانات هستند.

نقش حیوانات تراریخته در امنیت غذایی

۱. افزایش تولید با بهره‌وری بالا

یکی از بزرگ‌ترین مزایای حیوانات تراریخته، افزایش تولید در مقیاس وسیع است. برای نمونه، ماهی سالمون تراریخته AquAdvantage با استفاده از ژن رشد متعلق به ماهی آزاد اقیانوسی، قادر است در نیمی از زمان معمول به اندازه‌ی مورد نیاز برای بازار برسد. این یعنی مصرف کمتر خوراک، آب و انرژی برای تولید همان مقدار پروتئین.

۲. بهبود کیفیت تغذیه‌ای

با مهندسی ژنتیکی می‌توان محتویات تغذیه‌ای محصولات دامی را بهبود داد. برای مثال، تولید گاوهایی با شیر فاقد پروتئین آلرژی‌زا (بتا-لاکتوگلوبولین) می‌تواند برای افراد دچار آلرژی مفید باشد. همچنین، پژوهش‌هایی در حال انجام است که با افزودن ژن‌هایی خاص به مرغ‌ها، تخم‌مرغ‌هایی غنی‌شده با ویتامین D یا اسیدهای چرب امگا-۳ تولید شود.

۳. کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها

با افزایش مقاومت ژنتیکی حیوانات به بیماری‌های رایج، نیاز به مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش می‌یابد. این موضوع نه‌تنها هزینه‌های اقتصادی را پایین می‌آورد، بلکه در کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی که یکی از بحران‌های مهم جهانی سلامت عمومی است نیز مؤثر است.



تأثیر بر توسعه پایدار

۱. استفاده بهینه از منابع

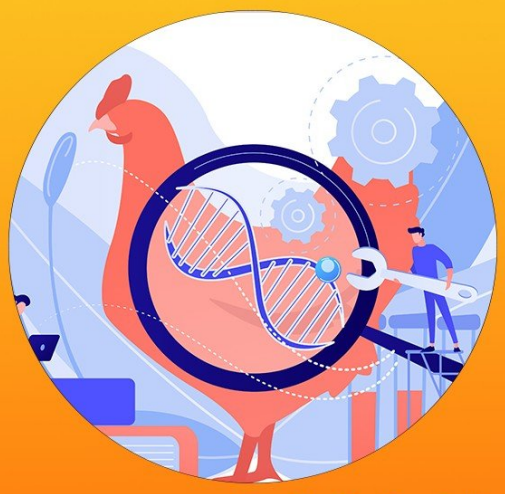
حیوانات تراریخته به دلیل رشد سریع‌تر و بهره‌وری بالاتر، نیاز کمتری به آب، خوراک و زمین دارند. این ویژگی‌ها سبب می شود که دام‌پروری مدرن با آسیب‌های کمتری به محیط زیست همراه باشد و نقش مثبتی در کشاورزی پایدار ایفا کند.

۲. کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای

برخی گونه‌های اصلاح‌شده، مانند گاوهای کاهش‌یافته متان، با طراحی ژنتیکی خاصی که باعث تولید کمتر گازهای گلخانه ای در دستگاه گوارش آن‌ها می‌شود، در مقابله با تغییرات اقلیمی کمک‌کننده هستند.

۳. بهره‌وری اقتصادی و عدالت غذایی

افزایش بازده در دام‌پروری می‌تواند هزینه تولید را کاهش داده و قیمت محصولات را برای مصرف‌کنندگان پایین‌تر بیاورد. این مسئله به‌ویژه برای کشورهای در حال توسعه که با فقر و کمبود غذا مواجه هستند، اهمیت زیادی دارد.



چالش‌ها و نگرانی‌ها

۱. نگرانی‌های اخلاقی

یکی از مهم‌ترین موانع گسترش حیوانات تراریخته، نگرانی‌های اخلاقی در مورد دستکاری حیات و نادیده‌گرفتن حقوق ذاتی حیوانات است. بسیاری از منتقدان بر این باورند که این مداخله‌ها می‌تواند به آسیب جسمی یا روانی حیوانات منجر شود.

۲. مخاطرات زیست‌محیطی و اکولوژیکی

در صورت فرار یا رهاسازی حیوانات تراریخته به محیط طبیعی، احتمال تداخل ژنتیکی با گونه‌های وحشی، برهم خوردن تعادل اکوسیستم و حتی تهدید تنوع زیستی وجود دارد. بنابراین، قوانین سخت‌گیرانه در زمینه‌ی مهار و کنترل این حیوانات الزامی است.

