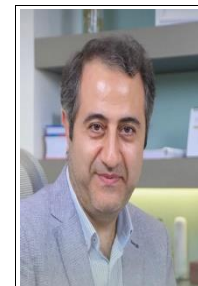


نام و نام خانوادگی: دکتر حسین قنبری آلانق	مقطع / رشته: دکترای تخصصی نانو فناوری پزشکی
شماره تماس: ۰۹۱۲۵۵۱۲۲۳۷	ایمیل: hghanbari@tums.ac.ir



عنوان طرح پژوهشی: بررسی اثربخشی اگزوزوم ها/ EV های مشتق از سلول های NK خون بند ناف بروی مدل سه بعدی ارگانوئید/ اسمبلوئید آدنو کارسینوم مجرای پانکراس
محل اجرای طرح پژوهشی: دانشکده فناوری های نوین پزشکی
رشته فارغ التحصیلی مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری : حوزه نانو پزشکی یا سلولی-کاربردی
مهارت های مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری: توانایی کار با سلول های بنیادی و جداسازی اگزوزوم تجربه کشت سه بعدی سلول و یا ارگان روی تراشه ها

خلاصه ضرورت اجرای طرح پژوهشی:

سرطان پانکراس یکی از سرطان های شایع کشنده در دنیا است. و انتظار می رود که تا سال ۲۰۳۰ به دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در کشورهای غربی تبدیل شود. همچنین در سال های اخیر شیوع سرطان پانکراس و مرگ و میر بالای ناشی از آن در ایران نیز رو به افزایش است. سرطان آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC) شایع ترین و کشنده ترین نوع سرطان پانکراس است که نشان دهنده بیش از ۹۰ درصد بدخیمی های پانکراس است. بطوریکه بقای کلی ۵ ساله آن زیر ۱۰ درصد است (۱، ۲). علاوه بر این، از نظر متخصصین کبد و گوارش، سرطان پانکراس بعنوان یک بیماری خاموش و بدون علائم بارز شناخته می شود و غالباً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود لذا در این وضعیت، توده سرطانی با جراحی قابل برداشت نیست و ممکن است به نواحی دیگر بدن انتشار یافته است. همچنین درمان های رایج سنتی مانند شیمی درمانی و پرتودرمانی به طور قابل توجهی بقا را در مبتلایان بهبود نمی بخشند. بطوریکه عمدتاً ناشی از ویژگی های خاص ریز محیط تومور (TEM) در PDAC است که منجر به عدم نفوذ سلول های ایمنی به بافت تومور می شوند.

از این رو، نیاز فوری به مدل های مناسب تومور وجود دارد که بتواند ویژگی های کلیدی بافت انسان را از نظر فیزیولوژیک تکرار کند. اخیراً، مدل های سه بعدی تحت عنوان اورگانوئید/ اسمبلوئید، نسخه های کوچک شده سه بعدی خودسازمان یافته هستند که معمولاً از سلول های دارای پتانسیل بنیادی و سلول های مشتق از بافت سالم یا بیمار ایجاد می شوند و پیچیدگی کلیدی عملکردی، ساختاری و بیولوژیکی یک اندام را تقلید می کنند. و می تواند بر کمبودهای مدل های کلاسیک کشت دوبعدی سلول و مدل های حیوانی غلبه کند.

ارگانوئیدها/اسمبلوئیدهای مشتق از بیمار (PDO) را می‌توان برای پیش بینی پاسخ‌های خاص بیمار به داروها، درمان شخصی (پزشکی فردی) و کشف نشانگرهای زیستی استفاده کرد. علاوه بر این، حفظ انجماد ارگانوئیدها، ایجاد بانک زیستی را ممکن می‌سازد.

یکی از رویکردهایی که امروزه برای مهار رشد تومورها مورد توجه قرار گرفته است سلول درمانی مبتنی بر سلول‌های NK می‌باشد. سلول‌های کشته طبیعی (NK) سلول‌های لنفوئیدی ذاتی سیتوتوکسیک هستند که پتانسیل قابل توجهی در برابر تومورها و پاتوژن‌ها ارائه می‌دهند. برخلاف سلول‌های T، سلول‌های NK از منابع آلوژنیک، از جمله خون محیطی و خون بند ناف (UCB)، می‌توانند بدون نگرانی مورد استفاده قرار گیرند. بطوریکه آزمایشات بالینی، ایمنی سلول‌های NK آلوژنیک را بدون بروز بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) تأیید کرده‌اند و آن‌ها را به عنوان کاندید امیدوارکننده برای محصولات سلول درمانی آماده معرفی می‌کنند.

نکته قابل توجه این است که اگزوزوم/ویزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های NK (NK-EVs) حاوی پروتئین‌های سایتوتوکسیک (مانند پرفورین، گرانزیم B، FasL و TRAIL) هستند که از سلول‌های NK منشأ می‌گیرند و از طریق فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی، فعالیت ضد توموری را علیه سرطان‌های مختلف القا می‌کنند. مشخص شده است که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های NK، از طریق تنظیم فعالیت سایتوتوکسیک، پتانسیل ایمونوتراپی بالایی در کشتن سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند.

همچنین در مدل‌سازی سه بعدی سرطان، انتخاب داربست مناسب نقش موثری در موفقیت ایجاد مدل دارد. در حالیکه ماتریژل بطور معمول در کشت ارگانوئیدی استفاده می‌شود دارای معایبی از جمله یک ترکیب شیمیایی ناشناخته، متغیر با منشا جانوری که می‌تواند بر رفتار سلول‌های انسانی در کشت‌های طولانی مدت اثرات نامشخص بگذارد و یک داربست غیر ایده‌آل محسوب می‌شود. بنابراین استفاده از داربست‌های مناسب و مهندسی شده، امکان مطالعه دقیق تر برهمکنش‌های تومور-ریز محیط و پیش بینی بهتر پاسخ به درمان را فراهم می‌کند.

هدف از انجام این مطالعه، ایجاد و بهینه‌سازی ارگانوئید/اسمبلوئید سه بعدی حاصل از بیوپسی بیماران PDAC به همراه هم‌کشتی با فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAFs) و سلول‌های اندوتلیال عروق، بروی داربست هیدروژلی در جهت ارزیابی اثربخشی اگزوزوم-ها/ EVهای مشتق از سلول‌های NK خون بند ناف می‌باشد. بطوریکه سیستم‌های کشت ارگانوئیدهای سه‌بعدی از نمونه‌های بیمار، با توجه به ناپایداری ژنومی بالا و فنوتیپ‌های تغییر یافته کشت‌های دوبعدی، ویژگی‌های تومور اصلی بیمار در جهت شناسایی و کاربرد درمان‌های موثر را بهتر نشان می‌دهند. بنابراین بهترین مدل ارگانوئید/اسمبلوئید، مدلی است که مستقیماً از خود بیمار گرفته شده است.