

خاموش‌سازی ژن HD: داستانی طولانی

آیا خاموش کردن ژن HD همان اندازه که به نظر میرسد هیجان‌انگیز است، در آینده چه چیزی ممکن است رخ دهد؟

ویراستاری شده توسط [Dr Jeff Carroll](#)

17 ژوئن
توسط [2023 Professor Ed Wild](#)



ترجمه شده توسط [Rezvan Hakimi](#) در ابتدا در تاریخ 22 مارس 2011 منتشر شده است

خاموش کردن ژن به معنای استفاده از مولکول‌های طراحی‌شده ویژه برای «خاموش کردن» پیامی است که سلول‌ها را وادار میکند که پروتئین مضر هانتینگتین را تولید کنند. پرایمر خاموش کننده ژن HDBuzz تکنیک‌ها، نتایجی که تاکنون به دست آمده و چالش‌های پیش رو را توضیح می‌دهد. ما درخواست‌های زیادی از خوانندگان داشته‌ایم تا مقاله‌ای درباره «خاموشی ژن» بنویسیم - که به عنوان «خاموش کردن huntingtin» نیز شناخته می‌شود. این موضوع یک حوزه تحقیقاتی است که هیجان زیادی ایجاد می‌کند. توجه بسیاری از مردم با بیانیه مطبوعاتی مشترک اخیر لوندبک و دانشگاه ماساچوست، که یک همکاری تحقیقاتی را با هدف توسعه درمان‌های «تداخل RNA (RNAi)» برای HD اعلام کرد، به این موضوع جلب شد. با این تفاسیر، خاموشی ژن چیست؟ چگونه کار می‌کند، و چگونه ممکن است برای بیماران HD مفید باشد؟

ژن‌ها، پیام‌ها و پروتئین‌ها

پروتئین‌ها مولکول‌هایی هستند که مانند ماشین‌های کوچک عمل می‌کنند و بیشتر کارهای مفید را در داخل سلول‌ها انجام می‌دهند - مواردی مانند انجام واکنش‌های شیمیایی، برقراری پیام‌ها، دادن ساختار به سلول‌ها و غیره. هر پروتئین مختلف با استفاده از مجموعه‌ای از ساختارها به نام ژن ساخته می‌شود. ژن‌ها از DNA ساخته شده‌اند و در مرکز کنترل سلول یعنی هسته زندگی می‌کنند. اگرچه از ژن‌ها برای ساخت مستقیم پروتئین‌ها استفاده نمی‌شود. در این بین، سلول از توالی ژنی DNA به عنوان الگویی برای ساخت «مولکول پیام‌برنده» به نام «RNA پیام‌رسان» یا mRNA استفاده می‌کند. سپس از مولکول پیام mRNA برای گفتن اینکه چه بلوک‌های ساختمانی برای ساخت پروتئین به هم بچسبند، استفاده می‌شود. برای جمع‌بندی، از DNA به عنوان الگویی برای ساخت mRNA استفاده می‌شود و سپس از مولکول پیام‌رسان برای ساخت مولکول‌های پروتئین استفاده می‌شود. بیماری هانتینگتون توسط یک ژن غیر طبیعی ایجاد می‌شود - ژنی که به سلول‌ها می‌گوید پروتئینی به نام **huntingtin** را تولید کنند. هر سلول دارای دو نسخه از هر ژن است. اکثر افراد مبتلا به HD، یا آنهایی که بعداً به آن مبتلا خواهند شد، دارای یک ژن «طبیعی» و ژنی با تکرارهای بیش از حد توالی سه حرفی «CAG» در ابتدا هستند. این «اشتباه املائی» ساده منجر به یک پروتئین «جهش‌یافته» می‌شود که رفتاری متفاوت از پروتئین معمولی دارد و به سلول‌ها آسیب می‌رساند و علائم HD را ایجاد می‌کند. ممکن است اصطلاح «نوع وحشی» را شنیده باشید - این همان چیزی است که دانشمندان آن را ژن و پروتئین غیر جهش‌یافته یا «طبیعی» می‌نامند.