۳. پذیرش عمومی

با وجود مزایای علمی و اقتصادی، پذیرش عمومی برای محصولات تراریخته به‌ویژه در حوزه‌ی حیوانی هنوز پایین است. نگرانی‌های ناشی از سلامت بلندمدت این محصولات، نیازمند شفافیت، آموزش عمومی و پژوهش‌های گسترده برای جلب اعتماد مصرف‌کنندگان است.

نتیجه‌گیری

تولید حیوانات تراریخته، فناوری‌ای است که می‌تواند انقلابی در صنعت دام‌پروری و امنیت غذایی ایجاد کند. با وجود مزایای بی‌شمار، چالش‌هایی در مسیر اجرای گسترده آن وجود دارد که باید با نظارت علمی، اخلاقی و حقوقی مدیریت شوند. اگر به‌درستی برنامه‌ریزی و کنترل شود، این فناوری می‌تواند بخشی مهم از راه‌حل مقابله با گرسنگی جهانی و تغییرات اقلیمی باشد و مسیر را برای توسعه‌ای پایدار هموار سازد.

مقالات انگلیسی

ENGLISH ARTICLES

GAME OF CLONES

RESURRECTING THE SHADOW HUNTERS:

DIRE WOLVES

BEYOND EXTINCTION



Kasra Jeyhouni
DVM student - University of Tabriz

Introduction

In the grand opera of life, extinction has always played the role of the final act—a curtain that falls with irrevocable silence, an irreversible punctuation in the prose of evolution. Species once roamed the earth as kings, only to be reduced to whispers entombed in the sediments of deep time, their bones nothing more than fossilized footnotes in the library of Earth's history. But what if the story doesn't have to end? What if, armed with the precision of **CRISPR** and the audacity of synthetic biology, humankind dares to scribble addendums onto pages thought forever sealed? The resurrection of extinct species, once the realm of speculative fiction, now teeters on the edge of scientific reality.

Among the most spellbinding pursuits is the revival of the **dire wolf** (***Aenocyon dirus***), a predator whose heavy jaws once cracked the bones of Pleistocene megafauna and whose howl may soon rise again, not through natural selection, but through human design. The ambitious architects of this genetic resurrection? **Colossal Biosciences**—a company whose name befits its Herculean goals. This is not merely a story of wolves. It is a tale of how modern science has begun to pluck forgotten threads from the tapestry of life and weave them into something new.

Colossal Biosciences: The Architects of Synthetic Resurrection

Colossal Biosciences, founded in 2021 by entrepreneur Ben Lamm and geneticist George Church, emerged at the forefront of de-extinction science with bold objectives: to leverage CRISPR-Cas9 gene-editing technology to reverse extinction, engineer climate-adapted species, and enhance biodiversity. Initially gaining global attention for their woolly mammoth project, Colossal expanded its portfolio to include the ambitious resurrection of the dire wolf, an apex predator that roamed North and South America until its extinction approximately 10,000 years ago.

Colossal's long-term goals encompass more than spectacle; the company aims to develop functional ecological proxies to restore degraded ecosystems, combat climate change, and improve genetic diversity within endangered populations. Their future plans include advancing CRISPR multiplexing capabilities, perfecting **somatic cell nuclear transfer (SCNT)**, and establishing global genomic biobanks to preserve the blueprints of both endangered and extinct species.

Engineering the Dire Wolf: A CRISPR Masterclass

The resurrection of the dire wolf required a precise, multi-layered scientific approach involving ancient DNA analysis, comparative genomics, complex gene editing, and cross-species embryonic transfer.

Ancient DNA Retrieval and Assembly

The process began with the extraction of ancient DNA from exceptionally well-preserved dire wolf fossils, including a 13,000-year-old tooth and a 72,000-year-old cranial fragment. Ancient DNA is typically highly fragmented and chemically degraded, with the average fragment length often less than 100 base pairs. Colossal employed next-generation sequencing (NGS) combined with specialized DNA repair enzymes to maximize sequence recovery.

After sequencing, the ancient DNA reads were aligned against the reference genomes of modern grey wolves (*Canis lupus*), African wild dogs (*Lycaon pictus*), and domestic dogs (*Canis lupus familiaris*) to identify homologous gene regions. Computational genome assembly tools, including de novo assemblers and ancient DNA-specific alignment algorithms, were used to reconstruct portions of the dire wolf genome with a coverage depth of approximately 10x.

colossal



Targeted Gene Selection

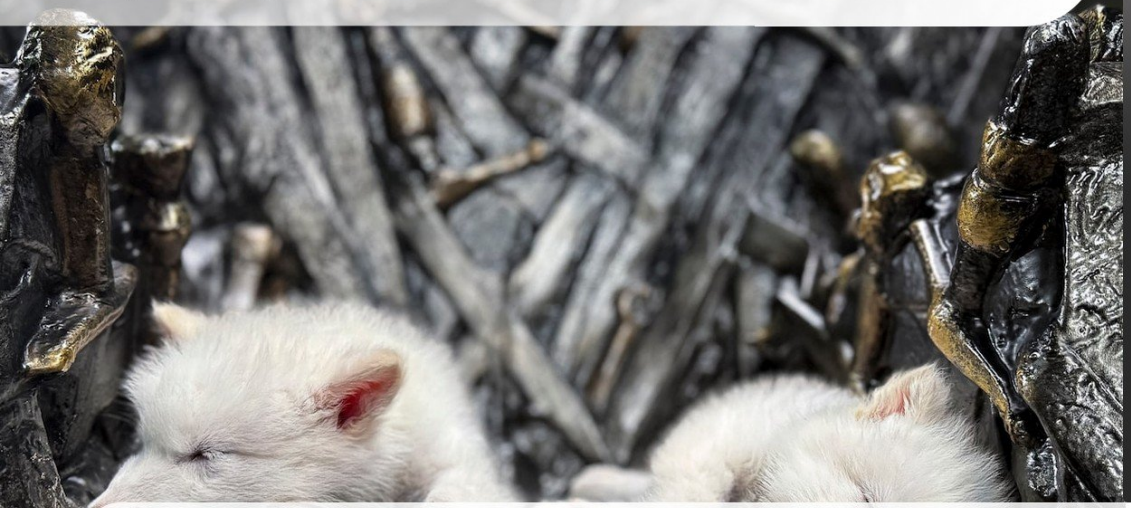
Comparative genomics identified 20 gene loci across 14 functional genes where dire wolf alleles diverged significantly from their modern canid counterparts. These included:

- **IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1):** Associated with overall body size.
- **BMP3 (Bone Morphogenetic Protein 3):** Influences craniofacial development.
- **MYH16 (Myosin Heavy Chain 16):** Regulates jaw muscle mass and bite force.
- **MC1R (Melanocortin 1 Receptor):** Determines coat pigmentation.
- **COL1A1 (Collagen Type I Alpha 1 Chain):** Controls bone density and tensile strength.
- **TLR4 (Toll-like Receptor 4):** Modulates immune system responses.

Additional loci related to thermoregulation, metabolism, and skeletal robustness were also targeted based on phylogenetic inference and functional annotation databases.

CRISPR-Cas9 Design and Multiplex Editing

The CRISPR-Cas9 system was utilized for site-specific genome editing. Guide RNAs (gRNAs) were meticulously designed using in silico prediction tools to minimize off-target cleavage. A multiplexed CRISPR strategy was employed to simultaneously edit all 20 target sites. This represents one of the most complex CRISPR applications in a mammalian system to date.



The editing process involved:

- Cas9 mRNA and gRNA microinjection into zygotes derived from grey wolves.
- High-fidelity Cas9 variants (HiFi-Cas9) to reduce unintended genomic alterations.
- Homology-directed repair (HDR) templates to introduce ancient dire wolf alleles.
- Following successful editing, whole-genome sequencing of the edited embryos confirmed the incorporation of the desired alleles and verified the absence of off-target effects.

Cloning and Surrogacy

The edited embryos were cloned via **somatic cell nuclear transfer (SCNT)** and implanted into domestic dog surrogates, selected for their reproductive compatibility and gestational tolerance. Veterinary monitoring protocols ensured embryonic viability and minimized the risk of gestational failure.

The result: three live wolf pups—**Romulus, Remus, and Khaleesi**—exhibiting enlarged skulls, robust bone structures, and pale coat coloration reminiscent of dire wolf phenotypes. Genomic analysis confirmed that approximately 0.5% of their genome was engineered to reflect dire wolf characteristics, while 99.5% remained grey wolf DNA.