خاموش کردن ژن هانتینگتین

از آنجایی که ژن غیر طبیعی عامل همه مشکلات در HD است، چرا فقط از شر آن خلاص نشده و یک ژن سالم جایگزین آن نکنیم؟ متأسفانه این کار بعید است، زیرا سلول‌ها راه‌های بسیار مطمئنی برای محافظت از DNA برای جلوگیری از آسیب یا تغییرات دارند. از سوی دیگر، مولکول mRNA در سلول شناور است و تا زمانی که وجود دارد، برای ساخت مولکول‌های پروتئین بیشتری استفاده می‌شود. اگر می‌توانستیم به نوعی به سلول بگوییم که این پیام را نادیده بگیرد، پروتئین مضر ساخته نمی‌شد. این همان تفکری است که در پشت **“خاموش کردن ژن *” وجود دارد. ایده این است که دانشمندان می‌توانند دارویی بسازند که در واقع یک مولکول پیام طراحی شده خاص است، که به پیام هانتینگتین می‌چسبد و به سلول می‌گوید که از شر آن خلاص شود. تحقق یافتن خاموش کردن ژن به نظر می‌رسد که خیلی بعید باشد، اما اینطور نیست. در سال 1998، دو محقق که برنده جایزه نوبل پزشکی شدند، چگونگی خاموش کردن ژن‌های فردی را بررسی کردند. آنها روش خود را *تداخل RNA (RNAi) نامیدند.**

خاموش کردن ژن اکنون یک تکنیک استاندارد است که توسط دانشمندان برای مطالعه نحوه عملکرد ارگانسیم‌ها، چگونگی ایجاد آسیب در بیماری‌ها و به عنوان روشی برای توسعه درمان استفاده می‌شود. یک داروی خاموش‌کننده ژن (Vitravene)، که برای درمان عفونت ویروسی چشم استفاده می‌شود) برای استفاده انسانی مجوز دارد و بیش از ده‌ها آزمایش در بسیاری از بیماری‌های مختلف در حال انجام است و موارد بیشتری در راه است. اگر به همین سادگی بود، ما قرص‌های خاموش‌کننده ژن برای بیماری‌های هانتینگتون را از قبل می‌داشتیم، پس چه مشکلی وجود دارد؟ خوب، مانند هر تکنیک جدید، چالش‌ها، شکست‌ها و موانع غیرمنتظره‌ای در این راه وجود دارد.

چالش اول: ورود به مغز

یکی از مشکلات اصلی رساندن مولکول‌های خاموش‌کننده به جایی است که مورد نیاز است. در HD، مرگ سلول‌های مغزی به نام نورون‌ها مسئله اصلی است، بنابراین ما باید مولکول را به آن سلول‌ها برسانیم. اولین مانع ورود دارو به مغز است. مغز دارای یک سپر دفاعی طبیعی است تا از ورود مواد مضر از خون به آن جلوگیری کند. این مکانیسم به طور کلی برای ما خوب است، زیرا از مغز محافظت می‌کند، اما باعث ایجاد چالش برای محققان دارویی HD می‌شود، زیرا ورود داروها به مغز را بسیار سخت‌تر از مثلاً کبده یا کلیه‌ها می‌کند. بنابراین بعید است که یک قرص یا تزریق ساده برای مبارزه با HD با خاموش کردن ژن مناسب باشد. یکی از راه‌های حل این مشکل استفاده از پمپ‌ها و لوله‌های کوچک برای تزریق داروی خاموش‌کننده به طور مستقیم به مغز یا مایعی است که آن را احاطه کرده است - مایع مغزی نخاعی یا CSF. این بسیار دلهره‌آور به نظر می‌رسد، و شکی نیست که کاشت پمپ‌ها یا لوله‌ها در سیستم عصبی کار بزرگی است، اما در واقع سیستم‌های مشابه در حال حاضر برای ارائه دارو در سایر بیماری‌ها مانند مولتیپل اسکلروزیس (MS) و سرطان مغز استفاده می‌شود درحالی‌که سابقه بسیار خوبی هم در عدم ایجاد مشکل دارند.