Beth Shapiro, Colossal's chief scientist, emphasized the scientific nuance: "***What we have achieved is a phenotypic proxy, not a pure genetic resurrection. These are engineered wolves, not true dire wolves.***"

Veterinary and Genetic Implications

From a veterinary perspective, this project raises critical considerations regarding genetic stability, immunocompatibility, and developmental health in edited organisms. The introduction of ancient immune system genes may confer both beneficial resistance and unpredictable vulnerabilities in modern pathogenic landscapes.

Key veterinary concerns included:

- Cross-species gestational challenges
- Potential immune mismatches post-birth
- Behavioral deviations due to incomplete neural development modeling

Long-term monitoring will assess the health, fertility, and ecological adaptability of these engineered canids, providing valuable data on the viability of de-extinct proxies in controlled and semi-natural environments.



Expanding the Genetic Ark: Other De-Extinction Projects

- Colossal Biosciences is actively pursuing additional de-extinction projects with sophisticated CRISPR strategies:
- Woolly Mammoth (Mammuthus primigenius): Insertion of cold-adaptive alleles into Asian elephant genomes targeting TRPV3 (cold sensation) and other thermoregulatory genes.
- Passenger Pigeon (Ectopistes migratorius): Editing band-tailed pigeon genomes to restore lost social and flight behaviors using reconstructed neural gene networks.
- Tasmanian Tiger (Thylacinus cynocephalus): Marsupial-specific genome editing in dunnart surrogates using tailored CRISPR-Cas9 approaches adapted for metatherian embryology.
- Pyrenean Ibex (Capra pyrenaica pyrenaica): Optimizing cloning fidelity and embryonic implantation rates to improve survival beyond initial post-birth stages.
- Moa (Dinornithiformes): Colossal Biosciences has announced plans to resurrect the moa, a giant flightless bird from New Zealand that stood up to 3.6 meters tall before going extinct nearly 600 years ago.

Future prospects include engineering amphibians with chytrid-resistant skin peptides, coral species with enhanced thermal tolerance, and the potential to synthetically bolster genetic diversity in critically endangered populations.

The Dinosaur Dilemma: Cinematic Dreams vs. Molecular Realities

Can we bring back dinosaurs? The immutable laws of molecular biology deliver a definitive answer: no. DNA degradation kinetics indicate a half-life of approximately 521 years under permafrost conditions. After an estimated 6.8 million years, DNA strands fragment beyond recognition. Dinosaurs perished over 65 million years ago.

Despite the seductive imagery of extracting DNA from amber-preserved mosquitoes popularized by Jurassic Park, this scenario is scientifically untenable. Protein degradation, DNA hydrolysis, and oxidative cross-linking render the recovery of viable genetic material impossible.

Even if fragmentary DNA were to miraculously persist, reconstructing a viable genome without an extant close relative is akin to reconstructing an encyclopedia from random shreds of paper. Birds, while dinosaur descendants, have diverged too significantly to serve as functional genomic templates.
Perhaps most importantly, *the Jurassic Park and Jurassic World franchises have provided eight clear reasons not to bring dinosaurs back.* Each cinematic installment, from electrified fences to genetically enhanced superpredators, serves as a cautionary tale of ecological and ethical hubris.
And while it might be tempting to imagine CRISPR resurrecting dire wolves alongside the Stark children in a real-world Game of Thrones, perhaps we should remember that in the show, even the dire wolves didn't survive to the finale.

Conclusion: CRISPR's Double-Edged Legacy—Revival or Reckoning?

CRISPR technology has thrust humanity into a new evolutionary role: not just observers of extinction, but active architects of revival. From dire wolves to mammoths and beyond, engineered proxies offer the promise of restoring lost ecological functions, enhancing biodiversity, and repairing the damage wrought by human activity. These genetic marvels could once again roam habitats, seed forests, and rebalance fragile ecosystems.

Yet, this power carries profound risks. Introducing reconstructed genomes—often incomplete and hybridized—into modern environments may bring unforeseen health vulnerabilities, ecological disruptions, or ethical quandaries. Ancient immune systems might falter against today's pathogens; behavioral and physiological traits may not suit current climates or social dynamics.
Colossal Biosciences and others wield CRISPR with great ambition and caution, aiming to blend science and stewardship. The question remains: will these resurrected marvels become keystones of conservation or genetic ghosts that haunt fragile ecosystems?

After all, the Game of Thrones dire wolves were epic—but even they couldn't escape being written out. So, as we script new chapters in nature's story, are we prepared to live with the consequences of bringing back creatures that evolution once said goodbye to?
Or are we just playing gods with a very unpredictable genome?





WOOLLY MOUSE
A PATHWAY TO MAMMOTH REVIVAL



Pouya Noraein
DVM student - University of Tabriz

Parsa Rastin
DVM student - University of Tabriz



Resurrection biology, also known as de-extinction, is a field of biotechnology that focuses on bringing extinct species back to life or creating close genetic approximations of them. The primary goals of this science are to restore lost biodiversity, better understand the biology and evolution of extinct organisms, and, in some cases, to reverse human-caused damage to ecosystems.

The prospect of reviving the woolly mammoth has moved from speculative fiction to an active, well-funded research agenda. Advocates argue that a mammoth-like elephant could restore lost Arctic grasslands, slow permafrost thaw and symbolise new tools for biodiversity conservation. The vision is closely linked to projects such as Pleistocene Park in Siberia, which proposes re-establishing Ice-Age grazing ecosystems to curb carbon loss and improve landscape resilience.

Genomic Foundations

Over the past three years researchers have assembled high-quality chromosome-scale reference genomes for Asian and African elephants and produced the first de novo–assembled mammoth genome. **More than 60 ancient mammoth genomes** have now been aligned to identify cold-adaptation variants with unprecedented accuracy.

Engineering the Genome

Colossal Biosciences and academic partners employ multiplex **CRISPR/Cas9** editing, supplemented by integrases, recombinases and base editors, to transplant scores of mammoth-specific alleles—governing sub-cutaneous fat, dense under-fur, and reduced ear size—into elephant cell lines. The company reports successful editing at more than twenty high-impact loci linked to Arctic adaptation.

Proof-of-Concept Trait Transfer

To validate those edits, scientists recently produced “woolly mice,” inserting seven mammoth hair-related genes into laboratory mice and generating pups with thick, insulating coats and altered fat metabolism. Although far removed from an elephant, the experiment demonstrated parallel editing of multiple loci and functional expression of ancient alleles in a modern genome.

The Genetic Process of Woolly Mammoth Resurrection

The genetic resurrection of the woolly mammoth (Mammuthus primigenius) involves a complex, multi-phase approach integrating paleogenomics, gene-editing technologies, stem cell biology, and developmental cloning. The primary objective is not to create a perfect replica of the extinct mammoth, but rather a genetically engineered Asian elephant (Elephas maximus) that expresses key mammoth traits and can thrive in cold Arctic environments. This process can be subdivided into the following stages:

1. Genome Recovery and Comparative Genomics

The first step involves sequencing and assembling the genome of the extinct woolly mammoth. Ancient DNA (aDNA) is extracted from frozen mammoth specimens recovered from permafrost. Despite degradation and fragmentation over millennia, advances in next-generation sequencing (NGS) allow researchers to reconstruct large portions of the mammoth genome.

Once sequenced, the mammoth genome is aligned with the genome of its closest living relative, the Asian elephant. Comparative genomics then identifies critical genes that differ between the two species—especially those linked to cold adaptation. These include genes responsible for:

Thermoregulation (e.g., TRPV3: temperature-sensing ion channels)
Hair growth and density (e.g., genes involved in keratin and follicle development)
Fat metabolism (e.g., adipose tissue genes promoting fat storage)
Hemoglobin function at low temperatures
Small ear size and dome-shaped skull morphology
These functionally significant genetic variants form the core targets for the editing phase.

2. CRISPR-Cas9 Mediated Gene Editing

The selected mammoth-specific alleles are introduced into cultured Asian elephant fibroblast cells using CRISPR-Cas9 gene editing. This tool allows for precise, site-specific insertion, deletion, or replacement of DNA sequences.



For each targeted mammoth gene:
A guide RNA (gRNA) is designed to direct the Cas9 nuclease to the specific location in the elephant genome.
Cas9 introduces double-strand breaks at that locus.
Using homology-directed repair (HDR), mammoth-specific sequences are inserted in place of the original elephant sequences.
Editing is typically performed at multiple loci simultaneously (multiplex editing), often involving more than 20–50 genes per round of modification.
To minimize off-target effects and genomic instability, researchers employ high-fidelity Cas9 variants and perform whole-genome sequencing of edited cells.