چالش دوم: توزیع

هنگامی که دارو در سیستم عصبی قرار می‌گیرد، مشکل توزیع هنوز حل نشده است. مغز یک توپ متراکم از بافت است که مولکول‌های خاموش‌کننده به سختی می‌توانند در آن پخش شوند. علاوه بر این، درمان باید به داخل سلول‌ها وارد شود تا کار کند - شناور کردن آن بین سلول‌ها کافی نیست. دانشمندان از روش‌های مختلفی برای رفع این مشکل استفاده می‌کنند. برندگان جایزه نوبل از مولکول‌های تداخل RNA (RNAi) برای خاموش کردن ژن‌ها استفاده کردند. آنها بسیار شبیه به مولکول‌هایی هستند که به طور طبیعی توسط سلول‌ها تولید می‌شوند. نقطه ضعف این مولکول‌ها این است که آنها تمایلی به انتشار طبیعی از طریق مغز ندارند و در ورود به سلول‌ها خیلی خوب نیستند. بنابراین، محققان RNAi تمایل دارند از لوله‌های بسیار ظریفی استفاده کنند که در داخل فضای مغز قرار می‌گیرند و مناطق آسیب‌دیده را هدف قرار می‌دهند و به پمپ‌هایی متصل هستند که از فشار برای انتشار بیشتر دارو استفاده می‌کنند. گزینه دیگر این است که اجازه دهید

مولکول‌های RNAi در داخل ویروس‌های غیرفعال شده، که متخصص انتشار در اطراف مغز و تزریق مواد به سلول‌ها هستند، حرکت کنند. روش دیگر این است که مولکول‌های مختلفی را امتحان کنید که ممکن است در گسترش و ورود به سلول‌ها بهتر باشد. **الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس (ASOs)** شبیه مولکول‌های RNAi هستند اما کمی ساده‌تر هستند و به طور طبیعی توسط سلول‌ها تولید نمی‌شوند. اصل یکسان است - آنها به مولکول mRNA می‌چسبند و از استفاده سلول از آنها برای ساخت پروتئین جلوگیری می‌کنند. به نظر می‌رسد ASO ها در پخش شدن در سراسر مغز بسیار بهتر هستند و می‌توانند به راحتی وارد سلول‌ها شوند. همچنین به نظر می‌رسد که آنها بسیار بیشتر دوام می‌آورند - که بسته به اینکه چقدر کارشان را خوب انجام می‌دهند، می‌تواند خوب یا بد باشد. کدام تکنیک خاموش کردن ژن بهتر است؟ ما در حال حاضر پاسخ را نمی‌دانیم، بنابراین RNAi و ASO به طور همزمان در حال کار هستند تا ببینیم کدام یک بهتر است.

چالش سوم: خاموش کردن ژن

آزمون کلیدی درمان خاموش کردن ژن این است که آیا می‌تواند ژن را با موفقیت خاموش کند یا خیر. تاکنون، تحقیقات در مدل‌های حیوانی HD قویاً نشان داده است که می‌توان با درمان‌های RNAi و ASO به این امر دست یافت. در سال 2005، تیمی از محققان به رهبری Bev Davidson در آیووا، مولکول‌های RNAi را به مغز موش‌های HD تزریق کردند و به کاهش 85 درصدی پیام‌هانتینگتین دست یافتند. عملکرد حرکتی و ناهنجاری‌های سلولی موش‌ها نیز بهبود یافت. از آن زمان، چندین گروه مختلف از محققان موفقیت در کاهش تولید هانتینگتین با استفاده از مولکول‌های مختلف، از جمله داروهای RNAi و ASO گزارش کرده‌اند. جدیدترین کار نشان می‌دهد که فواید دمنوش‌های کوتاه مدت برای دوره‌های بسیار طولانی باقی می‌ماند.

چالش چهارم: انتخاب هدف مناسب

محققان مواد مخدر دوست دارند مشکلات را از قبل تشخیص دهند تا اینکه منتظر بمانند، و یکی از مشکلات احتمالی خاموش کردن ژن، اثرات آن بر روی کپی طبیعی یا نوع وحشی ژن هانتینگتین است. ما می‌دانیم که نداشتن هیچ هانتینگتین خطرناک است. موش‌های بدون هیچ یک از این ژن‌ها قبل از تولد می‌میرند. بنابراین سوال کلیدی این است که آیا کاهش هانتینگتین جهش یافته که برای درمان این بیماری لازم است باعث کاهش در هانتینگتین نوع وحشی می‌شود که خطرناک است؟ در حال حاضر ما نمی‌دانیم. برخی از محققان احساس می‌کنند که تنها کاهش اندک در هانتینگتین جهش یافته برای دادن فرصت به سلول‌ها برای بهبودی کافی است، بنابراین ما نباید نگران اثرات مضر کاهش اندکی پروتئین نوع وحشی باشیم. برخی دیگر بر این باورند که ما نیاز به توسعه درمانی داریم که فقط پروتئین جهش یافته را خاموش کند. به آن **خاموشی خاص آلل** می‌گویند - آلل چیزی است که ما هر یک از دو نسخه یک ژن را می‌نامیم. خاموش کردن آلل خاص بسیار معقول به نظر می‌رسد - اگر بتوانیم ژن جهش یافته را هدف قرار دهیم، چرا این کار را نکنیم؟ نکته منفی این است که برای هدف قرار دادن تنها یک کپی از یک ژن، باید در DNA هر بیمار برای تفاوت‌های خوانش فردی بین دو آلل جستجو کنید. خوشبختانه، چنین تفاوت‌هایی رایج هستند، اما ما هنوز احتمالاً به چندین داروی مختلف نیاز داریم تا بتوانیم درمان هدفمندی را برای بیماران بیشتری ارائه دهیم. برخی از بیماران هیچ تفاوت خوانش الی مناسبی ندارند که بتوان به این شکل آنها را هدف قرار داد. بحث در مورد اینکه آیا خاموش کردن آلل خاص ضروری است یا خیر ادامه دارد، اما خبر خوب این است که ما نیازی به انتظار بیشتر برای دستیابی به پاسخ نخواهیم داشت، زیرا هر دو تکنیک در حال حاضر توسط گروه‌های مختلف محققان آزمایش می‌شوند.

چالش پنجم: عوارض جانبی

-درمان‌های خاموش‌کننده ژن هنوز ممکن است عوارض جانبی داشته باشند، حتی اگر از مشکلات احتمالی با کاهش نوع وحشی الی هانتینگتین بتوان اجتناب کرد. یک مشکل به اصطلاح «اثرات خارج از هدف یا ناخواسته» است، که در آن مولکول دارو به مولکول‌های پیام‌رسان ژن‌هایی غیر از هانتینگتین می‌چسبد و با آنها تداخل

می‌کند. که می‌تواند تعدادی مشکل ایجاد کند. مسئله دیگر این است که سیستم ایمنی مغز ممکن است در نهایت با مولکول‌های «بیگانه» که به داخل آن پمپ می‌شوند مبارزه کند و این می‌تواند اوضاع را بدتر کند. اکنون باید این عوارض جانبی احتمالی را جدی بگیریم، در حالی که هنوز در مرحله آزمایش آنها بر روی حیوانات هستیم. حتی اثرات ناخواسته بسیار خفیف نیز می‌تواند خبر بدی باشد، به خصوص اگر خاموش کردن ژن در نهایت، سالها برای جلوگیری از علائم در افرادی که آزمایش مثبت داشته‌اند، استفاده شود. دانشمندان در تلاشند تا بهترین مولکول‌ها را با کمترین خطر عوارض جانبی جدی تولید کنند و فقط ایمن‌ترین آنها برای آزمایش‌های انسانی ارائه می‌شود.