3. Generation of Pluripotent Stem Cells (iPSCs)
Once the genome-edited elephant cells are verified, they are reprogrammed into induced pluripotent stem cells (iPSCs) using transcription factors such as Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc. These iPSCs are capable of differentiating into any cell type, including germ cells or embryonic lineages.
This pluripotency allows scientists to:
Generate germ cells in vitro (sperm or oocytes)
Create early embryos via in vitro fertilization
Potentially establish embryonic stem cell lines for developmental studies
Asian elephant iPSCs have historically been difficult to derive, but recent breakthroughs have enabled their stable propagation under specific culture conditions.

4. Embryo Development and Cloning Techniques
Once mammoth-like embryos are created, they can be introduced into a surrogate womb via one of two methods:
Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT): The nucleus from a genetically modified iPSC is inserted into an enucleated elephant oocyte. The oocyte is then stimulated to begin dividing, forming a viable embryo.
Synthetic or Artificial Wombs: Due to ethical and logistical challenges of using live elephant surrogates, researchers are also working on ex vivo gestation systems—bioengineered artificial wombs lined with uterine tissue to support mammalian fetal development.
The embryo must develop over a full 22-month gestation period, typical of elephants, to produce a viable calf.

5. Functional Validation of Mammoth Traits
Parallel to embryo creation, the functionality of edited genes is tested in model organisms (e.g., laboratory mice or organoids). For instance, several mammoth genes controlling hair growth were inserted into mice, resulting in offspring with thicker coats and altered metabolic profiles. This step ensures that the introduced alleles behave as predicted before they are used in embryo construction.



From Cells to Calves
Editing cells is only half the challenge; they must develop into viable embryos. Teams have now derived authentic induced pluripotent stem cells (iPSCs) from Asian elephants—long considered technically intractable—and are using them to model early development, create gametes in vitro, and refine somatic-cell nuclear-transfer (SCNT) protocols. Work is proceeding on two parallel gestational routes: implantation into living elephant surrogates and the construction of bioengineered, utero-tissue-lined artificial wombs designed to carry the 22-month pregnancy ex-utero.

Ecological and Climatic Purpose
If released into high-latitude preserves, mammoth-like herds could compact winter snow, expose insulating vegetation, and maintain steppe grasslands that reflect sunlight and lock carbon in frozen soils—mechanisms thought to have stabilised Ice-Age climates. Proponents therefore frame de-extinction as a climate-mitigation and ecosystem-engineering strategy rather than an exercise in nostalgia.

Technical Obstacles
Significant hurdles remain. Ancient DNA, though remarkably informative, is still fragmented; restoring thousands of short reads into full chromosomes risks errors or undiscovered regulatory elements. Editing dozens of large genes in elephant cells pushes current limits of multiplex precision and off-target control. Even with a perfect genome, sustaining a 90-kilogram embryo inside a surrogate—or an artificial womb—requires solving immunological, vascular and biomechanical challenges that no other species has yet overcome.

Ethical and Ecological Concerns
Critics question whether scarce conservation funds should be diverted from living elephants, whether a single cold-adapted elephant can learn to forage in permafrost, and whether introducing a proxy species might disrupt fragile tundra communities. Animal-welfare advocates highlight the risk of miscarriages, dystocia and post-natal abandonment in surrogates unaccustomed to sub-Arctic life. Some biologists doubt that any edited elephant, however shaggy, truly constitutes a resurrected mammoth.

Conclusion
The genetic resurrection of the woolly mammoth is an ambitious interdisciplinary effort at the intersection of synthetic biology, evolutionary genomics, and reproductive engineering. While substantial technical and ethical challenges remain—including embryo viability, surrogate risks, and ecological consequences—the genetic process itself is advancing rapidly. The refinement of genome editing, stem cell derivation, and artificial womb technology will not only determine the fate of this project but may also reshape future approaches to conservation and evolutionary research.





VET PATHOBIOLOGY

CONTACT US



راه های ارتباطی با ما

@Vetpathobiology_Admin

vetpathobiology .magazine@gmail .com

برای دسترسی به منابع اسکن کن!

وت پاتوبیولوژی