کی، کی، کی؟ (چه وقت؟ چه وقت؟ و بالاخره چه وقت؟)

داشتن هیجان در مورد مکانیسم خاموش کردن ژن موجه است، زیرا بسیاری از محققان احساس می‌کنند این بهترین شانس ما برای تولید درمان‌های موفق HD است. واضح است که مسائل زیادی برای حل کردن وجود دارد، اما هر سال که می‌گذرد پیشرفت‌هایی در حال انجام است، و همه قبول دارند که تاکنون چیزی پیدا نشده است که نشان دهد این تکنیک در بیماران کار نمی‌کند. در حال حاضر آزمایشی برای خاموش کردن ژن ASO در بیماران مبتلا به ALS (بیماری نورون حرکتی) در حال انجام است. این واقعاً مهم است زیرا نه تنها دارو، بلکه سیستم تحویل پمپ و لوله را نیز آزمایش می‌کند تا دارو را به جایی که لازم است برساند. در همین حال، بسیاری از محققان در سراسر جهان در حال کشف این هستند که کدام مولکول‌ها برای آزمایش در بیماران HD بهتر است. نمی‌توانیم با اطمینان بگوییم چه زمانی درمان‌های خاموش‌کننده ژن برای بیماران در دسترس خواهد بود، اما HDBuzz ناامید خواهد شد اگر در آینده نزدیک شاهد آزمایش‌های خاموش کردن ژن HD انسانی نباشیم.

دکتر کارول، که مقاله را ویرایش کرده است، تحقیقات بیماری هانتینگتون را با استفاده از ASOs و خاموش کردن آلل خاص انجام داده است. مقاله بدون نظر او تنظیم شده است و تحقیقات و انتشارات او مستقیماً در مقاله وجود ندارد. ویرایش مقاله توسط او تعادل آن را در تکنیک‌های مختلف مورد بحث تغییر نداد. برای اطلاعات بیشتر در مورد خط مشی افشای ما، به سوالات متداول ما مراجعه کنید...

واژه نامه

بیماری نورون حرکتی یک بیماری عصبی پیشرونده که در آن نورون‌های موتور (حرکتی) می‌

میرند. همچنین به عنوان بیماری ALS یا بیماری لو‌گریگ شناخته می‌شود

مایع مغزی نخاعی مایع شفافی که توسط مغز تولید می‌شود و مغز و نخاع را احاطه کرده و از آنها محافظت می‌کند

خاموشی ژن رویکردی برای درمان HD که از مولکول‌های هدفمند استفاده می‌کند تا به سلول‌ها بگوید پروتئین مضر هانتینگتین را تولید نکنند

تداخل RNA نوعی روش درمانی توسط خاموش کردن ژن که در آن از مولکول‌های RNA طراحی شده ویژه برای خاموش کردن یک ژن استفاده می‌شود.

نوع وحشی برعکس "جهش یافته". برای مثال، هانتینگتین نوع وحشی، یک پروتئین «عادی» و «سالم» است.

درمانی درمان

نورون سلول‌های مغزی که اطلاعات را ذخیره و انتقال می‌دهند

هسته قسمتی از سلول که حاوی ژنها (DNA) است

© HDBuzz 2011-2024. اشتراک‌گذاری محتوای HDBuzz تحت Creative Commons Attribution-

ShareAlike 3.0 Unported License رایگان است.

HDBuzz منبع توصیه‌های پزشکی نیست. برای اطلاعات بیشتر hdbuzz.net را ویزیت کنید
در تاریخ 31 ژانویه 2024 ایجاد شده است — از <https://fa.hdbuzz.net/023> دانلود شده است